

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2015  
Том  
Vol. 28

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology


Причины смерти пожилых

Молекулярные и физиологические  
механизмы старения

Диагностика и лечение  
заболеваний у пожилых

Профилактика возрастной  
патологии

Превентивная гериатрия,  
vs антивозрастная медицина



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, N<sup>o</sup> 3

---

## Editorial Board:

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

## Editorial Advisory Board:

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

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

---

St. PETERSBURG • 2015

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 8, № 3

---

**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. № 3. 202 с., ил.

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

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

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

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

**Главный редактор** В. Н. Анисимов

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

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

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

Подписано в печать 10.11.2015 г. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Печ. л. 24,25.

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

© Успехи геронтологии, 2015  
© Геронтологическое общество, 2015

<p><i>Данилова И. А.</i> Проблемы качества российской статистики причин смерти в старческом возрасте</p>	409	<p><i>Danilova I. A.</i> The issue of quality of Russian cause-specific mortality statistics at old ages</p>
<p><i>Яковлева Т. П., Новохатская Э. А., Калинина М. А., Тихонова Г. И.</i> Сезон рождения и смертность (по материалам эпидемиологического исследования смертности работников)</p>	415	<p><i>Yakovleva T. P., Novokhatskaya E. A., Kalitina M. A., Tikhonova G. I.</i> The season of birth and mortality (Based on workers mortality epidemiological study materials)</p>
<p><i>Макрушин А. В.</i> О целесообразности и перспективах иммортализма</p>	419	<p><i>Makrushin A. V.</i> About expedience and perspectives of immortalism</p>
<p><i>Губин Д. Г., Вайнерт Д.</i> Динамика временной организации в процессе старения. 2. Системные механизмы и способы коррекции возрастного десинхроноза</p>	423	<p><i>Gubin D. G., Weinert D.</i> Temporal order deterioration and circadian disruption with age. 2. Systemic mechanisms and correction</p>
<p><i>Еськов В. М., Еськов В. В., Филатова О. Е., Хадарцев А. А., Синенко Д. В.</i> Нейрокомпьютерная идентификация параметров порядка в геронтологии</p>	435	<p><i>Eskov V. M., Eskov V. V., Filatova O. E., Khadartsev A. A., Sinenko D. V.</i> Neurocomputer identification of order parameters in gerontology</p>
<p><i>Спивак И. М., Михельсон В. М., Спивак Д. Л.</i> Длина теломер, активность теломеразы, стресс и старение</p>	441	<p><i>Spivak I. M., Mikhelson V. M., Spivak D. L.</i> Telomere length, telomerase activity, stress and aging</p>
<p><i>Овсепян Л. М., Акопджанян А. А., Бояджян А. С., Петрек М.</i> Исследование экспрессии генов транскрипционных факторов Т-клеток при старении</p>	449	<p><i>Hovsepyan L. M., Hakobjanyan A. A., Boyajyan A. S., Petrek M.</i> Study of gene expression of transcription factors T-cells during aging</p>
<p><i>Григорян И. Ю., Линькова Н. С., Полякова В. О., Пальцева Е. М., Козлов К. Л.</i> Сигнальные молекулы эндометрия: геронтологические и общепатологические аспекты</p>	453	<p><i>Grigorian I. Yu., Linkova N. S., Polyakova V. O., Paltseva E. M., Kozlov K. L.</i> Signal molecules of endometrium: gerontological and general pathological aspects</p>
<p><i>Корсакова Н. В.</i> Вид возрастной катаракты как доступный маркер социально значимых заболеваний</p>	462	<p><i>Korsakova N. V.</i> The type of age-related cataract as available marker of socially significant diseases</p>
<p><i>Соколова И. Б., Пузанов М. В., Мельникова Н. Н., Муровец В. О., Сергеев И. В., Дворецкий Д. П.</i> Возрастные изменения скорости кровотока и сатурации крови в коре головного мозга у крыс</p>	466	<p><i>Sokolova I. B., Puzanov M. V., Melnykova N. N., Mourovets V. O., Sergeev I. V., Dvoretzky D. P.</i> Age-related changes in blood microcirculation functional state of the brain cortex of rats</p>
<p><i>Арутюнян А. В., Керкешко Г. О., Милютин Ю. П., Корневский А. В., Козина Л. С., Залозная И. В.</i> Влияние гипергомоцистеинемии на моноаминергические системы гипоталамуса и гиппокампа у самок крыс при старении</p>	472	<p><i>Arutjunyan A. V., Kerkeshko G. O., Milyutina Yu. P., Korenevsky A. V., Kozina L. S., Zaloznyaya I. V.</i> The influence of hyperhomocysteinemia on monoaminoergic systems of hypothalamus and hippocampus of female rats at aging</p>
<p><i>Медведев И. Н.</i> Нейропсихологические изменения когнитивных функций при переходе из пожилого возраста в старческий</p>	479	<p><i>Medvedev I. N.</i> Neuropsychological changes in cognitive function during the transition of the elderly in old</p>
<p><i>Мякотных В. С., Кравцова Е. Ю., Мартынова Г. А., Соловьёв Р. В., Березина Д. А., Боровкова Т. А., Мякотных К. В.</i> Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста</p>	484	<p><i>Myakotnykh V. S., Kravtsova E. Y., Martynova G. A., Soloviev R. V., Berezina D. A., Borovkova T. A., Myakotnykh K. V.</i> Clinical and pathogenetic features of ischemic stroke among representatives of different gender and age</p>

<i>Кутлубаев М. А., Бикбулатова Л. Ф., Ахмадеева Л. Р.</i> Ранняя диагностика делирия у пожилых пациентов с острым церебральным инсультом	493	<i>Kutlubaev M.A., Bikbulatova L.F., Akhmadeeva L.R.</i> Early diagnosing of delirium in the elderly with acute stroke
<i>Светый Л. И., Лопухова В. А., Тарасенко И. В.</i> Оценка фармакотерапии периндоприлом, лозартаном калия и их комбинацией у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью	500	<i>Svetyy L.I., Lopukhova V.A., Tarasenko I.V.</i> Evaluation of pharmacotherapy with perindopril, losartan potassium and its combination in elderly patients with chronic heart failure
<i>Колосова Н. Г., Витовтов А. О., Стефанова Н. А.</i> Метформин снижает проявления саркопении у старых крыс OXYS	504	<i>Kolosova N.G., Vitovtov A.O., Stefanova N.A.</i> Metformin reduces the signs of sarcopenia in old OXYS rats
<i>Баширѳва А. С., Качан Е. Ю.</i> Применение индекса профессиональной работоспособности для оценки геропротекторного эффекта коротких пептидов	510	<i>Bashkireva A.S., Kachan E.Yu.</i> Assessment of work ability index in evaluation of small peptides geroprotective effect
<i>Гудков А. Б., Дѳмин А. В., Грибанов А. В.</i> Характеристика постурального контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений	513	<i>Gudkov A.B., Dyomin A.V., Gribanov A.V.</i> Postural control characteristics in elderly women with faller
<i>Горчакова О. В., Горчаков В. Н.</i> Повышение дренажной и иммунной функций лимфоузла как фактор эндэкологического благополучия в пожилом и старческом возрасте	521	<i>Gorchakova O.V., Gorchakov V.N.</i> Increase of drainage and immune functions of the lymph node as a factor of endoecological well-being in elderly and senile age
<i>Разумовская А. М., Разумовский М. И., Трофимова С. В.</i> Рациональные условия труда для лиц пожилого возраста при разной степени компенсации нарушенного кровообращения органа зрения	527	<i>Razumovskaya A.M., Razumovskiy M.I., Trofimova S.V.</i> Suitable working conditions for elderly people with different degrees of compensation of dysfunctional blood circulation of eyes
<i>Менджеричский А. М., Карантьиш Г. В., Рыжак Г. А., Прокофьев В. Н.</i> Влияние Кортексина и Пинеалона на поведение и нейрохимические процессы у 18-месячных крыс при гипоксии и гипотермии	532	<i>Mendzheritsky A.M., Karantysh G.V., Ryzhak G.A., Prokofiev V.N.</i> Pinealon and Cortexin influence on behavior and neurochemical processes in 18-month aged rats within hypoxia and hypothermia
<i>Микашинович З. И., Ишонина О. Г., Криволапова Э. Г.</i> Влияние возраста и степени компенсации углеводного обмена на метаболические изменения в крови у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа	540	<i>Mikashinovich Z.I., Ishonina O.G., Krivolapova E.G.</i> Influence of age and degree of compensation of carbohydrate metabolism on metabolic changes in blood of women patients with type 2 diabetes
<i>Коркушко О. В., Копчак О. О., Шатило В. Б., Бачинская Н. Ю.</i> Метаболический синдром и когнитивные нарушения у больных старшего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией	546	<i>Korkushko O.V., Kopchak O.O., Shatilo V.B., Bachinskaya N.U.</i> Metabolic syndrome and cognitive impairment in aging patients with dyscirculatory encephalopathy
<i>Трофимова С. В., Мамедова И. Д.</i> Пути улучшения качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста после факэмульсификации катаракты в послеоперационном периоде	555	<i>Trofimova S.V., Mamedova I.D.</i> Ways of life quality improvement among elderly and older patients after phacoemulsification of cataract in postoperative period
<i>Попова Е. К., Архипова Н. С.</i> Метаболические факторы риска у больных 60 лет и старше с артериальной гипертензией, проживающих в условиях Крайнего Севера	561	<i>Popova E.K., Arkhipova N.S.</i> Metabolic risk factors in patients 60 years and older with arterial hypertension, living in extreme conditions of the Far North
<i>Либих Д. А., Иорданишвили А. К., Рыжак Г. А.</i> Распространенность стомалгии и причины её возникновения у людей разного возраста	567	<i>Libih D.A., Iordanishvili A.K., Ryzhak G.A.</i> Prevalence of stomalgia and its causes in people of different age

<i>Гавалко Ю.В., Пешук Л.В., Синеок Л.Л., Романенко М.С., Гашук А.И.</i> Влияние геродиетического мясного паштета на метаболические показатели у пожилых людей: роль витамина B <sub>12</sub>	571	<i>Gavalko Yu. V., Peshuk L. V., Sineok L. L., Romanenko M. S., Hashuk A. I.</i> Influence of gerodietetic meat pate on metabolic parameters in the elderly: the role of vitamin B <sub>12</sub>
<i>Гончарова Н.Д., Иванова Л.Г., Оганян Т.Э., Венгерин А.А., Хавинсон В.Х.</i> Коррекция тетрапептидом Панкрагеном нарушенной толерантности к глюкозе у старых самок макак резусов	579	<i>Goncharova N. D., Ivanova L. G., Oganyan T. E., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh.</i> Correction of impaired glucose tolerance using tetrapeptide (Pancragen) in old female rhesus monkeys
<i>Амиргалиев Е.Р.</i> Качество жизни пожилых граждан в Республике Казахстан (на примере г. Астана)	586	<i>Amirgaliyev Y. R.</i> The quality of life of elderly citizens in Kazakhstan (by the example of Astana)
<i>Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Трофимова С.В., Бирюкова И.В.</i> Превентивная гериатрия, или Антивозрастная медицина	589	<i>Ilitski A. N., Prashchayeu K. I., Trofimova S. V., Birjukova I. V.</i> Preventive geriatrics vs anti-aging medicine

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

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

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

# СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

---

АД	—	артериальное давление	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	САД	—	систолическое артериальное давление
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОД	—	супероксиддисмутаза
АФК	—	активные формы кислорода	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
БАД	—	биологически активная добавка	С-РБ	—	С-реактивный белок
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДВС	—	диссеминированное 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. А. Данилова*

## ПРОБЛЕМЫ КАЧЕСТВА РОССИЙСКОЙ СТАТИСТИКИ ПРИЧИН СМЕРТИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, 101000 Москва, Мясницкая ул., 40, стр. 1;  
Институт демографических исследований Общества Макса Планка, Konrad Zuse Str. 1, 18057 Rostock, Germany;  
e-mail: danilova@demogr.mpg.de

В статье дан краткий анализ качества статистики причин летальности в старческом возрасте в России. Внимание уделено двум аспектам: различию подходов к выбору первоначальной причины смерти между регионами и сравнению российской практики кодирования с некоторыми европейскими странами. Результаты исследования свидетельствуют о том, что сегодня в России наблюдается ряд проблем с качеством кодирования причин смерти в старческом возрасте. На субнациональном уровне отсутствует единый подход к кодированию смертей, вызванных «Старостью», что ведет к искажению региональных структур смертности. Также для многих групп причин российские коэффициенты смертности в самых старших возрастных группах существенно ниже, чем коэффициенты европейских стран. Данная особенность обусловлена специфичностью российской практики кодирования причин смерти, вследствие которой смертность от некоторых причин в старческом возрасте является заниженной.

**Ключевые слова:** старость, смертность, продолжительность жизни, кодирование причин смерти, качество статистических данных

Старение населения — одна из главных демографических тенденций в современном мире, и Россия не является исключением. За последние полвека доля населения старше 60 лет выросла в России почти в 2 раза (с 9,7 % в 1963 г. до 19,2 % в 2013 г.). Особенно быстро растет доля населения в самом старшем возрасте: за этот же период доля населения в возрасте 80 лет и старше выросла более чем в 3 раза (с 0,98 до 3,06 %).

Одновременно с увеличением доли пожилых людей происходит и рост ожидаемой продолжительности жизни в пожилом возрасте [10]. Сегодня борьба за дальнейшее снижение смертности в развитых странах все больше смещается к самому старшему возрасту [11, 13]. Несмотря на то, что для России все еще остается актуальной проблема сверхвысокой смертности в трудоспособном возрасте [1], наибольший вклад в абсолютное число

смертей в России вносят старшие возрастные группы. В 2013 г. более 30 % всех смертей в России произошло с людьми в возрасте 80 лет и старше и еще 24,5 % пришлось на возраст 70–79 лет.

Увеличение доли людей преклонного возраста в населении, а также растущая продолжительность жизни в пожилом возрасте заставляют обратить самое пристальное внимание на качество жизни людей старших возрастных групп и требуют решения широкого круга вопросов, связанных, в том числе, и с медицинской поддержкой пожилых людей. В пожилом возрасте часто возникают особые потребности в тех или иных видах медицинской помощи. Данные о причинах смерти являются важным источником информации для анализа сложившейся эпидемиологической ситуации и оценки здоровья населения старшего возраста, а также для планирования соответствующих программ развития здравоохранения. Но чтобы отвечать этим задачам, данные должны быть корректны и соответствовать определенным критериям качества, таким как полнота регистрации случаев смерти, непротиворечивость (соответствие структуры причин смерти общему уровню смертности, устойчивость во времени), информативность (своевременная доступность данных, низкая доля неуточненных причин смерти, надежность данных на субнациональном уровне) [12].

В этой статье мы рассматриваем качество статистических данных о причинах смерти в старческом возрасте в России с позиции их информативности для задач системы здравоохранения. Были проанализированы два аспекта: однородность практик кодирования причин смерти на территории России (на основе региональных данных) и соответствие российской практики кодирования причин смерти практике других развитых стран.

## Материалы и методы

Коэффициенты смертности для регионов и для России в целом были рассчитаны на основе чисел умерших и оценок среднегодовой численности населения Федеральной службы государственной статистики. Коэффициенты смертности для других стран, с которыми проведено сравнение, были получены из базы данных «WHO Mortality Database» ВОЗ [15]. Анализ был проведен преимущественно для возрастной группы 80 лет и старше.

## Результаты и обсуждение

### *Различия региональных практик кодирования причин смерти в России*

Проведенный анализ показал, что регионы России используют разные подходы к диагностике и кодированию первоначальной причины смерти в старческом возрасте, и степень этих различий весьма значительна.

Особенно сильно отличаются регионы по доле смертей, которые кодируют как «Симптомы и другие неточно обозначенные состояния» (класс XVIII в МКБ-10). В возрасте старше 80 лет основная часть смертей в этом классе (96 %) приходится на рубрику «Старость» (код R54 в МКБ-10).

В 1989 г. был опубликован приказ Министерства здравоохранения СССР, согласно которому случаи смерти в возрасте 80 лет и старше предписывалось кодировать как вызванные «Старостью», за исключением случаев насильственной смерти, а также тех, когда прижизненные медицинские записи или отчет о патологоанатомическом вскрытии позволял установить точную причину смерти [4]. С момента опубликования данного приказа доля смертей в возрасте после 80 лет, кодируемых как вызванные «Старостью», начала стремительно расти. Если в 1989 г. в России лишь 0,7 % смертей пожилых людей в этом возрасте кодировали в рубрике «Старость», то в 1990 г. эта доля составила уже 4,3 %, а уже к 1996 г. каждая восьмая смерть после 80 лет стала попадать в данную рубрику.

Несмотря на то, что приказ Министерства здравоохранения распространялся на территорию всего СССР, введение его в действие очень поразному отразилось на статистике причин смерти на региональном уровне. Так, в первый год введения приказа (1990 г.) в 17 регионах, в том числе в городах федерального значения Москва и Санкт-Петербург ни одной смерти в данной рубрике закодировано не было. Еще в 15 регионах доля таких

смертей оставалась незначительной и не превысила 1 %. В других же регионах данный показатель вырос гораздо существеннее, а максимальное значение наблюдали в республике Калмыкия, где в 1990 г. 77,5 % всех смертей в возрасте 80 лет и старше пришлось на рубрику «Старость».

В дальнейшем региональные подходы к кодированию смертей, вызванных «Старостью», у пожилых людей без уточнения медицинской причины смерти существенно варьировали. В ряде регионов данную рубрику начали активно использовать для кодирования первоначальной причины смерти в старшем возрасте с 1999 г. — после введения в действие МКБ-10 (Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Например, в республике Марий Эл в 1998 г. ни для одного случая смерти «Старость» не была указана в качестве первоначальной причины, а в 1999 г. было выдано уже 1 018 таких сертификатов (при этом в 65 случаях умерший был младше 80 лет). В ряде других регионов переход на МКБ-10, напротив, привел к тому, что рубрику «Старость» стали использовать гораздо реже. В отдельных регионах изменение практики кодирования смертей, вызванных «Старостью», происходило в моменты времени, не связанные ни с приказом Министерства здравоохранения СССР в 1989 г., ни с переходом России на МКБ-10 в 1999 г. Так, в Курской области вплоть до 2002 г. «Старость» как причина смерти кодировалась лишь в единичных случаях, но с 2003 г. доля таких смертей начала расти, и в 2013 г. уже 48,3 % смертей после 80 лет в Курской области были закодированы как вызванные «Старостью».

В настоящее время крайне высокая дифференциация российских регионов в практиках кодирования сохраняется. В 2013 г. в России 14,6 % смертей пожилых людей старше 80 лет были отнесены к рубрике «Старость». При этом в 16 регионах эта доля составила менее 1 %, тогда как в Смоленской области старость была выбрана в качестве первоначальной причины смерти в 50 % случаев, в республике Башкортостан — в 53 %, в Тамбовской области — в 60 %, а в республике Мордовия — в 62 % случаев смерти после 80 лет. Коэффициент вариации для данного показателя, рассчитанный для 83 российских регионов, составил 108 %, что говорит о крайней неоднородности заданной совокупности.

Столь разные подходы к кодированию смертей в рубрике «Старость» отражаются и на региональных уровнях смертности от других групп причин смерти. Ранее в работах, посвященных

анализу причин смерти в России, была показана обратная взаимосвязь числа смертей, кодируемых как «Старость», и числа смертей, кодируемых как «Болезни системы кровообращения». Данный вывод был основан на анализе динамики смертности от «Старости» и от «Болезней системы кровообращения» в России в целом [5, 14]. Это подтверждается и при сравнении структур смертности по причинам смерти в старческом возрасте на субнациональном уровне. На основе данных 83 регионов России мы рассчитали коэффициенты корреляции между долями смертей, закодированных как вызванные «Старостью», и другими группами причин смерти (табл. 1). Коэффициент корреляции с долей «Болезней системы кровообращения» составил  $-0,95$ , что подтверждает наличие крайне сильной обратной связи между этими двумя группами причин. Тем не менее, статистически значимая корреляция была найдена также для таких классов причин смерти, как «Новообразования», «Болезни органов пищеварения», «Болезни мочевыделительной системы».

Таким образом, в регионах, где «Старость» в качестве первоначальной причины смерти выбирают избыточно часто, смертность от некоторых других причин является заниженной.

Надежные статистические данные о причинах смерти на субнациональном уровне могут служить ценным источником информации для системы здравоохранения. Например, эти данные могут быть использованы для выявления наиболее успешных региональных программ по профилактике отдельных причин заболеваемости и смертности. В условиях, когда региональные уровни смертности от некоторых причин отражают не реальную эпидемиологическую картину, а особенности кодирования, региональный анализ смертности от этих причин может приводить к некорректным результатам.

*Сопоставимость российской практики кодирования причин смерти с другими европейскими странами*

Другая специфическая черта российской практики кодирования первоначальной причины смерти в старческом возрасте — недооценка смертности от отдельных групп причин в сравнении с другими развитыми странами. Чтобы проиллюстрировать данный тезис, мы сравнили российские возрастные кривые основных причин смерти с возрастными кривыми других стран Европы. Так как удельная доля смертей, кодируемых как вызванные

**Корреляция доли смертей, закодированных как вызванные «Старостью», в структуре смертности лиц старше 80 лет с другими причинами смерти,  $n=83$**

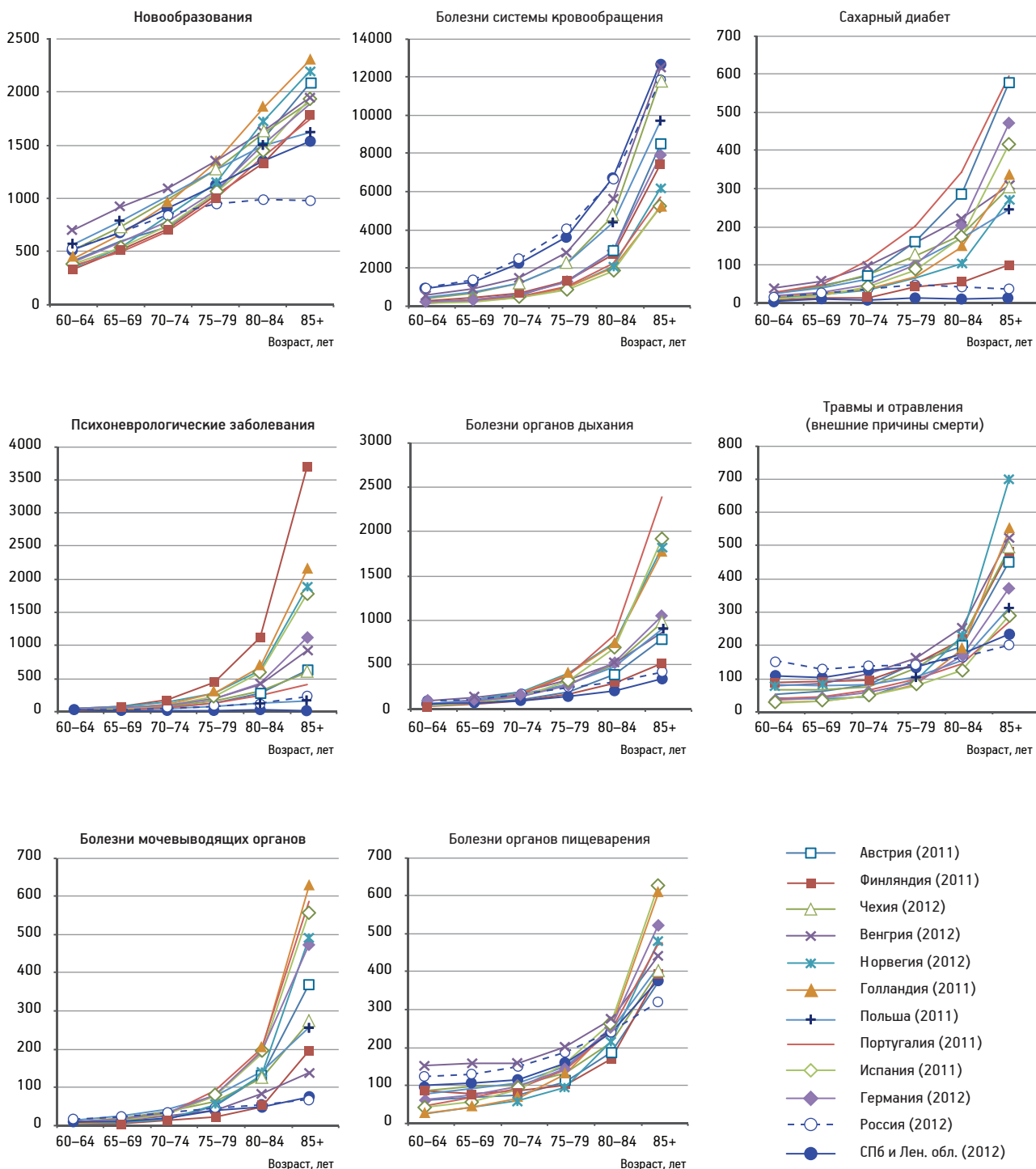
Инфекционные и паразитарные болезни	$-0,27; p<0,01$
Новообразования	$-0,58; p<0,05$
Болезни системы кровообращения	$-0,95; p<0,05$
Сахарный диабет	$-0,11$
Психоневрологические заболевания	$0,11$
Болезни органов дыхания	$0,16$
Болезни органов пищеварения	$0,45; p<0,05$
Болезни мочевыделительной системы	$0,32; p<0,05$
Травмы и отравления (внешние причины смерти)	$-0,06$
Все прочие причины смерти	$0,16$

«Старостью», в России существенно выше, чем в странах, выбранных для сравнения, табл. 2 (как было показано на примере российских регионов, это приводит к очевидному занижению смертности от других групп причин), мы также добавили для сравнения возрастные кривые, рассчитанные суммарно для Санкт-Петербурга и Ленинградской области. В этих двух регионах «Старость» практически не кодируется в качестве первоначальной причины смерти (в 2012 г. был выдан лишь один такой сертификат в Ленинградской области и ни одного — в Санкт-Петербурге), следовательно, влияние данного фактора на искажение структуры смертности по причинам можно считать незначимым.

На рисунке представлены кривые изменения коэффициентов смертности от отдельных групп причин смерти для России в целом, для региона Ленинградская область и Санкт-Петербурга,

**Доля смертей, закодированных как вызванные «Старостью», в структуре смертности лиц старше 80 лет в России и других европейских странах, %**

Россия, 2012	14,6
Португалия, 2011	3,5
Голландия, 2011	1,9
Норвегия, 2012	1,8
Австрия, 2011	1,5
Испания, 2011	0,8
Германия, 2012	0,6
Чехия, 2012	0,1
Финляндия, 2011	0



Возрастные коэффициенты смертности от отдельных причин в России и других европейских странах (на 1000 чел.)

а также для ряда европейских стран в возрасте 60 лет и старше. Практически на всех графиках заметно несоответствие российских возрастных профилей смертности возрастным профилям других стран. В выбранных для сравнения европейских странах для всех рассмотренных групп причин смерти характерен взрывной рост коэффициентов смертности в самом старшем возрасте. Показатели,

рассчитанные для России, изменяются с возрастом не столь существенно, а для отдельных причин (новообразования, сахарный диабет) коэффициенты смертности в возрасте старше 85 лет ниже, чем в предыдущем возрастном интервале. Практически для всех представленных на рисунке групп причин смерти российские коэффициенты в возрасте 80—84 года и 85 лет и старше — самые низкие среди

выбранных стран. Очевидно, это можно объяснить не только избыточной долей смертей, кодируемых как «Старость», так как показатели, рассчитанные для этих возрастных групп для Ленинградской области и Санкт-Петербурга, также существенно ниже европейских. Для большинства причин смерти в младшем пожилом возрасте (60–69 лет) в России коэффициенты общей смертности заметно выше коэффициентов других стран. Столь низкие показатели в старческом возрасте вызывают обоснованные сомнения. Единственная группа причин смерти, для которой российские показатели смертности в возрасте после 80 лет существенно выше европейских, — «Болезни системы кровообращения».

Важно отметить, что в представленных для сравнения европейских странах разброс в уровнях смертности от отдельных причин в старческом возрасте довольно велик. Это говорит о том, что практики выбора первоначальной причины смерти в этих странах также существенно разнятся. У лиц преклонного возраста часто имеется несколько заболеваний и дисфункций, что затрудняет выбор первоначальной причины в случае смерти. Это объясняет столь существенные различия между странами в уровнях смертности от конкретных причин в самом старшем возрасте. Тем не менее, очевидно, что во всех представленных странах практика кодирования первоначальной причины смерти в старческом возрасте отличается заметно большей вариативностью в выборе диагноза, нежели в России. Отдельные диагнозы, занимающие значительную долю в структуре смертности людей пожилого возраста в экономически развитых странах, практически не кодируются в России. Так, например, случаи смерти, которые явились последствием перелома проксимального отдела бедра, что является довольно частой травмой в пожилом возрасте, в большинстве стран попадают в класс «Травмы, отравления и другие последствия внешних причин смерти». В России подобные случаи смерти чаще относят на счет не первоначальной, а непосредственной причины смерти\* — в основном, болезней системы кровообращения или органов дыхания [2, 4].

\* В МКБ-10 под первоначальной причиной смерти понимается «Болезнь или травма, вызвавшая цепь болезненных процессов, непосредственно приведших к смерти», а под непосредственной причиной смерти — «смертельное (главное) осложнение, непосредственно приведшее к летальному исходу». Согласно включенным в МКБ-10 правилам кодирования, для статистической разработки необходимо использовать первоначальную причину смерти [5].

Недавно опубликованные исследования на тему смертности от сахарного диабета в России убедительно показывают недооценку этой причины [6–8]. При этом размер недоучета увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений в старческом возрасте [6].

Также в сравнении с другими странами в России крайне низка смертность от психоневрологических заболеваний (сосудистой деменции, болезни Альцгеймера), которые распространены, главным образом, в самом пожилом возрасте. Это опять же является статистическим артефактом, а не отражает реальную эпидемиологическую ситуацию [9]. Вместо этих диагнозов в России чаще кодируют цереброваскулярные заболевания [3].

При этом нельзя однозначно сказать, что существующая в России практика кодирования причин смерти в старческом возрасте приводит к завышению смертности от «Болезней системы кровообращения» (за счет травм, психоневрологических заболеваний и других причин) в сравнении с другими странами. Вероятнее всего, это завышение компенсируется высокой долей смертей, закодированных как вызванные «Старостью».

Однако факт занижения смертности от других причин в старческом возрасте в России не вызывает сомнений. Основная цель статистической разработки причин смерти — воссоздание точной структуры смертности для правильного выстраивания приоритетов, предполагающее выделение тех медицинских причин, на которые в первую очередь должны быть направлены усилия в области профилактики и лечения. В условиях же, когда смертность от отдельных причин тем или иным образом занижается, происходит недооценка важности соответствующих проблем органами здравоохранения и социальной защиты, а также населением.

### Заключение

Российские возрастные профили смертности от отдельных причин не соответствуют наблюдаемым в других странах Европы. В старческом возрасте смертность от многих заболеваний существенно занижена. В целом можно сказать, что существующая в России практика кодирования смертей в старческом возрасте приводит к неточному информированию системы здравоохранения и общества.

Важной проблемой является отсутствие в России единой практики кодирования причин смерти на субнациональном уровне. Крайне высокий разброс регионов по показателям смертей

от «Старости» не позволяет корректно сравнивать регионы по уровню смертности от большинства других причин.

*Автор искренне благодарит В.М.Школьникова и Д.А.Жданова за помощь и советы при подготовке данной публикации.*

### Литература

1. Вишневский А.Г. Незавершенная демографическая модернизация в России // SPERO. 2009. № 10. С. 55–82.
2. Данилова И. Смертность пожилых от внешних причин в России // Демографическое обозрение. 2014. № 2. С. 57–84.
3. Какорина Е.П., Роговина А.Г. Особенности возрастной структуры смертности населения России // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2001. № 4. С. 18–24.
4. Милле Ф., Школьников В., Эртриш В., Валлен Ж. Современные тенденции смертности по причинам смерти в России 1965–1994. Serie: Données Statistiques. 2. Paris—INED, 1996.
5. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина, 2003.
6. Рошин Д.О., Сабгайда Т.П., Евдоушкина Г.Н. Проблема учета наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти // Электрон. науч. журн. «Социальные аспекты здравоохранения». 2012. № 5(27). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/430/30/>.
7. Сабгайда Т.П., Рошин Д.О. Тенденция смертности Российского населения от сахарного диабета // Электрон. науч. журн. «Социальные аспекты здравоохранения». 2014. № 5(39). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/604/30/>.
8. Сабгайда Т.П., Рошин Д.О., Секриеру Э.М., Никитина С.Ю. Качество кодирования причин смерти от сахарного диабета // Здравоохран. РФ. 2013. № 1. С. 11–15.
9. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. 2005. № 2(52). С. 5–17.
10. Школьников В.М., Жданов Д.А., Андреев Е.М., Вольпель Дж.В. Быстрый рост рекордной продолжительности жизни реальных поколений // Успехи геронтол. 2014. № 2. С. 229–235.
11. Щербакова Е. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни за 1993–2009 годы произошло, в основном, за счет старших возрастных групп // Электрон. журн. «Демоскоп Weekly». 2011. № 463–464. <http://demoscope.ru/weekly/2011/0463/barom03.php>.
12. Rao C., Lopez A.D., Yang G. et al. Evaluating national cause-of-death statistics: principles and application to the case of China // Bull. WHO. 2005. № 83. P. 617–625.
13. Rau R., Jasilionis D., Soroko E.L., Vaupel J.W. Continued reductions in mortality at advanced ages // Population & Development Rev. 2008. 34(4). P. 747–768.
14. Shkolnikov V., Mesle F., Vallin J. Health Crisis un Russia I. Recent trends in life expectancy and causes of death from 1970 to 1993 // Population. 1996. Vol. 8. P. 123–154.
15. WHO mortality database. [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/).

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 409–414

*I. A. Danilova*

#### THE ISSUE OF QUALITY OF RUSSIAN CAUSE-SPECIFIC MORTALITY STATISTICS AT OLD AGES

National Research University Higher School of Economics, 40, Myasnikskaya ul., Moscow 101000, Russia;  
Max Planck Institute for Demographic Research, 1 Konrad Zuse Str., Rostock 18057, Germany;  
e-mail: danilova@demogr.mpg.de

The paper presents a brief analysis on the quality of cause-specific mortality statistics at old ages in Russia. Two aspects are in focus: the regional differences in approaches for choosing the underlying cause of death and the comparison of Russian coding practice with the practices of some other European countries. The results obtained indicate that there are certain problems with the quality of cause-of-death coding at old ages in Russia. No unified approach to coding deaths as caused by «Senility» is used at a sub-national level. This leads to the distortion of the regional cause-specific mortality structures. Furthermore for many groups of causes Russian death rates are much lower than those in European countries. This peculiarity is caused by the specificity of Russian cause-of-death coding practice, which results in underestimating the mortality from certain causes at old ages.

**Key words:** *old age, mortality, life expectancy, cause-of-death coding, quality of statistical data*

Т. П. Яковлева<sup>1</sup>, Э. А. Новохатская<sup>1</sup>, М. А. Калинина<sup>1</sup>, Г. И. Тихонова<sup>2</sup>

## СЕЗОН РОЖДЕНИЯ И СМЕРТНОСТЬ (по материалам эпидемиологического исследования смертности работников)

<sup>1</sup> Российский государственный социальный университет, 129226 Москва, ул. В. Пика, 4, стр. 1; <sup>2</sup> НИИ медицины труда РАМН, 105275 Москва, пр. Будённого, 31; e-mail: btp-rgsu@yandex.ru

На основании эпидемиологических исследований на базе ретроспективно составленной когорты, прослеженной за 40-летний период (конец XX — начало XXI в.), дана сравнительная оценка абсолютного риска смерти лиц, родившихся в разные сезоны и месяцы. Показано, что смертность рождённых в январе—феврале отличается от аналогичных показателей у лиц, рожденных в марте—апреле.

**Ключевые слова:** сезон года, когорта, эпидемиологические методы исследования, коэффициенты смертности, человеко-годы наблюдений, структурные коэффициенты, абсолютный риск смерти, относительный риск смерти

Среди показателей, определяющих здоровье человека, важное место занимают факторы, связанные с естественными природными ритмами [1–4]. Смена сезонов года характеризуется сокращением светлого периода суток в зимний период, колебаниями погодных условий, магнитными бурями и изменениями других параметров. Актуальными для человека остаются такие факторы, как сезонные колебания состава пищи, сезонный недостаток витаминов и ультрафиолетового облучения в некоторых регионах, причем в странах, расположенных в разных климатических поясах, благоприятные периоды года не совпадают. Смена сезонов года ассоциируется с острой заболеваемостью населения, обострениями хронических заболеваний и даже возможным более высоким (или более низким) средним возрастом смерти для родившихся в определенный сезон года [1].

Традиционными индикаторами здоровья населения являются показатели смертности, которые, в конечном счете, отражают результат состояния здоровья населения. В представленном исследовании была поставлена задача выявить, различается ли смертность родившихся в разные сезоны (и месяцы).

### Материалы и методы

Для оценки риска смерти родившихся в разные сезоны (месяцы) в качестве основных показателей, характеризующих эффект воздействия, были рассчитаны: абсолютный риск смерти (англ. incidence rate, IR), который измеряет вероятность возникновения неблагоприятного события (смерти) у одного лица из наблюдаемой когорты в течение года; относительный риск, который является отношением абсолютных рисков в сравниваемых группах ( $OR = P_3/P_0$ ), и стандартизованный относительный риск смерти — СОР.

Оценку различий между показателями проводили в соответствии с общепринятыми методами — с расчетом доверительных интервалов — ДИ. 95 % ДИ является диапазоном, в пределах которого с учетом случайной вариации и при отсутствии систематической ошибки находится истинный показатель эффекта с вероятностью 95 %, а вероятность получения ложных показателей в качественно выполненных эпидемиологических исследованиях не превышает 5 %.

Для расчетов использованы материалы проспективного когортного изучения смертности мужчин, работавших на металлургическом комбинате Тулы в 1950–1990 гг., то есть в достаточно стабильный социально-экономический период. Проспективное (когортное) аналитическое эпидемиологическое исследование предполагает изучение смертности в когортах лиц, подверженных и неподверженных изучаемому воздействию, в данном случае рожденных в разные сезоны (месяцы). В когорту включали мужчин разного возраста, но не моложе 20 лет, их судьба прослежена в течение 40 лет. Необходимые данные для проспективного исследования с ретроспективно составленной когортой были получены в архиве, отделе кадров металлургического комбината Тулы, где проводили

данное когортное исследование, и в ЗАГСх города.

Для того, чтобы исключить влияние мешающих факторов, в когорту включали мужчин, работавших в сходных условиях труда и имеющих примерно одинаковый уровень образования — среднее и среднее профессиональное.

Кроме того, изначально, когорту составляли из практически здоровых лиц, которые перед приёмом на работу прошли предварительный медицинский осмотр, то есть не имели хронических заболеваний. Таким образом, были исключены грубые нарушения в состоянии здоровья, которые могут формироваться под влиянием экзогенных и эндогенных факторов несезонного характера. Численность когорты составляла 1151 человек, что за 40 лет составило 24 394 человеко-лет наблюдений. Наибольшее число человеко-лет внесли лица, родившиеся в марте, апреле, ноябре, январе, сентябре (рис. 1), что, как правило, соответствует наибольшему числу родившихся в соответствующие месяцы.

За период наблюдения в когортах работников произошло 169 случаев смерти. Число случаев смерти среди родившихся в разные месяцы представлено на рис. 2.

### Результаты и обсуждение

Расчет абсолютного риска смерти в когортах родившихся в разные месяцы показал, что месяц рождения вносит определенные коррективы в формирование дальнейшего здоровья (рис. 3). Возраст смерти и причина смерти не являются, как правило, случайными, за исключением неко-

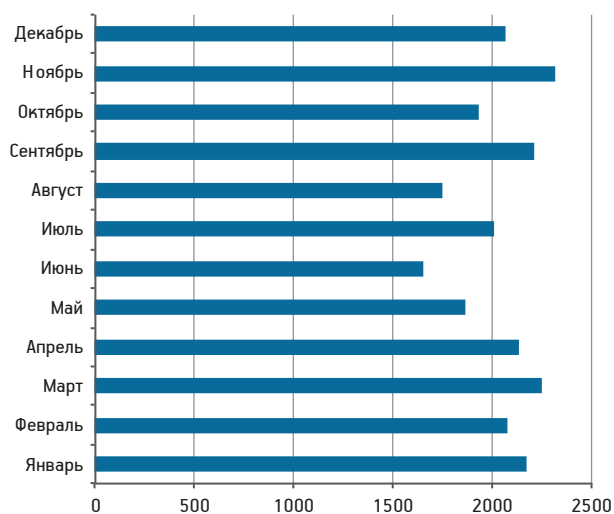


Рис. 1. Число человеко-лет наблюдений для родившихся в отдельные месяцы

торых внешних причин смерти. Наиболее высокий риск смерти определен у родившихся в феврале (0,011), октябре (0,0093) и мае (0,0086), а наименьший — в марте (0,0057), апреле (0,0052), декабре (0,0048), июне (0,0049). Риск смерти родившихся в самом начале года (январь, февраль) по сравнению с теми, кто родился весной (март, апрель), достоверно выше:  $OR=1,7$  (95 % ДИ 1,01–2,8). В когортах рожденных в декабре риск смерти был в 2 раза ниже, чем у рожденных в последующие 2 мес. Кроме того, обращает на себя внимание и тенденция к более высоким показателям смертности среди родившихся в мае по сравнению с родившимися в марте и апреле:  $OR=1,6$  (95 % ДИ 0,83–2,9).

Анализ абсолютного риска смерти от злокачественных новообразований, болезней системы кровообращения, внешних причин у мужчин, рожденных в разные месяцы года (материалы эпидемиологического исследования), представлен на рис. 4. Более высокие уровни смертности у рожденных в январе, феврале и мае определили болезни системы кровообращения, а также внешние причины. На высокий риск смерти у рожденных в октябре повлияли показатели смертности от внешних причин.

Абсолютный риск смерти от злокачественных новообразований также имеет волнообразную форму, но наиболее высокие показатели относятся к тем, кто родился в марте (0,0031), а также в сентябре—октябре (0,0018), а минимум приходится на май (0,00054), август (0,00057). Смертность от злокачественных новообразований у родившихся в марте по отношению к родившимся в мае была значительно выше —  $OR=5,7$ . То есть пики риска

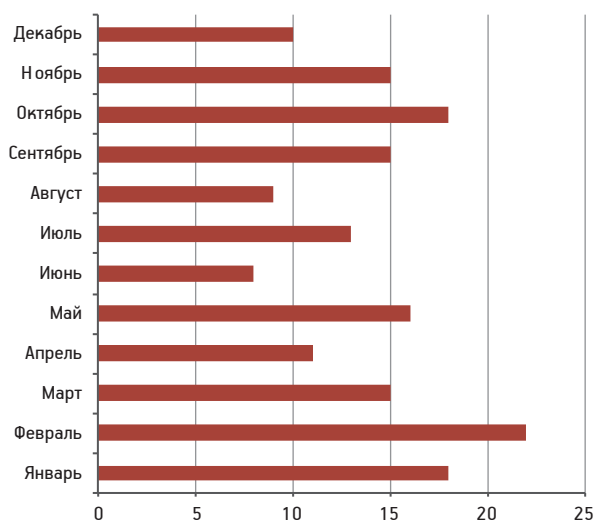


Рис. 2. Число случаев смерти среди родившихся в разные месяцы

смерти от злокачественных новообразований (март, сентябрь) не совпадают с пиками смертности от болезней системы кровообращения у рожденных в январе, феврале, мае и июле. Более того, первые 2 мес пренатального периода у рожденных в марте, сентябре—октябре приходится на сентябрь и февраль—март. Обращает на себя внимание тенденция: высоким рискам смерти от болезней системы кровообращения сопутствуют низкие риски смерти от злокачественных новообразований и наоборот.

Различия в смертности формируются с 30-летнего возраста (рис. 5). После 30 лет прослеживается незначительное превышение показателей смертности у тех, кто родился во второй половине зимы (январе, феврале), по сравнению с теми, кто родился весной (марте, апреле).

Вопросы состояния здоровья людей, рожденных в разные сезоны (месяцы), не однажды обсуждались в научной печати, хотя и недостаточно [1–4]. Сезон рождения и даже месяц рождения, как свидетельствуют авторы, имеет определенное значение для формирования здоровья, преимущественно в пренатальном периоде. Наиболее отчетливо роль месяца рождения в формировании состояния здоровья прослеживается в группах детей [5–7]. Показано, что внутриутробное развитие связано с условиями, в которых протекает беременность, пренатальный период является определяющим в формировании предрасположенности к заболеваниям того или иного характера.

Результирующим показателем состояния здоровья являются уровни смертности и причины смерти родившихся в отдельные месяцы. Из тех работ, что были доступны в печати, можно судить о том, что полученные результаты и выводы в них не всегда носят однонаправленный характер. Это,

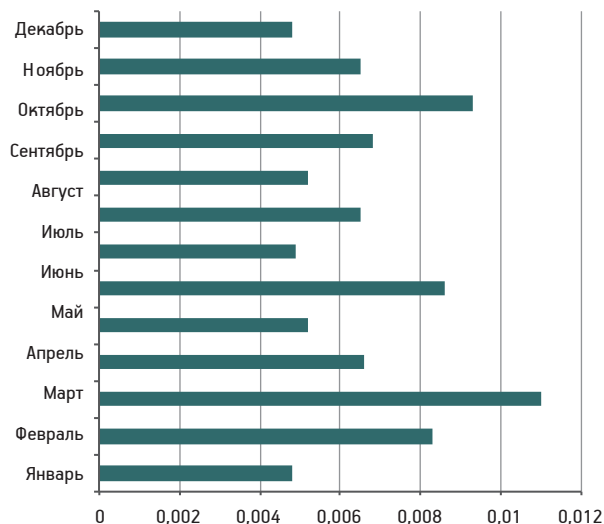


Рис. 3. Абсолютный риск смерти мужчин, родившихся в разные месяцы (1950–1990 гг., Тула)

по-видимому, связано с местом проведения работы, контингентом обследованных, их достаточной численностью и методами, которыми пользовался автор. Невозможно проследить, что же является основной причиной различий в показателях смертности, среднем возрасте смерти обследуемой группы. В работе, выполненной в институте геронтологии АМН Украины, на представительной выборке жителей Киева рассчитан средний возраст смерти мужчин и женщин, родившихся в отдельные месяцы [2]. По результатам этого исследования, наибольшим является средний возраст смерти людей, родившихся в IV квартале года. Полученные нами данные также свидетельствуют, что у родившихся в декабре риск смерти от всех заболеваний ниже, чем у родившихся в последующие 2 мес. Не только в исследовании, проведенном в Киеве, но и в других работах рассматривается, как правило, показатель среднего возраста смерти родившихся в

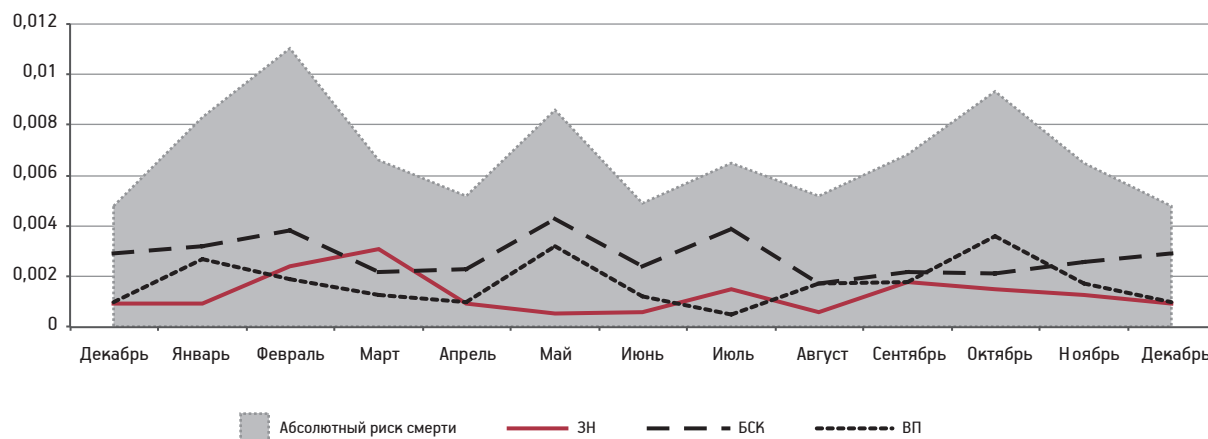


Рис. 4. Абсолютный риск смерти от злокачественных новообразований (ЗН), болезней системы кровообращения (БСК), внешних причин (ВП) у мужчин, рожденных в разные месяцы (материалы эпидемиологического исследования)

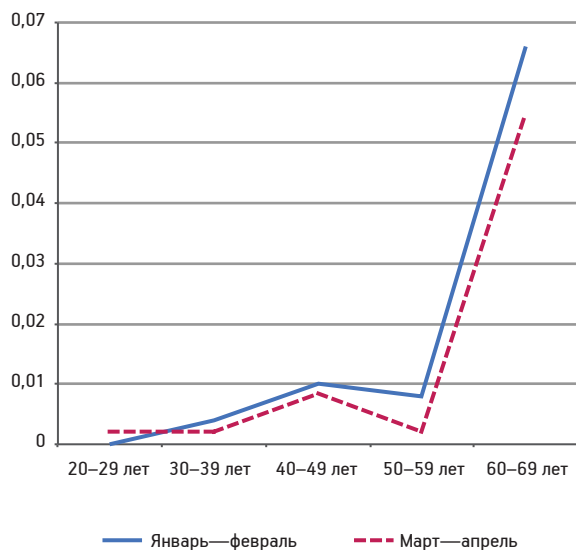


Рис. 5. Абсолютный риск смерти у родившихся в январе—феврале и марте—апреле

тот или иной сезон. В исследовании, проведенном в Новосибирской области (континентальный климат), для мужчин установлена связь между возрастом смерти и месяцем рождения: родившиеся в марте умирают более молодыми, чем рождённые в ноябре [4]. В проведенном нами исследовании на европейской территории России (умеренно континентальный климат), наоборот, для тех, кто родился в марте, апреле, получены наиболее низкие показатели риска смерти от всех причин. Эти прямо противоположные друг другу выводы могут быть связаны с климатическими особенностями в Сибири и европейской части России (Тульская область), где, соответственно, сезоны (благоприятные—неблагоприятные) могут не совпадать. Имеются данные о том, что мужчины, умершие от рака лёгкого, родившиеся в Сибири с августа по октябрь, в среднем на 3 года моложе, чем родившиеся в марте. Отмечается, что рождение в конце лета и осенью является фактором риска смерти для мужчин от указанной причины и смерти в более молодом возрасте [2]. Полученные нами данные не противоречат этому положению.

## Выводы

В результате проспективного эпидемиологического исследования выявлено, что смертность мужчин, родившихся на территории европейской части России в разные месяцы, имеет достоверные различия: более высокие уровни смертности от всех причин были получены для мужчин, родившихся в январе, феврале, мае, по сравнению с рожденными в марте, апреле, июне:  $СОР=1,7$  (95 % ДИ 1,01–2,8).

Наиболее высокие уровни смертности мужчин, рожденных в январе, феврале, мае, определили болезни системы кровообращения и внешние причины смерти —  $СОР=1,6$  (95 % ДИ 0,83–2,9). Смертность от злокачественных новообразований была существенно ниже.

Уровни смертности от злокачественных новообразований у родившихся в марте по сравнению с родившимися в мае были в 5,7 раза выше ( $ОР=5,7$ ).

## Литература

1. Вайсерман А.М. Влияние сезона рождения на структуру смертности и продолжительность жизни жителей Киева // Успехи геронтол. 2002. № 10. С. 29–34.
2. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Тронько Н.Д. и др. Роль сезонных факторов в пре- и постнатальном онтогенезе в этиологии сахарного диабета 1 типа // Онтогенез. 2006. Т. 37. № 4. С. 1–7.
3. Вайсерман А.М., Федоренко З.П., Горох Е.Л. и др. Рак желудка и сезонность рождения (по данным национального канцер-регистра Украины) // Онкология. 2011. Т. 13. № 1. С. 33–36.
4. Мельников В.Н. Человек в континентальном климате: вопросы биологии. Новосибирск: СО РАН, 2012.
5. Efrid J.T., Nielsen S.S. A method to model season of birth as a surrogate environmental risk factor for disease // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2008. Vol. 5 (1). P. 49–53.
6. Higgins C.D., Dos-Santos-Silva I., Stiller C.A. et al. Season of birth and diagnosis of children with leukaemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953–95 // Brit. J. Cancer. 2001. Vol. 84 (3). P. 406–412.
7. Ko P., Eyles D., Burne T. et al. Season of birth and risk of brain tumors in adults // Neurology. 2005. Vol. 64. № 7. P. 1317.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 415–418

Т.П. Яковлева<sup>1</sup>, Е.А. Новохатская<sup>1</sup>, М.А. Калитина<sup>1</sup>, Г.И. Тихонова<sup>2</sup>

THE SEASON OF BIRTH AND MORTALITY (Based on workers mortality epidemiological study materials)

<sup>1</sup> Russian State Social University, 4, bld.1, ul. V. Pika, Moscow 129226; <sup>2</sup> Research Institute of Occupational Health, RAMS, 31, pr. Budennogo, Moscow 105275; e-mail: btp-rgsu@yandex.ru

The article presents a comparative assessment of the death absolute risk for the humans born in different seasons and months of the year based on the epidemiological studies found on the retrospective cohort for the 40 years period (the end of the 20<sup>th</sup> — beginning 21<sup>st</sup> century). It is shown that mortality of people born in January–February differ from similar parameters of persons born in March–April.

**Key words:** season of year, cohort, epidemiological methods of research, mortality rates, man-year research, structural coefficients, absolute risk of death, relative risk of death

*А. В. Макрушин*

## О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВАХ ИММОРТАЛИЗМА

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

**Среда обитания человека вследствие его деятельности изменяется. Она будет изменяться и в будущем. Чтобы сохраниться, популяции человека должны генетически перестраиваться в соответствии с этими переменами. Для этого необходима смена поколений. Механизм старения — это не атавизм, от которого нужно избавиться, как считают имморталисты, а достижение эволюции, без которого человечество существовать не может.**

**Ключевые слова:** эволюция, старение, иммортализм

Обоснование иммортализма содержится в книге В. П. Скулачёва и соавт. [4]. В ней, в частности, написано, что существует группа видов, особи которых не стареют. В нее входят и млекопитающие. Значит, заключают авторы книги, феномен старения не обязателен для живых существ, и у человека программу старения можно «сломать» без вреда для него. Старение нужно популяциям животных, чтобы генетически перестраиваться путем естественного отбора в ответ на изменения среды. Человечество же адаптируется не эволюционируя, а преобразуя применительно к потребностям среду обитания. Поэтому старение у человека — вредный атавизм, от которого нужно избавиться. Эти взгляды заслуживают обсуждения, которому посвящена статья.

Смерть от старости обеспечивает ускорение эволюции. Нужно ли ее ускорять у человека или же у него действительно, как пишут В. П. Скулачёв и соавт. [4], потребности в эволюции нет? Адаптация человека к среде путем приспособления ее к его нуждам сопряжена с нежелательными для него побочными явлениями. Преобразуя среду, человек ее загрязнил. Мы дышим воздухом, содержащим вредные для здоровья вещества, пьем очищенную от промышленных и бытовых стоков воду, едим пищу, содержащую тяжелые металлы и пестициды. На нас действует радиация и электромагнитные поля. Следствием этих неблагоприятных воздействий стало широкое распространение экологически обусловленных заболеваний. Несмотря на усилия медицины, генотипы, неустойчивые к

химическому, радиоактивному и электромагнитному загрязнению, из популяций человека отсеиваются. Путем естественного отбора человек, хотя и очень медленно, эволюционирует в направлении выработки устойчивости к жизни в новых условиях. В популяциях нестареющих людей, которых намереваются создать имморталисты, смены поколений не будет. Естественный отбор в этих популяциях прекратится. Нестареющим людям будет грозить смерть не от старости, а от экологически обусловленных заболеваний, поэтому едва ли эти популяции долго просуществуют.

Приспосабливая среду к своим нуждам, человек уничтожил много видов животных и растений. Если снижение биологического разнообразия будет продолжаться, то эволюция на Земле резко ускорится. Произойдет компенсаторная лавинообразная вспышка видообразования. Некоторые из вновь возникающих видов будут болезнетворными для человека [2, 3]. Прежде чем будут найдены средства борьбы с ними, они вызовут отсев из популяций человека неиммунных генотипов. Этот отсев происходит и в наше время. Болезнетворные микроорганизмы эволюционируют, человечество в ответ на это путем естественного отбора эволюционирует в сторону выработки иммунитета к ним. Идет сопряженная эволюция человека и болезнетворных микроорганизмов. Неспособные эволюционировать популяции нестареющих людей, которых намереваются создать имморталисты, будут из-за возникновения новых болезнетворных микроорганизмов и из-за эволюции уже существующих обречены на вымирание.

Приспосабливая среду обитания к своим нуждам, человечество вплотную подошло к социально-экономическому кризису. Интенсивно используя ресурсы среды, оно превысило возможности биосферы. Безудержный рост экономики привел к тому, что ресурсы планеты исчерпываются. Продолжение развития мировой экономики по прежнему пути чревато бедствием. Надвигается экономический крах современной цивилизации

[5, 9, 11]. Толчком к нему может стать незначительное событие [10]. Озабоченность сложившейся ситуацией лишь декларируется, но заинтересованности в реализации этих деклараций нет. Большинство людей считают, что происходящие изменения в природе и обществе ничем им не угрожают. В условиях ожидаемого глобального экологического и социально-экономического кризиса возможности приспособления популяций человека к среде путем ее изменения сузятся и возрастет роль естественного отбора.

Только смена поколений позволит человеку, несмотря на ожидаемые в природе и обществе катаклизмы, оставаться составной частью биосферы. Популяции нестареющих людей в условиях глобального экологического и социально-экономического кризиса вымрут. Но даже если зловещие предсказания глобального экологического кризиса и краха мировой цивилизации не сбудутся, долго просуществовать популяции нестареющих людей все равно не смогут. Опыт недавней истории учит, что периоды относительного благополучия человечества чередуются с войнами, во время которых происходит массовая гибель не только военнослужащих, но и гражданского населения. Популяциям нестареющих людей войн не пережить.

Таким образом, если замыслы имморталистов воплотятся в жизнь, добра это не принесет. Но могут ли их замыслы осуществиться? Для обсуждения этого вопроса рассмотрим, как возникло ускоряющее эволюцию старение. Обратимся сперва к самым низкоинтегрированным *Metazoa* — к губкам, стрекающим, мшанкам, внутриворонковым и асцидиям. Эти беспозвоночные представляют интерес потому, что их жизненная стратегия, вероятно, схожа с жизненной стратегией первых на Земле *Metazoa*, у которых ускоряющего эволюцию старения еще не было. У перечисленных беспозвоночных происходит чередование полового и бесполого размножения. Бесполое размножение — это образование новых особей из комплекса соматических клеток. В результате бесполого размножения возникают особи, генетически идентичные родительской особи. Они называются раметами. Раметы могут быть частью организма, когда они образуются путем недозревшего до конца бесполого размножения, например жгутиковые камеры губок, гидранты гидроидных полипов, зооиды мшанок, внутриворонковых и асцидий. Они могут вести и самостоятельную свободно подвижную жизнь, например возникшие путем бесполого раз-

множения турбеллярии, полихеты и олигохеты. Совокупность рамет, потомков одной возникшей из зиготы особи, называется генетой, или клоном, а виды, способные размножаться бесполо, — клональными. Клональность возникла независимо в разных эволюционных линиях примитивных беспозвоночных.

Первые на Земле *Metazoa*, вероятно, были сидячими [6, 8]. Поэтому изложенное выше о современных колониальных сидячих беспозвоночных относится и к ним. Сидячий, то есть прикрепленный ко дну и к подводным предметам, образ жизни первых на Земле *Metazoa* ограничивал их возможности защиты от врагов и использования ресурсов среды. Поэтому в результате естественного отбора в разных эволюционных линиях возникали виды, раметы которых вели самостоятельное свободно подвижное существование. Чем из большего числа рамет состояла генета, тем больше у нее было шансов выжить. Клональность сидячих и свободно подвижных видов способствовала их выживанию. Однако часть свободно подвижных видов эволюционировала в сторону утраты этого приспособления. Утрачивалось оно по следующей причине. Преимущество в борьбе за существование имели те виды, особи которых были более целостными, тело которых состояло из большего, чем у других видов, числа типов клеток. Поэтому происходило разделение функций организма между его клетками и вследствие этого шло его усложнение. На определенном этапе этого процесса его сложность достигла уровня, при котором бесполое размножение стало невозможным. Возникли отсутствовавшие прежде аклональные *Metazoa*, то есть те, которые размножались только половым путем.

У первых на Земле *Metazoa* особью была колония, состоявшая, как и у современных сидячих колониальных видов, из многих физиологически связанных между собой рамет. Особь у первых на Земле *Metazoa* была потенциально бессмертна. Ее раметы умирали от старости и от других причин, но их замещали новые, возникающие путем бесполого размножения раметы. Старая колония состояла из молодых рамет. Смерть рамет, как сказано выше, еще не ускоряла эволюцию, так как после их смерти оставались другие генетически идентичные им раметы. У аклональных же *Metazoa* из-за утраты способности к бесполому размножению генета стала представлена одной раметой (кроме однойцевых близнецов). Поэтому у них ее смерть от старости стала смертью и особи, и ее смерть от

старости стала ускорять смену поколений, то есть эволюцию. Смерть от других причин тоже стала ее ускорять. Повысилась эффективность отбора генотипов, наиболее соответствующих среде, ибо число генотипов в популяциях стало больше, чем было у клональных предков. Повысилась и эффективность выбраковки генотипов, не соответствующих среде, так как эти генотипы у аклональных видов были представлены в единичных экземплярах, тогда как у клональных предков каждый генотип был представлен многими ракетами.

С возникновением ускоряющего эволюцию старения появилась ранее отсутствовавшая возможность двух стратегий адаптации —  $r$ - и  $K$ -стратегий. Общим свойством аклональных видов (как  $r$ -, так и  $K$ -стратегов), а также занимающих промежуточное между ними положение, стало отсутствие у особи потенциального бессмертия. Существование аклональных видов, особи которых не стареют, о которых пишут В. П. Скулачев и соавт. [4], — миф, основанный на наблюдениях, проводившихся недостаточно долго. Потенциально бессмертие особи возможно только у низкоинтегрированных беспозвоночных. Возникновение смерти от старости — неизбежное следствие усложнения строения организма. Старение у человека неотвратимо.

Неотвратимость у него старения следует и из других рассуждений. Естественный отбор идет в биосистемах не только организменного, но и надорганизменного уровня [7]. При благоприятных условиях он способствует увеличению в биосистемах (в том числе в социально-экономических) числа элементов, выполняющих разные их функции. Это ведет к росту специализированности элементов. Рост их специализированности повышает конкурентоспособность биосистем, но снижает надежность их существования, так как выпадение из них одного элемента нарушает их строение и функционирование. На определенном этапе этого роста в биосистемах неотвратимо возникают механизмы, делающие временность их существования неизбежной. По П. Баку и К. Чену [1], системы, состоящие из большого числа взаимодействующих элементов, естественным образом эволюционируют к критическому состоянию, в котором незначительное событие может привести к катастрофе. Таким образом, старение человека — это частное проявление общесистемной закономерности, поэтому избавиться от старения невозможно.

Среда обитания вида, члена того или иного сообщества менялась в прошлом, меняется в настоя-

щее время и будет меняться в будущем, так как эволюционируют другие виды сообщества, от которых зависит его существование. Изменялось, изменится и будет изменяться абиотическое окружение вида. Из-за этого эффективность выработанных прежде видов приспособлений снижается. Чтобы сохраниться, ему нужно в ответ на эти перемены эволюционировать. Если выработка новых приспособлений будет поспевать за переустройствами сообщества, вид будет оставаться его членом. В противном случае он вымрет. Наличие ускоряющего эволюцию старения — адаптация, делающая положение вида в сообществе прочнее. Человек приспособлен к жизни в биосфере, которая из-за его деятельности перестает существовать. Идет становление новой биосферы с новым видовым составом растений, животных и микроорганизмов и с новым химическим составом воды, почвы и воздуха. К жизни в ней человек не приспособлен. Чтобы остаться составной частью биосферы, ему нужно эволюционировать. Эволюционировать он может лишь при условии смены поколений. Ускоряющее эволюцию старение обеспечивало предкам человека прочное положение в изменяющейся биосфере и будет впредь обеспечивать его прочное положение в ней.

## Литература

1. Бак П., Чен К. Самоорганизованная критичность // В мире науки. 1991. № 3. С. 16–24.
2. Жерихин В. В. Экологический кризис — прецедент в мезозое // Энергия. 1984. № 1. С. 54–61.
3. Раутиан А. С., Жерихин В. В. Модели филогенеза и уроки экологических кризисов геологического прошлого // Журн. общ. биол. 1997. Т. 58. № 4. С. 20–47.
4. Скулачев В., Скулачев М., Фенюк Б. Жизнь без старости. М.: Эксмо, 2013.
5. Butzer K. W. Collaps, environment, and society // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. № 17. P. 3632–3639.
6. Jägersten G. Evolution of the Metazoan life cycle. A comprehensive theory. L., N. Y.: Acad. Press, 1972.
7. Goodnight C. J. Heriability at the ecosystem level // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 17. P. 9365–9366.
8. Larson S. G. Reflection in the system Deuterostomia // Skrift. Univ. Zool. Mus. København. 1963. Vol. 20. P. 5–128.
9. Matthews J. H., Bolts F. The shifting boundaries of sustainability science: are doomed yet? // PLoS Biol. 2012. Vol. 10. № 6. P. 1–4.
10. Nikola J. C., Allen C. D., Brown J. H. et al. The Malthusian-Darwinian dynamic and the trajectory of civilization // Trends Ecol. Evolution. 2013. Vol. 28. P. 127–130.
11. Rull V. Are we willing to built a better future? // Trends Ecol. Evolution. 2013. Vol. 28. P. 443–444.

*A. V. Makrushin*

**ABOUT EXPEDIENCE AND PERSPECTIVES OF IMMORTALISM**

I. D. Papanin Institute for Biology of Inland Waters, 152742 Borok Yaroslavskaia obl.;  
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

The human environment is subjected to changes due to anthropogenic activity. It will change in future as well. To survive, the human population should genetically be reorganized according to these changes. This requires an alternation of generations. The mechanism of senescence is not atavism from which we should escape but the achievement of evolution without which the humanity cannot exist.

**Key words:** *evolution, senescence, immortalism*

*Д. Г. Губин<sup>1</sup>, Д. Вайнерт<sup>2</sup>*

## ДИНАМИКА ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ.

### 2. Системные механизмы и способы коррекции возрастного десинхроноза

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

Во 2-й части обзора подробно рассмотрены механизмы ослабления координации циркадианной системы по отношению к внешним и внутренним датчикам времени. Проанализированы основные направления стратегии противодействия проявлениям возрастного десинхроноза с учетом роли ведущего фактора — фотопериодизма и вторичных факторов синхронизации. Светотерапия, применение мелатонина и других хронобиотиков, поддержание ритма температуры тела, режим физической активности и питания рассмотрены через призму возможностей совершенствования эффективности каждого из методов на основе персонифицированного подхода и новых преимуществ сочетания этих методов.

**Ключевые слова:** десинхроноз, старение, светотерапия, мелатонин, физическая активность, режим питания, сон, хронотип, персонифицированная медицина, сиртуины, долголетие

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

Одним из наиболее общих проявлений старения со стороны циркадианной системы является ослабление как внешней, так и внутренней координации функций. Как было показано в 1-й части статьи, смещение положения акрофазы циркадианного ритма (ЦР) и утрата ее стабильности являются ранними проявлениями возрастного десинхроноза. В дальнейшем процесс старения сопровождается изменением со стороны практически всех характеристик ЦР физиологических функций [38–39, 70]. Тем не менее, ритмы отдельных функций могут сохраняться довольно долго с минимальными изменениями [72, 74].

Наиболее ранними проявлениями старения является снижение темпов восстановления ЦР после воздействия стресса разного генеза [6]. Так, после однократного введения 40 % этанола быстрее

восстанавливаются ЦР у крыс молодого и зрелого возраста, медленнее всего — у крыс старческого возраста [6]. В экспериментах с инверсией светового режима у мышей ювенильного возраста ЦР двигательной активности, по сравнению с взрослыми животными, восстанавливается быстрее [72], а после воздействия алкоголя — медленнее [6]. Общая причина, по-видимому, состоит в том, что на ранних этапах онтогенеза циркадианная организация менее стабильна, но более пластична, что позволяет быстрее приспосабливаться к новым условиям окружающей среды, в частности к сдвигу светового режима и иным десинхронизирующим факторам.

#### Динамика ответной реакции циркадианной системы на датчики времени

Так как наиболее частым наблюдаемым явлением у стареющих организмов является фазовый сдвиг на более ранние часы (фазовое опережение), соответственно этому,  $\tau$  большинства физиологических и поведенческих ЦР имеет тенденцию к сокращению. Тем не менее, такая закономерность распространяется не на все показатели и выявляется не у всех видов млекопитающих [72]. В некоторых случаях фазовые изменения могут быть не выражены или же наблюдают сдвиг на более поздние часы (фазовое запаздывание) и соответствующее ему увеличение  $\tau$ . Также не следует забывать, что отсутствие направленных изменений фазы ЦР не исключает утрату ее стабильности в ряду последовательных циклов или между индивидуумами.

На фоне возрастных изменений СХЯ, которые были подробно рассмотрены в 1-й части обзора, синхронизация фенотипических ЦР с возрастом нарушается. Взаимосвязь центрального осцилля-

тора и синхронизирующих факторов можно оценить путем изучения реакции циркадианной системы на внешние стимулы. В таких условиях можно оценить параметрический (тонический) и непараметрический (фазовый, одномоментный) эффект датчика времени [27]. Основным датчиком времени для циркадианной системы является фотопериодизм. Свою роль играют комплексные процессы собственно рецепции и афферентной передачи светового сигнала к СХЯ — пожелтение хрусталика, снижение времени пребывания на солнечном свете, снижение чувствительности циркадианной системы к свету. Полезным методом оценки фазового ответа циркадианной системы на фотопериодические сигналы является воздействие коротким световым импульсом на животных, содержащихся в условиях постоянной темноты (ТТ) с последующим сравнением кривых индуцированного фазового ответа в зависимости от времени воздействия световым импульсом (метод анализа кривых фазового ответа) [72]. Возрастное снижение величины фазового ответа на световой импульс обнаружено у хомячков и мышей. Величина фазового ответа на световой импульс различается в зависимости от времени суток, причем возрастные различия выражены только в определенные часы, так называемое «циркадианное окно» (например, 4-й час от наступления активности в случае с ночными животными) [66]. Причина состоит в том, что световые сигналы воздействуют на транскрипционные процессы БЧ посредством *CREB*-зависимого механизма (*CREB*,  $Ca^{2+}$ /*cAMP* response binding protein, транскрипционный фактор, связывающийся с распознающим его участком ДНК *CRE*, *cAMP*-response element, элементом, отвечающим на воздействие цАМФ). Активация *CREB* путем фосфорилирования его в позиции *Ser133* происходит не постоянно, а только в определенные «светочувствительные» часы [61], когда он и проявляет способность активировать экспрессию генов клеточных БЧ. Угнетение *CREB* посредством трансгенной репрессии приводит к замедлению процесса ресинхронизации фенотипических ритмов и к значительному снижению экспрессии белков *PER1* и *PER2* [50]. Снижение эффективности ответной реакции в виде активации экспрессии гена *per1* на воздействия световым импульсом существенно замедляет процессы ресинхронизации ЦР у возрастных животных [29]. Ослабление ответной реакции *CREB* на световые импульсы у старых животных рассматривают как причину снижения амплитуды экспрессии часовых генов в периферических тканях (культуре клеток

гладких мышц) [1, 47]. Позднее было обнаружено, что возрастное снижение продукции оксида азота (*NO*) в клетках эндотелия служит одним из факторов ослабления ответной реакции *CREB* и его способности активировать промоторы генов *Per* в тканях, что также является и одним из звеньев нарушений регуляции АД с возрастом [48].

### Роль терапии ярким светом

Как было выше сказано, причинами нарушения амплитудно-фазовых показателей ЦР у пожилых лиц может быть снижение воздействия яркого света в дневные часы и восприимчивости к нему рецепторов циркадианной системы [75]. Установлено, что терапия ярким светом оказывает положительное влияние на качество сна и параметры ЦР температуры тела и физической активности [16, 52]. Тем не менее, до сих пор остается не до конца решенным вопрос о выборе оптимального времени, продолжительности, интенсивности освещения для терапии возрастных десинхронозов, особенно на фоне сопутствующих нарушений сна [18]. Очевидно, что режим назначения, кратность и число люкс, оптимальных для коррекции нарушений сна и проявлений десинхроноза у того или иного пожилого человека, весьма индивидуальны. Эффективность светотерапии будет зависеть не только от диагностики ведущего звена в формировании десинхроноза, но и от механизмов нарушений сна, а также от сопутствующих заболеваний и индивидуальных хронотипических особенностей [56]. Оптимальный спектральный состав света также может варьировать, в том числе в зависимости от географических особенностей фотопериодизма в регионе проживания. Действительно, без индивидуального подхода трудно найти грань между «добром» и «злом». Так, при фазовом опережении, или ранней фазе сна (*ASPD*), у пожилых лиц рекомендована светотерапия в вечерние часы (19–21 ч), тогда как при нерегулярной фазе сна (*ISWD*) она, наоборот, не показана [16]. Воздействие искусственным светом, даже только от смартфона, чуть позже (после 21 ч) и вовсе может быть сопряжено с индукцией нарушений характеристик сна и работоспособности на следующие сутки [49]. По существу, сегодня возникла потребность разработки целого нового подхода к измерению света в контексте его физиологического воздействия на рецепторы меланопсина [53].

Таким образом, персонализированный подход к стратегии коррекции десинхроноза представляется

наиболее перспективным, особенно в свете последних данных: так, генетический полиморфизм генов *per*, в частности *per3*, взаимосвязан и с хронотипом человека [19], и с индивидуальными особенностями ответной реакции, в том числе продукции мелатонина, на терапию светом голубого спектра [23]. Временные окна для оптимальной эффективности светотерапии также индивидуальны и могут зависеть как от образа жизни, так и от широтных особенностей — времени пребывания при естественном свете и его характеристик [56]. Качественные и количественные характеристики сна зависят, помимо природы и спектрального состава света, также и от продолжительности циркадианной фазы, на которую приходилось воздействие света в предшествующие сутки [67].

**Факторы, не связанные с фоторецепцией:  
физическая активность, социализация  
и питание**

Снижение чувствительности циркадианной системы к внешним временным датчикам в процессе старения распространяется не только на световые импульсы, но, вероятно, и на нефотопериодические синхронизаторы [70, 73].

Любой фенотипический ритм складывается не менее чем из двух компонентов. На эндогенный компонент всегда оказывает большее или меньшее влияние второй, экзогенный компонент, обусловленный взаимодействием организма с окружающей внешней средой и ответными реакциями. Экзогенный компонент является реактивным, менее предсказуемым и часто «маскирует» эндогенный компонент. Он может быть частично обусловлен ритмом физической активности/сна — бодрствования и проявляться во влиянии уровня физической активности на многие показатели жизнедеятельности, например на высвобождение нейромедиаторов, некоторых гормонов, АД, ЧСС, температуру и т. д. Таким образом, фактор дневной активности способен увеличивать амплитуду лежащих в основе эндогенных ЦР. Поэтому четкий режим дня при насыщенном событиями, активном бодрствовании и полноценном, глубоком ночном сне часто является благоприятным для здоровья фактором, увеличивающим синхронность циркадианной системы в целом [54]. Кроме того, имеет место «синхронизирующее» или «затягивающее» влияние того или иного дополнительного фактора на эндогенную ритмичность.

Частым проявлением возрастного десинхроноза является фазовое рассогласование ритмов температуры тела и ритма сна, или «разлучение ЦР». Предполагается, что такое явление может быть частично обусловлено отсутствием жесткого режима у пожилых лиц по причине значительно менее интенсивных социальных контактов. Нами были получены данные, что более устойчивая синхронизация ЦР отмечается у старых организмов, живущих в группах, нежели у отдельных индивидуумов. По-видимому, отрыв человека от коллектива также приводит к десинхронизирующему эффекту: так, часто приходится наблюдать быстрое старение людей после их ухода на пенсию. Имеются данные на мышах, показывающие, что усилением затягивающей силы датчиков времени нефотопериодической природы можно поддержать ЦР [54, 72].

Примечательно, что частичное сохранение амплитуды ЦР как в периферических тканях, так и на уровне СХЯ, а также сокращение времени, требуемого возрастным животным для ресинхронизации, может быть достигнуто не только за счет генетических факторов, но и простым доступом мышей к колесу [51]. Таким образом, еще раз подтверждается польза физической активности в профилактике старения.

Поддержание достаточно высокого уровня физической активности, режима дня и социальной активности можно рассматривать как дополнительные факторы профилактики циркадианной десинхронизации. С другой стороны, в экспериментах с инверсией светового режима может быть достигнута некоторая стабилизация ЦР. Это позволяет предположить, что, помимо жесткого режима, положительно может сказываться периодическая «разминка» циркадианной системы. Однако к этому вопросу следует подходить с осторожностью: так, в одной из работ было показано, что создание условий хронического десинхроноза (аналогичных смене нескольких часовых поясов раз в неделю в течение 8 нед) у старых мышей приводит к летальному исходу на высоте фазово-опережающих смещений [28].

В последнее время также растет интерес к режиму питания как дополнительному фактору синхронизации ЦР. Действительно, потребление пищи в определенное время суток служит важным вторичным синхронизатором циркадианной системы [46]. Поэтому в профилактике десинхроноза, по-видимому, могут быть использованы и разнообразные хронодиетологические подходы, осно-

ванные на управлении ЦР метаболических процессов [9].

Совершенство научных знаний сегодня позволяет нам прийти к следующему заключению: разминка, или «горизонтальное раскачивание» циркадианной системы (инверсии и сдвиги фазы за счет манипуляций с фотопериодическим фактором), эффективна, в большей степени, в молодом возрасте, когда циркадианная система наиболее пластична и легко адаптируема. В дальнейшем основное внимание следует сосредоточить на методах «вертикального раскачивания» циркадианной системы — увеличения амплитуды и поддержания стабильной фазы (светотерапия, хронобиотики, режим сна и физической активности и т. д.), *рис. 3*.

### Факторы внутренней десинхронизации циркадианной системы

#### Роль мелатонина

В синхронизации и интеграции ЦР в периферических тканях и на системном уровне значительная роль принадлежит основному естественному хронобиоту — мелатонину. На сегодняшний день мелатонин является наиболее эффективным и обстоятельно изученным хронобиотом с точки зрения профилактики и коррекции десинхронозов [1, 2, 41]. Известна взаимосвязь возрастных изменений продукции мелатонина и соответствующих нарушений параметров ЦР. Амплитуда ЦР мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300 % МЕЗОРа в зрелом возрасте, становится едва различимой после 80 лет и уже заметно снижена на шестом десятке жизни человека [78]. Важно отметить, что у долгожителей ЦР продукции мелатонина сохраняется, хотя и имеет более низкие МЕЗОР и амплитуду. Некоторые авторы считают, что возрастное снижение продукции мелатонина эпифизом не является обязательным атрибутом процесса старения. Существуют, однако, многочисленные свидетельства разнообразных положительных эффектов мелатонина в геронтологической практике, в том числе данные в пользу эффективности мелатонина в увеличении продолжительности жизни животных и человека [1, 2, 41]. Важно подчеркнуть, что нарушение ЦР экскреции мелатонина играет одну из ключевых ролей в периферических механизмах, дезорганизующих временную упорядоченность биосистемы в процессе старения [41]. Профилактика проявлений возрастного десинхроноза может являться одним из путей, через

которые реализуются геропротекторные свойства мелатонина [4]. Кроме того, дефицит эндогенной продукции мелатонина, по-видимому, способен усугублять связанные с афферентным звеном циркадианной системы механизмы возрастного десинхроноза, так как его нехватка взаимосвязана с развитием макулярной дегенерации [40]. Между тем, недавно стало известно, что с возрастом также снижается и локальная продукция мелатонина хромаффинными клетками кишечника [30]. В свете всех этих данных, не только мелатонин эпифизарного происхождения, но и локальный мелатонин, продуцируемый кишечником, а также препараты мелатонина могут рассматриваться как с позиций профилактики окислительного стресса, так и с позиций профилактики тканеспецифического десинхроноза.

Хотя у млекопитающих СХЯ играет ведущую роль в циркадианной системе, модулирующая функция мелатонина сохраняется. Влияние мелатонина на функцию ключевых генов БЧ в СХЯ, однако, отсрочено во времени и, скорее всего, опосредовано посттрансляционными механизмами [8]. Также нельзя исключать возможность существования особой и пока малоизученной роли мелатонина в модуляции характера, скорости и фазы центростремительных сигналов с периферии. Так, один из ключевых механизмов синхронизации может быть опосредован гипотермическим эффектом мелатонина [38], взаимосвязанным с четким противофазовым отношением ритмов температуры и мелатонина.

Следует отдельно отметить, что не только собственно хронобиотический, но и гипотермический эффект мелатонина имеет ценность в профилактике десинхроноза, и прежде всего возрастного, попутно улучшая качественные характеристики сна [38]. Роль температурного фактора в синхронизации ЦР периферических процессов и возможность ресинхронизации нейронов увеличиваются при нарушении межнейронных связей в СХЯ, так как при этом СХЯ утрачивает свойство температурной компенсации [17]. Действительно, таковые нарушения, по-видимому, присущи не только старым млекопитающим, но обнаруживаются уже в среднем возрасте [33, 59]. Мелатонин обеспечивает эффективную коррекцию возрастного десинхроноза за счет внутренней синхронизации ритмов АД, ЧСС и температуры тела, что установлено нами в двояко-слепом, плацебо контролируемом исследовании [39]. Отсутствие данного эффекта на фоне плацебо исключает возможную роль фактора соци-

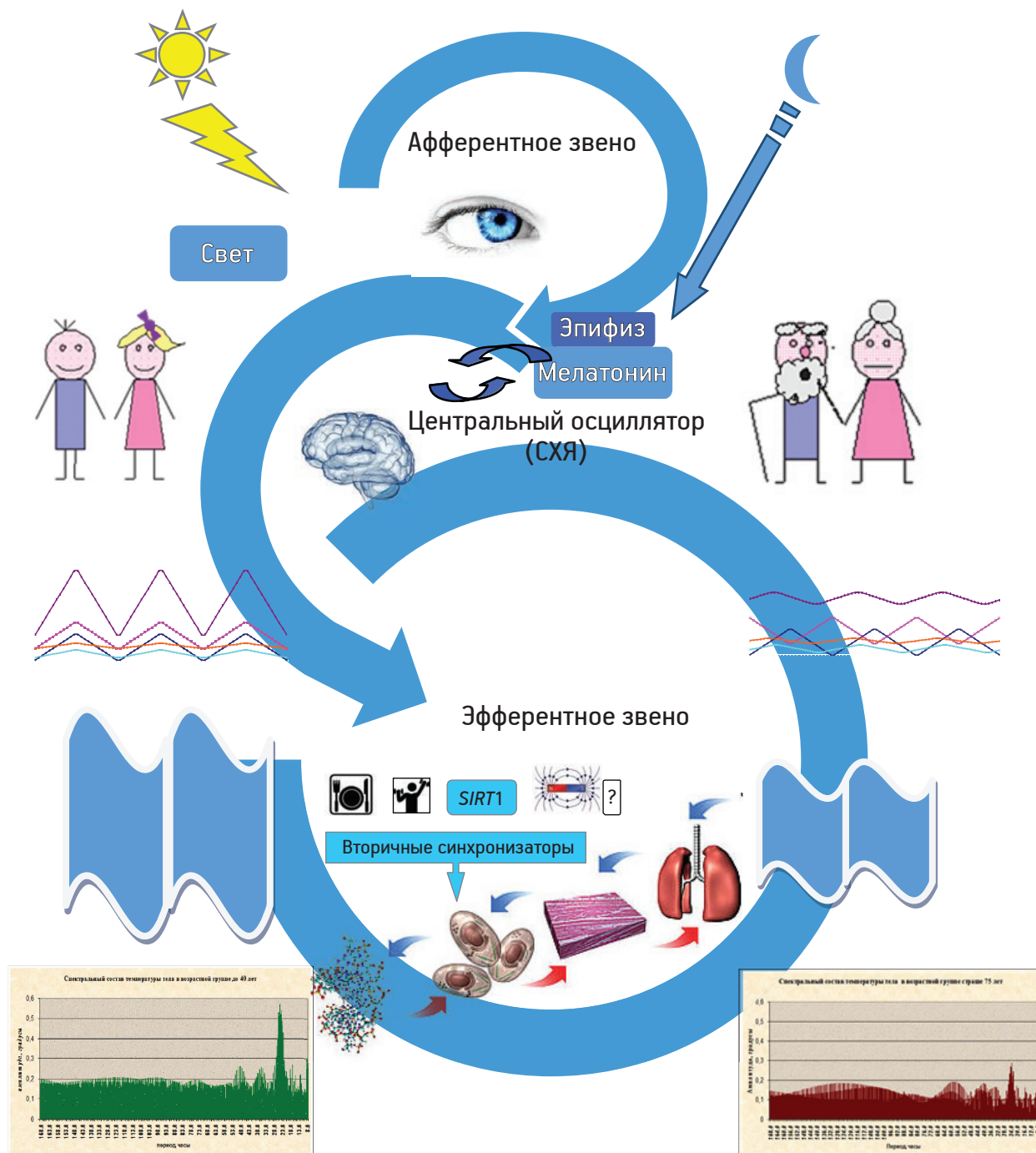


Рис. 3. Механизмы формирования возрастного десинхроноза за счет постепенной утраты синхронности молекулярно-генетических, тканевых и системных факторов циркадианной ритмичности

ализации (регулярного присутствия медперсонала, участвовавшего в измерениях).

Любопытной особенностью мелатонина является зависимость его хронобиотической эффективности от исходной выраженности проявлений десинхроноза. Мелатонин наиболее эффективен при более выраженных проявлениях десинхроноза, а также, по-видимому, при его эндогенном дефиците. С другой стороны, продукция мелатонина также может зависеть от ряда циклических факторов.

Так, искусственные источники света способны подавлять продукцию мелатонина в зависимости от сезона и географической широты [43, 76]. Более значительное подавление продукции мелатонина в зимний сезон авторы связывают с дефицитом времени пребывания при естественном освещении и его нехваткой [43]. Кроме того, у лиц, недополучающих дневной свет, продукция мелатонина в дальнейшее ночное время также может быть снижена, а в ее динамике могут возникать ультрадиан-

ные компоненты [55]. Таким образом, снижается и амплитуда ЦР мелатонина. Наконец, амплитуда ЦР продукции мелатонина и его фазовые характеристики существенно модулируются сезонным ритмом и циклами солнечной активности [13].

Немаловажное значение принадлежит участию мелатонина в нормализации сна [34, 38]. Нарушения сна, отмечающиеся у высокой доли лиц пожилого и старческого возраста, сегодня рассматривают, в основном, как следствие изменений в звеньях циркадианной системы [68, 69]. Известно, что с возрастом бессонница становится все более частым явлением [69], в основе чего в значительной степени лежат центральные механизмы, нарушающие координацию циркадианной системы и ритма сна—бодрствования [68]. Воздействие искусственного света, особенно действующего в темную фазу (light at night, LAN), оказывает пагубное воздействие на циркадианную систему [2, 11, 31, 71], прежде всего за счет снижения продукции мелатонина, что может служить провоцирующим фактором развития десинхроноза.

В профилактике старения и увеличении продолжительности жизни немаловажная роль принадлежит антиоксидантным свойствам и способности мелатонина препятствовать хроническим воспалительным процессам [40, 41, 63] и разнонаправлено влиять на активность апоптоза здоровых и злокачественных клеток [1]. Нивелирование данного и ряда других полезных эффектов мелатонина вызывает ускоренное постарение, повышая риск раннего развития злокачественных новообразований, метаболических нарушений, приводя к снижению продолжительности жизни [1, 2, 10, 31, 32, 40, 41, 60]. С другой стороны, продолжительные нарушения сна либо смещения фазы сна (по отношению к акрофазе ритма мелатонина) влекут за собой существенные изменения в работе клеточных молекулярно-генетических механизмов, в несколько раз уменьшая циклическую активность экспрессии генов. Так, в условиях трехдневной внутренней десинхронизации между ЦР сна и продукции мелатонина более 80 % ритмически протекающих процессов на уровне транскриптома в клетках крови становятся аритмичными [12].

#### *Роль температурного гомеостатического звена, связь с болезнью Альцгеймера*

Одним из ключевых вторичных синхронизаторов выступает температурный фактор. ЦР температуры тела сам по себе является вторичным синхронизатором циркадианной системы. В процессе

старения происходит снижение фазовой стабильности ЦР температуры тела [38, 74] и изменение его спектральной хроноархитектоники [5]. Возрастное снижение амплитуды ЦР температуры может иметь разную степень выраженности в зависимости от характера нарушений умственных способностей и этиологии старческой деменции. Так, снижение амплитуды ЦР температуры у пациентов с деменцией сосудистого генеза выраженнее, чем у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. В то же время, у пациентов с болезнью Альцгеймера проявления возрастного десинхроноза в целом более выражены, нежели у лиц того же возраста, не имеющих этого заболевания [25]; у них также обнаружено более значительное снижение числа нейронов в СХЯ; снижена и плотность мелатониновых рецепторов *MT1* в СХЯ, прогрессирующая по мере усугубления тяжести заболевания [77]. Некоторые авторы указывают, что у пациентов с болезнью Альцгеймера выраженность нарушений ЦР разных функций и их параметров может быть неодинакова. Так, на фоне незначительного снижения амплитуды ЦР температуры и кортизола у них существенно нарушен ЦР продукции мелатонина. Содержание мелатонина в цереброспинальной жидкости у пациентов с выраженными формами болезни Альцгеймера в 5 раз ниже уровня, свойственного лицам той же возрастной группы без признаков деменции, а у многих пациентов ЦР мелатонина отсутствует вовсе [52]. Также были обнаружены существенные фазовые различия экспрессии генов *Bmal1* и *Per1,2* в различных отделах головного мозга при болезни Альцгеймера [20].

Особый интерес представляет одна из последних работ, где была продемонстрирована универсальная роль ритма температуры в синхронизации ЦР в периферических тканях. Установлено также, что при нарушении межклеточных взаимодействий нейронов СХЯ, чувствительность тканей к температурным колебаниям повышается [17]. Таким образом, при старении роль сохранности ЦР температуры в поддержании гармонии других ЦР возрастает.

Ритм температуры модулирует активность нейронов и рассматривается как «третий сигнальный путь» в циркадианном контроле сна, помимо синаптических и нейрогуморальных путей. Кроме того, ЦР температуры может служить внутренним датчиком времени для других ЦР, в том числе принимает участие во внутренней синхронизации ритмических процессов в периферических тканях

[73]. Таким образом, стабилизация ЦР температуры тела способствует улучшению сна и временной организации биологических процессов, что имеет принципиальное значение для улучшения самочувствия, временной упорядоченности — гармонии биологических процессов в организме и повышения качества жизни в целом. Нами показано, что хронобиологически обоснованное применение экзогенного мелатонина в дозировках, не превышающих физиологических, синхронизирует ЦР температуры тела у лиц пожилого и старческого возраста [38]. За 14 дней использования мелатонина была достигнута фазовая стабилизация ЦР температуры на межиндивидуальном уровне и существенно повышена фазовая стабильность ЦР температуры и ряда гемодинамических показателей день ото дня. В отсутствие существенных изменений ритма физической активности такие результаты могут говорить не только о прямом хронобиотическом эффекте мелатонина, в том числе на рецепторы СХЯ. Эффект может также быть опосредован улучшением характеристик сна и увеличением амплитуды ЦР температуры за счет индукции гипотермии в ночные часы. Применение ряда других гормонов для коррекции возрастных нарушений ЦР также может быть обоснованным [36]. В частности, грелин и опосредованные им возможности синхронизации фактором питания представляют особый интерес в поиске доступных способов коррекции десинхроноза при болезни Альцгеймера [46].

#### *Роль SIRT1 в противодействии возрастному десинхронозу*

Сохранение высокой амплитуды ЦР на молекулярно-генетическом уровне может быть достигнуто за счет высокого уровня продукции эндогенного SIRT1 и сопряжено с возможностью быстрой ресинхронизации после индукции джет-лага, меньшей степенью фрагментации ритма активности с меньшей долей ультрадианных составляющих в нем, и также рассматривается как фактор, способствующий долголетию [21].

Сиртуины (безмолвные регуляторы информации, *silent information regulators*), и прежде всего сиртуин 1 (SIRT1), играют важную роль в координации ритма метаболизма, фазовых отношений процессов ассимиляции и диссимиляции. Активизируясь в условиях снижения притока энергии, что в циркадианном цикле соответствует фазе покоя (анаболической фазе), белки семейства SIRT стимулируют каскад защитных процессов, косвенно способствующих увеличению продолжи-

тельности жизни (репаративные процессы в клетке, устойчивость к окислительному стрессу, угнетение генов апоптоза и т. п.) [1]. Являясь одной из разновидностей деацетилаз гистонов, SIRT1 выступает как антипод ацетилтрансферазной активности CLOCK. Механизм деацетилирования гистонов подразумевает сближение цепи ДНК с ними и, соответственно, потенциальную репрессию данного гена. Ацетилирование, напротив, приводит к наращиванию концевых участков лизинга, играя роль своеобразного «домкрата», отдаляющего ДНК от гистонов, и облегчая доступ факторов транскрипции, запускающих экспрессию того или иного гена. Акрофаза SIRT1 в печени характеризуется ЦР раннего вечернего типа. Также существует и опосредованное деацетилированием самих белков BMAL1 и PER2, участие SIRT1 в подстройке хода БЧ путем модуляции амплитуды ЦР экспрессии генов Bmal1 и Per2 по принципу обратной связи [57]. По существу, регулируя амплитуду ритмов экспрессии BMAL1 и PER, SIRT1 участвует в координации амплитуды ЦР метаболических и физиологических процессов в печени и других тканях и органах. Таким образом, можно проследить очевидные параллели между умеренным потреблением калорий, профилактикой развития десинхроноза и увеличением продолжительности жизни.

Выступая коферментом для никотин аденин нуклеотида (NAD<sup>+</sup>), SIRT1 влияет и на амплитуду ЦР активности NAD<sup>+</sup> [58]. Таким образом, SIRT1 служит связующим звеном в модуляции амплитуды ЦР метаболических процессов на клеточном уровне. У мышей, имеющих мутацию, приводящую к избыточной продукции NAD<sup>+</sup>, обнаруживали множественные нарушения метаболических и поведенческих ЦР на фоне сокращения τ-ритма двигательной активности. Активация SIRT1 в клетках печени у мышей приводит к снижению амплитуды продукции белков BMAL и CLOCK и снижению активности димера BMAL:CLOCK — фактора транскрипции промотора второго звена цепи (PER/CRY) [15]. Авторы рассматривают фармакологические перспективы использования SIRT1 для подстройки параметров ЦР.

В СХЯ механизм участия SIRT1 в модуляции параметров ЦР экспрессии ключевых генов БЧ принципиально отличен от такового в периферических клетках (например, печени). Как показано в одной из последних работ, выполненных учеными из Кембриджа [21], в СХЯ SIRT1 действует в связке с обязательным партнером — транскрипционным кофактором PGC-1α (пероксисомным

$\gamma$ -коактиватором  $1\alpha$ ). Являясь синергистом белкового фактора *RORA* (ретиноидного орфанового  $\alpha$ -рецептора), *PGC-1 $\alpha$*  позволяет *SIRT1* опосредованно взаимодействовать с элементом *RORE* (retinoic acid-related orphan receptor response element) — распознающим участком промотора гена *BMal* — и, таким образом, осуществлять активацию его транскрипции. В итоге, от связки *SIRT1-PGC-1 $\alpha$* , по-видимому, зависит не только уровень экспрессии м-РНК и продукции белков *BMAL*, *CLOCK*, *PER2* и *CRY1*, но и амплитудно-фазовые характеристики этих ЦР, а также на фенотипическом уровне — величина  $\tau$ -ритма активности и скорость его ресинхронизации после индукции фазового сдвига. При нехватке *SIRT1* из-за нокаута специфического для головного мозга гена (*BSKO*) у мышей снижены среднесуточный уровень и амплитуда ЦР всех вышеперечисленных ключевых белков БЧ в СХЯ, а также амплитуда и средний уровень ритма активности, хотя его  $\tau$  наиболее близок к 24 ч (23,9 ч). Напротив, при гиперэкспрессии *SIRT1* повышаются как среднесуточный уровень и амплитуда ЦР ключевых белков БЧ в СХЯ, так и амплитуда и средний уровень ритма активности, тогда как  $\tau$  сокращается (вплоть до 23,1 ч) [21]. Что принципиально важно для понимания роли обсуждаемых белковых факторов в природе развития возрастного десинхроноза, так это то, что в прямой зависимости от уровня эндогенной продукции *SIRT1* у мышей наблюдают разные темпы возрастной инволюции адаптационного резерва циркадианной системы. Чем выше уровень *SIRT1*, тем выше амплитуда ЦР активности у возрастных животных, тем меньше ритм фрагментирован, то есть меньше его ультрадианный компонент, и тем меньше времени требуется возрастным животным для ресинхронизации после индукции «острого десинхроноза» (джет-лага). Отсюда можно предположить, что, по крайней мере, на уровне СХЯ сохранение высокой величины амплитуды ЦР важнее, нежели точность подстройки  $\tau$  к значению 24 ч для адаптационных возможностей и противостояния внешней десинхронизации. С другой стороны, нельзя исключать и то, что возрастное сокращение  $\tau$  и положительный фазовый сдвиг фенотипических ЦР является своего рода проявлением «успешной адаптации» к возрастным изменениям циркадианной системы со стороны клеточных либо системных механизмов. Действительно, увеличение  $\tau$  возможно при нарастании проявлений десинхроноза в ходе развития диабета у мышей, тогда как ресвератрол, способствующий росту образования *SIRT1*

и *PGC-1 $\alpha$* , наоборот, способствует сокращению  $\tau$  у приматов [62]. Не исключено, что еще одним фактором, способствующим продукции *SIRT1*, может являться мелатонин [22].

#### *Перспективные комплексные методы на основе индивидуального подхода*

Задача эффективно противодействовать проявлениям ЭЦД также имеет большое прикладное значение непосредственно при выборе стратегии лекарственной терапии в геронтологической практике. Без предварительной синхронизации ритмов физиологических показателей невозможно реализовать хронобиологические стратегии в лечении всех тех заболеваний, где используют целевые клинические нормативы. Так, например, нерегулярная динамика АД, часто наблюдаемая среди лиц старше 70–75 лет, не позволяет подобрать оптимальный режим лечения АД даже после амбулаторного мониторинга АД. Однако с этой задачей достаточно результативно справляется мелатонин (рис. 4). Для обеспечения максимальной эффективности коррекции десинхроноза требуется дальнейшее развитие персонализированной стратегии с использованием «хроноселективного» [3] подхода, когда время назначения, дозировка и кратность воздействия подбираются индивидуально и зависят как от хронотипа человека, так и от особенностей параметров маркерных ЦР, подлежащих коррекции.

С другой стороны, факторы, оказывающие влияние на продукцию светочувствительных белков *CRY* (*SIRT1* и другие факторы транскрипции ключевых генов БЧ, естественный фотопериодический режим и источники искусственного света, режим и характер питания) могут иметь большее, чем казалось, влияние как на сохранность циркадианной системы в частности, так и на продолжительность жизни в целом. Особенно, если многообещающие результаты последних экспериментов о роли белков *CRY* в увеличении продолжительности жизни, полученные на *Drosophila* [64], будут в какой-то мере применимы в отношении млекопитающих и человека. Примечательно, что сохраняющая функция одного из каждой пары белков *PER1,2* и *CRY1,2* является обязательным условием для поддержания поведенческих ЦР у млекопитающих. В случае наличия структурно-функциональных нарушений со стороны обоих белков *PER* либо обоих белков *CRY* ритмичность немедленно исчезает, стоит животному оказаться в условиях неизменной освещенности [65]. Экстраполируя эти данные на человека, большой интерес представляет исполь-

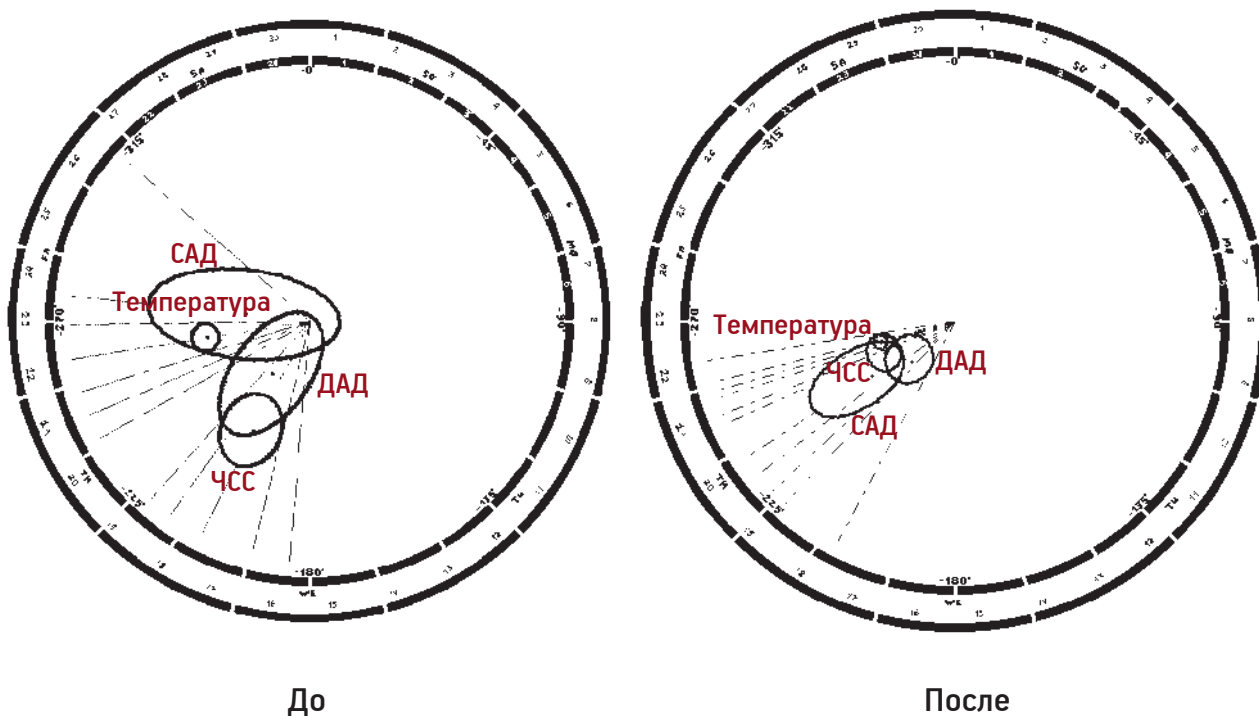


Рис. 4. Мелатонин частично компенсирует проявления внутреннего возрастного десинхрониза за счет синхронизации акрофаз циркадианных ритмов АД, ЧСС и температуры тела [8]

зование доступных способов мониторинга физиологических функций человека для поиска простых маркеров взаимосвязи полиморфизмов генов БЧ, хронотипом человека и адаптационных резервов к региональным климатогеографическим особенностям [26, 39].

В свете перечисленных выше данных, персонализированная оценка  $\tau$  может стать полезной скрининговой методикой, особенно в совершенствовании хронопрофилактических и хронотерапевтических методологий, которые становятся все более востребованными современной медициной [26, 45]. Большой интерес представляют дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи хронотипа человека и внутреннего  $\tau$ . Так, клетки культуры фибробластов могут стать удобным материалом для скрининговых методик, перспективных для оценки  $\tau$  *in vitro* [42]. Как уже упоминалось в 1-й части обзора, присутствие в сыворотке у пожилых лиц термолabileного химического фактора способно вызывать сокращение  $\tau$  в культуре фибробластов — явление, не имеющее никакой очевидной связи с центральными механизмами. В работе [42] была также установлена корреляционная взаимосвязь  $\tau$  фибробластов *in vitro* и индивидуального хронотипа, а также характеристик сна. Наиболее удобными мишенями в поиске фармакологических средств подстройки  $\tau$  являются казеинкиназы, прежде всего  $CK1\alpha$ ,  $CK1\delta$  и  $CK1\epsilon$ .

Основная задача этих казеинкиназ — «вывод из игры» белков  $PER$  путем их фосфорилирования, а  $CK1\delta$  фосфорилирует также и  $PCC-1\alpha$ . Поэтому при мутациях, приводящих к повышенному накоплению казеинкиназ, циркадианный период  $\tau$  существенно сокращается. Удлинение  $\tau$  может быть достигнуто, в частности, при помощи экспериментального препарата, получившего название *long-daysin* («продлевающий день»), воздействующего на  $CK1\alpha$ ,  $CK1\delta$  и светочувствительный фактор  $ERK2$ , снижая темпы фосфорилирования белков  $PER$  (прежде всего,  $PER1$ ) [9, 44]. При сочетании возрастного десинхрониза с проявлениями депрессивных состояний эффективным может быть также применение агониста мелатониновых рецепторов  $MT-1$  и  $MT-2$  агомелатина (*Agomelatine*) [18]. Кроме того, ускоренная трансляция белков  $PER1$  и  $PER2$ , обусловленная дефицитом определенных микроРНК, ускоряет ход клеточных БЧ, сокращая значение  $\tau$  [24]. Также микроРНК могут координировать циркадианный эквilibrium и величину амплитуды ритмов на молекулярно-генетическом уровне [35]. Возрастная динамика микроРНК, задействованных в регуляции ЦР, однако до настоящего времени остается мало изученной [7, 8].

## Заключение

Интерес к изучению молекулярных механизмов десинхроноза сегодня неуклонно растет. Так, в 2012 г. Национальными институтами здоровья и старения (NIH и NIA) США был учрежден пятилетний грант по проблеме «Молекулярные механизмы циркадианных биологических часов в стареющих тканях». Сегодня становится очевидным, что глобальные задачи геронтологии — как быть старше, но не старее; как избежать или хотя бы отсрочить развитие ассоциированных с процессом старения заболеваний; как добиться замедления темпов роста биологического возраста — должны рассматриваться через призму профилактики развития возрастного десинхроноза. Утрата гармонии и координации во временной последовательности биологических процессов приводит к несвоевременности событий на разных уровнях организации, запуская механизм порочного круга. В его основе могут лежать фазовые рассогласования в работе биологических часов клетки на молекулярно-генетическом уровне [14]. В настоящее время можно выделить шесть взаимосвязанных направлений профилактики и коррекции нарушений временной координации биологических процессов, каждый из которых может быть оптимизирован: 1) хронобиотика, также способствующие поддержанию ЦР вторичных синхронизаторов — температуры и гормонов; 2) светотерапия, в том числе помогающая противостоять депрессиям, прежде всего сезонным; 3) режим питания, позволяющий координировать ЦР метаболических процессов с внешними датчиками времени; 4) поддержание социальных контактов; 5) оптимальный уровень физической активности; 6) соблюдение режима сна—бодрствования. Совершенствование всех перечисленных стратегий, прежде всего, — в перспективах индивидуального подхода и выборе оптимального времени с учетом хронотипа [14, 39]. Наконец, заслуживают внимания дальнейшие исследования взаимосвязи сиртуинов (не только *SIRT1*) с режимом питания, ограничением потребления калорий, уровнем физической активности [9, 14, 37, 46], сохранной продукцией мелатонина [41] и, в конечном счете, с долголетием.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
2. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 9. № 4. С. 52–76.

3. Губин Г.Д., Губин Д.Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // Фундаментальные исследования. 2004. № 1. С. 50.
4. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Комаров П.И. Старение в свете временной организации биологических систем // Успехи геронтол. 1998. Вып. 2. С. 67–73.
5. Губин Г.Д., Губин Д.Г., Куликова С.В. Спектральная структура биоритмов температуры тела в онтогенезе человека // Успехи соврем. естествознан. 2006. № 12. С. 48–51.
6. Губин Г.Д., Дуров А.М., Воронов О.А. и др. Исследование изменений циркадианных биоритмов в онтогенезе человека и животных // Журн. эволюц. биохим. 1987. Т. 23. № 5. С. 629–634.
7. Губин Д.Г. Роль микро-РНК в регуляции циркадианных ритмов млекопитающих // Успехи соврем. естествознан. 2012. № 1. С. 32–37.
8. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 4. С. 65–87.
9. Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks // Neuron. 2012. Vol. 74. № 2. P. 246–260.
10. Anisimov V.N., Baturin D.A., Popovich I.G. et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 111. P. 475–479.
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging // Curr. Aging Sci. 2012. Vol. 5. № 3. P. 170–177.
12. 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.
13. Bartsch H., Mecke D., Probst H. et al. Search for Seasonal Rhythmicity of Pineal Melatonin Production in Rats Under Constant Laboratory Conditions: Spectral Chronobiological Analysis, and Relation to Solar and Geomagnetic Variables // Chronobiology Int. 2012. Vol. 29. № 8. P. 1048–1061.
14. Bass J., Takahashi J.B. Circadian integration of metabolism and energetics // Science. 2010. Vol. 330. № 6009. P. 1349–1354.
15. Bellet M.B., Nakahata Y., Boudjelal M. et al. Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase *SIRT1* // Proc. nat. Acad. USA. 2013. Vol. 110. № 9. P. 3333–3338.
16. Bloom H.G., Ahmed I., Alessi C.A. et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons // J. Amer. Geriatr. Soc. 2009. Vol. 57. P. 761–789.
17. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators // Science. 2010. V. 330. P. 379–385.
18. Campos Costa I., Nogueira Carvalho H., Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review // Amer. J. Neurodegener. Dis. 2013. Vol. 2. № 4. P. 228–246.
19. Casiraghi L.P., Martino D., Marengo E. et al. Human period-3 gene involvement in diurnal preference among Argentinean bipolar disorder patients // Sleep Sci. 2010. Vol. 3. № 1. P. 22–26.
20. Cermakian N., Lamont E.W., Boudreau P., Boivin D.B. Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer's disease patients and control subjects // J. Biol. Rhythms. 2011. Vol. 26. P. 160–170.
21. Chang H.-C., Guarente L. *SIRT1* Mediates Central Circadian Control in the SCN by a Mechanism that Decays with Aging // Cell. 2013. Vol. 153. № 7. P. 1448–1460.
22. Chang H.M., Wu U.I., Lan C.T. Melatonin preserves longevity protein (sirtuin 1) expression in the hippocampus of total sleep-deprived rats // J. Pineal Res. 2009. Vol. 47. P. 211–220.
23. Chellappa S.L., Viola A.U., Schmidt C. et al. Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depend on

- a polymorphism in the clock gene *PER3* // *Clin. Endocr. Metab.* 2012. Vol. 97. № 3. P. E433–437.
24. *Chen R., D'Alessandro M., Lee C.* miRNAs are required for generating a time delay critical for the circadian oscillator // *Curr. Biol.* 2013. Vol. 23. P. 1959–1968.
  25. *Coogan A.N., Schutova B., Husung S. et al.* The Circadian System in Alzheimer's Disease: Disturbances, Mechanisms, and Opportunities // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 74. № 5. P. 333–339.
  26. *Cornélissen G., Halberg F., Gubin D., Milano G.* Chrono-medical Aspects of Gerontology and Geriatrics // *In Vivo.* 1999. Vol. 13. № 1. P. 77–82.
  27. *Daan S.* The Colin S. Pittendrigh Lecture. Colin Pittendrigh, Jurgen Aschoff, and the natural entrainment of circadian systems // *J. Biol. Rhythms.* 2000. Vol. 15. P. 195–207.
  28. *Davidson A.J., Sellix M.T., Daniel J. et al.* Chronic jet-lag increases mortality in aged mice // *Curr. Biol.* 2006. Vol. 16. P. 914–916.
  29. *Davidson A.J., Yamazaki S., Arble D.M. et al.* Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats // *Neurobiol. Aging.* 2008. Vol. 29. P. 471–477.
  30. *Diss L.B., Robinson S.D., Wu Y. et al.* Age-related changes in melatonin release in the murine distal colon // *ACS Chem. Neurosci.* 2013. Vol. 4 № 5. P. 879–887.
  31. *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.
  32. *Erren T.C., Reiter R.J.* Defining chronodisruption // *J. Pineal Res.* 2009. Vol. 46. P. 245–247.
  33. *Farajnia S., Michel S., Devoer T. et al.* Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 5891–5899.
  34. *Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Block M.H.* Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 5: e63773
  35. *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
  36. *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.
  37. *Guarente L.* Mitochondria — a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? // *Cell.* 2008. Vol. 132. P. 171–176.
  38. *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.
  39. *Gubin D., Cornélissen 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.
  40. *Hardeland R.* Melatonin in Aging and Disease — Multiple Consequences of Reduced Secretion, Options and Limits of Treatment // *Aging Dis.* 2012. Vol. 3. P. 194–225.
  41. *Hardeland R.* Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms // *J. Pineal Res.* 2013. Vol. 55. P. 325–356.
  42. *Hida A., Kitamura Sh., Ohsawa Y. et al.* In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference // *Scientific Reports.* 2013. Vol. 3. P. 2074. doi:10.1038/srep02074
  43. *Higuchi S., Motohashi Y., Ishibashi K., Maeda T.* Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression // *Chronobiol. Int.* 2007. Vol. 24. P. 31–43.
  44. *Hirota T., Lee J.W., Lewis W.G. et al.* High-throughput chemical screen identifies a novel potent modulator of cellular circadian rhythms and reveals CK1 $\alpha$  as a clock regulatory kinase // *PLoS Biol.* 2010. Vol. 8: e1000559.
  45. *Kaur G., Phillips C., Wong K., Saini B.* Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research // *Int. J. Clin. Pharm.* 2013. Vol. 33. P. 344–358.
  46. *Kent B.A.* Synchronizing an aging brain: can entraining circadian clocks by food slow Alzheimer's disease? // *Front Aging Neurosci.* 2014. Vol. 6. № 234. doi: 10.3389/fnagi.2014.00234. eCollection 2014.
  47. *Kunieda T., Minamino T., Katsuno T. et al.* Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo // *Circ. Res.* 2006. Vol. 98. P. 532–539.
  48. *Kunieda T., Minamino T., Miura K. et al.* Reduced nitric oxide causes age associated impairment of circadian rhythmicity // *Circ. Res.* 2008. Vol. 102. P. 607–614.
  49. *Lanaj K.* Beginning the Workday Already Depleted? Consequences of Late-Night Smartphone Use and Sleep Quantity // *Acad. Manage Proc.* 2012. Vol.1. doi: 10.5465/AMBPP.2012.330.
  50. *Lee B., Li A., Hansen K.F. et al.* CREB Influences Timing and Entrainment of the SCN Circadian Clock // *J. Biol. Rhythms* 2010. Vol. 25 № 6. P. 410–420.
  51. *Leise T.L., Harrington M.E., Molyneux P.C. et al.* Voluntary exercise can strengthen the circadian system in aged mice // *Age.* 2013 doi: 10.1007/s11357-012-9502-y
  52. *Lieverse R., Van Someren E.J.W., Nielen M.M.A. et al.* Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiat.* 2011. Vol. 68. P. 61–70.
  53. *Lucas R.J., Peirson S.N., Berson D.M. et al.* Measuring and using light in melatonin age // *Trends Neurosci.* 2014. Vol. 37. № 1. P. 1–9.
  54. *Monk T.H.* Enhancing circadian zeitgebers // *Sleep.* 2010. Vol. 33. № 4. P. 421–422.
  55. *Morita T., Koikawa R., Ono K. et al.* Influence of the amount of light received during the day and night on the circadian rhythm of melatonin secretion in woman living diurnally // *Biol. Rhythm Res.* 2002. Vol. 33. № 3. P. 271–277.
  56. *Münch M., Linhart F., Borisuit A. et al.* Effects of prior light exposure on early evening performance, subjective sleepiness, and hormonal secretion // *Behav. Neurosci.* 2012. Vol. 126. № 1. P. 196–203.
  57. *Nakahata Y., Kaluzova M., Grimaldi B. et al.* The NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase *SIRT1* modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control // *Cell.* 2008. Vol. 134. P. 329–340.
  58. *Nakahata Y., Sahar S., Astarita G. et al.* Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-*SIRT1* // *Science.* 2009. Vol. 324. № 5927. P. 654–657.
  59. *Nakamura T.J., Nakamura W., Yamazaki S. et al.* Age-related decline in circadian output // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 10201–10205.
  60. *Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J. et al.* Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study // *Clin. Endocr. Metab.* 2013. Vol. 98. № 1. P. 337–344.
  61. *Obrietan K., Impey S., Smith D. et al.* Circadian regulation of cAMP response element-mediated gene expression in the suprachiasmatic nuclei // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 17748–17756.
  62. *Pifferi F., Dal-Pan A., Menaker M., Aujard F.* Resveratrol dietary supplementation shortens the free-running circadian period and decreases body temperature in a prosimian primate // *J. Biol. Rhythms.* 2011. Vol. 26. P. 271–275.
  63. *Radogna F., Diederich M., Ghibelli L.* Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation // *Biochem. Pharmacol.* 2010. Vol. 80. P. 1844–1852.
  64. *Rakshit K., Giebultowicz J.M.* Cryptochrome restores dampened circadian rhythms and promotes healthspan in aging *Drosophila* // *Aging Cell.* 2013. Vol. 12. № 5. P. 752–762.
  65. *Reppert S.M., Weaver D.M.* Coordination of circadian timing in mammals // *Nature.* 2002. Vol. 418. P. 935–941.

66. Rosenberg R.S., Zee P.C., Turek F.W. Phase response curves to light in young and old hamsters // *Amer. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. R491–R495.
67. Santhi N., Thorne H.C., van der Veen D.R. et al. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans // *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 53. № 1. P. 47–59.
68. Schmidt C., Peigneux P., Cajochen C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks // *Front Neur.* 2012. Vol. 3. P. 118. doi: 10.3389/fneur.2012.00118.
69. Shochat T., Pillar G., Malhotra A. Sleep and Aging // *Int. J. Sleep Disorders.* 2007. Vol. 3. P. 92–102.
70. Touitou Y., Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian systems in humans // *Chronobiol. Int.* 2000. Vol. 17. P. 369–390.
71. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // *Aging.* 2009. Vol. 1. № 10. P. 855–865.
72. Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system // *Chronobiol. Int.* 2000. Vol. 17. P. 261–283.
73. 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.
74. Weinert D. Circadian Temperature Variation and Ageing // *Ageing Res. Rev.* 2010. Vol. 9. P. 51–60.
75. Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties // *Ann. Rev. Physiol.* 2010. Vol. 72. P. 551–577.
76. Wiecezorek J., Błażejczyk K., Morita T. Lighting characteristics during the polar day and their impact on changes in melatonin secretion // *Geographia Polonica.* 2013. Vol. 86. № 1. P. 67–75.
77. 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.
78. Zhao Z.Y., Xie Y., Fu Y.R. et al. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross sectional study of Chinese subjects 30–110 yr of age // *Chronobiol. Int.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 1172–1182.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 423–434

D. G. Gubin<sup>1</sup>, D. Weinert<sup>2</sup>

## TEMPORAL ORDER DETERIORATION AND CIRCADIAN DISRUPTION WITH AGE.

### 2. Systemic mechanisms and correction

<sup>1</sup> Tyumen State Medical Academy, 52, ul. Odesskaya, Tyumen 625013, Russia; e-mail: dgubin@mail.ru;

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

Part 2 of the present review highlights the impact of aging on mechanisms involved in response of the circadian system to different photic and non-photoc factors, especially zeitgebers. Promising strategies to prevent age-dependent circadian disruption using internal and external factors that may entrain circadian rhythms are presented. In particular, benefits of bright light, melatonin and other chronobiotics, the circadian body temperature rhythm, physical activity and regular feeding schedules to preserve the temporal order of aged organisms are discussed, emphasizing especially a personalized approach based on the assessment of individual overt rhythms parameters.

**Key words:** circadian disruption, aging, bright light therapy, melatonin, physical activity, diet, sleep, chronotype, personalized medicine, sirtuins, longevity

В. М. Еськов, В. В. Еськов, О. Е. Филатова, А. А. Хадарцев, Д. В. Синенко

## НЕЙРОКОМПЬЮТЕРНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ПОРЯДКА В ГЕРОНТОЛОГИИ

Сургутский государственный университет, 628415 Россия, Ханты-Мансийский автономный округ, Сургут, пр. Ленина, 1;  
e-mail: Valery.Eskov@gmail.com

На основе изучения различий между тремя возрастными группами женщин-ханты (коренное население Югры, Россия) по параметрам пяти активных компонентов (из всех 14 регистрируемых) вектора состояния кардиореспираторной системы организма продемонстрирована ошибочность (разовой или с малым числом итераций,  $p \leq 50$ ) решения задачи разделения групп в таком пятимерном фазовом пространстве с помощью нейроэмулятора (задача бинарной классификации). Доказано, что решение задачи бинарной классификации с помощью нейроэмулятора должно повторяться не менее 1 000 раз, что обеспечит выделение наиболее значимых диагностических признаков  $x_i$  в пределах двух значащих цифр после запятой, которые демонстрируют наибольшую значимость при диагностике скорости старения (это решение задачи системного синтеза в геронтологии).

**Ключевые слова:** искусственные нейронные сети, параметры порядка

Процессы старения на молекулярном и клеточном уровне выражаются, в итоге, в возрастных изменениях параметров основных функциональных систем организма. По П. К. Анохину [1], одной из главных является кардиореспираторная система (КРС). Общеизвестно, что основная доля смертности населения Земли обусловлена патологией КРС, и наоборот, хорошее состояние этой системы обычно гарантирует человеку пролонгацию жизни и даже долголетие. В нашей работе мы использовали 15 параметров КРС, из которых после предварительного анализа было выбрано пять наиболее значимых. Однако даже эти пять параметров не могут продемонстрировать устойчивое различие в рамках традиционных подходов при изучении динамики возрастных изменений параметров организма. Возникает проблема разработки новых, более чувствительных методов анализа различий в параметрах функциональных систем организма при возрастных изменениях, так как стохастический подход показывает неопределённость первого типа, когда все измеренные функции распределе-

ния  $f(x)$  для компонент  $x$  вектора состояния КРС  $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$  не дают статистически значимых различий. Возрастные группы как бы не различаются и принадлежат к одной генеральной совокупности, что не соответствует реальности.

Такая проблема по разрабатываемой нами классификации в теории хаоса-самоорганизации относится к первому типу неопределённости. Получаемые в отдельных выборках  $x_i$  для сравниваемых групп (у нас три возрастные группы женщин) не могут быть идентифицированы как разные группы. Их функции распределения  $f(x)$  для каждого признака  $x_i$  не могут быть разделены, и эти выборки следует относить к одной генеральной совокупности. В наших исследованиях КРС большинство  $x_i$  демонстрирует именно такую динамику, то есть получается, например, что по параметрам  $x_i$  1-я и 2-я возрастные группы женщин практически не различаются (почти по всем  $i=1, 2, \dots, 15$ ). В геронтологии можно привести большое число таких примеров и по другим функциональным системам организма. Для разрешения возникающей коллизии мы предлагаем использовать два новых подхода: метод расчета параметров квазиаттракторов (КА) и метод использования нейроэмуляторов [2–4, 6–10].

Последний подход сейчас довольно активно внедряется в медицину, но — как мы покажем — с большими ошибками. Ошибочность применения нейро-ЭВМ (НЭВМ) заключается в ее разовой настройке. Оказывается, разовое решение задачи бинарной классификации (установление факта отличий одной возрастной группы от другой) является только одной (из миллиона возможных) уникальной итерацией при попытках выявления значимости измеряемых диагностических признаков  $x_i$ . Попытка же их дифференциации (вычисления главных  $x_i$  и второстепенных) при одной итерации вообще лишена какого-либо смысла, а это сейчас довольно часто используют в медицине.

В работе представлен выход из этой неопределённости первого типа (когда  $f(x)$  совпадают и все группы принадлежат одной генеральной совокупности) в виде запатентованных алгоритмов [2, 4, 6–8].

### Материалы и методы

Для изучения возрастной динамики параметров КРС у коренного населения Югры — Север России были отобраны три группы женщин-ханты по 38 человек в каждой: 1-я — женщины 18–35 лет ( $n=38$ ), 2-я — 35–50 лет ( $n=38$ ), 3-я — старше 50 лет ( $n=38$ ). Последняя группа выходит из классификации ВОЗ, так как там отсчёт начинается с 55 лет, но на Севере РФ законом определено начало выхода на пенсию по старости с 50 лет, и мы решили эту группу сформировать именно с этого возрастного порога в (отнесли их в группу нетрудоспособного населения). Все наблюдаемые были без патологий и жалоб на здоровье. Исследование проводили согласно Хельсинкской декларации; от каждого испытуемого, участвовавшего в исследовании, было получено добровольное письменное согласие.

Регистрацию параметров сердечно-сосудистой системы обследуемых производили в пятнадцатимерном фазовом пространстве вектора состояния в виде  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ , где  $m=15$ . Эти координаты  $x_i$  состояли из:  $x_1$  — *SIM* — показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, у.е.;  $x_2$  — *PAR* — показатель активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у.е.;  $x_3$  — *SDNN* — стандартное отклонение измеряемых кардиоинтервалов, мс;  $x_4$  — *INB* — индекс напряжения (по Р.М. Баевскому);  $x_5$  — *SSS* — число ударов сердца в минуту;  $x_6$  — *SPO<sub>2</sub>* — уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина);  $x_7$  — *TINN* — триангулярная интерполяция гистограммы *NN*-интервалов, мс;  $x_8$  —  $\rho NN50$  — число *NN*-интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс;  $x_9$  — *VLf* — спектральная мощность очень низких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_{10}$  — *Lf* — спектральная мощность низких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_{11}$  — *Hf* — спектральная мощность высоких частот, мс<sup>2</sup>;  $x_{12}$  — *Total* — общая спектральная мощность, мс<sup>2</sup>;  $x_{13}$  — *Lf* ( $\rho$ ) — низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_{14}$  — *Hf* ( $\rho$ ) — высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_{15}$  — *Lf/Hf* — отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной [3].

Определение всех этих величин производили автоматически на основе запатентованного устройства «Элокс-1М» (Самара, ООО «Новые приборы»). Обработку в рамках статистики всех  $x_i$  производили по программе Statistica 6, первоначально — в рамках нормальных законов распределения (это было всего четыре или пять параметров из 15) и одновременно в рамках непараметрических распределений. После их разделения все выборки переводили в непараметрические распределения и рассчитывали методами бинарной классификации (попарно) на предмет их различий и определения весовых коэффициентов для пяти отобранных  $x_i$ , то есть использовали пятимерное фазовое пространство состояний. Процедуру идентификации весов  $w_{ij}$  признаков  $x_i$  производили многократно, число итераций  $\rho$  было 50, 100 и 1 000. Статистически изучали закономерности распределения весов  $w_{ij}$  в разных наборах  $\rho$ , то есть для разных серий настройки НЭВМ. При этом начальные значения  $w_{i0}$  весов признаков  $x_i$  задавали при каждой  $j$ -й итерации (решения задачи бинарной классификации) и выбирали хаотически из интервала равномерного распределения (0, 1). Изучали статистические функции распределения выходных  $w_{ij}$  при разном числе итераций  $\rho$  и на их основе определяли параметры порядка (задача системного синтеза).

### Результаты и обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что часть выборок весов признаков  $w_{ij}$  из всех 15 для  $x_i$  продемонстрировала возможность применения нормального закона распределения, но основная группа диагностических признаков  $x_i$  продемонстрировала непараметрические распределения только для усредненных значений всех  $x_i$ . Сами же значения  $x_i$  для каждого наблюдаемого человека (испытуемого) постоянно демонстрировали непараметрические распределения. Это составляет основу теории хаоса-самоорганизации, в которой мы демонстрируем глобально второй тип неопределенности, которая характерна именно для «мерцающих» систем. В этом случае у любых отдельных выборок ( $x_1, x_2$  и так далее) для каждого отдельного испытуемого мы всегда наблюдаем одну закономерность: даже для отдельного человека при нахождении функций распределения для его кардиоинтервалограмм на коротких отрезках времени (например, для 1-й или 2-й минут) получаемые на этих отрезках выборки демонстрируют разные функции распределений  $f(x)$ . Невозможно произвольно [3, 5, 11] на двух

коротких интервалах времени  $\Delta t$  у одного испытуемого наблюдать одинаковые  $f(x)$ . Все  $f(x)$  для одного и того же испытуемого или для двух разных (сравниваемых) людей будут разными. Это и составляет основу неопределённости второго типа, когда  $f(x)$  непрерывно изменяется, и мы не можем сравнивать отрезки кардиоинтервалов с позиций стохастики.

Очень редко бывает (3–5 пар из всех 200 сравниваемых), что при парном сравнении выборок (всех  $x_i$ ) мы могли бы их отнести к одной генеральной совокупности. Все выборки получаются разные, и это составляет основу второго постулата теории хаоса-самоорганизации [2, 4, 7–10]. В табл. 1 мы представляем результаты статистической обработки парного сравнения первичных данных по всем 15 параметрам КРС  $x_i$  всего вектора  $x(t)$  для трёх разных возрастных групп. Из данных таблицы следует, что выборки для трёх возрастных групп из 38 испытуемых демонстрируют, что для первой пары только у трёх из 15 диагностических признаков  $x_i$  (*PAR*, *SDNN*, *SSS*) имеется статистически выраженная возможность демонстрации нормального закона распределения. Остальные  $x_i$  имеют непараметрические распределения, поэтому в дальнейшем при парном сравнении всех 15  $x_i$  для трёх возрастных групп мы использовали непараметрические распределения (то есть рассчитывали характеристики в терминах медиан и процентилей). С помощью критерия Манна–Уитни ( $p < 0,05$ ) было выявлено различие (см. табл. 1) путём попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров КРС) между выборками для разных возрастных групп. Существенно, что при парном сравнении 1-й и 2-й групп обследуемых только *SSS* демонстрирует (два признака — *PAR* и *SDNN* находятся на грани допустимости различий) статистически значимое различие, остальные признаки  $x_i$  существенно не различаются. Обычно при переходе к старшим группам картина резко изменяется.

В табл. 1 представлены результаты попарного сравнения выборок  $x_i$  для 1-й и 2-й групп (первая колонка), а также для 2-й и 3-й групп (вторая колонка). Для первых возрастных групп у нас имеется только два диагностических признака (*SPO<sub>2</sub>* и *SSS*), которые показывают статистически значимые различия статистических характеристик функций распределения ( $\rho_1=0,0484$ ,  $\rho_2=0,011$ ). Остальные парные сравнения выборок показывают возможность отнесения этих пар к одной генеральной совокупности (различия не значимы!), что

следует из табл. 1. Очевидно, сравнение 2-й и 3-й возрастных групп показывает отсутствие различий для этих пар именно у *SSS* (хотя в первой колонке они были различными).

В целом для сравниваемых 2-й и 3-й групп женщин уже восемь пар  $x_i$  показывают различие в выборках (*SIM*, *SDNN*, *INB*, *SPO<sub>2</sub>*, *pNNS0*, *TINN*, *HF*, *Total*). Остальные семь признаков  $x_i$  попарно могут относиться к одним генеральным совокупностям, то есть нет статистически значимых различий. Установить значимость на основе статистических результатов всех этих признаков, то есть выявить признаки, по которым возрастные изменения наиболее выражены, не представляется возможным. В рамках стохастики нельзя выявить параметры порядка и выполнить системный синтез. Поэтому возможно использование новых методов теории хаоса-самоорганизации на основе выбранных пяти основных признаков (*SIM*, *PAR*, *SDNN*, *INB*, *SSS*). Для них мы провели нейрокompьютерную идентификацию значимости этих пяти признаков путём решения задачи бинарной классификации по разделению выборок в пятимерном фазовом пространстве состояний ( $m=5$ ) при попарном сравнении 1-й и 2-й групп, а также 2-й и 3-й групп.

Таблица 1

**Результаты попарного сравнения параметров кардиореспираторной системы для трёх возрастных групп женщин-ханты (средних значений рангов при допустимом уровне значимости  $p < 0,05$ ) с помощью критерия Манна–Уитни**

Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05$		
Показатель	1-я группа со 2-й	2-я группа с 3-й
<i>SIM</i>	0,37	$1,8 \cdot 10^{-3}$
<i>PAR</i>	0,11	$8,9 \cdot 10^{-2}$
<i>SDNN</i>	0,54	$9,2 \cdot 10^{-3}$
<i>INB</i>	0,84	$2,7 \cdot 10^{-2}$
<i>SPO<sub>2</sub></i>	0,048	$10^{-2}$
<i>pNNS0</i>	0,97	$4,9 \cdot 10^{-3}$
<i>TINN</i>	0,07	$2 \cdot 10^{-2}$
<i>SSS</i>	0,01	0,65
<i>VLF</i>	0,45	$6,5 \cdot 10^{-2}$
<i>LF</i>	0,05	0,15
<i>HF</i>	0,62	$6,8 \cdot 10^{-3}$
<i>Total</i>	0,14	$3,9 \cdot 10^{-2}$
<i>LF (p)</i>	0,35	0,19
<i>HF (p)</i>	0,35	0,19
<i>LF/HF</i>	0,27	0,17

Сразу отметим, что разовое решение задачи разделения двух полученных выборок (например, 2-й и 3-й возрастных групп) с помощью НЭВМ не может быть использовано для системного синтеза, то есть ранжирования диагностических признаков. Мы не можем с приемлемой точностью сказать даже о значимости признаков  $x_i$  при малых повторах (итерациях числом  $p \leq 50$ ), то есть решения одинаковой задачи бинарной классификации. Если мы 50 раз будем заставлять НЭВМ решать одинаковую задачу разделения 2-й и 3-й групп и при этом каждый раз требовать начального задания весов  $w_{i0}$  признаков  $x_i$  из равномерного распределения на интервале (0, 1), то мы будем получать разные значения (наборы) выходных весов  $w_i$  ( $i=1, 2, \dots, p$ ) для всех признаков. Это представлено в табл. 2, где нижняя строка показывает вариационный размах по средним для выборки из  $p$  итераций. Легко видеть, что при  $p=50$  (четыре серии по 50 и одна из 200 итераций) интервал из вариаций усредненных значений  $\langle \Delta w_i \rangle$  колеблется в пределах от  $w_4=0,015$  до  $w_3=0,025$ . Этот вариационный размах существенно зависит от числа итераций, повторов настроек задачи бинарной классификации, то есть разделения двух выборок, которые в рамках стохастики или не разделяются, или различия несущественные.

Однако при возрастании числа итераций  $p$  до 1000 и более эти интервалы измерения  $\langle \Delta w_i \rangle$  резко уменьшаются до 0,002 (нижний  $w_2$ , а был  $w_2=0,02$ ) и до 0,007 (верхний  $w_3$ ). Фактически, по  $w_2$  мы имеем уменьшение вариаций средних весов признаков  $\langle \Delta w_2 \rangle$  более чем в 10 раз. Изменения по SSS наблюдаются в 3-м разряде после запятой (аналогично и для остальных  $w_i$ , кроме  $w_1$ ). С учетом округления, у нас наблюдается изменение  $w_i$

при  $p=50$  только во 2-м знаке после запятой, но в малом диапазоне (0,3–0,35), что представлено в 3-м столбце табл. 3. Если увеличить число итераций до  $p=1000$ , то малые колебания (см. табл. 3) будут иметь место уже в 3-м знаке после запятой и так далее (вариационный размах  $\langle \Delta w_i \rangle$  укладывается в табл. 3 в пределах 0,000; 0,007).

Таким образом, идентификация параметров порядка зависит от порядка числа итераций  $p$ . С увеличением  $p$  мы сдвигаемся вправо после запятой с запаздыванием на  $k-1$  порядок, где  $k$  — число разрядов (нулей) у  $p$ ). При  $p=1000$  (здесь  $k=3$ ) мы будем иметь неизменными  $k-1=2$  порядка после запятой и т. д. Повышая  $p$ , мы можем получить любое точное значение решения задачи системного синтеза при модельных сравнениях. Характерно, что для всех групп сравнения (1- со 2-й и 2-й с 3-й) мы устойчиво имеем признак SIM как главный параметр порядка (его  $w_1$  доходит до 1). На втором месте находится SSS, но его веса значительно меньше по величине,  $w_2=0,35$ , что значительно ниже SIM. Остальные признаки  $x_i$  не очень значительно различаются (0,38–0,51), и они более выражены для 1-й, 2-й и 3-й групп, чем для 2-й и 3-й (для первой пары имеем 0,683–0,526). Таким образом, можно сделать вывод, что 1-я группа отличается от 2-й более значимо, чем 2-я от 3-й. Несколько сходная картина имеется и при статистическом сравнении медиан для 1-й и 2-й групп, когда все медианы (кроме SIM) укладываются в интервалах 0,51–0,68. Это существенно отличается от медиан 2-й и 3-й групп, когда их значения укладываются в интервале 0,3–0,35.

В целом мы сейчас показали, что использовать НЭВМ для идентификации наиболее значимых диагностических признаков  $x_i$  в режиме разово-

Таблица 2

Расчёт весов пяти признаков при сравнении 2-й и 3-й возрастных групп женщин-ханты с помощью нейроэмулятора при малом числе  $p$  итераций ( $p \leq 50$ )

Нейросети с $p \leq 200 = 4 \cdot 50$					
Расчеты итераций по выборкам ( $p \geq 50$ )	Средние значения весов признаков $\langle w_i \rangle$ для координат вектора состояния системы $x_i$ по наибольшему и наименьшему весам				
	$SIM = \langle w_1 \rangle$	$SSS = \langle w_2 \rangle$	$PAR = \langle w_3 \rangle$	$SDNN = \langle w_4 \rangle$	$INB = \langle w_5 \rangle$
$p=200$ $j=(1, \dots, 200)$	1,000	0,346	0,335	0,317	0,297
$p=50$ $j=(1, \dots, 50)$	1,000	0,353	0,329	0,315	0,305
$p=50$ $j=(50, \dots, 100)$	1,000	0,353	0,325	0,326	0,301
$p=50$ $j=(100, \dots, 150)$	1,000	0,348	0,350	0,311	0,292
$p=50$ $j=(150, \dots, 200)$	1,000	0,332	0,336	0,317	0,288
Интервалы изменений $\langle \Delta w_i \rangle$	0,000	0,020	0,025	0,015	0,017

Расчёт весов пяти признаков при сравнении 2-й и 3-й возрастных групп женщин-ханты с помощью нейроэмулятора при большом числе  $p$  итераций ( $p \leq 4000$ )

Расчеты итераций по выборкам ( $p \geq 1000$ )	Нейросети с $p \leq 4000 = 4 \cdot 1000$				
	Средние значения весов признаков $\langle w_i \rangle$ для координат вектора состояния системы $x_i$ по наибольшему и наименьшему весам				
	$SIM = \langle w_1 \rangle$	$SSS = \langle w_2 \rangle$	$PAR = \langle w_3 \rangle$	$SDNN = \langle w_4 \rangle$	$INB = \langle w_5 \rangle$
$p=4000 \ j=(1, \dots, 4000)$	1,000	0,350	0,348	0,326	0,301
$p=1000 \ j=(1, \dots, 1000)$	1,000	0,349	0,343	0,324	0,302
$p=1000 \ j=(1000, \dots, 2000)$	1,000	0,350	0,351	0,327	0,300
$p=1000 \ j=(2000, \dots, 3000)$	1,000	0,349	0,348	0,323	0,299
$p=1000 \ j=(3000, \dots, 4000)$	1,000	0,351	0,350	0,329	0,304
Интервалы изменений $\langle \Delta w_i \rangle$	0,000	0,002	0,007	0,006	0,004

го разделения обучающих выборок невозможно. На каждой  $j$ -й итерации ( $j=1, 2, \dots, p$ ) мы будем получать разные наборы  $w_{ij}$ , и значимость признаков будет хаотически изменяться. Однако при  $p > 100$  мы уже будем наблюдать некоторую стабилизацию весов признаков. Дальнейшее увеличение  $p$  до  $10^4$  и другое даёт нам любую точность измерения  $x_i$ . Очень редко бывает так, как мы получили в нашем примере, когда первый признак  $x_1$  сразу стал параметром порядка ( $SIM$ ). Чаще получаем различие  $x_i$  по величинам  $w_{ij}$ , когда значения  $x_i$  находятся рядом на числовой оси и возникает необходимость увеличения числа разрядов в  $p$  (приходится переходить от  $10^3$  к  $10^4$  и т. д.). Статистическая обработка из пяти выборок ( $p \geq 1000$ ) представлена в табл. 3, в том числе и по усреднению вариационных размахов  $\langle \Delta w_i \rangle$  при больших числах итераций. Легко видеть, что вариационные размахи при  $p \geq 1000$  на один порядок становятся меньше, чем в табл. 2 для  $p \leq 50$ .

В любом случае при увеличении числа итераций  $p$  точность ранжирования  $x_i$  будет нарастать, и мы всегда добьёмся решения задачи системного синтеза (с любой степенью точности). Метод итераций в работе НЭВМ может быть эффективно использован в геронтологии для идентификации параметров порядка. При увеличении числа итераций  $p$  мы всегда добьёмся разделения значимости признаков и выделим наиболее значительные, то есть задача системного синтеза всегда будет решена однозначно с увеличением числа  $p$ .

### Выводы

Возникает реальная возможность перехода в геронтологии от качественной оценки состояния базовых функций организма человека к точной

количественной оценке (даже если функции расщепления  $f(x)$  будут совпадать, а разные возрастные выборки (группы людей) могут быть отнесены к общим генеральным совокупностям). Неопределённость первого типа может быть устранена, но не в рамках стохастики.

Если  $f(x)$  совпадает для разных возрастных групп по разным компонентам вектора состояния организма человека (статистика неэффективна), то целесообразно использовать нейрокомпьютеры. В этом случае мы не только диагностируем различия в выборках, но и получаем ранжирование возрастных изменений регистрируемых диагностических признаков  $x_i$ . Однако разовое решение задачи нейрокомпьютерной бинарной классификации в геронтологии ошибочно.

Для точного решения задачи выделения наиболее значимых диагностических признаков возрастных изменений необходимо многократно повторять (число  $p$  итераций обычно  $p \geq 1000$ ) настройку нейрокомпьютера, при этом начальные веса ( $w_{i0}$ ) признаков  $x_i$  необходимо задавать из равномерного интервала  $(0, 1)$ , то есть  $w_{i0}$  берутся хаотически. С увеличением  $p$  точность решения задачи системного синтеза (идентификация параметров порядка) увеличивается до любых (необходимых) значащих цифр, при этом для  $p = 10^k$  мы будем иметь  $k$  точных значащих цифр после запятой. Точность решения задачи системного синтеза зависит от числа итераций НЭВМ.

### Литература

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998.
2. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А. и др. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 30–36.

3. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Способ корректировки лечебного или лечебно-оздоровительного воздействия на пациента: Патент на изобретение RUS 2433788 01.02.2010.
4. Еськов В.М., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Третья парадигма и представления И.Р.Пригожина и Г.Хакена о сложности и особых свойствах биосистем // Вестн. новых мед. технологий. 2012. Т. XVIII. № 2. С. 416–418.
5. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова Д.Ю., Нехайчик С.В. Новый метод использования нейроэмуляторов в психофизиологии // Вестн. новых мед. технологий. 2014. Т. 21. № 3. С. 7–12.
6. Еськов В.М., Карпин В.А., Филатов М.А., Филатова О.Е. Философские основания теории патологии: проблема причинности в медицине // Философия науки. 2012. № 1(52). С. 118–128.
7. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. № 8. С. 36–43.
8. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T. et al. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. Vol. 487. P. 51–56.
9. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques. 2011. Vol. 53(12). P. 1404–1410.
10. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. Vol. 55. № 9. P. 1096–1101.
11. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development // E:CO. 2014. № 16(2). P. 109–117.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 435–440

*V.M.Eskov, V.V.Eskov, O.E.Filatova, A.A.Khadartsev, D.V.Sinenko*

#### NEUROCOMPUTER IDENTIFICATION OF ORDER PARAMETERS IN GERONTOLOGY

Surgut State University, 1, pr. Lenina, Surgut 628415, Russia; e-mail: Valery.Eskov@gmail.com

Investigation of distinctions discovered between three groups of different age female-khanty (indigenous population of Ugra, Russia) of five active components (from all 14 components registered) of a state vector of cardiovascular system shows the wrong solving binary classification problem in a five dimensional phase space by one iteration or a few iterations  $p$  ( $p \leq 50$ ) using a neuroemulator. We prove that solving binary classification problem by a neuroemulator must be repeated about 1 000 times since it provides identifying more significant diagnostic signs  $x_i$  between two significant figures after comma which exhibit the significance in diagnostics of aging rate (this is system synthesis problem solving in gerontology).

**Key words:** artificial neuron networks, order parameters

*И. М. Спивак<sup>1, 2, 3</sup>, В. М. Михельсон<sup>1, 3</sup>, Д. Л. Спивак<sup>4</sup>*

## ДЛИНА ТЕЛОМЕР, АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ, СТРЕСС И СТАРЕНИЕ\*

<sup>1</sup> Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29; <sup>4</sup> Институт мозга человека РАН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9; e-mail: irina\_spivak@hotmail.com

Обзор посвящен анализу имеющихся данных о возможном влиянии стресса на длину теломер и активность теломеразы и разных способов противостояния ему. Современная теломерная теория старения предстает в совершенно новом свете, объясняя механизм влияния психического состояния человека и устойчивости к стрессам на процесс старения, а также определяя укорочение теломер и снижение активности теломеразы как маркер для определения степени адаптивности организма к внешним и внутренним воздействиям. Накопленные к настоящему времени результаты показывают, что ускоренное старение, сопровождающее возраст-ассоциированные заболевания, может быть существенно замедлено не только медикаментозными, но и психологическими методами, что крайне важно для создания предпосылок к здоровому долголетию. При полном понимании невозможности предотвратить или даже существенно замедлить естественное старение, применение этих методов позволяет снять ускоряющие старение факторы и увеличить, тем самым, среднюю продолжительность активной жизни человека.

**Ключевые слова:** теломерная теория старения, психологические методы замедления старения, средняя продолжительность жизни

Открытие строения теломер и подробное описание их функций явилось важнейшим прорывом в молекулярной медицине и, в особенности, в геронтологии [12]. К настоящему времени многочисленные эксперименты и данные длительных медицинских исследований доказали справедливость теломерной теории старения, связав с длиной теломер продолжительность жизни и развитие возраст-ассоциированных заболеваний [16, 40, 56, 85]. Была выявлена обратная корреляция длины теломер с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [26, 33], почечной недостаточности [13, 46, 73], различных форм рака [8, 14], болезнью Альцгеймера [15], болезнью Паркинсона

[55]. В большинстве случаев была обнаружена непосредственная связь укорочения теломер с постоянным повышенным уровнем окислительного стресса при данных заболеваниях [84].

Среди таких исследований особое внимание привлекают те, в которых приведены данные многолетних наблюдений за исходно здоровыми людьми и отслеживается время наступления связанных с возрастом заболеваний. Группа С. Кехеля показала, что при длительном наблюдении до 15 лет у некоторых респондентов развивается диабет 2-го типа [81] и рак [82, 83], причем и то, и другое заболевания достоверно чаще возникают в группе пациентов с изначально более короткими теломерами.

В то же время, данные о прямой связи длины теломер с возрастом достаточно противоречивы, хотя причинная связь естественного старения организмов с репликативным старением его клеток в настоящее время сомнений не вызывает [39]. Теломерная теория старения объясняет развитие возраст-ассоциированных заболеваний укорочением теломер в определенных тканях [3, 12, 58]. Даже в нейронах головного мозга, являющихся постмитотическими, обнаружено укорочение теломер с возрастом [60]. Такие «слабые звенья» приводят к тому, что даже самая передовая медицина не может справиться с нарастающим валом старческих болезней: человека вылечивают от рака, но он умирает от инсульта, или от сердечной недостаточности, либо от иной характерной для пожилого возраста болезни [2]. Эта закономерность особенно важна, учитывая коморбидность возраст-ассоциированных заболеваний [1]. В нашей работе мы смогли показать корреляцию длины теломер с возрастом только в возрастной группе старше 85 лет [4]. Это связано, в первую очередь,

\* Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-15-00943.

с крайне высокой межиндивидуальной вариабельностью средней длины теломер, причем эту вариабельность наблюдают уже у новорожденных [68]. Близнецовым методом было показано, что эта величина на 78 % генетически детерминирована и лишь на 22 % обусловлена какими-либо внешними условиями [77]. Также было определено, что, по крайней мере, при отсутствии наследственной патологии (например, болезней ускоренного старения) средняя скорость зависящего от возраста укорочения теломер является более или менее постоянной величиной [78].

Более детальный анализ длины теломер всех хромосом был проведен на лейкоцитах как долгожителей (90–104 года), так и лиц более молодых возрастных групп (23–74 года). Хотя средний показатель у долгожителей по сравнению с более молодой группой соответствовал предсказанному с учетом возраст-зависимого укорочения теломер, у них был обнаружен пик ультракоротких теломер. У женщин средняя длина теломер оказалась больше, чем у мужчин, и число ультракоротких теломер у женщин-долгожителей меньше [49], причем сам процесс укорочения теломер у мужчин идет быстрее, чем у женщин [43]. Одной из причин таких гендерных различий может быть протекторное действие эстрогена [47]. Интересно, что с возрастом активнее укорачиваются самые длинные теломеры, а длина самых коротких иногда даже увеличивается. Показательное статистическое исследование отдельной этнической группы — эмишей — было проведено в США. Эмиши — выходцы из Южной Германии, живущие уже на протяжении двух веков очень изолированно, поддерживая традиционные патриархальные отношения и вступая в браки только внутри своей группы, причем родственные связи подробно задокументированы. Практически у всех членов общины 18–92 лет была измерена длина теломер лимфоцитов периферической крови. Результаты анализа показали отрицательную корреляцию с возрастом, но никаких заметных отличий между длиной теломер женщин и мужчин одного возраста найдено не было. Вместе с тем, была обнаружена положительная корреляция между длиной теломер дочерей и отцов, но не дочерей и матерей [59]. Также было опубликовано несколько работ, в которых показана связь длины теломер детей с возрастом отца к моменту зачатия, но не с возрастом матери [49, 27]. Это, по-видимому, связано с тем, что все яйцеклетки закладываются у женщины еще в пренатальный период, а сперматогенез у мужчин идет всю жизнь, так или иначе

испытывая возрастные влияния. Также появилось большое число работ о различиях в длине теломер у разных этнических групп, например у одного из индейских племен в Коста-Рике теломеры существенно длиннее, чем в среднем у населения [74].

Однако не все исследования подтверждают связь длины теломер с риском развития различных возрастных патологий и продолжительностью жизни. В ряде работ ассоциация длины теломер с риском смертности людей старшего возраста не обнаружена [11, 56, 79]. Иногда результаты выглядят просто парадоксальными: К. Нордфьел и соавт. [63, 64] провели исследование динамики укорочения длины теломер клеток крови, полученных от 959 добровольцев, с интервалом в 10 лет. Оказалось, что у  $1/3$  обследованных длина теломер либо осталась прежней, либо даже незначительно увеличилась. Единственным рациональным объяснением всех этих противоречий является наличие теломеразы — РНК-зависимой ДНК-полимеразы, отвечающей за поддержание длины теломер в стволовых клетках и клетках зародышевого пути [42] и возможность модулирования ее активности разными экзогенными и эндогенными факторами. Такое объяснение подтверждается ускорением укорочения теломер при наследственных болезнях, развивающихся при наличии мутаций в гене теломеразы — дискератозе, конгените, идиопатии, легочном фиброзе и апластической анемии [9, 17, 50]. У людей с этими заболеваниями, так же как и у *tert*-нокаутных мышей, снижена продолжительность жизни. Вероятно, именно теломеразная активность (и как следствие — зависящая от нее длина теломер) непосредственно затрагивает способность стволовых клеток к поддержанию и восстановлению тканей, а нарушения в функционировании стволовых клеток, вызванные укорочением теломер, являются одним из механизмов старения [80]. В то же время, в другом длительном исследовании, проведенном в Европе, у 137 из 787 практически здоровых на момент начала работы добровольцев (14,3 на 1000 чел./год) опухоли возникали в течение 15 лет, и 62 из них умерли от рака, причем при разделении всех обследованных на три группы в зависимости от длины теломер, результаты оказались очень любопытны: в группе с изначально длинными теломерами — 5,9 случая рака на 1000 чел./год, с теломерами средней длины — 16,9, а с короткими — 22,8. Такая же обратная корреляция с исходной длиной теломер выявлена при сравнении смертности в группах, а возрастное снижение активности тело-

меразы за 15 лет менее выражено, чем у тех, у кого опухоли не возникли [82, 83].

Для исследования активности теломеразы подходят, разумеется, не все клетки организма. Основной моделью для таких работ служат малые лимфоциты периферической крови (РВМС — *peripheral blood mononuclear cells*), которые, по классификации основателя теории стволовых клеток Н. Максимова, являются «общими стволовыми клетками различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих» [57], полустволовыми или, как принято говорить сейчас, прогениторными клетками, и в них детектируется теломеразная активность. К настоящему времени появились работы, показывающие ускоренное укорочение теломер и подавление активности теломеразы в РВМС в самых разных ситуациях. Одним из наиболее перспективных направлений представляется изучение влияния стресса, поэтому одновременно с появлением большого числа работ, связывающих длину теломер с различными заболеваниями и физическими воздействиями на организм, появилась целая серия исследований, в которых описывалось изменение длины теломер и активности теломеразы под действием психологических и социальных факторов. В этих работах показано, что люди, чья социальная жизнь или профессия сопряжены со стрессом, в большей степени предрасположены к ранним возрастным изменениям.

Начало этим исследованиям в 2004 г. положили Э. Эпель и соавт., описав укорочение теломер и снижение активности теломеразы РВМС у женщин, подвергающихся «пожизненному стрессу» (*life stress*), по сравнению с контрольной группой. В число соавторов этой работы входили открывшая структуру теломер Э. Блэкборн и Р. Коутон — автор метода определения длины теломер с использованием ПЦР в реальном времени [22]. В течение трех лет проходило сравнение динамики длины теломер и активности теломеразы у женщин, имеющих больного ребенка, с женщинами того же возраста, социального и семейного положения и образования со здоровыми детьми [32]. Интерес к этой работе был очень велик и вызвал множество близких по духу исследований. Было показано, например, что теломеры укорачиваются у больных с депрессией [54], расстройствами настроения [76] или даже у подвергающихся длительному гемодиализу [73], глубоко психологически травматично для больного [13]. Уже в 2006 г. П. Лансдорп опубликовал обзор, в котором суммировал работы,

посвященные укорочению теломер под влиянием социального и психологического стресса [51]. Но в 2007 г. Дж. Адамс и соавт. [5] не подтвердили ранее высказанное предположение о том, что люди, претерпевающие большие лишения в социально-экономическом плане, стареют быстрее и, соответственно, имеют более короткие теломеры по сравнению с более обеспеченными людьми того же возраста. У 318 женщин 50 лет не было выявлено корреляции между каким-либо показателем социально-экономического статуса и длиной теломер РВМС, учитывая разницу в образе жизни и возраст отца при рождении. Результаты этого исследования позволяют считать, что доказательств сильной и последовательной связи между длиной теломер РВМС и показателями социально-экономического статуса недостаточно. Вероятно, в большинстве случаев люди стараются адаптироваться к своему социально-экономическому статусу и не воспринимают его как тяжелую стрессорную ситуацию. Впрочем, у детей такая связь наблюдается [61]. Многие исследователи, описывая социальные стрессорные ситуации, воспринимают их по-разному, что приводит к прямо противоположной трактовке результатов. Например, Б. Нидхам и соавт. [62] при широкомасштабном исследовании показали, что у более образованных людей теломеры длиннее, но эти различия могут нивелироваться курением и большим ИМТ, при этом употребление алкоголя и сидячий образ жизни на такое удлинение не влияют. Также они установили, что у афроамериканцев теломеры несколько длиннее, чем у белых. Впрочем, через год другая группа показала, что теломеры у афроамериканцев короче и активность теломеразы снижена, так как они постоянно находятся в стрессе из-за расовой дискриминации [23]. Интересно, что в состав обеих групп входили и Э. Блэкборн и Э. Эпель.

Снижение активности теломеразы и укорочение теломер описано у женщин, подвергавшихся домашнему насилию [41], а также показано, что стресс матери во время беременности приводит к появлению более коротких теломер у новорожденных [31]. Хронический стресс может влиять на здоровье человека множеством самых разнообразных психологических и биохимических путей [34]. Вероятно, самыми главными из них являются гормональные и метаболические [67]. В современном обществе мы сталкиваемся как с психологическими нагрузками, так и с эпидемией переедания, вместе дающими синергический эффект. Хронический стресс приводит к перееданию, повышению уров-

ня кортизола и инсулина и подавлению некоторых анаболических гормонов. Таким образом, наступает состояние метаболического стресса, приводящего к абдоминальному ожирению. Вместе эти процессы провоцируют системное воспаление и окислительный стресс. Все эти биохимические реакции приводят к активации механизмов клеточного старения и укорочению теломер. Таким путем через биохимические реакции, приводящие к укорочению теломер в клетках иммунной системы [65, 66], стресс может влиять на появление множества заболеваний, в первую очередь — ассоциированных со старением [52, 53]. Было подтверждено, что метаболический стресс играет серьезную роль в укорочении теломер, а снижение уровня омега-3 жирных кислот в сыворотке крови показывает корреляцию с длиной теломер и может служить одним из маркеров старения [38]. Нарушения сна также укорачивают теломеры лимфоцитов и ускоряют старение женщин среднего возраста [70].

При этом крайне важной в укорочении теломер остается роль генетического контекста. Очень интересные данные были получены при исследовании влияния полиморфизма генов *ApoE2* и моноаминоксидазы на длину теломер у жителей Южного Тайваня. Влияние полиморфизма этих генов на длину теломер проявляется только у людей с психическими расстройствами и депрессиями, но не у здоровых респондентов. Таким образом, психические расстройства и депрессивные состояния являются тем фоном, на котором проявляются влияния генетических различий по генам *ApoE2* и моноаминоксидазы на динамику укорочения теломер [54]. Дальнейшие исследования показали, что подобные закономерности наблюдаются в европейской популяции для полиморфизма гена *APOE ε4*, носительство мутантного аллеля которого связано с риском болезни Альцгеймера. Хотя у носительниц мутантного аллеля *APOE-ε4* теломеры достоверно быстрее укорачиваются, влияние носительства этого аллеля на старение может быть изменено под влиянием гормонзаместительной терапии у женщин среднего возраста, при которой в течение двух лет достоверных различий в изменении длины теломер выявлено не было. Но при отмене гормонзаместительной терапии в контрольной группе длина теломер не падает, а иногда даже несколько увеличивается, а в группе носителей мутации *APOE ε4* резко уменьшается. То же самое происходит и с активностью теломеразы [45]. Эти данные подтверждают наши представления о многофакторной природе старения и о роли укорочения теломер и

снижения активности теломеразы как маркера для определения степени адаптивности организма к внешним и внутренним влияниям.

Для объяснения эффекта укорочения теломер при длительном стрессе А. Дамьянович и соавт. исследовали состояние иммунной системы у людей, ухаживающих за своими родственниками с болезнью Альцгеймера. У «ухаживающих» не только быстрее, чем у людей контрольной группы, укорачивались теломеры, но и существенно падал иммунитет; также снижалось количество *T*-лимфоцитов, хотя их ответ на стимуляцию продукции иммунорегуляторных цитокинов (*TNF-α* и *IL-10*) *in vitro* оставался достаточно высоким. Интересно, что отдельной популяции клеток с резко укороченными теломерами не наблюдали. В заключение авторами было продемонстрировано, что теломеразная активность в РВМС и *T*-клетках была выше у «ухаживающих» по сравнению с контрольной группой. Это можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма на потерю длины теломер у людей, заботящихся о пациентах с болезнью Альцгеймера. Эти данные демонстрируют, что хронический стресс (не только морально тяжелое общение с больным, но и страх, что заболевание может проявиться у тебя самого) приводит к укорочению теломер и, как следствие, к изменениям в функционировании *T*-клеток и ускоренному старению иммунной системы [25]. Эти данные подтверждаются в модельных экспериментах на крысах: физиологические различия между контрольными и подвергнутыми хроническому стрессу крысами включают индивидуальное повышение уровня теломеразной активности при стрессе, вероятно, являющееся защитным механизмом, так как сопровождается и некоторым снижением уровня кортизола в крови через 2 нед стресса. При этом подвергшиеся хроническому стрессу крысы с более высоким уровнем теломеразы демонстрируют повышенную поведенческую тревожность [10].

Но и здесь полученные к настоящему времени данные неоднозначны. Одновременно Р. Эфрос и соавт., много лет изучающие реакцию иммунной системы на стресс [29], предложили интересную модель для исследования клеток периферической крови *in vitro*. Лимфоциты здоровых доноров — мужчин и женщин 25–55 лет подвергались влиянию разных концентраций кортизола — гормона, вырабатываемого организмом в условиях стресса, — или диметилсульфоксида (вещества, не вырабатываемого в организме и обычно используемого для криоконсервации клеток). В то время как

кортизол в концентрации, которую обычно можно обнаружить в организме человека, никак не повлиял на активность теломеразы, концентрации кортизола, выявляемые в организме во время стресса, снижали активность теломеразы на 50 %, при этом через 3 дня культуры клеток, подвергшихся воздействию кортизола, содержали меньшее количество клеток, чем культуры, обработанные диметилсульфоксидом. Данное открытие показывает, что при стрессе уменьшается уровень теломеразной активности, чем объясняется снижение как количества иммунокомпетентных клеток, так и длины теломер в них при длительном стрессе, тем самым ускоряется старение клеток и «износ» иммунной системы [24, 30]. Эта же группа исследователей показала укорочение теломер в клетках иммунной системы ВИЧ-больных, связав это не только с самим заболеванием, но и со стрессом, который испытывает пациент [28].

В 2008 г. была опубликована работа, показавшая, что при лишь трехмесячном изменении стиля жизни у мужчин повысился уровень теломеразной активности на 10 %, снизилось количество липопротеидов низкой плотности (холестерина) в крови и появилось ощущение психологического комфорта [69]. Вслед за ней появились работы, показывающие, что физическая активность может вести к повышению устойчивости к метаболическому и психологическому стрессу и поддержанию длины теломер [72]. Одновременно было опубликовано очень интересное в этом плане исследование, где изучались различные диеты без снижения энергетической ценности питания. Было показано, что у всех обследованных, пользующихся диетами, вне зависимости от возраста, ИМТ и курения, теломеры укорачивались [48]. Вероятно, сама потребность пробовать различные диеты является достоверным показателем стресса, который респонденты испытывают, пытаясь решить мучающую их проблему лишней массы тела (часто надуманную). Насколько важен психологический настрой самого человека, показывают данные по измерению длины теломер и активности теломеразы у больных депрессией. Укорочение длины теломер при депрессии наблюдают только у тех больных, которые не имеют прочных социальных и семейных связей, склонности к самоконтролю и здоровому образу жизни. Регулярный сон, тренировки, разумная организация жизнедеятельности помогают сохранить нормальную длину теломер и активность теломеразы вне зависимости от глубины депрессии, измеряемой по шкале HDRS

(Hamilton Depression Rating Scale) [71]. Эти данные косвенно очень интересно сочетаются с результатами исследования О. Волковица и соавт. [84], которые показали, что степень ответа на антидепрессант зависит от начального уровня активности теломеразы. Через 8 нед связанные с действием антидепрессанта серталином изменения по шкале HDRS коррелируют с увеличением активности теломеразы. Повышение теломеразной активности сопровождается снижением признаков депрессии. Интересно, что в группе больных лучше ответили на медикаментозное лечение те, у кого активность теломеразы до лечения была ниже.

Очень важные результаты были получены в последние годы в области психотерапии при онкологических заболеваниях. Профессор Л. Карлсон, много лет разрабатывающая программу психологической поддержки онкобольных и создавшая свою собственную систему психологического тренинга [19, 20, 75], показала, что у больных, активно участвующих в программе психологической поддержки и противостояния стрессу, существенно лучше перспективы лечения, а также лучше поддерживается длина теломер [18].

Первая работа, в которой были собраны воедино и по-новому осмыслены накопленные к этому времени данные о влиянии психологического стресса, была опубликована Э. Эпель [34]. Ключевым для автора являлся вопрос о том, каким образом на старение на клеточном уровне, в первую очередь на укорочение теломер, может влиять психологический стресс? И можно ли как-то обратить этот процесс вспять? Э. Эпель и соавт. [35, 36] предложили различать два типа разнонаправленных психологических процессов, или состояний: это, во-первых, распознавание угрозы (threat cognition) и, во-вторых, сосредоточение (mindfulness). Первый состоит в ощущении угрозы (ruminative thoughts), которое может долго длиться, приводя к развитию тяжелого реактивного состояния. Второй — сосредоточенная медитация, техника которой способствует смене ощущения угрозы на желание решить проблему и уменьшению возбуждения и стресса. Также такое сосредоточение способствует повышению положительной умственной и физической активности. Исходя из этого, авторы предположили, что некоторые формы медитации могут влиять на длину теломер, снижая когнитивный стресс, повышая позитивное состояние сознания и активируя гормональные факторы, которые могут способствовать поддержанию теломер. Основываясь на таком предположении, той же на-

учной группой была разработана специальная программа углубленного психологического тренинга в течение 3 мес и предпринято исследование влияния направленной медитации на длину теломер. Это исследование увенчалось полным успехом. У людей, медитировавших по определенной программе, по сравнению с контрольной группой резко (в 1,5 раза) возросла активность теломеразы, и, соответственно, несколько возросла длина теломер [45]. Активность теломеразы исследовали и после курса медитации. В контрольной группе она практически не менялась, а у прошедших курс медитации зависела от того, как люди вели себя после этого курса. Если в течение 2 мес они продолжали самостоятельно медитировать, поддерживали самоконтроль, стремились и дальше к обретенному во время курса смыслу жизни, то повышенный уровень активности теломеразы у них сохранялся и даже иногда продолжал увеличиваться, а в тех случаях, когда люди, вернувшись к обычной жизни, опять подвергались сильной невротизации, активность теломеразы падала.

Теломерная теория, таким образом, представит в совершенно новом свете, объясняя механизм влияния психического состояния человека и устойчивости к стрессам на процесс старения [6, 7, 21]. Учитывая все эти данные, можно утверждать, что в определенном смысле длина теломер в клетках периферической крови служит показателем меры здоровья человека и может быть одним из показателей устойчивости к стрессам и способности к активной адаптации на молекулярном и клеточном уровне. Соответственно, динамика изменения длины теломер и активности теломеразы может отражать эффективность той или иной предложенной терапии в каждом конкретном случае. В то же время, так как разброс длины теломер в популяции крайне велик [4], а изменение их длины — процесс, требующий некоторого времени, одновременно с измерением длины теломер важно измерять и активность теломеразы — фермента, отвечающего за их поддержание в лимфоцитах периферической крови. Большинство современных работ, описывающих общий статус здоровья человека, опирается именно на эти два показателя, наблюдая их пропорциональные изменения: с увеличением активности теломеразы падает степень укорочения теломер [72] или, в некоторых случаях, наблюдается даже их удлинение [44, 45].

Все накопленные к настоящему времени результаты показывают, что старение и возраст-ассоциированные заболевания могут быть суще-

ственно замедлены не только медикаментозными, но и психологическими методами [37]. То, что самоконтроль, правильное питание [38], физический и психологический тренинги могут повышать активность теломеразы в неопухолевых клетках и таким образом противостоять возрастному укорочению теломер и снижению активности теломеразы, является крайне важным принципом для создания предпосылок к здоровому долголетию.

## Литература

1. Куприянова В.А., Захарчук А.Г., Жеребцов С.В. и др. Результаты факторного анализа взаимосвязи социально-демографических и клинико-функциональных показателей с вероятностью выявления возраст-ассоциированных заболеваний в популяции Северо-Запада России // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 563–568.
2. Михельсон В.М., Гамалей И.А. Укорочение теломер — основной механизм естественного и лучевого старения // Радиол. биол. радиоэкол. 2010. Т. 50. № 3. С. 269–275.
3. Михельсон В.М., Гамалей И.А. Теломерный механизм старения. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2013.
4. Смирнова Т.Ю., Рунов А.Л., Вонский М. С. и др. Длина теломер в группе долгожителей Северо-западного региона России // Цитология. 2012. Т. 54. № 5. С. 439–445.
5. Adams J., Martin-Ruiz C., Pearce M.S. et al. No association between socio-economic status and white blood cell telomere length // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 125–128.
6. Arkus N. A mathematical model of cellular apoptosis and senescence through the dynamics of telomere loss // J. theor. Biol. 2005. Vol. 235. P. 13–32.
7. Aviv A. Telomeres and human aging: facts and fibs // Sci. Aging Knowledge Environ. 2004. Vol. 51. P. 43.
8. Bagheri S., Nosrati M., Li S. et al. Genes and pathways downstream of telomerase in melanoma metastasis // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 11306–11311.
9. Ball S.E., Gibson F.M., Rizzo S. et al. Progressive telomere shortening in aplastic anemia // Blood. 1998. Vol. 91. P. 3582–3592.
10. Beery A.K., Lin J., Biddle J.S. et al. Chronic stress elevates telomerase activity in rats // Biol. Lett. 2012. Vol. 23. P. 1063–1066.
11. Bischoff C., Petersen H.C., Graakjaer J. et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old // Epidemiology. 2006. Vol. 17. № 2. P. 190–194.
12. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere // Cell. 2001. Vol. 106. № 6. P. 661–73.
13. Boxall M.C., Goodship T.H., Brown A.L. et al. Telomere shortening and haemodialysis // Blood Purif. 2006. № 24. P. 185–189.
14. Broberg K., Björk J., Paulsson K. et al. Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26. P. 1263–1271.
15. Cai Z.L., Yan J., Ratka A. Telomere shortening and Alzheimer's disease // Neuromol. Med. 2013. Vol. 15. P. 25–48.
16. Calado R., Young N. Telomeres in disease. F1000 Med Rep. 2012. № 4. P. 8. doi: 10.3410/M4–8. Epub 2012 Apr 2.
17. Calado R.T., Regal J.A., Kleiner D.E. et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 11. e7926.
18. Carlson L.E., Beattie T.L., Giese-Davis J. et al. Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors // Cancer. 2015. Vol. 121. P. 476–484.

19. Carlson L.E. Mindfulness-based interventions for physical conditions: a narrative review evaluating levels of evidence // *ISRN Psychiat.* doi. 2012. 10.5402/2012/651583.
20. Carlson L.E., Bultz B.D. Mind-body interventions in oncology // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2008. Vol. 2–3. P. 127–134.
21. Carmen M.-R., Saretzki G., Petrie J. et al. Stochastic variation in telomere shortening rate causes heterogeneity of human fibroblast replicative life span // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 17826–17833.
22. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* 2002. Vol. 30. № 10. P. e47.
23. Chae D.H., Nuru-Jeter A.M., Adler N.E. et al. Discrimination, racial bias, and telomere length in African-American men // *Amer. J. Prev. Med.* 2014. Vol. 46. № 2. P. 103–111.
24. Choi J., Fauce S.R., Effros R.B. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol // *Brain Behav. Immunol.* 2008. Vol. 22. P. 600–605.
25. Damjanovic A.K., Yang Y., Glaser R. et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 4249–4254.
26. Demissie S., Levv D., Benjamin E.J. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study // *Aging Cell.* 2006. Vol. 5. P. 325–330.
27. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L. Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length // *Hum. Mol. Genet.* 2007. Vol. 16. № 24. P. 3097–3102.
28. Effros R.B., Fletcher C.V., Gebo K. et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47. № 4. P. 542–553.
29. Effros R.B. Ageing and the immune system // *Novartis Found Symp.* 2001. № 235. P. 130–149.
30. Effros R.B. Telomerase induction in T cells: a cure for aging and disease? // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 416–420.
31. Entringer S., Epel E.S., Lin J. et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2013. Vol. 208. № 2. P. 134–137.
32. Epel E.S., Blackburn E.H., Lin J. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 17312–17315.
33. 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. P. 277–287.
34. Epel E.S. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? // *Hormones (Athens).* 2009. Vol. 8. P. 7–22.
35. Epel E., Daubenmier J., Moskowitz J.T. et al. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1172. P. 34–53.
36. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R. et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men // *Aging (Albany N.Y.).* 2008. Vol. 1. № 1. P. 81–88.
37. Epel E. How «reversible» is telomeric aging? // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2012. Vol. 5. № 10. P. 1163–1168.
38. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // *J. A.M.A.* 2010. Vol. 303. № 3. P. 250–257.
39. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates // *Science.* 2006. Vol. 311. P. 1257.
40. Hoen P.W., De Jonge P., Na B.Y. et al. Depression and leukocyte telomere length in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study // *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73. № 7. P. 541–547.
41. Humphreys J., Epel E.S., Cooper B.A. et al. Telomere shortening in formerly abused and never abused women // *Biol. Res. Nurs.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 115–123.
42. Greider C.W., Blackburn E. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // *Cell.* 1987. Vol. 51. P. 887–898.
43. Guan J.Z., Maeda T., Sugano M. et al. An analysis of telomere length in sarcoidosis // *J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62. № 11. P. 1199–1203.
44. Jacobs E.G., Kroenke C., Lin J. et al. Accelerated cell aging in female APOE-ε4 carriers: implications for hormone therapy use // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e54713.
45. Jacobs T.L., Epel E.S., Lin J. et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity and psychological mediators // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol. 36. P. 664–681.
46. Jimenez R., Carracedo J., Santamaria R. et al. Replicative senescence in patient with chronic kidney failure // *Kidney Int.* 2005. Vol. 99. P. 11–15.
47. Kaszubowska L. Telomere shortening and ageing of the immune system // *J. Physiol. Pharmacol.* 2008. Vol. 59. P. 169–186.
48. Kiefer A., Lin J., Blackburn E., Epel E. Dietary restraint and telomere length in pre- and postmenopausal women // *Psychosom. Med.* 2008. Vol. 70. P. 845–849.
49. Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // *PLOS Genet.* 2008. e37.
50. Kirwan M., Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1792. P. 371–379.
51. Lansdorp P.M. Stress, social rank and leukocyte telomere length // *Aging Cell.* 2006. Vol. 5. P. 583–584.
52. Lin J., Epel E., Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 730. P. 85–89.
53. Lin J., Epel E., Blackburn E.H. Telomeres, telomerase, stress, and aging // *Handbook of Neuroscience for the Behavioral Sciences*, 2009. Published Online.
54. Lung W., Chen N.C., Shu B.C. Genetic pathway of major depressive disorder in shortening telomeric length // *Psychiat. Genet.* 2007. Vol. 17. P. 195–199.
55. Maeda T., Guan J.Z., Koyanag M. et al. Aging-Associated Alteration of Telomere Length and Subtelomeric Status in Female Patients With Parkinson's Disease // *J. Neurogenet.* 2012. Vol. 26. P. 245–251.
56. Martin-Ruiz C.M., Gussekloo J., Van Heemst D. et al. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study // *Aging Cell.* 2005. Vol. 4. P. 287–290.
57. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner // *Folia haemat.* 1909. Vol. 8. P. 125–134.
58. Mikhelson V.M., Gamaley I.A. Telomere shortening is a sole mechanism of aging // *Curr. Aging Sci.* 2012. Vol. 5. P. 203–208.
59. Njajou O.T., Cawthon R.M., Damcott C.M., et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 12135–12139.
60. Nakamura K.I., Takubo K., Izumiyama-Shimomura N. et al. Telomeric DNA length in cerebral gray and white matter is associated with longevity in individuals aged 70 years or older // *Exp. Geront.* 2007. Vol. 42. P. 944–950.
61. Needham B.L., Adler N., Gregorich S. et al. Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *Soc. Sci. Med.* 2013. Vol. 85. P. 1–8.

62. Needham B.L., Fernandez J.R., Lin J. et al. Socio-economic status and cell aging in children // *Soc. Sci. Med.* 2012. Vol. 74. P. 1948–1951.
63. Nordfjäll K., Osterman P., Melander O. et al. hTERT(-1327)T/C polymorphism is not associated with age-related telomere attrition in peripheral blood // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 358. P. 215–218.
64. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K. et al. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent // *PLoS Genet.* 2009. e1000375.
65. O'Donovan A., Lin J., Tillie J. et al. Pessimism correlates with leukocyte telomere shortness and elevated interleukin-6 in post-menopausal women // *Brain Behav. Immunol.* 2009. Vol. 23. P. 446–449.
66. O'Donovan A., Pantell M.S., Puterman E. et al. Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 5. P. e19687.
67. O'Donovan A., Tomiyama A.J., Lin J. et al. Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length // *Brain Behav. Immunol.* 2012. Vol. 26. P. 573–579.
68. Okuda K., Bardeguet A., P. et al. Telomere length in the newborn // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 52. P. 377–381.
69. Ornish D., Lin J., Daubenmier J. et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 1048–1057.
70. Prather A.A., Puterman E., Lin J. et al. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality // *J. Aging Res.* 2011. Vol. 2011:721390.
71. Puterman E., Epel E.S., Lin J. et al. Multisystem resiliency moderates the major depression-telomere length association: findings from the Heart and Soul Study // *Brain Behav. Immunol.* 2013. Vol. 33. P. 65–73.
72. Puterman E., Lin J., Blackburn E. et al. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 5: e10837.
73. Ramirez R., Carracedo J., Soriano S. et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term haemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. P. 353–359.
74. Rehkopf D.H., Dow W.H., Rosero-Bixby L. et al. Longer leukocyte telomere length in Costa Rica's Nicoya Peninsula: a population-based study // *Exp. Geront.* 2013. Vol. 48. P. 1266–1273.
75. Rouleau C.R., Garland S.N., Carlson L.E. The impact of mindfulness-based interventions on symptom burden, positive psychological outcomes, and biomarkers in cancer patients // *Cancer Manag. Res.* 2015. Vol. 7. P. 121–131.
76. Simon N.M., Smoller J.W., McNamara K.L. et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging // *Biol. Psychiatr.* 2006. Vol. 60. P. 432–435.
77. Slagboom P.E., Droog S., Boomsma D.I. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups // *Amer. J. hum. Genet.* 1994. Vol. 55. P. 876–882.
78. Takubo K., Izumiyama-Shimomura N., Honma N. et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual // *Exp. Geront.* 2002. Vol. 37. P. 523–531.
79. Zhang F., Kato B.S., Gardner J. P. et al. Lack of association between leukocyte telomere length and genetic variants in two ageing-related candidate genes // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 415–422.
80. Westin E.R., Chavez E., Lee K.M. et al. Telomere restoration and extension of proliferative lifespan in dyskeratosis congenita fibroblasts // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 383–477.
81. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E.E. et al. Leucocyte telomere length and risk of type 2 diabetes mellitus: new prospective cohort study and literature-based meta-analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. 11 N. e112483.
82. Willeit P., Willeit J., Kloss-Brandstätter A. et al. Fifteen-year follow-up of association between telomere length and incident cancer and cancer mortality // *J.A.M.A.* 2011. Vol. 306. P. 42–44.
83. Willeit P., Willeit J., Mayr A. et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality // *J.A.M.A.* 2010. Vol. 304. P. 69–75.
84. Wolkowitz O.M., Mellon S.H., Epel E.S. et al. Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress-preliminary findings // *PLoS One.* 2011. Vol. 23. 6(3). e17837.
85. Von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases // *Curr. Mol. Med.* 2005. Vol. 5. P. 197–203.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 441–448

I. M. Spivak<sup>1, 2, 3</sup>, V. M. Mikhelson<sup>1, 3</sup>, D. L. Spivak<sup>4</sup>

#### TELOMERE LENGTH, TELOMERASE ACTIVITY, STRESS AND AGING

<sup>1</sup>Institute of Cytology, RAS, 4, Tikhoretski pr., St. Petersburg 194064; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; <sup>3</sup>Saint-Petersburg State Polytechnical University, 29, Polytechnicheskaya ul., St. Petersburg 195251; <sup>4</sup>Institute of Human Brain, RAS, 9, ul. Acad. Pavlova, St. Petersburg 197376; e-mail: irina\_spivak@hotmail.com

The review is dedicated to analysis of data available at present time concerning possible influence of stress upon telomere lengths and telomerase activity, as well as various ways of counteracting it. Present-day telomerase theory of aging gains a new impetus, shedding light upon the influence of psychological state of humans and their ability to counteract stress, upon the process of aging. It also tends to regard telomere shortening and the decrease in the activity of telomerase as a marker of level of the ability to adapt to both inner and outer influences. Both aging and age-dependent diseases are proved to be substantially retarded not only by the administration of drugs, but also by psychological means, which forms a good way towards healthy longevity. With complete understanding of the impossibility to prevent or even to slow down natural senescence itself, these methods allow to remove causes, which accelerate senescence, and to increase the average human longevity.

**Key words:** telomere aging theory, psychological methods of aging slowing down, middle life expectancy

Л. М. Овсепян<sup>1</sup>, А. А. Акопджанян<sup>1</sup>, А. С. Бояджян<sup>1</sup>, М. Петрек<sup>2</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ Т-КЛЕТОК ПРИ СТАРЕНИИ

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии, НАН РА, 0014 Ереван, ул. Асратяна, 7; e-mail: lhovsep@mail.ru; <sup>2</sup> Университет Палацкого, г. Оломоуц, Чешская Республика

Проведено исследование уровня экспрессии генов транскрипционных факторов (*GATA-3*, *TBX21*, *IL23A*), а также изменения окислительной модификации белков у молодых и пожилых здоровых людей. Результаты оценки экспрессии генов, *GATA-3* в лимфоцитах показал, что у пожилых людей наблюдается увеличение экспрессии *GATA-3* по сравнению с молодыми. При сравнении показателей экспрессии у мужчин и женщин обнаружено, что у женщин экспрессия *GATA-3* выше, чем у мужчин. Исследование гена *IL23A* обнаружило снижение уровня экспрессии у пожилых людей по сравнению с молодыми. Уровень экспрессии *TBX21* показал также уменьшение экспрессии как у мужчин, так и у женщин. Сравнительный анализ окисления белков в плазме крови у молодых и пожилых людей выявил повышение интенсивности окислительной модификации белков у пожилых людей.

**Ключевые слова:** старение, транскрипционные факторы, окислительная модификация белка

Проблема старения является одной из наиболее серьёзных биомедицинских и социально-экономических проблем. Старение, не являясь само по себе болезнью, создаёт предпосылки развития ряда патологий, способствуя возникновению множества болезней. В процессе старения значительную роль играют иммунные механизмы. Нарушения работы иммунной системы считаются одной из основных причин старения [10]. Пожилой возраст характеризуется увяданием иммунной реактивности, иммунная система имеет прямое отношение ко многим болезням пожилого возраста [1]. Различные звенья иммунореактивности при старении нарушаются в разной степени, в результате чего увеличивается ряд возрастзависимых заболеваний.

Одно из наиболее активно изучаемых направлений в исследовании биологических особенностей при старении — анализ изменения экспрессии генов лимфоцитов.

Целью настоящей работы явилось исследование уровня экспрессии генов транскрипционных факторов (*GATA-3*, *TBX21*, *IL23A*), а также изменение окислительной модификации белков у молодых и пожилых здоровых людей.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 129 здоровых людях, которые были разделены на две группы: молодые (средний возраст  $37,43 \pm 1,05$  года) и пожилые (средний возраст  $66,71 \pm 1,5$  года). Исследование проводили на РНК, выделенной из крови, которую в количестве 2–4 мл брали в пробирки с ЭДТА. Для получения РНК сперва из крови выделяли белые клетки, после гемолиза эритроцитов и последующего двукратного промывания полученных клеток фосфатным буфером (*PBS*).

До выделения РНК клетки хранили при температуре  $-20$  °С.

Выделение РНК из клеток осуществляли High Pure miRNA Isolation Kit китом фирмы «Roche» («Roche Applied Science», USA) согласно инструкции протокола кита, предназначенного для выделения РНК, предварительно промывая клетки от *RNAlater*, добавив в их суспензию с *RNAlater* 150мкл *PBS*. Для обратной транскрипции РНК использовали Transcriptor first strand cDNA synthesis кит фирмы «Roche». Транскрипцию проводили в соответствии с протоколом кита.

Уровень экспрессии РНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени (RT-PCR). *PSMB2* брали как референс ген. Для изучения всех трех генов (*PSMB2*, *IL-2*, *IL-2PГ*) использовали праймеры фирмы «Roche» (таблица) и их соответствующий протокол. RT-PCR проводили аппаратом «Rotore Gene 3000 system» («Corbett Research», Sydney, Australia).

Для количественного определения продуктов окислительной модификации белков был применен метод, основанный на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков и 2,4-динитрофенилгидразина (ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, количество которых определяли спектрофотометрически. Оптическую плотность образовавшихся карбонильных производных динитрофенилгидразонов регистрировали при разных длинах волн: 356 нм — алифатиче-

Последовательности праймеров генов *PSMB2*, *IL-2* и *IL-2PГ*

Ген	Правый праймер	Левый праймер	Проба №	Длина ампликона
<i>PSMB2</i>	5'-aggttggcagattcaggatg	5'-agagggcagtggaactcctt	#50	72 нуклеотид
<i>IL-2</i>	5'-aagtgaagttttgctttgagc	5'-aggccacagaactgaaacate	#65	94 нуклеотид
<i>IL-2PГ</i>	5'-gctgggattcactcagttt	5'-gacaggccacacagatgcta	#50	90 нуклеотид

ские кетондинитрофенилгидразоны (КДНФГ) нейтрального характера; 370 нм — алифатические альдегиддинитрофенилгидразоны (АДНФГ) нейтрального характера; 430 нм — алифатические КДНФГ основного характера; 530 нм — алифатические АДНФГ основного характера [8]. Белок определяли по Лоури [9].

Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  отклонение. Для определения значимой разницы результатов исследованных генов между изученными группами использовали *U*-тест Манна—Уитни. Расчеты проводили с помощью программы SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), где  $p < 0,05$  считали достоверным.

### Результаты и обсуждение

Изменения в работе иммунной системы начинаются задолго до каких-либо проявлений старения организма. *T*-хелперы по своим физиологическим активностям разделяют на два типа клеток. *T*-хелперы 1-го типа (*Th1*) опосредуют защиту организма от внутриклеточных бактерий и вирусов и участвуют в аутоиммунных патологиях. Реакции, опосредуемые *T*-хелперами 2-го типа (*Th2*), защищают организм от внеклеточных патогенов и инициируют аллергический иммунный ответ. Недавно были открыты *Th17*-клетки, которые отличаются от *Th1* и *Th2* тем, что они продуцируют *IL-17* [13].

Дисбаланс *Th1/Th2* приводит к иммунопатологии. Различаются они по продуцируемым ими цитокинам, которые характеризуют их природу и функцию. Основой дифференциации субпопуляций *T*-хелперов являются процессы, связанные с экспрессией генов. Главная роль принадлежит транскрипционным факторам. Развитие *Th1*-клеток определяется фактором *T-bet*; *Th2*-клеток — фактором *GATA-3*; *Th17* — фактором *IL23A*. *T-bet* участвует в дифференциации *Th1*, его основная функция состоит в индукции дифференциации *Th1*-клеток с одновременным подавлением дифференциации *Th2* клеток [12].

*GATA-3* участвует в развитии *T*-клеток в тимусе и в дифференциации субпопуляций *T*-хелперов, они усиливают образование *Th2* цитокинов (*IL-4*, *IL-21*, *Ил-5*, *IL-13*).

Продуктом гена *TBX21* также является транскрипционный фактор *T-bet*. Основным типом кле-

ток, в которых экспрессируется *TBX21*, являются *Th1* клетки. Они продуцируют интерферон, являющийся маркером этой субпопуляции *T*-хелперных клеток, *IL-2*, *TNF*, *Th17*, относящийся к *Th1* клеткам, экспрессируют следующий цитокиновый профиль: *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-22*, *IL-26*, *IFN*. Транскрипционные факторы взаимодействуют с регуляторными участками генов (промоторы, энхансеры) и вызывают их экспрессию.

При исследовании уровня экспрессии генов, обеспечивающих функционирование врожденного и приобретенного иммунитета у молодых и пожилых людей, нами был выявлен ряд различий (рис. 1).

Результаты оценки экспрессии генов, *GATA-3* (см. рис.1, а) в лимфоцитах показали, что у пожилых увеличивается экспрессия *GATA-3* по сравнению с молодыми. При сравнении показателей экспрессии мужчин и женщин обнаружено, что у женщин экспрессия *GATA-3* выше, чем у мужчин. Как было отмечено, усиленная экспрессия *GATA-3* индуцирует образование *Th2* цитокинов (*IL-4*, *IL-5*) [5].

Уровень экспрессии *TBX21* (см. рис. 1, б) показал ее уменьшение как у мужчин, так и у женщин. Этот ген экспрессируется, преимущественно, в лимфоцитах крови (особенно в *T*-клетках). Основным типом клеток, в которых экспрессируется *TBX21*, является разновидность *CD4* *T*-лимфоцитов — *Th1*-клетки. В *Th2*-клетках этот ген не экспрессируется [6]. Исследование *IL23A* также показало уменьшение экспрессии этого гена как в общей популяции, так и в группе мужчин и женщин (см. рис.1, в).

Экспрессия генов осуществляется через модификацию путей передачи сигнала при изменении окислительно-восстановительного статуса клетки. На экспрессию генов оказывают влияние сигналы, полученные от мембранных рецепторов.

Регуляция экспрессии генов происходит, главным образом, на уровне транскрипции и определяется составом и активностью белков-активаторов, связывающихся с *cis*-регуляторными последовательностями ДНК и определяющими скорость инициации транскрипции при взаимодействии с транскрипционным комплексом. Экспрессия многих генов зависит от окислительно-восстановительного потенциала клет-

ки, что обеспечивает нормальным составом белков в клетке и осуществляется редокс-активными белками [3].

Перекрестные взаимодействия сигнальных систем лимфоцитов представляют собой сложную сеть, состоящую из рецепторов, ферментов и транскрипционных факторов.

Из литературных данных известно, что активация факторов транскрипции и их связывание с регуляторными сайтами ДНК контролируются физиологическими изменениями внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния. Универсальными индукторами изменений редокс-баланса в ответ на стрессорные воздействия выступают активные метаболиты кислорода, а также продукты свободнорадикальных процессов ПОЛ и белков [4].

Исходя из этого, нами было проведено исследование по определению окислительной модификации белков в плазме крови у молодых и пожилых людей. Известно, что в результате окислительной модификации белков наблюдаются образование карбонильных производных, которые в присутствии 2,4-ДНФГ образуют 2,4-ДНФгидразоны, регистрируемые при длине волны 363–370 нм, 430 и 530 нм [2].

Как видно из данных рис. 2, окислительная модификация белков у пожилых людей выше по сравнению с молодыми. Это особенно видно при длине волны 370 нм. Это означает, что окислительная модификация затрагивает образование динитрофенилгидразонов нейтрального характера.

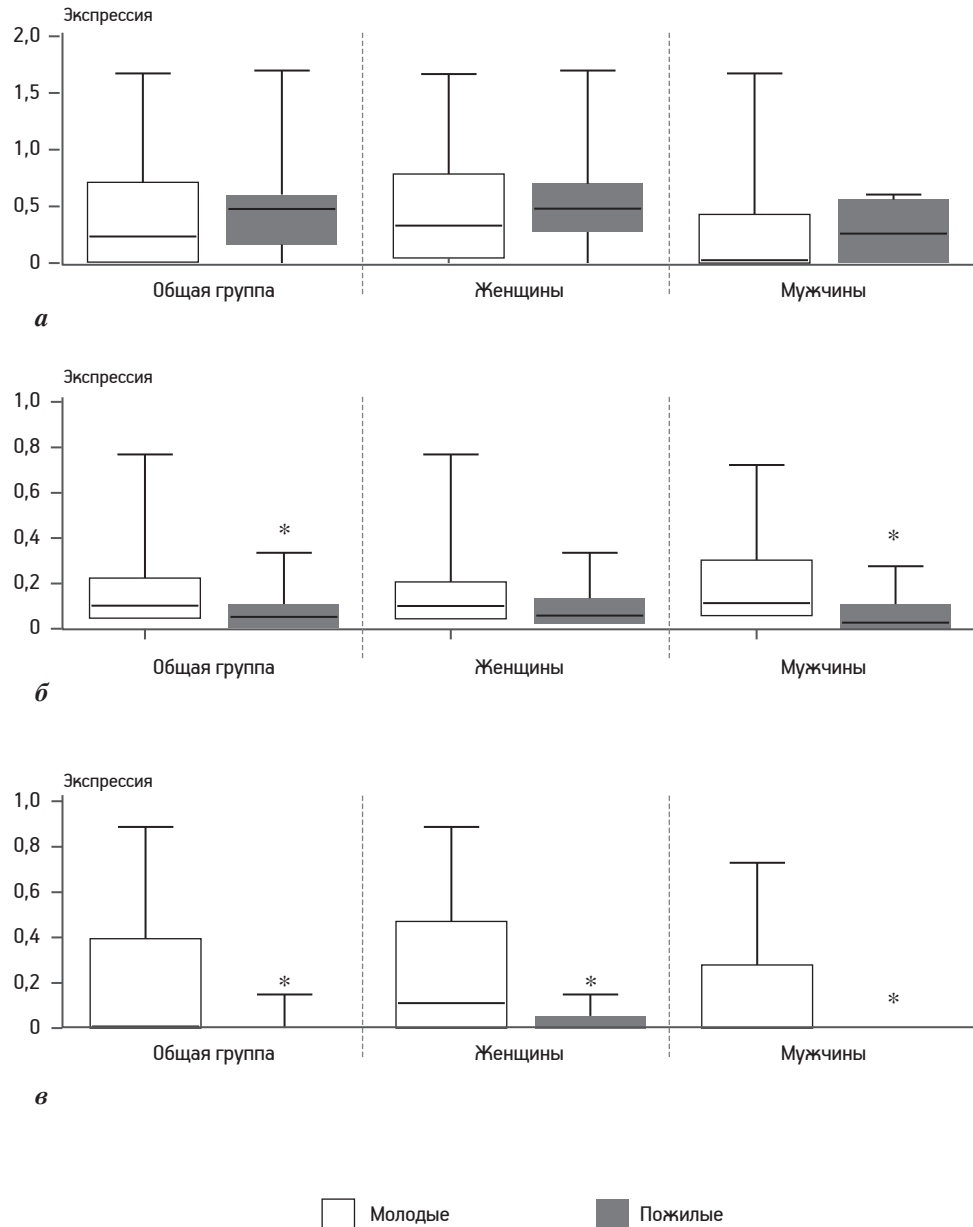


Рис. 1. Экспрессия мРНК генов GATA3 (а), TBX21 (б) и IL23A (в) у молодых и пожилых людей (общая группа), а также у женщин и мужчин, выраженная медианой; \*  $p < 0,05$ ; GATA3 —  $\rho_{\text{общ.}} = 0,4306$ ;  $\rho_{\text{жен.}} = 0,4959$ ;  $\rho_{\text{муж.}} = 1$ ; TBX21 —  $\rho_{\text{общ.}} = 0,0066$ ;  $\rho_{\text{жен.}} = 0,0705$ ;  $\rho_{\text{муж.}} = 0,0307$ ; IL23A —  $\rho_{\text{общ.}} = 0,0008$ ;  $\rho_{\text{жен.}} = 0,0023$ ;  $\rho_{\text{муж.}} = 0,024$

Модификация белков делает их более чувствительными к протеолизу. Удаление модифицированных белков идет двумя механизмами — с помощью протеасом и протеаз. Увеличение карбонильных белков может быть результатом снижения активности клеточных протеазных систем. Показано, что снижение функции протеасом сопровождается накоплением поврежденных белков.

Накопление поврежденных белков указывает на повышение уровня окислительного стресса и на повреждение протеасом клеток, что не только приводит к накоплению поврежденных белков, но и к упадку функциональной активности T-клеток

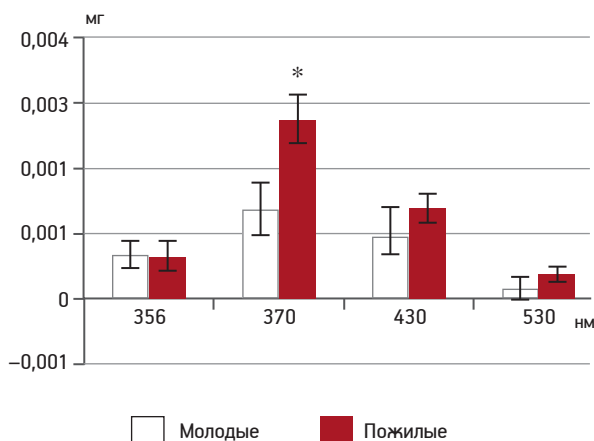


Рис. 2. Количество производных динитрофенилгидразонов у молодых и пожилых людей; 356 нм — нейтральные кетоновые производные; 370 нм — нейтральные альдегидные производные; 430 нм — основные кетоновые производные; 530 нм — основные альдегидные производные; \*  $p < 0,05$

[7, 11]. Было показано, что окислительный стресс способствует апоптозу индуцированного повреждениями белков в лейкоцитах пожилых людей, что повышает число умирающих клеток [11].

Биохимические процессы генной экспрессии — транскрипции на первом этапе (биосинтез молекул информационной, или матричной, РНК (мРНК) на матрице ДНК) и трансляции на втором этапе (процесс синтеза белка на основе кодовой последовательности нуклеотидов в мРНК) — определяются доступностью АТФ и ГТР и в целом сохранностью энергетического метаболизма. А, как известно, при старении наблюдают снижение синтеза АТФ, результатом чего является снижение синтеза мРНК и белков.

Все полученные результаты позволяют предполагать, что и при старении повышается уровень окислительного стресса и уменьшается число Т-клеток, что приводит к подавлению иммунной системы.

## Заключение

Таким образом, полученные нами данные, касающиеся изменения экспрессии транскрипционных факторов, показали, что при старении имеет место нарушение экспрессии генов в Т-клетках, а также изменение окислительной модификации белка в плазме крови. Полученные данные могут быть полезными для более полного понимания механизмов старения.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // Вопр. мед. химии. 2000. № 4. С. 1–14.
3. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Ткачев В.О. Некоторые принципы и механизмы редокс-регуляции // Кислород и антиоксиданты. 2009. № 1. С. 124.
4. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. 2002. Т. 67. № 3. С. 339–352.
5. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // Иммунология. 2010. № 3. С. 153–168.
6. Airik R., Kärner M., Karis A., Kärner J. Gene expression analysis of GATA-3 mice by using cDNA microarray technology // Life Sci. 2005. № 76(22). P. 2559–2568.
7. Espino J., Pariente J.A., Rodriguez A.B. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin // Oxidative med. cellular longevity. 2012. № 9. P. 2012–2015.
8. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Meth. Enzymol. 1990. Vol. 186. P. 464–478.
9. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. biol. Chem. 1951. Vol. 193. № 1. P. 265–275.
10. Pinchuk L.M., Filipov N.M. Differential effects of age on circulating and splenic leukocyte populations in C57BL/6 and BALB/c male mice // Immunity&Ageing. 2008. Vol. 5. № 1. doi: 10.1186/1742–4933–5-1.
11. Ponnappan S., Ova H., Ponnappan U. Lower expression of catalytic and structural subunits of the proteasome contributes to decreased proteolysis in peripheral blood T lymphocytes during aging // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. № 4. P. 799–809.
12. Szabo S. A novel transcription factor T-bet, directs Th lineage commitment // Cell. 2000. Vol. 100. P. 655–669.
13. Zhang X., Angkasekwinai P., Dong C., Tang H. Structure and function of interleukin -17 family cytokines // Protein Cell. 2011. Vol. 2. P. 26–40.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 449–452

L. M. Hovsepjan<sup>1</sup>, A. A. Hakobjanyan<sup>1</sup>, A. S. Boyajyan<sup>1</sup>, M. Petrek<sup>2</sup>

### STUDY OF GENE EXPRESSION OF TRANSCRIPTION FACTORS T-CELLS DURING AGING

<sup>1</sup> Institute of Molecular Biology, NAS RA, 7 ul. Hasratiana, Yerevan 0014, Republic of Armenia; e-mail: lhovsep@mail.ru; <sup>2</sup> Křížkovského 8, 771 47 Olomouc, Czech Republic

The level of expression of transcription factor genes (*GATA-3*, *TBX21*, *IL23A*), and changing of oxidative modification of proteins in young and elderly healthy persons was studied. The results of evaluation of gene expression, *GATA-3* in lymphocytes showed the increased expression of *GATA-3* in elderly people in comparison with the young. Women demonstrated higher expression of *GATA-3* in compare with men. Study of *IL-2p* showed reduced levels of expression in aged humans compared to young. *TVH21* expression level showed a reduction expression in both men and women. Comparative analysis of protein oxidation in blood plasma of young and elderly people showed an increase in the intensity of oxidative modification of proteins in the elderly.

**Key words:** aging, transcription factors, oxidative modification of protein

И. Ю. Григорян<sup>1</sup>, Н. С. Линькова<sup>1, 2</sup>, В. О. Полякова<sup>3</sup>, Е. М. Пальцева<sup>4</sup>, К. Л. Козлов<sup>1</sup>

## СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ И ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; <sup>3</sup> НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; <sup>4</sup> Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, 119435 Москва, Абрикосовский пер., 2

В обзоре проанализированы результаты исследований экспрессии сигнальных молекул в эндометрии человека в норме, при старении и патологии с точки зрения нейроиммуноэндокринологии. Установлено, что в норме в эндометрии человека синтезируются эстроген, прогестерон, эстрадиол, прогестин, молекулы клеточной адгезии (интегрины  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$ , Л-селектин, E-кадгерин, MUC1), факторы роста (TGF, EGF, HB-EGF, IGF), цитокины (IL-1, IL-2, INF- $\alpha$ , IL-12, CXCL10, CXCL11, CXCR3), маркеры разных субпопуляций иммунных клеток (CD68, CD105, CD163, CD16, CD56, CD4, CD8), белки теплового шока (HSP60, HSP70, HSP90, VEGF, MMP). Изменение уровня экспрессии этих молекул лежит в основе таких социально-значимых заболеваний, как эндометриоз, новообразования эндометрия и бесплодие. Таким образом, исследование нейроиммуноэндокринных молекулярных взаимоотношений в эндометрии может быть использовано для создания лекарственных средств нового поколения при лечении патологии эндометрия, в дифференциальной диагностике рака эндометрия и для повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения.

**Ключевые слова:** эндометрий, сигнальные молекулы, нейроиммуноэндокринные взаимодействия, патология, старение

Изучение молекулярно-клеточных механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции функциональной активности эндометрия является актуальной задачей молекулярной и репродуктивной медицины, так как при нарушении функции эндометрия возникает ряд таких социально-значимых заболеваний, как бесплодие и онокологическая патология репродуктивной системы женщин [7]. Понимание молекулярных механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции функций эндометрия в норме, при старении и патологии позволит разработать новые, эффективные и безопасные способы диагностики и лечения указанных заболеваний.

### *Молекулярные аспекты функциональной активности эндометрия в норме*

Эндометрий является гормонально-зависимой тканью, синтезирующей ряд сигнальных молекул — гормоны, факторы роста и цитокины. Важнейшими функциями эндометрия являются способность запускать процесс собственного отторжения при ненаступлении беременности, защита против внедрения патогенов и имплантация эмбриона. Циклические изменения, ярко выраженные в эндометрии, происходят под влиянием гормонов яичников и регулируются деятельностью ЦНС через гипоталамус и переднюю долю гипофиза.

*Эстрогены и прогестероны.* Формирование характерной морфологической структуры эндометрия отражает особенности функционирования клеток в ответ на динамические колебания уровней стероидных гормонов яичников в течение менструального цикла. Эндометрий состоит из базального и функционального слоев, подвергающихся изменениям в течение менструального цикла. Функциональный слой является высокочувствительным и восприимчивым к воздействию эстрогенов, прогестерона и андрогенов и впоследствии отторгается во время менструации.

Известно, что эстрадиол и прогестерон воздействуют через собственные ядерные и внеядерные рецепторы и обеспечивают экспрессию генов, продукты которых способствуют имплантации и наступлению ранней стадии беременности. Нарушения регуляции синтеза эстрогенов и прогестерона приводят к недостаточной репродуктивной функции, неудачной имплантации и маточным кровотечениям.

В норме в репродуктивном цикле характерны следующие закономерности: возрастающая секре-

дия эстрогенов в фазу селекции и развития фолликулов, выработка значительных количеств прогестиннов в секреторную фазу цикла, что совпадает по времени с имплантацией. В отличие от прогестерона, эстрогены влияют на имплантацию опосредованно. Эстрадиол выступает в качестве перmissive агента, тогда как прямое действие оказывают локальные, регулируемые им факторы — цитокины, молекулы адгезии, факторы роста. Эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют развитие секреторного аппарата клетки и синтез рецепторов эстрогенов и прогестерона, посредством взаимодействия с которыми и осуществляется многогранное действие гормонов на клетки.

Семейство стероидных рецепторов представляет собой класс белков, регулирующих транскрипцию. В отсутствие лигандов стероидные рецепторы находятся в комплексе с белками теплового шока (*HSP60*, *HSP70*, *HSP90*). Активация рецепторов при связывании с гормоном приводит к диссоциации комплекса рецептор—белок теплового шока и димеризации рецептора. Димер обладает способностью связываться со специфичными для стероидов последовательностями ДНК, что обеспечивает селективность в отношении каждого из них и влияние на транскрипцию генов-мишеней. Эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона и андрогенов. Прогестерон, напротив, подавляет их так же, как и синтез рецепторов эстрадиола. Следовательно, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов. Верифицированы  $\alpha$ - и  $\beta$ -субтипы эстрогеновых рецепторов. Высокий уровень экспрессии  $\beta$ -рецептора выявлен в эпителиальных клетках эндометрия в преовуляторном периоде, а также в клетках стромы и эндотелиоцитах в позднюю секреторную фазу. Экспрессия  $\alpha$ -рецепторов максимальна в течение перивуляторного периода.

Децидуализация является постовуляторным процессом реконструкции эндометрия при подготовке к беременности, который включает секреторные изменения маточных желез, дифференциацию стромальных клеток, накопление НК-клеток и сосудистое ремоделирование. Децидуализация начинается в лютеиновую фазу менструального цикла. Этот процесс свидетельствует о прогестеронзависимой дифференциации фибробластоподобных стромальных клеток, локализованных в пролиферативном эндометрии, в децидуальные клетки.

Этот процесс завершается продукцией различных сигнальных молекул — факторов роста, цитокинов, нейропептидов, матриксных металлопротеиназ (*MMP*), белков *PRL* (*Phosphatase of regenerating liver*) и *IGFP-1* (*IGF binding protein-1*), которые являются маркерами децидуальных клеток. Децидуализация является критическим этапом для успешной имплантации эмбриона и сохранения беременности. Ослабление децидуальных влияний может стать причиной бесплодия, эндометриоза и рака эндометрия.

*Молекулы клеточной адгезии.* Маркерами эндометриальной функции и готовности эндометрия к имплантации являются молекулы адгезии — интегрины, селектины, кадгеринины и муцины. Интегрины принимают участие в клеточно-матриксной и клеточно-клеточной адгезии во многих физиологически важных процессах, включая эмбриональное развитие. Интегрины, экспрессия которых возрастает в середину лютеиновой фазы, были определены как маркеры «окна имплантации». Интегрины  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$  и  $\alpha V\beta 3$  коэкспрессируются в эндометрии на 20—24-й день менструального цикла. Кроме того, интегрин  $\alpha V\beta 3$  был верифицирован в люминальном эпителиальном пространстве, которое первым взаимодействует с трофобластом. Это позволило рассматривать его как потенциальный маркер эмбрионального прикрепления. В течение пролиферативной фазы высокие уровни эстрогенов действуют посредством рецепторов  $\alpha$ , ингибируя экспрессию интегрин  $\alpha V\beta 3$ . Вероятно, прогестерон также является индуктором экспрессии эпителиального интегрин  $\beta 3$ , которая служит стадией, лимитирующей скорость реакции в образовании  $\alpha V\beta 3$ . Уровень мРНК интегрин  $\alpha V\beta 3$  на 21-й день цикла коррелирует с успешным проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У пациенток с нормальным уровнем синтеза интегриннов доля наступления беременности выше в сравнении с женщинами с низкой экспрессией этого белка. Изменение экспрессии интегриннов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи) обнаружено в эндометрии женщин с нарушениями репродуктивной функции. Показано отсутствие экспрессии  $\beta 3$ -интегринна у женщин с эндометриозом и при повторных неудачных попытках ЭКО.

*Селектины* относятся к семейству гликопротеинов, которое включает *L*-, *P*- и *E*-селектин. *L*-селектины экспрессируются лейкоцитами и взаимодействуют с углеводородными лигандами в эндотелии, в том числе и в капиллярах эндометрия. Лиганд *L*-селектинна экспрессируется неоди-

наково в различные фазы цикла. Его уровень постепенно повышается, начиная с пролиферативной и до секреторной фазы, достигая самого высокого значения в середине секреторной фазы на 5—7-й день после пика лютеинизирующего гормона [16]. Начальное прикрепление эмбриона к эндометрию зависит от связывания  $L$ -селектина, экспрессируемого трофобластом, с олигосахаридным лигандом эндометрия. Система  $L$ -селектина оказывает влияние на взаимодействие бластоцисты и эндометрия, которое ведет к прикреплению и имплантации эмбриона.

Связывание  $L$ -селектина и его лиганда активирует  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -интегрины и способствует прочной адгезии к фибронектину. Лиганд  $L$ -селектина в полости матки может связываться с  $L$ -селектином эмбриона и активировать интегрины, которые способствуют адгезии трофобласта к эндометрию.

*Кадгерин* относится к семейству гликопротеинов, ответственных за кальцийзависимые межклеточные механизмы адгезии.  $E$ -кадгерин играет важную роль в эмбриогенезе в течение гаструляции, нейруляции и органогенеза. Супрессия образования  $E$ -кадгерина приводит к нарушению межклеточной адгезии. Уровень мРНК  $E$ -кадгерина значительно выше в течение лютеиновой фазы [30]. Прогестерон совместно с эндометриальным кальцитонином участвует в регуляции экспрессии  $E$ -кадгерина.

*Муцины* — семейство высокогликозилированных протеинов с большой молекулярной массой (200—500 кДа). Муцин  $MUC-1$  был выявлен в эндометрии, где его экспрессия колеблется в течение менструального цикла. У человека уровень мРНК  $MUC-1$  повышается в ткани эндометрия, начиная с пролиферативной фазы, и снижается в поздней секреторной фазе [15]. Возможным субстратом для связывания  $MUC-1$  являются селектины.

*Факторы роста.* В дифференциации и пролиферации клеток эндометрия участвуют трансформирующий фактор роста ( $TGF$ ), эпидермальный фактор роста ( $EGF$ ), гепаринсвязывающий фактор роста ( $HB-EGF$ ), инсулиноподобные ростовые факторы ( $IGF$ ) и фактор роста фибробластов ( $FGF$ ) [29]. Изоформы  $TGF-\beta 1$ ,  $TGF-\beta 2$  и  $TGF-\beta 3$  в эндометрии участвуют в образовании децидуальной ткани и имплантации [11]. Экспрессия  $TGF-\beta 3$  возрастает в железистом эпителии во время секреторной фазы, что отражает его участие в подготовке матки к имплантации.  $EGF$  экспрессируется в стромальных клетках эндометрия во время

пролиферативной фазы и в трофобласте во время секреторной фазы, что указывает на его участие в процессе имплантации. Блокада рецепторов к  $EGF$  приводит к смерти эмбриона еще до его имплантации в слизистую оболочку матки.  $HB-EGF$  присутствует в эндометриальных стромальных и эпителиальных клетках и регулирует пролиферацию эндометрия, секрецию железистым эпителием и децидуальную трансформацию. Факторы роста  $IGF-I$  и  $IGF-II$  участвуют в развитии эмбриона на ранних стадиях (бластоциста и бластомер).

*Молекулярные маркеры иммунных клеток и цитокинов эндометрия.* В эндометрии присутствуют  $T$ -клетки, макрофаги и большие гранулярные лимфоциты —  $NK$ -клетки ( $CD56^+$ ), соотношение которых меняется в течение менструального цикла [27]. Вероятно, эстроген и прогестерон играют важную роль в регуляции численности субпопуляций этих клеток в эндометрии в процессе менструального цикла.

Самой малочисленной популяцией в эндометрии являются  $T$ -лимфоциты (около 10 % от всех клеток эндометрия). Плазматические клетки и  $B$ -лимфоциты в здоровом нормальном эндометрии отсутствуют, но, по некоторым данным, допускается наличие единичных (1—2 %)  $B$ -лимфоцитов. При беременности и в послеродовой период незначительно изменяется количество  $CD8^+$  и  $CD4^+$   $T$ -лимфоцитов и их соотношение по сравнению со здоровыми женщинами вне беременности. Регуляция динамического изменения количества  $T$ -лимфоцитов осуществляется цитокинами.  $T$ -лимфоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, так  $T$ -хелперы 1-го типа синтезируют  $IL-1$ ,  $IL-2$ ,  $INF$ ,  $IL-12$ , обеспечивая клеточный иммунитет, тогда как  $T$ -хелперы 2-го типа синтезируют  $IL-4$ ,  $IL-5$ ,  $IL-10$  и обеспечивают гуморальные реакции, гемопоэз и ангиогенез [13].

Морфологическая структура эндометрия и состояние его локальной иммунной системы отражают особенности функционирования специализированных популяций эндометриальных клеток, в том числе события, связанные с инициацией и прогрессией запрограммированной клеточной гибели. Хорошо известно, что в реализации процессов апоптоза в эндометрии принимают участие не только собственно эндометриальные клетки, но и некоторые субпопуляции лейкоцитов, постоянно присутствующие в эндометрии. Установлено, что цитотоксические  $CD8$   $T$ -лимфоциты обеспечивают киллерную активность по  $Fas$ -опосредованному механизму, а  $CD68$  макрофаги осуществляют

фагоцитоз клеток, погибших путем апоптоза. Наибольшее содержание *FasL* обнаружено в железистом эпителии функционального слоя эндометрия в фазе секреторной трансформации у здоровых женщин [19]. В пролиферативном эндометрии у этих пациенток экспрессия *FasL* была примерно в 2,5 раза ниже, чем в фазе секреции.

Макрофаги эндометрия (CD68, CD105, CD163) имеют фенотипические различия, и их подтипы экспрессируют различные металлопротеиназы (ММР) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также продуцируют широкий спектр цитокинов [23]. Основными цитокинами — регуляторами местного клеточного антигенспецифического иммунитета, синтезируемыми макрофагами, являются *IL-1*, *IL-2*, *INF-α*, *IL-12*, обеспечивающие главную функцию в формировании клеточного иммунитета. Во время воспаления происходит их активизация с последующей продукцией высокого уровня простагландина *E2* и *TNF*. Функции макрофагов угнетаются под воздействием высоких доз прогестерона.

Фенотипически уникальной популяцией в эндометрии являются натуральные киллерные клетки (NK) или большие гранулярные лимфоциты с фенотипом *CD56 bright CD16<sup>-</sup>CD3<sup>-</sup>*, которые составляют большую часть от всей популяции лимфоцитов в строме эндометрия и отличаются от таковых в периферической крови (*CD56dimCD16brightCD3*).

В течение пролиферативной фазы цикла их количество в слизистой оболочке эндометрия незначительно, затем постепенно нарастает к поздней секреторной фазе и ранней стадии беременности и снижается с увеличением срока беременности. Цитокины, *IL-10* и *IL-15*, экспрессирующиеся в нормальной эндометрии, способны стимулировать NK-клетки с последующей продукцией ими цитокинов — *INF-γ* и *IL-10*. В отсутствии беременности NK-клетки являются важным участником в инициации менструации. Установлено, что эндометриальные NK-клетки (*CD56 bright*) экспрессируют рецепторы для хемокинов — *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCR3* [31]. Прогестерон индуцирует экспрессию в эндометрии хемокинов *CXCL10*, *CXCL11* в 83 % случаев.

Таким образом, иммунный статус эндометрия зависит от гормонального, а тесное взаимодействие этих двух систем способствует гармоничному функционированию всего организма. Дальнейшее исследование и изучение изменений клеточного состава эндометрия, цитокинового баланса в сочетании с изменениями рецепторно-стероидного

аппарата позволит разработать диагностические критерии при различных патологических состояниях эндометрия.

### *Роль сигнальных молекул в развитии эндометриоза*

Эндометриоз представляет собой хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся патологическим ростом эндометрия [20]. Эндометриозы нередко приводят к бесплодию и развитию новообразований эндометрия, что указывает на социальную значимость этой патологии. Выделяют следующие факторы, обуславливающие развитие эндометриоза: генетические, нарушение функций иммунной системы, воспалительные процессы, неблагоприятное воздействие оксидативного стресса и др. [24]. В соответствии с каждым названным фактором, в патогенез эндометриоза вовлекаются различные группы сигнальных молекул, как показано на рис. 1. Таким образом, молекулярные методы исследования биопсии эндометрия применяют для диагностики причины развития эндометриоза, выявления возможных молекулярных мишеней действия лекарств и для оценки эффективности проводимого лечения. Так, в качестве лекарственных средств при эндометриозе могут быть использованы гонадотропный рилизинг-гормон, антагонисты к рецепторам эстрогена (*ERβ*), ингибиторы ароматазы и ангиогенеза, селективный ингибитор циклооксигеназы *COX-2* и иммуномодуляторы.

### *Гиперплазия эндометрия и возрастная инволюция продукции половых гормонов у женщин*

Циклические изменения эндометрия во время менструального цикла обусловлены функционированием нейроиммуноэндокринной системы, молекулярные связи в которой с возрастом нарушаются. Эти молекулярно-клеточные проявления старения регуляторных систем организма лежат в основе возрастной инволюции эндометрия и являются одной из причин развития гиперпластических процессов. Нервная и эндокринная системы объединяются гипоталамусом, нейросекреторные клетки которого занимают промежуточное положение между нервными и железистыми. Различают два вида гипоталамических секретов, влияющих на гормонообразующие функции гипофиза, — рилизинг-факторы и ингибирующие факторы. Гипоталамус осуществляет свое влияние на периферический эндокринный аппарат через гипофиз, который, в свою очередь, выделяет гонадотропные гормоны

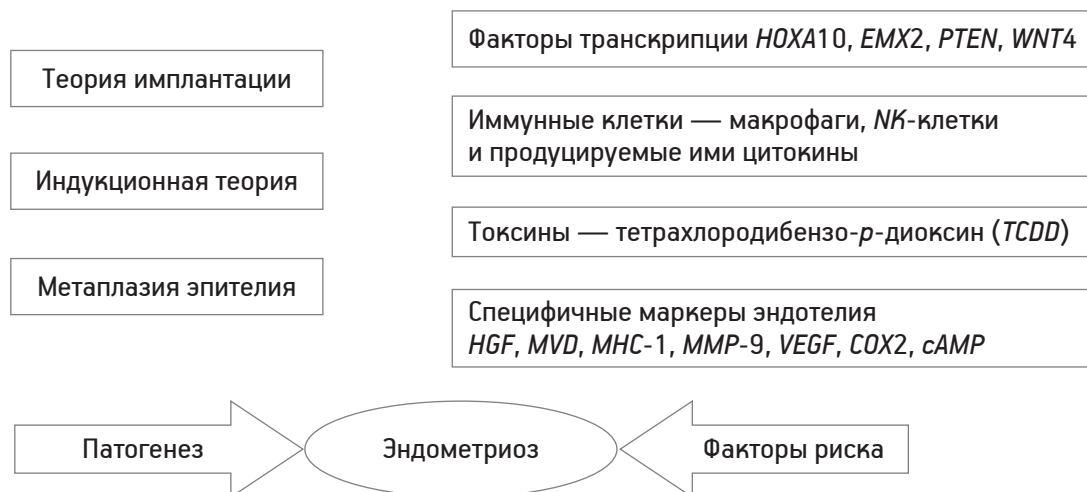


Рис. 1. Факторы риска и молекулярные механизмы развития эндометриоза [24]

(фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и пролактин). До периода полового созревания базальная секреция гонадотропных гормонов происходит без участия гипоталамуса.

При достижении половой зрелости гипоталамические секреты обуславливают последовательное (циклическое) повышение продукции гонадотропных гормонов, что обеспечивает рост и созревание фолликула, овуляцию, образование желтого тела и сопровождается повышением количества эстрогенов в 1-ю фазу. При старении женской репродуктивной системы уровень синтеза гипофизарных и гипоталамических гормонов изменяется, а чувствительность к ним клеток-мишеней снижается [14]. Установлено, что гиперпластические изменения в эндометрии возникают в результате нарушения нейроэндокринной регуляции, вследствие чего резко изменяется соотношение гонадотропных и половых гормонов. В основе образования гиперплазий эндометрия может лежать возрастное нарушение овуляции.

Снижение уровня прогестерона, который в норме вызывает циклические секреторные преобразования эндометрия, приводит к тому, что эстрогены либо в результате значительного повышения, либо при длительном воздействии вызывают пролиферативные изменения в слизистой оболочке матки [21]. В репродуктивном и перименопаузном периодах чаще отмечают персистенцию фолликулов. Однако может иметь место и атрезия одного или нескольких фолликулов, которые, не достигая зрелости, погибают, что приводит к снижению секреции эстрогенов. Это, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов и вызывает рост новых фолликулов и новое повышение эстрогенов.

При атрезии фолликулов секреция эстрогенов волнообразная, не достигает высоких уровней, в то же время отмечают относительный избыток эстрогенов из-за снижения антиэстрогенного влияния прогестерона. Продолжительное действие эстрогенов приводит к чрезмерной пролиферации эндометрия.

По мере старения организма увеличивается активность гипоталамического центра, регулирующего секрецию фолликулостимулирующего гормона [26]. Секреция последнего возрастает, вызывая компенсаторное усиление деятельности яичников: они начинают в возрастающем количестве выделять вместо классических эстрогенов (эстрадиола и эстрона) так называемые неклассические фенолстероиды. В работах Я.В. Бохмана имеется сообщение о том, что источником гиперэстрогении (особенно в менопаузе) следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены в жировой ткани [4]. Таким образом, неспецифические для репродуктивной системы нарушения жирового обмена опосредованно, через измененный стероидогенез, приводят к гиперэстрогении и возникновению гиперпластических процессов эндометрия. Последние могут служить причиной формирования рака эндометрия, что указывает на необходимость поиска маркеров их ранней диагностики. Одной из основных причин развития гиперплазии эндометрия является гиперэстрогения, наличие эстрогенсекретирующих опухолей яичников и ожирение [6, 18, 32]. Многие исследователи высказывают мнение о важной роли хронического воспаления эндометрия в развитии гиперплазии. Хронический эндометрит приводит не только к выраженным структурным и функциональным изменениям в

ткани эндометрия, но и вызывает нарушение процессов пролиферации и секреторной трансформации эндометрия [22, 25].

В работе Н. А. Шешуковой и соавт. (2011) было проведено иммуноморфологическое исследование у 20 женщин с простой гиперплазией эндометрия без атипии, у 15 — со сложной гиперплазией эндометрия без атипии, у 20 женщин с сочетанием гиперпластического процесса эндометрия с хроническим эндометритом [9]. Уровень экспрессии пролиферотропного ядерного белка *Ki67* при простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии был сильно выражен в ядрах эпителия и слабо — в стромальных клетках. При сочетании гиперпластического процесса эндометрия с хроническим эндометритом экспрессия *Ki67* слабо выражена в ядрах эпителия и стромальных клетках. На основании полученных данных авторы работы заключают, что при воспалительном процессе в эндометрии повышен уровень пролиферативной активности в стромальном компоненте. При наличии гиперпластического процесса эндометрия без атипии экспрессия *TGF-β1* слабо выражена в эпителии и стромальных клетках, а при сочетании гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита экспрессия *TGF-β1* повышается, что особенно заметно в стромальных клетках. При этом экспрессия *TGF-β1* при простой и сложной гиперплазии эндометрия не различается. Таким образом, экспрессия *TGF-β1* повышается при хронических воспалительных процессах в эндометрии. Установлено, что при простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии экспрессия *VEGF* повышается в эпителии и слабо выражена в строме. Таким образом, при разных формах гиперплазии в эндометрии изменяется уровень экспрессии факторов роста, пролиферативной активности

клеток и неоваскулогенеза, что может служить предиктивным маркером для прогноза развития и оценки эффективности лечения этой патологии.

#### Маркеры ранней диагностики рака эндометрия

Одна из наиболее обобщенных гипотез малигнизации эндометрия при эндометриозе была предложена Японским обществом клинической онкологии. Согласно этой теории, существует три типичных механизма развития этого процесса (рис. 2). Первый из них предполагает, что эпителиальные клетки эндометрия могут подвергаться раковому перерождению аналогично тому, как это происходит в яичниках, а затем в процесс малигнизации включаются стромальные клетки. Второй механизм связан с развитием неопластических процессов в эндометрии под действием избыточного влияния эстрогенов. Третий указывает на то, что канцерогенез эндометрия может быть связан с нарушением клеток микроокружения под действием оксидативного стресса и воспаления.

В исследовании молекулярных механизмов развития одной из форм рака эндометрия — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*CIN*) — была выявлена высокая частота гиперметилирования генов *P16*, *MLH1*, *HIC1* и *N33* [5, 8]. При этом в образцах близлежащих нормальных тканей также была обнаружена гиперэкспрессия этих генов, что позволяет рассматривать их как возможные прогностические маркеры на ранних стадиях малигнизации эндометрия. Наибольшая чувствительность была определена для гена *P16* (54%), а наибольшая специфичность — для гена *N33* (100%). Аномальное метилирование *N33* выявлено только в образцах *CIN* II и III степени. Расширение панели маркеров позволило уста-

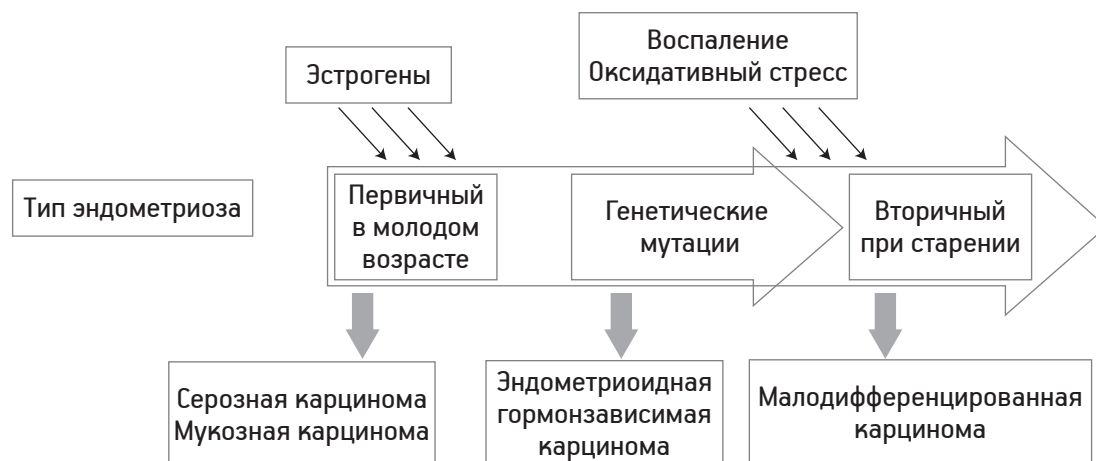


Рис. 2. Возможные механизмы канцерогенеза в эндометрии [17]

новить, что частота аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста (*MLH1*, *HIC1*, *RASSF1A*, *MGMT*, *N33* и *CDH1*) возрастает в ряду: доброкачественные опухоли, *CIN I*, *CIN II*, *CIN III*. При этом частота аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста (*RASSF1*, *MLH1*, *p16*, *RAR-b*, *GSTP1*, *CDX1*) при исследовании патологических процессов в эндометрии возрастает в ряду: хронический эндометрит, простая гиперплазия эндометрия без атипии, комплексная гиперплазия эндометрия без атипии, полип эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия с атипией, рак эндометрия. Эти системы маркеров метилирования ДНК могут быть эффективно использованы в качестве дополнительного инструмента в предиктивной диагностике злокачественных новообразований эндометрия.

В другой работе были изучены молекулярно-генетические особенности экспрессии ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с нейроэндокринными нарушениями и раком эндометрия [3]. В обследовании участвовали пациентки с раком эндометрия, страдающие нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома, женщины с раком эндометрия без нейроэндокринных нарушений и здоровые женщины. Возраст всех обследованных пациенток составил около 55 лет. Установлено, что для пациенток с раком эндометрия без нейроэндокринных нарушений характерно увеличение частоты мутаций гена фермента ароматазы (*CYP19*).

Ароматаза катализирует превращение андрогенов в эстрогены. Фермент в норме экспрессируется в эстрогенпродуцирующих клетках: клетках гранулы, желтого тела яичника, жировой ткани, что приводит к увеличению локальной концентрации эстрадиола и усилению клеточной пролиферации. У женщин с нейроэндокринными расстройствами и раком эндометрия чаще наблюдают мутации в гене сульфотрансферазы *CYP 1A1* — фермента, катализирующего гидроксирование эстрадиола по C-2, C-15 и C-6 положениям. Оба патогенетических механизма предполагают стимуляцию клеточной пролиферации по механизму рецепторопосредованного канцерогенеза.

В качестве маркера ранней диагностики серозной карциномы эндометрия предлагается транскрипционный фактор *Nrf2* (*Erythroid-E2-related factor 2*). Методами иммуногистохимии и вестерн-блота было показано, что в 68 % случаев серозной карциномы эндометрия наблюдается гиперэкспрессия *Nrf2*, тогда как при предраковых изменениях

эндометрия это число значительно ниже и составляет всего 40 % [12].

#### **Сигнальные молекулы эндометрия *in vitro*: применение в повышении эффективности ЭКО и разработке лекарств**

Известно, что только 35–50 % процедур ЭКО приводят к развитию беременности, что обуславливает актуальность новых подходов к повышению эффективности этой методики [10]. В 2010 г. был предложен способ повышения зрелости эмбриона (достижения более поздней стадии его развития) с помощью кокультуральных систем. При анализе данных по кокультивированию бластоцисты со стромальными клетками эндометрия установлено, что частота наступления беременности возрастает на 21 % [1, 2]. Такой результат объясняется тем, что кокультуральные системы позволяют достигнуть необходимой концентрации различных сигнальных молекул, участвующих в развитии эмбриона. Было установлено, что в среде, где культивировались эпителиальные клетки эндометрия, возрастает уровень *IL-6*, *PLGF*, *Bcl*, *CXCL13* и одновременно снижается экспрессия *FGF-4*, *VEGF*, *PAR*. Кроме того, для успешного проведения кокультивирования и ЭКО важно определенное время взятия биопсии эндометрия [28]. Установлено, что максимально эффективное проведение процедур наблюдается при пике секреции лютеинизирующего гормона в крови пациентки.

Важным для успешного кокультивирования является информация о точном соотношении железистого и стромального компонента эндометрия, для чего также используют верификацию ряда сигнальных молекул. Так, для идентификации железистых клеток в культуре используют маркеры к *CD9*, *E*-кадгерину и цитокератину-8, а для стромальных клеток — к виментину [1]. Таким образом, изучение экспрессии ряда сигнальных молекул в клетках эндометрия *in vitro* позволяет оптимизировать процедуру ЭКО.

Гестагенную активность соединений (способность эндометрия отвечать на гормональное воздействие различных аналогов прогестерона) традиционно изучают на моделях животных. Однако в последнее время для этой цели все чаще используют и культуры клеток эндометрия. Исследование биологической активности веществ *in vitro* является более дешевым, простым в исполнении методом, который позволяет наблюдать прижизненные изменения клеток. Таким образом, создание культуры клеток эндометрия с неизменными свойствами

является важной задачей для разработки новых подходов к изучению потенциальных препаратов, эффективных в лечении бесплодия, эндометриоза и новообразований матки. Важнейшим свойством такой культуры является верификация различных сигнальных молекул, которая должна сохраняться постоянной при культивировании. Так, при создании одной из таких клеточных линий использовали методы иммуноцитохимии и проточной цитометрии с антителами к эстрогену, прогестерону и разным кластерам дифференциации *CD31*, *CD34*, *CD45*, *CD44*, *CD146*, *CD73*, *CD9*, *CD13*, маркеру клеточной пролиферации *Ki67* и цитокератину [2]. Клетки анализировали на 6-м и 16-м пассажах, что позволило подтвердить стабильность их фенотипа и получать воспроизводимые данные при оценке биологической активности разных аналогов прогестерона и других половых гормонов.

### Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют, что уровень экспрессии сигнальных молекул эндометрия отражает его функциональное состояние в норме, при старении и различной патологии. Кроме того, верифицированные в эндометрии молекулярные маркеры позволяют проследить процессы нейроиммуноэндокринной регуляции эндометрия, что является важнейшим условием его нормального функционирования. Так, в норме в эндометрии человека синтезируются эстроген, прогестерон, эстрадиол, прогестин, молекулы клеточной адгезии, факторы роста, цитокины, маркеры разных субпопуляций иммунных клеток, мюцины и белки теплового шока. Изменение уровня экспрессии указанных сигнальных молекул лежит в основе таких социально-значимых заболеваний и возрастной патологии, как эндометриоз, новообразования эндометрия и бесплодие. Понимание фундаментальных молекулярных механизмов регуляции функций эндометрия широко используют для решения актуальных задач акушерства и гинекологии и молекулярной медицины. Например, исследование экспрессии разных сигнальных молекул в культуре клеток эндометрия позволяет оптимизировать процедуру ЭКО, найти целевые мишени для потенциальных лекарственных средств и провести их тестирование *in vitro*, осуществлять дифференциальную диагностику раковых и предраковых изменений эндометрия и оценивать эффективность лечения эндометрита.

### Литература

1. Айламазян Э.К., Дурнова А.О., Полякова В.О. и др. Ко-культивирование эмбриона человека с эндометрием: оптимизация экстракорпорального оплодотворения // Журн. акуш. и жен. бол. 2012. Т. 4. С. 16–21.
2. Айламазян Э.К., Петросян М.А., Толибова Г.Х. и др. Культура эндометрия человека: модель изучения репродуктивной функции // Фундаментальная мед. 2012. Т. 12. № 1. С. 28–35.
3. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сибир. онкол. журн. 2007 (Прилож. 5–7). С. 21–25.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
5. Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Немцова М.В. и др. Структурно-функциональный анализ опухолевых геномов и разработка тест-систем для ранней диагностики, прогноза течения и оптимизации терапии злокачественных новообразований // Актуальные вопр. генетики и молекул. мед. Вестн. РАМН. 2013. Т. 9. С. 7–14.
6. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М., 2009.
7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Шико, 2014.
8. Пальцева Е.М., Кекеева Т.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Системы молекулярных маркеров в диагностике тяжелых дисплазий шейки матки // В кн.: Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. М.: Медицина, 2009. С. 215–224.
9. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акуш., гин. и репродукция. 2011. Т. 3. С. 10–15.
10. Amir W., Micha B., Ariel H. et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology // Fertil Steril. 2007. Vol. 87. № 4. P. 799–804.
11. Blitek A., Morawska-Pucinska E., Szymanska M. et al. Effect of conceptus on transforming growth factor (TGF)  $\beta$ 1 mRNA expression and protein concentration in the porcine endometrium — in vivo and in vitro studies // J. Reprod. Dev. 2013. Vol. 59. № 6. P. 512–519.
12. Chen N., Yi X., Abushahin N. et al. Nrf2 expression in endometrial serous carcinomas and its precursors // Int. J. clin. exp. Pathol. 2010. Vol. 4. № 1. С. 85–96.
13. Chethan S.G., Singh S.K., Nongsiej J. et al. IFN- $\tau$  acts in a dose-dependent manner on prostaglandin production by buffalo endometrial stromal cells cultured in vitro // Reprod. Domest Anim. 2014. Vol. 49. № 3. P. 403–408.
14. Cho N.H., Park Y.K., Kim Y.T. et al. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium // Fertil Steril. 2004. Vol. 81. № 2. P. 403–407.
15. Dharmaraj N., Chapela P.J., Morgado M. et al. Expression of the transmembrane mucins, MUC1, MUC4 and MUC16, in normal endometrium and in endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 8. P. 1730–1738.
16. Eskicioglu F., Laçin S., Ozbilgin K., Köse C. The role of selectins in the first trimester pregnancy loss // Ginek. pol. 2014. Vol. 85. № 4. P. 287–293.
17. Fàbregas F.F., Guimferrer M.C., Casas F.T. et al. Malignant transformation of abdominal wall endometriosis with lymph node metastasis // Gynec. Oncol. Case Rep. 2014. Vol. 8. P. 10–13.
18. Ferquhar C.M., Lethaby A., Sowter M. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding // Amer. J. Obstet. Gynec. 1999. Vol. 181. № 3. P. 525–529.
19. Garcia-Velasco J.A., Arici A., Zreik T. et al. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured

endometrial stromal cells: a role in endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 1999. Vol. 5. № 7. P. 642–650.

20. Gibran L., Maranhão R.C., Abrão M.S. *et al.* Could statins constitute a novel treatment for endometriosis? Systematic review of the literature // *Europ. J. Obstet Gynec. Reprod Biol.* 2014. Vol. 179. P. 153–158.

21. Hale G.E., Robertson D.M., Burger H.G. The perimenopausal woman: endocrinology and management // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 142. P. 121–131.

22. Horn L.C., Schnurbusch U., Hentschel B., Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment II // *Int. J. Gynec. Cancer.* 2004. Vol. 14. № 2. P. 348–353.

23. Huang Y., Liu Q., Yu Y. Relationship between fetal growth restriction and angiogenesis factors // *J. South Med. Univ.* 2014. Vol. 34. № 7. P. 1068–1070.

24. Kong S., Zhang Y.-H., Liu C.-F. *et al.* The Complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014. Vol. 23. P. 235–239.

25. Montgomery B.E., Damm G.S., Dunton C.J. *et al.* Endometrial hyperplasia: a review // *Obstet. and Gynec. Surv.* 2004. Vol. 59. № 5. P. 368–378.

26. Priyanka H.P., Sharma U., Gopinath S. *et al.* Menstrual cycle and reproductive aging alters immune reactivity, NGF expression, antioxidant enzyme activities, and intracellular signaling pathways in the peripheral blood mononuclear cells of healthy women // *Brain Behav. Immunol.* 2013. Vol. 32. P. 131–143.

27. Robertson S.A., Moldenhauer L.M. Immunological determinants of implantation success // *Int. J. Dev. Biol.* 2014. Vol. 58. № 2–4. P. 205–217.

28. Rubio C., Simón C., Mercader A. *et al.* Clinical experience employing co-culture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells // *Hum. Reprod.* 2000. (Suppl. 6). P. 31–38.

29. Sak M.E., Gul T., Evsen M.S. *et al.* Fibroblast growth factor-1 expression in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 3. P. 398–402.

30. Shirane A., Wada-Hiraike O., Tanikawa M. *et al.* Regulation of SIRT1 determines initial step of endometrial receptivity by controlling E-cadherin expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 424. № 3. P. 604–610.

31. Teles A., Zenclussen A.C. How cells of the immune system prepare the endometrium for implantation // *Sem. Reprod. Med.* 2014. Vol. 32. № 5. P. 358–364.

32. Tilly J.L., Sinclair D.A. Germline energetics, aging, and female infertility // *Cell Metab.* 2013. Vol. 17. № 6. P. 838–850.

*Adv. geront.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 453–461

I. Yu. Grigorian<sup>1</sup>, N. S. Linkova<sup>1,2</sup>, V. O. Polyakova<sup>3</sup>, E. M. Paltseva<sup>4</sup>, K. L. Kozlov<sup>1</sup>

#### SIGNAL MOLECULES OF ENDOMETRIUM: GERONTOLOGICAL AND GENERAL PATHHOLOGICAL ASPECTS

<sup>1</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: linkova@gerontology.ru; <sup>2</sup> Saint Petersburg State Polytechnical University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251; <sup>3</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; <sup>4</sup> Russian National B. V. Petrovsky Surgery Center, RAS, 2, Abrikosovskiy per., Moscow 119435

The review describes neuro-immuno-endocrine signal molecules expression in human endometrial cells in the normal conditions, in the pathology and during aging. Human endometrial cells synthesizes estrogen, progesterone, estradiol, progestin, cell adhesion molecules (integrines  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$ , L-selectin, E-cadherin, MUC1), grow factors (TGF, EGF, HB-EGF, IGF), cytokines (IL-1, IL-2, INF- $\alpha$ , IL-12, CXCL10, CXCL11, CXCR3), various immune cells markers (CD68, CD105, CD163, CD16, CD56, CD4, CD8), heat shock proteins (HSP60, HSP70, HSP90, VEGF, MMP). Changes of this molecules expression level are the base of the social significant diseases as endometriosis, endometrial cancer and infertility. Thus, the investigation of neuro-immuno-endocrine interactions in endometrial cells can be used for new drugs creating, in differential diagnostics of endometrial cancer and increasing of extracorporeal fertilization success.

**Key words:** endometrium, signal molecules, neuro-immuno-endocrine interactions, pathology, aging

*Н. В. Корсакова*

## ВИД ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ КАК ДОСТУПНЫЙ МАРКЕР СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, 428015 Чебоксары, Московский пр., 15;  
e-mail: korsnv@rambler.ru

**Цель исследования** — изучение общего соматического статуса и сравнительный анализ функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента при формировании отдельных видов возрастной катаракты. Впервые обнаружено, что для пациентов с возрастной корковой катарактой характерно преобладание симпатических эффектов вегетативной нервной системы и связанные с этим особенности системных дистрофических изменений в тканях. У пациентов с ядерным видом возрастной катаракты выявлено преобладание парасимпатических эффектов, инициирующих возникновение дистрофических изменений иного характера. Следовательно, вид формирующейся возрастной катаракты может быть предложен в качестве доступного клинического маркера характера нейродистрофического процесса, происходящего в организме пациента.

**Ключевые слова:** *возрастная катаракта, патогенез, вегетативная нервная система, прогнозирование, маркер*

Значение расстройств нервных регуляторных механизмов в развитии возрастных патологических процессов в настоящее время трудно переоценить [3, 8, 10, 11]. Доказано, что влияние нервной системы прямо или косвенно распространено на все процессы в стареющем организме, что в возникновении болезней и их лечении большое значение имеют нервные и психические факторы [6, 7, 9, 14]. Универсальный механизм патологии А. Д. Сперанский видел в нервно-дистрофических процессах, с которыми очень часто связаны самые начальные пусковые стадии болезненных процессов. Его представление о том, что нарушение регуляции обмена в тканях и органах может явиться первичным моментом в происхождении многих патологических процессов, получило многочисленные подтверждения [1, 4, 5, 7, 12]. Возможно, именно системный подход к изучению общесоматического статуса пожилого пациента [2], рассматривающий возрастную катаракту как локальное проявление системного нейродистро-

фического процесса, позволит раскрыть наиболее важные патогенетические механизмы возрастной катаракты [13, 15].

**Цель исследования** — изучение функциональной активности отделов вегетативной нервной системы и сравнительный анализ общей соматической патологии при формировании отдельных видов возрастной катаракты у человека.

### Материалы и методы

В рамках сплошного статистического исследования произведен анализ данных амбулаторных карт 198 пациентов мужского и женского пола старше 60 лет. При исследовании пациентов применены: метод биомикроскопии переднего отдела глаза для идентификации вида возрастной катаракты; проба с реактивной гиперемией на коже предплечья для определения функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; измерение уровня АД и определение ЧСС с расчетом вегетативного индекса Кердо по формуле: индекс Кердо =  $(1 - D/\rho) \cdot 100$ , где  $D$  — уровень ДАД,  $\rho$  — частота пульса. Анализ терапевтической патологии, сопутствующей формированию возрастной катаракты, произведен ретроспективно по данным амбулаторных карт пациентов. Статистическая достоверность результатов определена непараметрическим критерием Вилкоксона—Манна—Уитни.

В ходе первичной офтальмологической диагностики на основании данных биомикроскопии переднего отрезка глаза сформированы две клинические группы пациентов в зависимости от вида возрастного помутнения хрусталика: 1-я — пациенты, страдающие возрастной корковой катарактой (78 человек); 2-я — пациенты, страдающие возрастной ядерной катарактой (120 человек).

### Результаты и обсуждение

У 64 (82,1%) обследованных пациентов 1-й группы при помощи пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья обнаружено проявление белого дермографизма, у 13 (16,7%) — смешанный дермографизм и лишь у 1 (1,3%) — красный; во 2-й группе у 112 (93,3%) пациентов выявлен красный дермографизм; случаев проявления белого дермографизма не отмечено; смешанный дермографизм обнаружен у 8 (6,7%) пациентов.

Измерение уровня АД и частоты пульса с последующим расчетом вегетативного индекса Кердо также выявило отличия в степени функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

На основании полученной характеристики ЧСС (в среднем  $80,63 \pm 1,15$  уд/мин;  $\rho < 0,05$ ) и уровня ДАД (в среднем  $78,22 \pm 1,05$  мм рт. ст.;  $\rho < 0,05$ ) установлено, что у пациентов 1-й группы наиболее распространен гиперкинетический тип гемодинамики, вегетативный индекс Кердо в среднем равен  $2,79 \pm 1,4$  ( $\rho < 0,05$ ), имея у 65 (83,3%) обследованных положительные значения. Характеризуя ЧСС (в среднем  $71,86 \pm 0,7$  уд/мин;  $\rho < 0,05$ ) и уровень ДАД (в среднем  $88,33 \pm 0,85$  мм рт. ст.;  $\rho < 0,05$ ), следует отметить, что для 2-й группы более характерен гипокинетический тип гемодинамики, а вегетативный индекс Кердо в среднем равен  $23,52 \pm 1,28$  ( $\rho < 0,05$ ) и имеет у всех 120 пациентов (100%) отрицательные значения.

В ходе исследования установлены важные взаимосвязи формирования отдельных видов возрастной катаракты и характера сопутствующих общих соматических заболеваний пациента. Обнаружено, что пациенты 1-й группы в 11,5 раза чаще страдают истинной гипертонической болезнью, чем пациенты 2-й группы (лишь 5,8%). У пациентов 2-й группы симптоматическая артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов выявлены, соответственно, в 16 и 1,9 раза чаще, чем у пациентов с ее корковым видом. Стенокардия напряжения в 19,3 раза чаще встречалась у пациентов 1-й группы, в то время как инфаркт миокарда и атеросклероз аорты в данной клинической группе диагностированы, соответственно, лишь в 1,3 и 1,2 раза чаще.

Неврологические заболевания в 1,2 раза чаще сопровождают формирование ядерного вида возрастной катаракты, у 0,8% пациентов 2-й группы диагностировано ОНМК, при этом частота обнаружения дисциркуляторной энцефалопатии

существенно не отличалась в обеих группах (1-я — 1,3%, 2-я — 1,6%). Важно отметить неодинаковую частоту выявления патологического неврологического синдрома Бернара—Хорнера (птоз, миоз и энофтальм), обусловленного, как известно, расстройством симпатической иннервации. В 1-й группе пациентов ни один из симптомов триады синдрома Бернара—Хорнера не обнаружен. Однако во 2-й группе у 77 (64%) пациентов выявлен унилатеральный синдром Бернара—Хорнера.

Патология ЖКТ в 2,3 раза чаще выявлена у пациентов 2-й группы, среди которой преобладает патология толстой кишки (4,8%) и желчного пузыря (4%). У пациентов 1-й группы чаще обнаружена патология желудка, двенадцатиперстной кишки (3,9%) и поджелудочной железы (2,6%).

Обнаружено, что пациенты 2-й группы в 3,1 раза чаще страдали хроническими воспалительными заболеваниями различной локализации, при этом пациенты 1-й группы страдали данной патологией лишь в 6,5%.

Выявлено, что частота формирования аллергических реакций в 6,5 раза выше у пациентов 1-й группы.

Заболевания органов дыхания в 1,9 раза чаще встречались у пациентов 2-й группы. При этом у пациентов 1-й группы преобладали заболевания аллергической природы (бронхиальная астма), пациенты 2-й группы чаще болели хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (хронические фарингиты, риносинуситы).

Патология органов мочевыводящей системы у пациентов 2-й группы встречалась в 5,5 раза чаще, чем у пациентов 1-й группы (7,2 и 1,3%, соответственно). При этом у пациентов 2-й группы чаще выявлены хронические воспалительные процессы (пиелонефрит, цистит).

Заболевания органов опорно-двигательной системы (деформирующий остеоартроз) в 3,2 раза чаще сопутствуют формированию ядерного вида возрастной катаракты.

Эндокринная патология в 1,5 раза чаще выявлена у пациентов 2-й группы. Частота сопутствующего сахарного диабета 2-го типа в обеих группах исследования неодинакова — в 1,9 раза чаще при формировании возрастной ядерной катаракты. В 3,3 раза чаще гипотиреоз выявлен у пациентов 1-й группы. При этом у пациентов 2-й группы в 3 раза чаще обнаружен диффузный многоузловой зоб и в 9,6 раза чаще — *capser* различных желез внутренней и внешней секреции.

У 30,8 % пациентов 2-й группы диагностированы новообразования: у 10,8 % — доброкачественные, у 20 % — злокачественные. Крайне важно отметить, что при изучении частоты и характера сопутствующих злокачественных новообразований, онкологический анамнез пациентов 2-й группыотягощен в 15,4 раза чаще, чем у пациентов 1-й группы. При этом преобладают злокачественные новообразования кожи и слизистой оболочки (19,2 %), множественный характер новообразований описан у 4,2 % обследованных.

Таким образом, врач любой специальности получает возможность использовать в своей практической деятельности новый патогенетически обоснованный доступный маркер важных социально значимых заболеваний организма.

Анализ сведений, полученных в ходе данного исследования, демонстрирует закономерные проявления возрастной инволюции различных отделов вегетативной нервной системы организма. Опираясь на выявленные ранее [1, 3, 11] значительные отличия в биоаминной обеспеченности процессов формирования возрастной корковой и ядерной катаракты, можно свидетельствовать о важности нейротрофического влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента на формирование у него одного из указанных видов возрастной катаракты. Кроме того, анализ частоты и характера общих соматических заболеваний, сопутствующих формированию отдельных видов возрастной катаракты, также демонстрирует закономерные проявления возрастной инволюции различных отделов вегетативной нервной системы пациентов [2].

Полученные в ходе отмеченных выше исследований сведения о состоянии трофической нервной регуляции тканей глаза указывают на преобладание у пациентов с корковым видом возрастной катаракты симпатических эффектов вегетативной нервной системы и связанные с этим особенности системных дистрофических изменений в тканях (склонность к формированию экссудативных, геморрагических, аллергических и острых воспалительных реакций); у пациентов с формирующимся ядерным видом возрастной катаракты — парасимпатических эффектов, инициирующих возникновение дистрофических изменений иного характера (тенденция к развитию неэкссудативных, ишемических, пролиферативных, неопластических реакций, а также склонность к формированию хронического течения возникшего воспалительного процесса) [1, 2].

Описанная закономерность между видом формирующейся возрастной катаракты и особенностями вагосимпатического баланса пациента позволяет рассматривать возрастное помутнение хрусталика в качестве локального проявления возрастного нейродистрофического процесса.

Полученные результаты позволили разработать и предложить практической медицине доступный нетрудоемкий способ прогнозирования вида возрастной катаракты у человека до момента ее возникновения. Способ основан на данных общеклинической диагностики, характеризующих процесс возрастной инволюции отделов вегетативной нервной системы пациента старше 50 лет, и позволяет врачу любой специальности быстро и с вероятностью более 83 % прогнозировать риск формирования определенного вида возрастной катаракты и ее возможных осложнений (Патент РФ на изобретение № 2371098, приоритет от 22.05.2008 г.). Кроме того, важно отметить, что предложенный способ прогнозирования также позволяет применять сведения о виде возрастной катаракты в качестве доступного клинического маркера характера происходящего в организме пациента нейродистрофического процесса (раннее выявление пациентов из групп риска по неопластическим, острым аллергическим процессам, пациентов со склонностью к выраженному фиброзу, затяжному течению воспалительного процесса и другое), что однозначно способствует оптимизации и снижению затрат государственного финансирования на лечебные меры ряда социально значимых заболеваний.

Опираясь на результаты настоящего и ранее проводимых исследований [1–4, 11, 12], предполагаем, что воздействие на хрусталик человека такого причинного фактора, как возраст, может быть реализовано через совершенно разные патогенетические механизмы, приводящие в дальнейшем к формированию того или иного вида возрастной катаракты. Это служит очередным доказательством важности трофической функции нервной системы в фундаментальном процессе поддержания стабильности тканевой дифференциации и тканевого метаболизма.

### Заключение

Таким образом, впервые установлено, что формирование коркового вида возрастной катаракты человека происходит в условиях преобладающих симпатических эффектов вегетативной нервной системы, ядерного вида — парасимпатических.

Следовательно, вид формирующейся возрастной катаракты может быть предложен в качестве допустимого клинического маркера характера происходящего в организме пациента нейродистрофического процесса.

### Литература

1. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е. Особенности биоаминного профиля хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека // Офтальмохирургия (Москва). 2007. № 3. С. 44–47.
2. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е. Виды возрастной катаракты: общий соматический статус пациентов // Практич. мед. (Казань). 2012. Т. 1. № 4(59). С. 274–276.
3. Корсакова Н.В., Григорьев В.Н., Сергеева В.Е. Экспериментально-морфологическое обоснование десимпатизации глаза как нового способа вызывания катаракты // Морфология (СПб.). 2011. Т. 140. № 6. С. 57–61.
4. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е., Петров С.Б. Иммуногистохимический анализ клеток хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека // Морфология (СПб.). 2007. Т. 132. № 5. С. 47–51.
5. Пучковская Н.О. Актуальные сведения о патогенезе, диагностике и лечении сенильной катаракты // Журн. АМН Украины (Киев). 1995. Т. 1. № 2. С. 245–254.
6. Фролькис В.В. Старение: нейрогуморальные механизмы. Киев: Наук. думка, 1981.
7. Швалев В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А., Тарский Н.А. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казан. мед. журн. 2003. Т. LXXXIV. № 6. С. 401–408.
8. Duncan G., Collison D.J. Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: a review // Life Sci. 2003. Vol. 72. № 18–19. P. 2013–2009.
9. Hennis A., Suh-Yuh W., Hiaowei L. et al. Lens opacities and mortality // Ophthalmology. 2001. Vol. 108. № 3. P. 498–504.
10. Hernandez C.M. Cataracts: causes, symptoms, and surgery. New York: NovaPublishers, 2010.
11. Korsakova N.V., Grigoriev V.N., Sergeeva V.E. Morphological basis of desympathization of the eye as a new means of experimental modeling of cataract // Neurosci. Behav. Physiol. 2012. Vol. .
12. Korsakova N.V., Sergeeva V.E., Petrov S.B. Immunohistochemical analysis of lens cells on formation of different types of age-related cataract in humans // Neurosci. Behav. Physiol. New York: Springer New York. 2008. Vol. 38. № 9. P. 887–890.
13. Minassian D., Reidy A., Desai F. et al. The deficit in cataract surgery in England and Wales and the escalating problem of visual impairment: epidemiological modelling of the population dynamics of cataract // Brit. J. Ophthal. 2000. Vol. 84. P. 4–8.
14. Wang J.J., Mitchell P., Simpson J.M. et al. Visual impairment, age-related cataract and mortality // Arch. Ophthal. 2001. Vol. 119. № 8. P. 1186–1190.
15. West S.K., Quigley H.A. Editorial. Cataract blindness: what to do? // Arch. Ophthal. 1991. Vol. 109. № 12. P. 1665–1666.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 462–465

*N. V. Korsakova*

#### THE TYPE OF AGE-RELATED CATARACT AS AVAILABLE MARKER OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

I. N. Uliyanov Chuvash State University, 15, Moskovskiy pr., Cheboksary 428015; e-mail: korsnv@rambler.ru

The aim of the research was to investigate the general somatic status and to investigate the influence of dominating part of vegetative nervous system, following the different types of senile cataract formation in human. Thus, the domination a sympathetic nervous system and correlated systemic dystrophic changes of the tissues in patients with cortical cataract have been found for the first time. Moreover, patients with nuclear cataract had the domination of parasympathetic nervous system and another character of dystrophic changes. Therefore, the type of a forming age-related cataract can be offered as an available clinical marker of character of neurodystrophic process occurring in an organism.

**Key words:** *senile cataract, pathogenesis, vegetative nervous system, forecasting, marker*

И. Б. Соколова<sup>1</sup>, М. В. Пузанов<sup>2</sup>, Н. Н. Мельникова<sup>1</sup>, В. О. Муровец<sup>1</sup>,  
И. В. Сергеев<sup>1</sup>, Д. П. Дворецкий<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ КРОВОТОКА И САТУРАЦИИ КРОВИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

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

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии и генетики Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Крысам-самцам линии *Wistar-Kyoto* в возрасте 22–24 мес была проведена интрацеребральная трансплантация сингенных мезенхимных стволовых клеток (МСК). Через 3 нед у этих животных были протестированы когнитивные функции и измерены в сенсомоторной коре контралатерального полушария головного мозга плотность микрососудистого русла, скорость тканевого кровотока, сатурация смешанной крови в микрососудах коры в стандартных условиях, под воздействием норадреналина и в условиях глобальной ишемии. Контрольными группами служили крысы в возрасте 2–3 мес и 22–24 мес. Введение МСК оказало положительное воздействие на микроциркуляцию в коре головного мозга старых животных: предотвратило запустевание сосудистого русла, повысило уровень сатурации крови в микрососудах, что позволило животным легче переносить спазм пиальных артериол и глобальную ишемию головного мозга, но не способствовало коррекции возрастного ухудшения когнитивных функций.

**Ключевые слова:** мезенхимные стволовые клетки, кора головного мозга, скорость кровотока, сатурация крови, когнитивные функции

Нормальное функционирование головного мозга как никакого другого органа зависит от адекватного кровоснабжения. Возрастные изменения в структуре микрососудистой сети способствуют снижению скорости кровотока в различных участках головного мозга [6, 7, 11], ухудшению диффузии кислорода из крови в ткань [8, 12], ухудшению реактивности мозговых артериол на неблагоприятные экзогенные и эндогенные факторы [9, 13, 14]. Встречающиеся у многих пожилых людей заболевания — стенокардия, гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз — усиливают возрастные патологические изменения в системе кровообращения [10] и зачастую являются причиной спазмов сосудов и ишемического состояния ткани головного мозга.

В проведенных ранее исследованиях [5] мы показали, что с помощью интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток (МСК) можно с успехом бороться с возрастным запустеванием сосудистого русла в головном мозге. После введения МСК старым крысам плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга у этих животных увеличивалась почти в 2 раза; реактивность вновь образованных пиальных артерий была такой же, как у нативных микрососудов молодых крыс [3]. Образовавшаяся после интрацеребральной трансплантации микрососудистая сеть сохранялась в течение всей второй половины жизни животных (от 12 до 24 мес).

Целью представленной работы было изучение возрастных изменений скорости кровотока и сатурации крови в микрососудах коры головного мозга крыс и выяснение влияния на данные параметры интрацеребральной трансплантации МСК, исследование влияния введения МСК на когнитивные функции старых животных.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии *Wistar-Kyoto* в возрасте 2–3 мес ( $n=15$ ) и 22–24 мес ( $n=25$ ). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/ЕЕС).

Культуры МСК получали из костного мозга сингенных крыс в возрасте 2–3 мес. Для трансплантации использовали клетки, находящиеся на 3-м пассаже ( $P_3$ ). Анализ иммунофенотипа

МСК проводили на проточном цитофлуориметре «Guava HT easyCyte 8 Flow Cytometry System» («Millipore», США). Клетки окрашивали антителами против CD45, CD44, CD106 и CD90, а также против изотипического контрольного IgG («Millipore», США). Анализ данных проводили с использованием программного комплекса GUAVASOFT 2.2.3 («Millipore», США).

Интрацеребральную трансплантацию проводили под золотилковым (20 мг/кг, «Virbac», Франция) наркозом. В теменной области черепа с помощью бормашины высверливали отверстие диаметром 1 мм, не повреждая твердую мозговую оболочку. Инсулиновым шприцом производили инъекцию суспензии МСК (200 тыс. клеток в 20 мкл среды культивирования стволовых клеток  $\alpha$ -MEM) в кору головного мозга на глубину не более 2 мм. После этого кожу на голове животного ушивали.

Животные были разделены на следующие группы: 1-я (контрольная) — животные в возрасте 2–3 мес (молодые),  $n=15$ ; 2-я (контрольная) — животные в возрасте 22–24 мес (старые),  $n=15$ ; 3-я — животные в возрасте 22–24 мес, которым за 3 нед до исследования микроциркуляторного русла пиальной оболочки коры головного мозга была проведена интрацеребральная трансплантация МСК,  $n=10$ .

Плотность микрососудистого русла и отдельно артериального участка, пиальной оболочки сенсомоторной коры подсчитывали только в контралатеральном (правом) полушарии у крыс 3-й группы

и в правом полушарии у животных контрольных групп с помощью программы Photo-M.

Для измерения скорости тканевого кровотока в сенсомоторной коре головного мозга и сатурации ( $SO_2$ ) крови в микроциркуляторном русле использовали комплекс многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Данный комплекс определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови (показатель микроциркуляции, ПМ) — изменение потока крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани около  $1 \text{ мм}^3$  в относительных перфузионных единицах (пф) методом лазерной доплеровской флуометрии. Методом оптической тканевой оксиметрии оценивали  $SO_2$  крови в микроциркуляторном русле в том же объеме ткани, содержащем артериолы с оксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином, то есть  $SO_2$  смешанной крови.

Для измерения ПМ и  $SO_2$  у экспериментальных животных под золотилковым наркозом удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым позволяя визуализировать пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой  $37^\circ\text{C}$ . ПМ и  $SO_2$  регистрировали в четырех точках по всей сенсомоторной коре (рис. 1) контралатерального (правого) полушария у животных 3-й группы и в соответствующих полушариях у крыс контрольных групп. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне  $37^\circ\text{C}$ ; среднее АД у молодых животных составляло 105–120 мм. рт. ст., у старых —

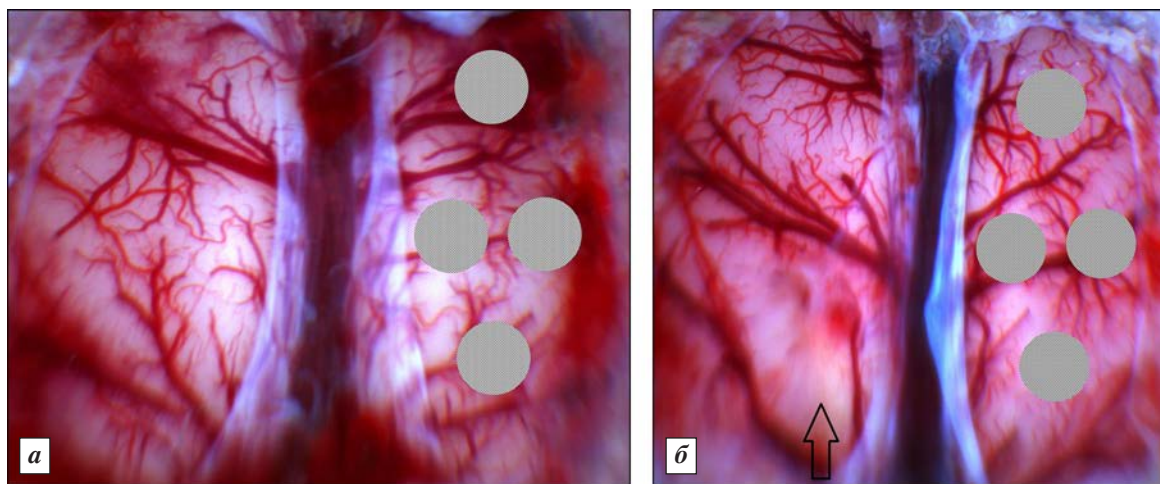


Рис. 1. Оригинальные изображения коры головного мозга экспериментальных животных (ув. 25).

а — животное контрольной группы; заштрихованные точки — зоны измерения перфузии (ПМ) и сатурации ( $SO_2$ ) смешанной крови в микрососудистой сети сенсомоторной коры головного мозга; б — животное через 3 нед после интрацеребральной трансплантации МСК; область введения МСК указана стрелкой; заштрихованные точки — зоны измерения перфузии (ПМ) и сатурации ( $SO_2$ ) смешанной крови в микрососудистой сети сенсомоторной коры головного мозга

120–130 мм рт. ст. Величину изменения ПМ и  $SO_2$  у всех экспериментальных животных оценивали в стандартных условиях, при воздействии на поверхность мозга вазоконстриктора (апликация норадреналина (*NA*) в концентрации  $10^{-3}$  М) и при окклюзии обеих сонных артериол в течение 5 мин (глобальная ишемия). При статистической обработке полученных результатов достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, уровень достоверности различий  $p \leq 0,05$ .

Когнитивные функции исследовали через 3 нед после трансплантации, используя пространственную версию водного лабиринта Морриса — стандартный тест на исследование процессов обучения и памяти. В качестве установки использовали бассейн диаметром 145 см и высотой 40 см, заполненный водой ( $24 \pm 1$  °С) на 25 см, в центре одного из квадрантов которого располагалась скрытая платформа (диаметр 12 см, 25 см от стенки бассейна, заглубление 1,5 см). Помещение с установкой освещали рассеянно двумя лампами по 250 Вт. На стенах помещения размещали дополнительные пространственные ориентиры (прямоугольники синего и зеленого цвета); их положение и положение платформы не менялось в течение всего периода обучения. Животное обучали отыскивать платформу в течение 5 дней ежедневно в течение четырех 60-секундных попыток, стартующих из четырех разных точек, чередуемых в случайном порядке; во время 30-секундного перерыва между попытками крыса находилась в соседнем помещении в коробе стандартной клетки. Данные по времени поиска в блоке из четырех попыток усредняли для получения обобщенного показателя «навигационных» способностей данного дня. Через 0,5–1 ч после завершения обучения платформу из бассейна изымали и проводили так называемую «пробную попытку» продолжительностью 60 с с видеозаписью поискового поведения. Видеозаписи использовали для дальнейшего определения характеристик эффективности пространственного обучения — числа пересечения места локализации платформы и времени поиска в «целевом квадранте» (где на стадии обучения располагалась платформа). Анализ данных обучения в лабиринте Морриса проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями, данные пробных попыток анализировали с использованием однофакторного ANOVA. Во всех случаях апостериорные сравнения средних осуществляли по критерию Фишера наименьшей значимой раз-

ницы (критерий Фишера наименьшей значимой разницы).

### Результаты и обсуждение

Методом проточной цитофлуориметрии было установлено, что клеточная культура, подготовленная для трансплантации, состояла на 5–8 % из  $CD45^+$ -клеток (клетки гемопоэтического ряда) и на 90–95 % из  $CD90^+$ -клеток (собственно МСК). Ранее мы экспериментально доказали, что у старых 22–24 месячных крыс плотность микрососудистого русла пиальной оболочки сенсомоторной коры в среднем в 1,8 раза ниже, чем у животных в возрасте 2–3 мес [1], то есть происходило возрастное запустевание сосудистой сети. Интрацеребральная трансплантация МСК старым животным приводила к увеличению плотности микрососудистой сети в данной тканевой зоне примерно в 1,9 раза. В представленной серии мы получили аналогичные данные.

Ранее было показано, что у человека и животных по мере старения скорость кровотока в различных структурах мозга понижается [6, 7, 11]. По результатам нашего исследования, ПМ сенсомоторной коры старых крыс была статистически значимо ниже, чем у молодых животных, в среднем в 1,3 раза. Интрацеребральная трансплантация МСК не привела к увеличению ПМ у старых крыс (рис. 2, а). Однако при этом у животных из данной группы  $SO_2$  смешанной крови в микрососудах коры головного мозга была несколько выше, чем у молодых и старых животных контрольных групп — 96,3; 93,4 и 91,8 %, соответственно (см. рис. 2, б). После введения МСК в пиальную оболочку активировался ангиогенез, и доля пиальных и радиальных артериол в микрососудистом русле коры повышалась [2]. Вероятно, вследствие этого в смешанной крови микрососудов в исследуемой тканевой области увеличивалась доля артериальной крови с более высоким  $SO_2$ .

При воздействии вазоконстриктора *NA* на пиальную оболочку головного мозга как молодых, так и старых животных часть пиальных артериол уменьшает свой диаметр, часть расширяется, а небольшая доля не реагирует на воздействие [3]. При данном воздействии у всех экспериментальных животных ПМ в некоторых участках коры понижалась, а в других возрастала. У контрольных групп величины уменьшения ПМ ( $26,6 \pm 2,5$  и  $25 \pm 7,5$  %) и увеличения ПМ ( $23,4 \pm 7,3$  и  $25,4 \pm 5,6$  %) были примерно одинаковыми, и средняя ПМ статистически

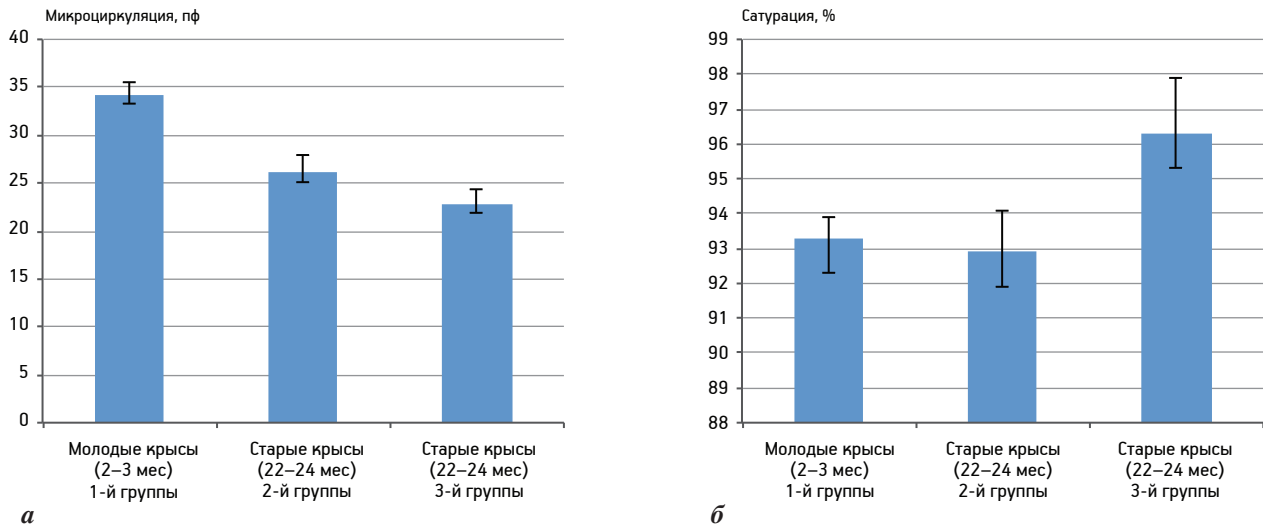


Рис. 2. Скорость тканевого кровотока в сенсомоторной коре головного мозга у крыс разного возраста.

а — перфузия сенсомоторной коры;  $\pm$ ДИ,  $p \leq 0,05$ ; б — сатурация ( $SO_2$ ) смешанной крови в микрососудистой сети сенсомоторной коры головного мозга;  $\pm$ ДИ,  $p \leq 0,05$

значимо не менялась. У животных 3-й группы ПМ понизилась на  $20,3 \pm 4,5\%$ , а в других точках измерения повысилась на  $40 \pm 3,7\%$ , то есть в среднем ПМ в коре головного мозга под воздействием НА увеличилась примерно на 20%.

Пятиминутная окклюзия обеих сонных артериол приводила к понижению ПМ сенсомоторной коры на  $60,1 \pm 5,7$ ;  $53,3 \pm 3,6$  и  $79,1 \pm 7,6\%$  в 1-й, 2-й, 3-й группах, соответственно. Снижение  $SO_2$  в крови микрососудов в данной тканевой области у животных 3-й группы после введения МСК было минимальным (рис. 3). Вероятно, поддержание более высокого  $SO_2$  в крови микрососудов коры головного мозга во время глобальной ишемии можно объяснить повышением доли пиальных и радиальных артериол в коре вследствие активации ангиогенеза (как уже говорилось ранее). Для людей пожилого возраста характерны патологические состояния, связанные со спазмом сосудов головного мозга и/или кислородной недостаточностью. В таких ситуациях поддержание кислородного поля в мозговой ткани на уровне, достаточном для функционирования нейронов, очень важно.

Тестирование когнитивных функций экспериментальных животных не выявило какого-либо улучшения в процессах запоминания и ориентации у животных после интрацеребральной трансплантации МСК. Способность к обучению и запоминанию ориентиров (уменьшение времени поиска по мере увеличения числа испытаний) была выявлена как у молодых, так и у старых животных (рис. 4, а). Старые животные 2-й и 3-й групп

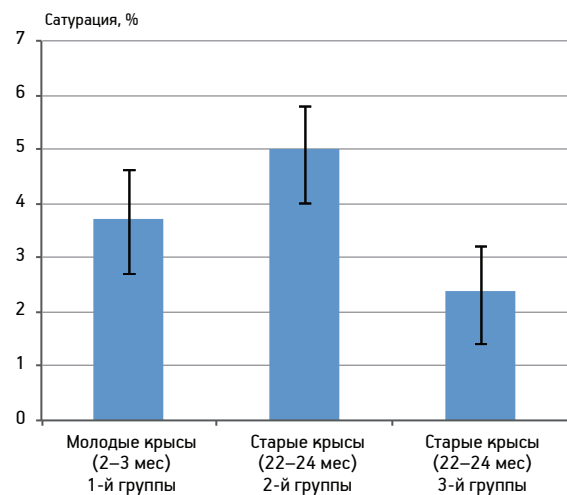


Рис. 3. Изменение сатурации смешанной крови в микрососудистой сети сенсомоторной коры головного мозга у крыс разного возраста при глобальной ишемии ( $\pm$ ДИ,  $p \leq 0,05$ )

тратили статистически значимо больше времени на поиск платформы в течение всего периода тестирования (см. рис. 4, б, в, г). Вероятно, сама операционная процедура наносит такому мелкому животному, как крыса, слишком большое повреждение коры ипсилатерального полушария [4], чем и нивелируется положительное влияние МСК на микроциркуляцию в коре головного мозга старых животных.

## Заключение

Интрацеребральная трансплантация мезенхимных стволовых клеток оказывает положительное

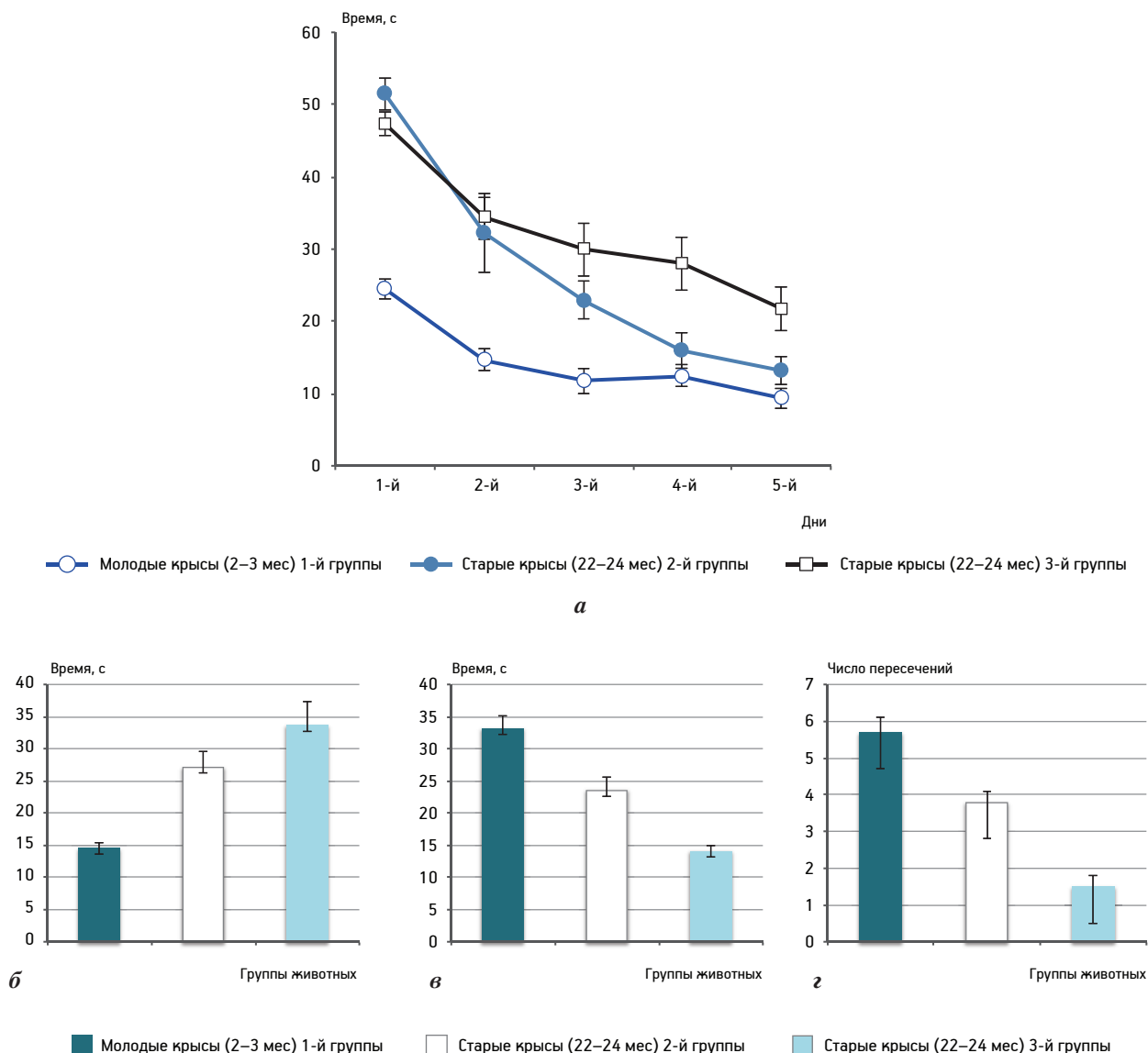


Рис. 4. Тестирование когнитивных функций у животных разного возраста в водном лабиринте Морриса.

а — изменение времени поиска платформы в течение 5 дней обучения ( $\pm$  ошибка среднего,  $p \leq 0,05$ ); статистически значимые отличия (тест Фишера) между контрольными группами —  $p < 0,05$ ; б — среднее время поиска платформы за 5 дней обучения ( $\pm$  ошибка среднего,  $p \leq 0,05$ ); статистически значимые отличия (тест Фишера) между контрольными группами —  $p < 0,05$ ; в — время поиска в целевом квадранте в пробную попытку после окончания обучения ( $\pm$  ошибка средней); г — число пересечений места локализации платформы в пробную попытку после окончания обучения ( $\pm$  ошибка средней); статистически значимые отличия (тест Фишера) между 2-й и 3-й группой старых животных —  $p < 0,05$

воздействие на микроциркуляцию в коре головного мозга старых животных: предотвращает запустевание микрососудистого русла, повышает уровень сатурации крови в сосудах, что позволяет животным легче переносить спазм пиальных артериол и глобальную ишемию головного мозга.

### Литература

1. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Федотова О.Р., Дворецкий Д.П. Возрастные изменения микроциркуляции в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга крыс // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 437–441.

2. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Анисимов С.В. и др. Влияние трансплантации мезенхимных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс разного возраста // Клеточные технологии в биол. и мед. 2012. № 4. С. 205–210.

3. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Анисимов С.В. и др. Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток на реактивность пиальных артериол у старых крыс // Клеточные технологии в биол. и мед. 2014. № 2. С. 81–84.

4. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Гилерович Е.Г. и др. Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток на ориентировочно-исследовательское поведение старых животных // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 236–241.

5. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Гилерович Е.Г. и др. Эффективность применения интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток для коррекции возрастных изменений микроциркуляции в головном мозгу крыс // Цитология. 2014. Т. 56. № 4. С. 273–282.
6. Ances B., Liang C., Leontiev O. et al. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation // Hum. Brain Mapp. 2009. Vol. 30. № 4. P. 1120–1132.
7. Bangen K., Restom K., Liu T. et al. Differential age effects on cerebral blood flow and BOLD response to encoding: associations with cognition and stroke risk // Neurobiol. Aging. 2009. Vol. 30. № 8. P. 1276–1287.
8. Brown W., Thore C. Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration // Neurophar. App. Neurobiol. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
9. Mayhan W., Arrick D., Sharpe G., Sun H. Age-related alteration in reactivity of cerebral arterioles: role of oxidative stress // Microcirculation. 2008. № 15. P. 225–236.
10. Najjar S., Scuteri A., Lakatta E. Arterial aging is it an immutable cardiovascular risk factor? // Hypertension. 2005. № 46. P. 454–462.
11. Restom K., Bangen K., Bondi M. et al. Cerebral blood flow and BOLD responses to a memory encoding task: a comparison between healthy young and elderly adults // Neuroimage. 2007. Vol. 37. № 2. P. 430–439.
12. Shao W., Li C., Chen L. et al. Stereological investigation of age-related changes of the capillaries in white matter // Anat. Rec. (Hoboken). 2010. Vol. 293. № 8. P. 1400–1407.
13. Uchida S., Hotta H. Cerebral cortical vasodilatation mediated by nicotinic cholinergic receptors: effects of old age and of chronic nicotine exposure // Biol. Pharm. 2009. Vol. 32. № 3. P. 341–344.
14. Uchida S., Suzuki A., Kagitani F., Hotta H. Effects of age on cholinergic vasodilation of cortical cerebral blood vessels in rats // Neurosci. Lett. 2000. Vol. 294. № 2. P. 109–112.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 466–471

I. B. Sokolova<sup>1</sup>, M. V. Puzanov<sup>2</sup>, N. N. Melnykova<sup>1</sup>, V. O. Mourouets<sup>1</sup>, I. V. Sergeev<sup>1</sup>,  
D. P. Dvoretzky<sup>1</sup>

**AGE-RELATED CHANGES IN BLOOD MICROCIRCULATION FUNCTIONAL STATE  
OF THE BRAIN CORTEX OF RATS**

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

<sup>2</sup> Federal V.A. Almazov Medical Research Center, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341

Male *Wistar-Kyoto* rats, aged 22–24 months, were intracerebrally transplanted syngeneic mesenchymal stem cells (MSC). Cognitive functions of these animals were tested in 3 weeks. The density of microvascular bed, the tissue blood flow, saturation of mixed blood in cortex microvessels were measured under the standard conditions, under the impact of noradrenaline and in the context of global ischemia. The control groups consisted of rats aged 2–3 months and 22–24 months. MSC transplantation have a positive impact on the microcirculation in brain cortex of old animals: reduction of vascular density was prevented, level of saturation in the blood vessels was increased, which enabled animals to endure easier extreme impacts, but did not correct age-related deterioration of cognitive functions.

**Key words:** *mesenchymal stem cells, cortex, tissue blood flow, saturation of mixed blood, cognitive functions*

*А. В. Арутюнян<sup>1</sup>, Г. О. Керкешко<sup>1</sup>, Ю. П. Милютин<sup>1</sup>, А. В. Корневский<sup>1</sup>,  
Л. С. Козина<sup>2</sup>, И. В. Залозная<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУСА И ГИППОКАМПА У САМОК КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ\*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: alexarutiunjan@gmail.com; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 пр. Динамо, 3; e-mail: lkozina@gerontology.ru

В статье приведены данные о разном эффекте гипергомоцистеинемии (ГГЦ), вызванной метиониновой нагрузкой (пероральное введение 0,12–0,15 метионина в течение 30 дней), на содержание моноаминов в гипоталамусе и гиппокампе у молодых (6–7 мес) и старых (20–22 мес) самок крыс. Установлено, что у старых животных уровень содержания катехоламинов (норадреналин, дофамин), серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в зонах гипоталамуса, в которых осуществляются процессы синтеза и секреции гонадолиберина (медиальная преоптическая область и срединное возвышение с аркуатными ядрами, СВ-Арк), значительно ниже, чем у молодых. ГГЦ не оказывает существенного влияния на содержание моноаминов как у молодых, так и у старых крыс. У старых крыс заметно понижено содержание гонадолиберина в СВ-Арк, что соответствует данным о снижении уровня моноаминов, контролирующих продукцию гонадолиберина в гипоталамусе. В гиппокампе также обнаружен пониженный уровень содержания моноаминов при старении, который не зависит от метиониновой нагрузки. Однако у молодых животных ГГЦ вызывает снижение содержания в гиппокампе таких моноаминов, как норадреналин и 5-оксииндолуксусная кислота, что может способствовать ослаблению когнитивной функции.

**Ключевые слова:** гипоталамус, гиппокамп, моноамины, гонадолиберин, гипергомоцистеинемия

В настоящее время гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривают как фактор риска широкого спектра болезней, включая когнитивные расстройства и нейропсихические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессия и биполярные расстройства. Воздействие ГГЦ на ЦНС изучено недостаточно, однако установлена роль гомоцистеина (ГЦ) и гомоцистеиновой кислоты в модуляции уровней нейротрансмиттеров и нейрональных факторов, в том числе моноаминов

дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5-ОТ) и их метаболитов [3, 8, 9, 12, 13, 15, 18]. Ранее проведенными нами исследованиями было обнаружено, что ГГЦ, вызванная пероральным введением метионина самкам крыс, приводит к изменениям содержания моноаминов в гипоталамусе на этапе формирования преовуляторного пика гонадолиберина. Характерно, что в медиальной преоптической области (МПО) это было связано с системой НА, а в срединном возвышении с аркуатными ядрами (СВ-Арк) — ДА [3].

При старении человека наблюдают повышение уровня ГЦ в крови, что может являться дополнительным фактором риска развития неврологических расстройств. Вместе с тем, негативное действие ГГЦ на центральные механизмы регуляции репродуктивной функции женского организма в условиях ее выключения при старении остается практически неизученным и относится к числу актуальных вопросов регуляции репродукции.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния экспериментальной ГГЦ, вызванной введением метионина, на содержание гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), или гонадолиберина, и активность моноаминергических нейромедиаторных систем в структурах гипоталамуса, регулирующих эстральные циклы, а также на содержание моноаминов в гиппокампе, принимающем участие в регуляции когнитивных функций, у молодых и старых животных.

### Материалы и методы

Эксперимент был выполнен на половозрелых крысах-самках линии *Wistar* — животных репро-

\* Исследование поддержано РФФИ (грант 14-04-00746).

дуктивного возраста (6–7 мес) и животных, у которых овариальные циклы отсутствовали (20–22 мес). Животных содержали в виварии с искусственной вентиляцией и контролируемым световым режимом (день 8.00–20.00), что соответствует 0 ч–12 ч циркадианного времени (то есть времени, отсчитываемого от начала дневной фазы экспериментальных суток), давали стандартную пищу и воду. Животные были разделены на две группы по 20 крыс: 1-я — контрольная группа животных, которым в течение 30 дней ежедневно через зонд перорально вводили обычную воду; 2-я — основная группа животных, которым в течение 30 дней ежедневно вводили метионин перорально через зонд в концентрации 0,12–0,15 г/сут.

Для группы крыс 6–7 мес с регулярными эстральными циклами были выбраны две временные точки на стадии проэструса, исходя из сроков формирования преовуляторного пика лютеинизирующего гормона: 5 ч циркадианного времени — базовый уровень последнего в крови, 9,5 ч — пик его секреции. Старых животных отбирали для исследования на стадии диэструса. Стадии эстрального цикла определяли по влагалищным мазкам.

Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, изложенных в директиве Европейского сообщества №86/609ЕС. Мозг декапитированных животных замораживали и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до начала анализа. После размораживания из мозга выделяли МПО, срединное возвышение с аркуатными ядрами и прилежащими гипоталамическими структурами — так называемый медиовентральный гипоталамус (СВ-Арк), а также гиппокамп. Исследуемые структуры мозга гомогенизировали в 0,25 мл 0,1 М хлорной кислоты, содержащей 0,05 % метабисульфита калия, центрифугировали (10 000 г, 15 мин,  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), супернатант переносили в прибор для микрофльтрации и фильтровали через капроновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Фильтрат подвергали хроматографическому анализу в тот же день.

Количественный анализ НА, ДА, 5-ОТ и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в исследуемых областях гипоталамуса проводили методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [2]. Хроматографическое разделение биогенных аминов осуществляли на колонке «Reprosil 80 ODS-2» (100 4 мм, 3 мкм, «Dr. Maisch GmbH», Германия). Детектирование проводили на аналитической ячейке модели ДЭ-

106 (НПП «Биохром», Россия) при потенциале  $+0,65\text{ В}$ . Подвижная фаза содержала 6 мМ цитратного буфера, 2 мМ этилендиаминтетраацетата натрия, 1,1 мМ октилсульфоната натрия и 7% ацетонитрила ( $v/v$ ). Расход элюента — 0,75 мл/мин. Содержание определяемых веществ рассчитывали в нанogramмах на 1 мг белка, который определяли по методу J. C. Vera [27]. Статистическую обработку данных проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Об уровне развиваемой ГЦ при введении животным метионина судили на основании определения гомоцистеина (ГЦ), который достоверно возрастал в сыворотке крови во всех возрастных группах ( $p < 0,001$ ,  $t$ -тест), рис. 1, а.

Вместе с тем, если у молодых животных уровень ГЦ после перорального введения метионина возвращался к фоновым значениям в течение суток, то у старых животных при введении метионина происходило более сильное повышение содержания ГЦ в крови, и этот уровень ГЦ сохранялся через сутки (см. рис. 1, б). Этим можно объяснить значительное повышение уровня ГЦ в крови у старых крыс при длительном введении им метионина по сравнению с молодыми.

Уровень НА в МПО и СВ-Арк при хроническом введении метионина имел тенденцию к повышению у 6-месячных крыс, а у старых крыс (22 мес), на фоне общего снижения содержания НА в МПО и СВ-Арк, существенного изменения уровня этого нейромедиатора под влиянием ГЦ не происходило (табл. 1).

Метиониновая нагрузка не оказывала значительного воздействия на содержание ДА в МПО и СВ-Арк, хотя уровень содержания этого нейромедиатора у старых крыс также значительно снижался (см. табл. 1).

Наряду с полученными данными об отсутствии при ГЦ заметных изменений содержания в МПО и СВ-Арк катехоламинов, участвующих в регуляции синтеза и секреции гонадолиберина, нами было обнаружено, что содержание последнего в СВ-Арк не претерпевало значительных изменений под воздействием метиониновой нагрузки, однако оно существенно снижалось у старых крыс контрольной группы (см. табл. 1).

При метиониновой нагрузке тенденцию к повышению уровня гонадолиберина отмечали у моло-

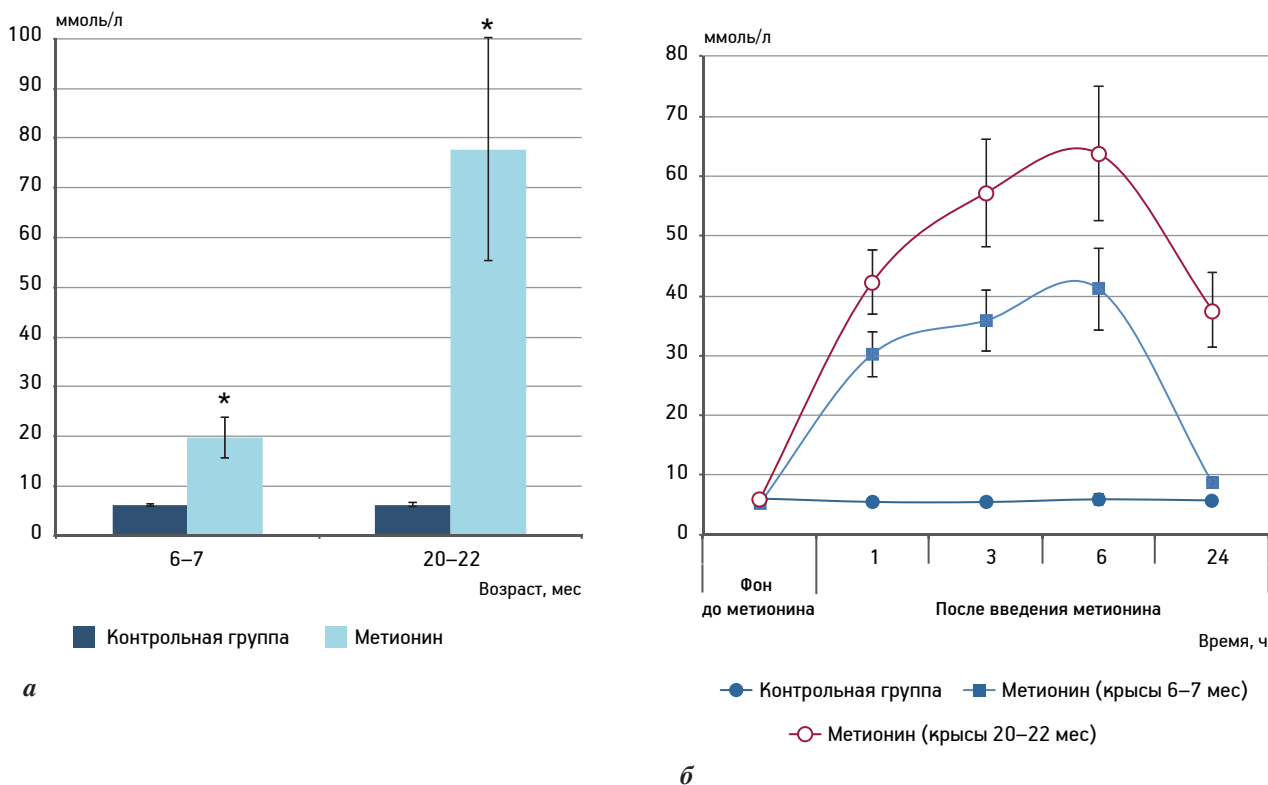


Рис. 1. Уровень содержания гомоцистеина (а) и его суточная динамика (б) в сыворотке крови у самок крыс разного возраста в норме и при метиониновой нагрузке ( $M \pm m$ ;  $n=6-10$ ; \*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой)

Таблица 1

Содержание катехоламинов и гонадолиберина в структурах гипоталамуса у самок крыс в норме и при метиониновой нагрузке, нг/мг белка ( $M \pm m$ )

Структура гипоталамуса	Параметр	Контрольная группа		Основная группа	
		6-7 мес	20-22 мес	6-7 мес	20-22 мес
Медиальная преоптическая область	Норадреналин	27,3±1,24	6,5±0,84*	31,0±1,47	7,7±0,9*
	Дофамин	12,0±1,16	5,1±1,03*	12,8±0,83	4,8±0,91*
Срединное возвышение с аркуатными ядрами	Норадреналин	33,66±1,72	11,49±0,82*	37,24±1,68	12,64±1,15*
	Дофамин	29,79±1,91	13,2±1,58*	28,53±1,88	14,85±2,42*
	Гонадолиберин	8,9±0,71	4,3±0,62**	10,6±1,21	4,5±0,64**

Примечание. Здесь и в табл. 2: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$  — достоверные отличия по сравнению с 6-7-месячными животными,  $t$ -тест

дых животных в 5 ч циркадианного времени, уровень нивелировался к 9,5 ч циркадианного времени и не проявлялся у старых животных (данные не представлены).

В гиппокампе у старых крыс по сравнению с молодыми был достоверно снижен уровень НА, ДА, 5-ОТ и 5-ОИУК (табл. 2), однако метиониновая нагрузка не вызывала дополнительного изменения данных показателей. Выраженные сдвиги в содержании ряда моноаминов при ГГЦ наблюдали при исследовании гиппокампа у молодых животных, у которых было установлено заметное снижение содержания НА и 5-ОИУК (рис. 2) и

при этом повышалось отношение 5-ОИУК/5-ОТ (рис. 3).

Проведенными нами исследованиями установлено, что при длительной метиониновой нагрузке как у молодых, так и у старых крыс развивается состояние ГГЦ, более выраженное у животных старшей возрастной группы, уровень ГЦ в крови которых в 4 раза был выше, чем у молодых (см. рис. 1, а). Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к повышению содержания НА в МПО и СВ-Арк, а также ДА в СВ-Арк при ГГЦ, наблюдаемой у 6-7-месячных животных. Наряду с этим, выявлено значительное снижение

Содержание моноаминов и 5-ОИУК в гиппокампе у молодых и старых крыс,  $M \pm m$ 

Возраст, мес	Показатели, нг/мг белка			
	Норадреналин	Дофамин	Серотонин	5-ОИУК
6–7	7,3±0,29	2,6±0,22	6,7±0,49	2,9±0,18
20–22	2,6±0,23*	0,9±0,07*	2,6±0,31*	1,8±0,27**

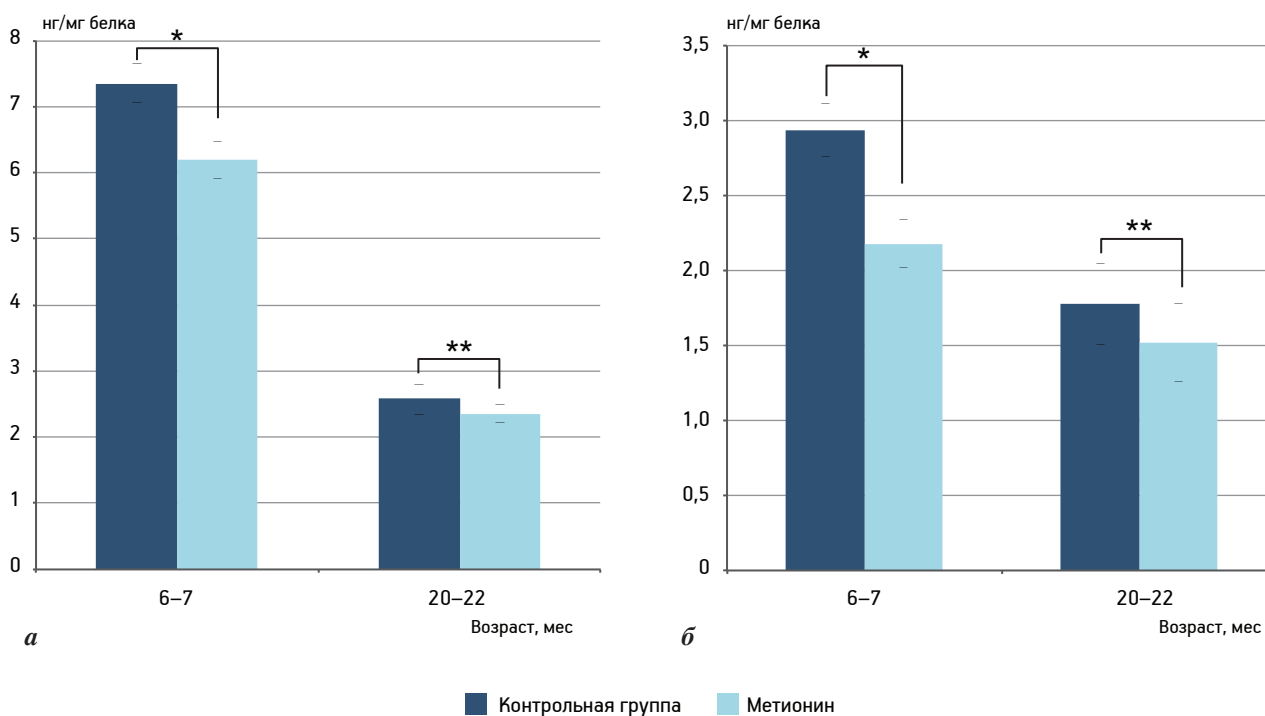


Рис. 2. Содержание НА (а) и 5-ОИУК (б) в гиппокампе у молодых (6–7 мес) и старых (20–22 мес) самок крыс в норме и при метиониновой нагрузке ( $M \pm m$ ;  $n=7-21$ , \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с молодыми животными,  $t$ -тест)

содержания исследуемых катехоламинов в этих гипоталамических структурах при старении независимо от метиониновой нагрузки (см. табл. 1). Изменение под влиянием ГЦ в головном мозгу уровня нейромедиаторов, в частности моноаминов, отмечено в ряде работ [9, 12, 15, 18]. В первую очередь, изучали эффекты ГЦ на активность дофаминергической системы в стриатуме и гиппокампе и связывали их с влиянием ГЦ на формирование когнитивных расстройств [12]. Так, снижение уровня метаболитов ДА диоксифенилуксусной

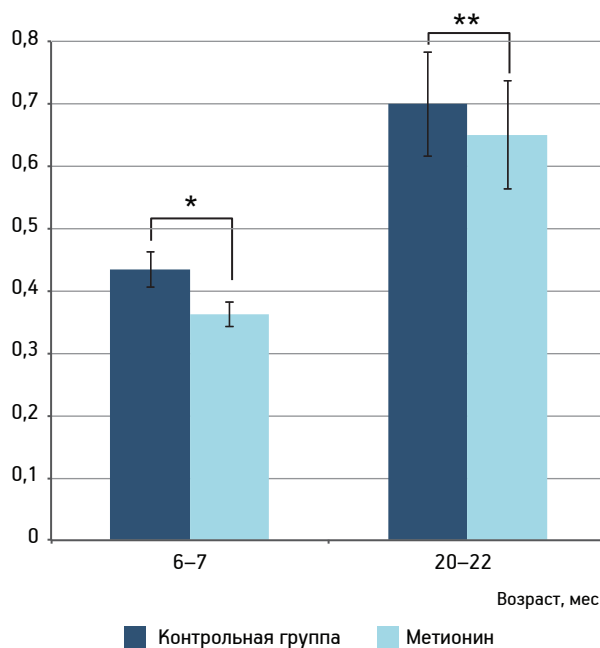


Рис. 3. Отношение 5-ОИУК/5-ОТ (\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с молодыми животными,  $t$ -тест) в гиппокампе у молодых (6–7 мес) и старых (20–22 мес) самок крыс в норме и при метиониновой нагрузке ( $M \pm m$ ;  $n=8-19$ )

кислоты (ДОФУК) и гомовалериановой кислоты (ГВК) в стриатуме наблюдали у самок мышей при ГГЦ, вызванной недостатком фолатов [13], а также при однократном интранигральном [9], субхроническом интравентрикулярном и хроническом внутрибрюшинном [18] введении ГЦ самцам крыс. Снижение содержания ДОФУК и ГВК отмечали и в медиальной зоне префронтальной коры и в гиппокампе самцов крыс при потреблении ими диеты, обогащенной метионином [12]. В ряде исследований не было обнаружено влияния ГГЦ на содержание НА и его метаболитов в различных структурах мозга [6, 9, 13]. Вместе с тем, отдельные работы указывают на повышение уровня НА в амигдале и гиппокампе у мышей, у которых ГГЦ была вызвана недостатком фолатов в пище [15].

Одним из возможных механизмов изменений содержания катехоламинов при ГГЦ является ингибирование фермента распада катехоламинов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Показано, что ГЦ [17], а в особенности образующийся из метионина его предшественник *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин (АГ) [10, 22, 28, 29], являются сильными ингибиторами фермента деградации катехоламинов КОМТ. Учитывая, что при воздействии ГЦ уровень предшественника ДА — *L*-ДОФА в исследуемых областях мозга оставался неизменным [13], снижение уровня метаболитов ДА — ДОФУК и ГВК под влиянием ГГЦ можно объяснить ингибированием активности КОМТ [12, 13, 18].

Воздействие ГЦ на моноаминергические системы в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивных циклов, до сих пор не было исследовано, но приведенные в одной из статей данные позволяют предположить наличие такого воздействия [17]. Авторами было установлено, что введение ГЦ в дозе  $10^7$  М в третий желудочек мозга самкам крыс в утренние часы проэструса вызывает более чем двукратное увеличение проэстрального пика секреции лютеинизирующего гормона. Интравентрикулярное же введение ингибитора синтеза катехоламинов  $\alpha$ -метилтирозина блокировало это увеличение, а также и сам проэстральный пик. Авторы предположили, что ГЦ ингибирует активность КОМТ (фермента метаболизма катехоламинов) и за счет повышения уровня катехоламинов оказывает стимулирующее действие на секрецию лютеинизирующего гормона во время его проэстрального пика.

Однако нами не было обнаружено значительного повышения содержания ГнРГ, контролирующего

щего процесс секреции гонадотропинов, в СВ-Арк при хронической ГГЦ. Возможно, интравентрикулярное однократное введение ГЦ в утренние часы проэструса приводило через несколько часов к значительно большему повышению содержания ГЦ в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивных циклов, чем наблюдалось в нашем случае. ГЦ мог вызывать не только повышение уровня катехоламинов в этих областях, но также оказывать стимулирующее действие на секрецию лютеинизирующего гормона через рецепторы глутамата, как его агонист.

Известно, что при выключении репродуктивной функции организма, обусловленном исчезновением овариальных циклов, наблюдают понижение концентрации НА в гипоталамусе [1, 11]. Однако следует отметить, что полученные нами данные о снижении с возрастом уровня содержания НА и ДА в структурах гипоталамуса, в которых осуществляется синтез и секреция гонадолиберина (МПО и СВ-Арк), носят оригинальный характер.

Воздействие ГЦ затрагивает и серотонинергическую систему. В нашем эксперименте было выявлено снижение уровня содержания основного метаболита серотонина 5-ОИУК, а также чувствительного показателя интенсивности обмена 5-ОИУК/5-ОТ в гиппокампе у молодых и старых крыс (см. рис. 3). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Так, у крыс с умеренной ГГЦ (повышение уровня ГЦ в 1,5 раза), явившейся следствием приема богатой метионином диеты, наблюдали снижение уровня 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК в медиальной зоне префронтальной коры и гиппокампе [12]. При более выраженной ГГЦ, вызванной диетой с дефицитом фолатов (повышение уровня ГЦ более чем в 7 раз), у мышей было отмечено снижение уровня 5-ОИУК в гиппокампе, амигдале и стриатуме, снижение уровня 5-ОТ в теменной доле коры, а также снижение отношения 5-ОИУК/5-ОТ в амигдале и стриатуме [15]. У самок мышей при диете с отсутствием фолатов наблюдали повышение уровня ГЦ более чем в 13 раз, сопровождавшееся повышением уровня 5-ОТ, снижением содержания 5-ОИУК, а также снижением отношения 5-ОИУК/5-ОТ в гипоталамусе [13]. То обстоятельство, что в проведенных нами экспериментах ГГЦ оказывает незначительное влияние на уровень содержания ДА и 5-ОТ, вероятно, можно объяснить тем, что в гиппокампе проявляется высокая моноаминоксидазная активность [4]. Об этом свидетельствуют приведенные в этой статье

данные о значительном содержании в гиппокампе продукта дезаминирования серотонина 5-ОИУК, снижение которого наблюдают при ГГЦ.

Снижение содержания моноаминов в гиппокампе могло явиться следствием хорошо описанного нейротоксического (эксайтотоксического) действия высоких концентраций ГЦ, которое он осуществляет через глутаматные рецепторы [7, 21]. К сожалению, нейротоксический эффект ГЦ на моноаминергические нейроны мозга остается мало изученным.

Называют три возможных механизма нейротоксического действия ГЦ — окислительный стресс, гиперстимуляцию *NMDA*-рецепторов и апоптоз. Пока не ясно, с каким из этих механизмов в большей степени связано воздействие ГЦ на моноаминергические системы. Поскольку уровень иммунореактивности к тирозингидроксилазе, а также содержание ДА в ряде исследований под влиянием ГЦ оказались сниженными, предполагается, что ГЦ может оказывать нейротоксический эффект на нигростриатную дофаминергическую систему [9, 18]. Однако остается открытым вопрос, в достаточной ли мере повышается при ГГЦ уровень ГЦ в мозге для проявления его нейротоксических свойств [25]. В норме уровень ГЦ в цереброспинальной жидкости человека — ликворе (0,28–0,66 мкМ) на порядок ниже, чем в плазме (6,04–16,2 мкМ) [14]. Об уровне ГЦ в ткани мозга крыс в норме существуют разные сведения: содержание его в гомогенатах целого мозга сходно с уровнем в ликворе и составляет 0,76 мкмоль/кг [26], вместе с тем, в мозжечке уровень ГЦ достигает 5,5 мкмоль/кг [24]. В последующих работах отмечен еще более высокий уровень содержания ГЦ (16 мкМ) в теменной доле коры [19]. Вместе с тем, четкие нейротоксические эффекты ГЦ *in vitro* и *ex vivo* проявляются только в концентрациях около 100 мкМ, что гораздо выше, чем повышение ГЦ в плазме на уровне десятков мкмоль, достаточное для развития ГГЦ [25]. Повышение уровня ГЦ в ликворе и ткани мозга при ГГЦ в среднем не достигает таких величин. Вместе с тем, не может быть исключено локальное повышение уровня ГЦ в синапсах или внеклеточном пространстве в условиях метаболического стресса, вплоть до нейротоксических концентраций. Умеренное повышение уровня ГЦ, возможно, не является токсичным для дофаминергических нейронов, однако ГЦ может снижать порог чувствительности этих нейронов к другим токсическим агентам или оказывать токсическое действие на уже поврежденные нейроны

[16, 18]. В таких нейронах после непродолжительного воздействия ГЦ синтез ДА может повышаться [18], что, возможно, является компенсаторным эффектом для восстановления нормального уровня нейромедиатора в ткани [20]. При более длительном воздействии ГЦ уровень ДА снижается вследствие истощения дофаминергической системы [9].

## Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что моноаминергическим системам гипоталамуса и гиппокампа принадлежит важная роль в старении, поскольку уровень содержания норадреналина, дофамина, серотонина и его основного метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты в этих структурах мозга у старых животных значительно ниже, чем у молодых. Гипергомоцистеинемия, вызванная метиониновой нагрузкой, сказывается на содержании исследуемых моноаминов в гиппокампе у молодых животных и не влияет на него в гипоталамических областях, участвующих в процессах синтеза и секреции гонадолиберина, уровень которого в срединном возвышении с аркуатными ядрами гипоталамуса резко снижен, независимо от состояния гипергомоцистеинемии. Данные о том, что последняя оказывает выраженное действие на моноаминергические системы гиппокампа крыс репродуктивного возраста, согласуются с результатами экспериментальных исследований, в которых установлено негативное влияние гипергомоцистеинемии на когнитивные функции организма [5, 9, 23]. На основании полученных нами данных можно полагать, что при старении вследствие резкого снижения уровня содержания моноаминов чувствительность моноаминергических систем гиппокампа к нейротоксическому действию гипергомоцистеинемии ослабевает, однако для выяснения этого необходимы дополнительные исследования.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Корневский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // *Нейрохимия*. 1998. Т. 15. Вып. 3. С. 264–269.
3. Милютин Ю.П., Корневский А.В., Степанов М.Г. и др. Влияние гипергомоцистеинемии на катехоламинергическое звено гипоталамической регуляции репродуктивной функции крыс // *Журн. акуш. и жен. болезней*. 2012. Т. 61. № 1. С. 41–46.
4. Разыграев А.В., Арутюнян А.В. Активность моноаминоксидазы в структурах головного мозга крыс // *Нейрохимия*. 2007. Т. 24. № 3. С. 206–210.

5. *Algaidi S.A., Christie L.A., Jenkinson A.M. et al.* Long-term homocysteine exposure induces alterations in spatial learning, hippocampal signaling and synaptic plasticity // *Exp. Neurol.* 2005. Vol. 197. P. 8–12.
6. *Bidard J.N., Sokoloff P., Cronenberg L., Pacheco H.* Effect of S-adenosyl-L-homocysteine of dopamine catabolism // *Arch. int. Physiol. Biochim.* 1979. Vol. 87. № 2. P. 253–264.
7. *Boldyrev A.A.* Molecular mechanisms of homocysteine toxicity // *Biochemistry (Moscow)*. 2009. Vol. 74. № 6. P. 589–598.
8. *Bottiglieri T., Laundy M., Crellin R. et al.* Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2000. Vol. 69. № 2. P. 228–232.
9. *Chandra G., Gangopadhyay P.K., Senthil Kumar K.S., Mohanakumar K. P.* Acute intranigral homocysteine administration produces stereotypic behavioral changes and striatal dopamine depletion in Sprague-Dawley rats // *Brain Res.* 2006. Vol. 1075. № 1. P. 81–92.
10. *Deguchi T., Barchas J.* Inhibition of transmethylations of biogenic amines by S-adenosylhomocysteine. Enhancement of transmethylations by adenosylhomocysteinase // *J. Biol. Chem.* 1971. Vol. 246. № 10. P. 3175–3181.
11. *Downs J.L., Wise P.M.* The role of the brain in female reproductive aging // *Molec. Cell. Endocr.* 2009. Vol. 299(1). P. 32–38.
12. *Gao L., Zeng X.N., Guo H.M. et al.* Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat // *Neurol. Sci.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 39–43.
13. *Gospe S.M. Jr., Gietzen D.W., Summers P.J. et al.* Behavioral and neurochemical changes in folate-deficient mice // *Physiol. Behav.* 1995. Vol. 58. № 5. P. 935–941.
14. *Hyland K., Bottiglieri T.* Measurement of total plasma and cerebrospinal fluid homocysteine by fluorescence following high-performance liquid chromatography and precolumn derivatization with o-phthalaldehyde // *J. Chromatogr.* 1992. Vol. 579. № 1. P. 55–62.
15. *Kronenberg G., Harms C., Sobol R.W. et al.* Folate deficiency induces neurodegeneration and brain dysfunction in mice lacking uracil DNA glycosylase // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. № 28. P. 7219–7230.
16. *Kruman I.I., Culmsee C., Chan S.L. et al.* Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. № 18. P. 6920–6926.
17. *Ladosky W., Azambuja H.M., Schneider H.T.* Possible mechanism of action of 2-hydroxylated estradiol on the positive feedback control for LH release in the rat // *J. Steroid Biochem.* 1983. Vol. 19. № 1. P. 639–644.
18. *Lee E.S., Chen H., Soliman K.F., Charlton C.G.* Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents // *Neurotoxicology*. 2005. Vol. 26. № 3. P. 361–371.
19. *Matté C., Scherer E.B., Stefanello F.M. et al.* Concurrent folate treatment prevents Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity inhibition and memory impairments caused by chronic hyperhomocysteinemia during rat development // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2007. Vol. 25. № 8. P. 545–552.
20. *McCormack A.L., Thiruchelvam M., Manning-Bog A.B. et al.* Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat // *Neurobiol. Dis.* 2002. Vol. 10. № 2. P. 119–127.
21. *Obeid R., Hermann W.* Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580. P. 2994–3005.
22. *Schatz R.A., Wilens T.E., Sellinger O.Z.* Decreased transmethylations of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-L-homocysteine // *J. Neurochem.* 1981. Vol. 36. № 5. P. 1739–1748.
23. *Streck E.L., Bavaresco C.S., Netto C.A. et al.* Chronic hyperhomocysteinemia provokes a memory deficit in rats in the Morris water maze task // *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 153. P. 377–381.
24. *Svardal A., Refsum H., Ueland P.M.* Determination of in vivo protein binding of homocysteine and its relation to free homocysteine in the liver and other tissues of the rat // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261. № 7. P. 3156–3163.
25. *Troen A.M.* The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2005. Vol. 29. № 7. P. 1140–1151.
26. *Ueland P.M., Helland S., Broch O.J., Schanche J.S.* Homocysteine in tissues of the mouse and rat // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol. 259. № 4. P. 2360–2364.
27. *Vera J.C.* Measurement of microgram quantities of protein by a generally applicable turbidimetric procedure // *Analyt. Biochem.* 1988. Vol. 174. P. 187–196.
28. *Zhu B.T.* On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis // *Histol. Histopathol.* 2002. Vol. 17. № 4. P. 1283–1291.
29. *Zhu B.T., Patel U.K., Cai M.X., Conney A.H.* O-Methylation of tea polyphenols catalyzed by human placental cytosolic catechol-O-methyltransferase // *Drug Metab. Dispos.* 2000. Vol. 28. № 9. P. 1024–1030.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 472–478

*A. V. Arutjunyan<sup>1</sup>, G. O. Kerkeshko<sup>1</sup>, Yu. P. Milyutina<sup>1</sup>, A. V. Korenevsky<sup>1</sup>, L. S. Kozina<sup>2</sup>,  
I. V. Zaloznyaya<sup>1</sup>*

#### THE INFLUENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON MONOAMINOERGIC SYSTEMS OF HYPOTHALAMUS AND HIPPOCAMPUS OF FEMALE RATS AT AGING

<sup>1</sup>D.O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg 199034; e-mail: alexarutjunjan@gmail.com; <sup>2</sup>Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dynamo, St. Petersburg 197110; e-mail: lkozina@gerontology.ru

The data presented have shown the different effect of hyperhomocysteinemia (induced by 0,12–0,15 mg of methionine loading per os during 30 days) on monoamines content in hypothalamus and hippocampus of young (6–7 month) and old (20–22 month) female rats. It has been established that the level of catecholamines (noradrenaline, dopamine), 5-oxitryptamine and 5-oxindolacetic acid in hypothalamic areas responsible for synthesis and secretion of gonadoliberin (medial preoptic area and medial eminence with arcuate nuclei) is considerable less in old animals compared with young ones. These data are in agreement with the low content of gonadoliberin found by us in medial eminence with arcuate nuclei. It has been also shown the decreased level of monoamines level in hippocampus of old rats, which does not depend on methionine loading. However in hippocampus of young animals hyperhomocysteinemia induced a noticeable reduction of noradrenaline and 5-oxindolacetic acid, which can lead to weakening of animal's cognitive function.

**Key words:** *hypothalamus, hippocampus, monoamines, gonadoliberin, hyperhomocysteinemia*

*И. Н. Медведев*

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ИЗ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В СТАРЧЕСКИЙ

Курский институт социального образования (филиал) ФБГОУ ВПО «Российский государственный социальный университет»,  
305029 Курск, ул. К. Маркса, 53; e-mail: ilmedv1@yandex.ru

Обследованы 46 человек пожилого возраста со средним возрастом  $70,5 \pm 1,7$  года. Через 7 лет оставшиеся в живых 25 человек были обследованы повторно. Применен метод оценки времени право- и левополушарных реакций на разные стимулы — зрительные, слуховые и кожные сигналы в покое и на фоне умственной нагрузки. У невыживших испытуемых при первичном обследовании показатели право- и левополушарных реакций были замедлены, дополнительно тормозясь в ответ на умственную нагрузку. У выживших реакции обоих полушарий были весьма активны, а умственная нагрузка вызывала активацию обоих полушарий. Повторное обследование выживших через 7 лет выявило у них замедление право- и левополушарных реакций, при этом умственная нагрузка вызывала у них уже заметное торможение левого полушария. Выявленную в работе положительную корреляцию когнитивного ресурса в пожилом возрасте с дожитием индивида до старческого возраста следует расценивать как проявление физиологической взаимосвязи интегративных свойств мозга и жизнеспособности организма в онтогенезе. В этой связи состояние реактивности сенсорных зон головного мозга можно учитывать как один из показателей прогноза дожития человека до определенного возраста.

**Ключевые слова:** старение, правое и левое полушарие, сенсорные зоны коры, эффективность внимания, скорость обработки информации

Сущность всех биологических процессов раскрывается в онтогенезе [3, 11, 22]. Его вторая половина у человека неизбежно сопровождается во многом определяемыми генетически [1, 2, 17], постепенно нарастающими во всем организме явлениями старения [3, 10, 14]. Не является исключением и головной мозг, структура и функция которого испытывают возрастные изменения [8, 13, 20]. Большую значимость для социальной адаптации человека с возрастом имеет степень ослабления его познавательных способностей [7, 21, 25]. В пожилом возрасте нарушения когнитивного функционирования разной степени отмечают приблизительно

у 15 % лиц [26], они приводят к постепенному развитию у них деменции [5, 24]. Неизбежное прогрессирование когнитивных расстройств после их манифестации, скорость нарастания которых увеличивается с возрастом, по всей видимости, способно сокращать продолжительность жизни у данной категории населения [23].

В этой связи, для практической медицины становится весьма актуальным поиск подходов к тонкой своевременной диагностике начала когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте при максимально возможном выявлении реализующих их психофизиологических механизмов [9]. Исследования в данной области способны углубить существующие знания о динамике познавательных способностей в онтогенезе и заложить основы подходов к их коррекции и компенсации разными нейрофизиологическими методами [15, 16]. В этой связи представляется важным лонгитудное изучение эффективности познавательных способностей у лиц пожилого возраста с учетом функционального состояния сенсорных зон коры, их межполушарного и внутримушарного взаимодействия [6, 27], играющих большую роль в физиологической компенсации процессов старения в мозге [4]. Для закрытия пробелов в системе современных научных знаний авторами проведено исследование, цель которого — выявление изменений психофизиологических характеристик когнитивных функций, наступающих при переходе из пожилого возраста в старческий.

### Материалы и методы

В исследование были включены 46 человек пожилого возраста, постоянно проживающих на базе Курского пансионата для ветеранов войны и труда «Сосновый бор», имеющих средний возраст  $70,5 \pm 1,7$  года. У обследованных не отмечали вы-

Показатели право- и левополушарных реакций в группах испытуемых до и после умственной нагрузки, М±л

Этап эксперимента	Группа, возраст, лет (число пациентов)	Правополушарные реакции, мс				Левополушарные реакции, мс			
		световые	кожные	звуковые	среднее	световые	кожные	звуковые	среднее
До умственной нагрузки	1-я, 70,5±1,7 (n=25)	411,7±17,7	516,4±14,2	547,1±13,6	491,7±15,1	398,4±14,7	533,9±12,8	443,6±12,3	458,7±13,5
	2-я, 71,5±1,8 (n=21)	465,7±18,9*	535,5±14,6*	527,7±13,8*	509,6±15,6*	450,7±14,9	545,6±13,2	502,9±13,4*	499,7±13,7
После умственной нагрузки	1-я через 7 лет, 77,1±1,3 (n=22)	481,4±19,3*	444,6±16,6*	579,4±15,9	501,6±17,2	533,4±15,8*	573,1±15,7	629,2±18,2*	578,6±17,8*
	1-я, 70,5±1,7 (n=25)	378,1±13,6	449,4±13,7	416,6±14,3	414,7±13,9	364,4±14,5	496,3±14,7	339,6±12,7	400,1±13,8
	2-я, 71,5±1,8 (n=21)	485,5±19,5	604,1±18,7	563,9±18,9*	551,1±18,8*	448,7±16,8	490,7±17,2	518,8±17,1*	485,8±16,9
	1-я через 7 лет, 77,1±1,3 (n=22)	600,4±21,3*	569,4±19,7*	688,08±20,3*	619,3±19,5*	516,4±18,2*	538,8±19,2	540,3±19,7*	531,8±19,8*

\* Достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ 

раженной соматической патологии, а имеющиеся у них хронические заболевания (хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронический холецистит) находились в состоянии стойкой ремиссии. Через 7 лет исходные протоколы первичного исследования были разделены на две части. В 1-ю группу было выделено 25 протоколов испытуемых, по-прежнему проживавших в пансионате, средний возраст которых к этому времени составил 77,1±1,3 года; 2-ю группу составил 21 протокол обследования лиц, умерших в течение прошедших 7 лет. Все выжившие были подвергнуты полному повторному обследованию.

В работе применен метод измерения времени право- и левополушарных реакций (ВР) на стимулы разной модальности — зрительные, слуховые и кожные сигналы [15]. Его сущность заключается в оценке скорости обработки информации сенсорными системами, имеющей непосредственное отношение к познавательным процессам, адресованным отдельно каждому полушарию.

Эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе («фон») регистрировали исходные показатели ВР. На следующем этапе («умственная нагрузка») испытуемые выполняли коррекционную пробу с регистрацией показателей ВР. На основе полученных показателей право- и левополушарных реакций на зрительные, кожные и слуховые сигналы на этапах «фон» и «умственная нагрузка» судили о межполушарном и внутримушарном взаимодействии сенсорных зон коры правого и левого полушарий в процессе концентрации внимания.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

### Результаты и обсуждение

У лиц пожилого возраста 1-й группы при первичном обследовании показатели правополушарных реакций составили 491,7±15,1 мс, левополушарных — 458,7±13,5 мс (таблица). После умственной нагрузки аналогичные показатели равнялись 414,7±13,9 и 400,1±13,8 мс, соответственно, при этом активность кожных сенсорных зон превалировала при достоверном различии степени активации право- (77,03±13,1 мс) и левополушарных реакций (58,57±11,2 мс). В 1-й группе обследованных в состоянии относительного покоя скорости реагирования на сигналы разной модальности в правом полушарии соотносились следующим образом:  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{кож}} < ВР_{\text{звук}}$ , в левом картина была иной:  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{звук}} < ВР_{\text{кож}}$ . После умственной нагрузки данные соотношения выглядели так:  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{звук}} < ВР_{\text{кож}}$  в правом и  $ВР_{\text{звук}} < ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{кож}}$  в левом полушарии. Проведение коррекционной пробы вызвало уменьшение степени левополушарной асимметрии с 33,07±3,5 мс до 14,61±3,6 мс. Показатели ВР на первое и повторное предъявление сигнала активировались в правом полушарии сходным образом с ускорением на 1-е и 2-е предъявление — 77,18±14,2 мс и 76,89±13,9 мс, тогда как в левом полушарии ускорение на 1-е предъявление составило 75,21±15,1 мс, а на 2-е — 41,94±9,7 мс.

У лиц 2-й группы величины правополушарных реакций равнялись  $509,6 \pm 15,6$  мс, левополушарных —  $499,7 \pm 13,7$  мс ( $\rho < 0,05$ ). После умственной нагрузки аналогичные показатели достигали  $551,1 \pm 18,8$  и  $485,8 \pm 16,9$  мс, соответственно. При этом в правой полушарии показатели ВР тормозились на  $41,46 \pm 5,4$  мс, а левополушарные реакции ускорились в среднем на  $13,93 \pm 2,1$  мс. Во 2-й группе в состоянии относительного покоя соотношение скорости реагирования на сигналы разной модальности для обеих полушарий было сходным:  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{звук}} < ВР_{\text{кож}}$ . После умственной нагрузки данные соотношения имели следующий вид:  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{звук}} < ВР_{\text{кож}}$  — в правом и  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{кож}} < ВР_{\text{звук}}$  — в левом полушарии. Проведение корректурной пробы позволило выявить у обследованных 2-й группы выраженное увеличение степени левополушарной асимметрии с  $9,91 \pm 0,9$  до  $65,3 \pm 11,2$  мс. При этом показатели ВР в правой полушарии на первое предъявление сигнала тормозились на  $48,84 \pm 8,7$  мс, при повторном предъявлении — на  $34,82 \pm 7,8$  мс. В левом полушарии ускорение составило  $8,52 \pm 1,1$  мс на первое предъявление и  $19,33 \pm 2,7$  мс на второе.

Через 7 лет после первого исследования у выживших испытуемых показатели правополушарных реакций в состоянии фона составили  $501,6 \pm 17,2$  мс, для левополушарных —  $578,6 \pm 17,8$  мс (см. таблицу). После умственной нагрузки аналогичные показатели у них составили  $619,3 \pm 19,5$  и  $531,8 \pm 19,8$  мс, соответственно, при этом в правой полушарии преобладала активность кожных сенсорных зон, в левом — зрительных. Умственная нагрузка вызвала у данной группы обследованных торможение активности правого полушария на  $117,7 \pm 2,4$  мс, в то время как левополушарные реакции ускорялись на  $46,8 \pm 1,2$  мс. Соотношение скорости реагирования на сигналы разной модальности в состоянии относительного покоя и после умственной нагрузки в правой полушарии было  $ВР_{\text{кож}} < ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{звук}}$ , в левом —  $ВР_{\text{свет}} < ВР_{\text{кож}} < ВР_{\text{звук}}$ . В состоянии относительного покоя у выживших испытуемых, достигших старческого возраста, доминировала активность правого полушария на  $77 \pm 1,4$  мс. Проведение корректурной пробы вызывало смену типа асимметрии в сторону доминирования левого полушария на  $46,8 \pm 1,1$  мс. Показатели ВР на первичное и повторное предъявление сигнала в правой полушарии тормозились на  $34,6 \pm 1,4$  и  $47,8 \pm 2,5$  мс, соответственно. В левом полушарии ускорение на 1-е предъявление составило  $21,41 \pm 4,1$  мс, на 2-е —  $17,6 \pm 2,2$  мс.

Наряду с количественными и качественными различиями показателей реактивности сенсорных зон в группах испытуемых с разной продолжительностью жизни, выявлена корреляция показателей календарного возраста испытуемых с величиной суммарной реактивности сенсорных зон коры головного мозга, коэффициент которой на первом этапе исследования в 1-й группе составил  $t=0,57$  ( $\rho < 0,05$ ), во 2-й —  $t=0,22$ . При повторном обследовании лиц 1-й группы данный коэффициент корреляции составил  $t=0,59$  ( $\rho < 0,05$ ).

Проведенные исследования показали, что при первичном обследовании во 2-й группе испытуемых по сравнению с 1-й группой показатели право- и левополушарных реакций на всех этапах эксперимента были замедлены. Умственная нагрузка сопровождалась в 1-й группе активацией обеих полушарий и торможением реакций у лиц 2-й группы. Внутрислоушарное соотношение активности сенсорных зон в первой группе было ближе к характеристикам, свойственным для более молодого возраста [20], причем на этапе умственной нагрузки в их левом полушарии доминировал слуховой анализатор.

Повторные исследования в 1-й группе, проведенные через 7 лет, выявили выраженное замедление право- и левополушарных реакций, при этом умственная нагрузка у выживших начала вызывать торможение левого полушария. Кроме того, у них изменился тип переработки информации с переходом от доминирования зрительного анализатора в правой полушарии на кожный и со слухового на зрительный — в левом полушарии.

При сопоставлении выявлено определенное сходство показателей реактивности сенсорных зон, их меж- и внутрислоушарного соотношения у испытуемых 2-й группы (в пожилом возрасте) и показателей у обследованных 1-й группы, полученных при повторном обследовании (в старческом возрасте). Можно утверждать, что, судя по результатам обследования в последующем умерших лиц, к неблагоприятным мозговым механизмам когнитивных процессов в пожилом возрасте относится выраженное снижение показателей ВР на зрительные, слуховые и кожные сигналы, отражающее снижение темпа восприятия информации, торможение правополушарных показателей ВР после умственной нагрузки. В своей основе данное явление имеет снижение функциональных возможностей коры, развитие механизмов запредельного торможения с изменением физиологического внутрислоушарного соотношения реактивности сен-

сорных зон, обычно наступающих в более позднем возрасте [24].

Есть основание считать, что изменение нормального функционирования 1-й сигнальной системы, доминирование зрительного анализатора, низкая реактивность слухового анализатора, особенно в левом полушарии, торможение показателей ВР на 1-е и 2-е предъявления сигнала являются маркерами резкого ослабления механизмов произвольной активности и резко снижает эффективность интегрирующих влияний ЦНС на соматические функции организма [20].

Положительная корреляция значения когнитивного ресурса в пожилом возрасте с дожитием индивида до старческого возраста, очевидно, имеет в своей основе тесную взаимосвязь интегративных свойств мозга и динамики функциональной активности организма в онтогенезе [27]. В этой связи оценка возрастной динамики показателей реактивности сенсорных зон головного мозга может дополнить традиционно применяемые в медицине наборы функциональных и лабораторных характеристик [12, 19], приблизив исследователей к решению проблемы эффективного прогнозирования дожития человека до определенного возраста [18].

### Выводы

Состояние реактивности сенсорных зон коры головного мозга является важным психофизиологическим показателем, который позволяет точнее отслеживать изменения уровня когнитивных функций при старении лиц пожилого и старческого возраста.

Уровень активности сенсорных центров коры головного мозга в пожилом возрасте является не только маркером когнитивного ресурса человека, но и его выживания в ближайшем и отдаленном будущем.

### Литература

1. Амелина И.В., Медведев И.Н. Оценка зависимости уровня мутагенеза от активности ядрышкообразующих районов хромосом среди коренного населения Курской области // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145. № 1. С. 74–78.
2. Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 147. № 1. С. 82–85.
3. Войтенко В.П., Полухов А.М. Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука, 1986.
4. Голубева Э.А. Способности, личность, индивидуальность. Дубна: Феникс, 2006.
5. Когнитивная психология памяти / Под ред. У. Найссера, А. Хаймена. М.: Прайм-Еврознак, 2005.
6. Коренкова Н.Е., Олейник Ю.Н. Психомоторика в структуре интегральной индивидуальности человека // Психол. журн. 2006. Т. 27. № 1. С. 54–66.
7. Костандов Э.А. Психофизиология сознания и бессознательного. СПб.: Питер, 2004.
8. Крайг Г. Психология развития. СПб.: Питер, 2000.
9. Леушина Л.И., Невская А.А. Различия полушарий в обработке зрительной информации и опознании зрительных образов. М.: Науч. мир, 2004. С. 293–315.
10. 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.
11. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника // Бюл. экспер. биол. 2010. Т. 149. № 5. С. 579–580.
12. Медведев И.Н., Никишина Н.А. Реактивность сенсорных зон головного мозга в процессе познавательной деятельности у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 421–423.
13. Медведев И.Н., Никишина Н.А. Реактивности правого и левого полушарий головного мозга у детей 3,5–5 лет при разной эффективности процесса внимания // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 150. № 10. С. 367–370.
14. Медведев И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста // Фундаментальные исследования. 2012. № 8. С. 362–366.
15. Медведев И.Н., Никишина Н.А. Программа оценки психофизиологических механизмов мнемических и аттенционных способностей. Свид. о гос. рег. программы для ЭВМ №2012615383. Зарег. в Реестре программ для ЭВМ 15.06.2012.
16. Разумникова О.М., Вольф Н.В. Половые различия межполушарного взаимодействия при распределенном и направленном внимании // Журн. высш. нервн. деят. 2006. Т. 56. № 3. С. 327–333.
17. Ратанова Т.А. Время реакции в системе изучения природы интеллекта и специальных способностей // Экспер. психол. 2011. Т. 4. № 3. С. 86–96.
18. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамolina О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла // Клини. мед. 2011. Т. 89. № 2. С. 29–31.
19. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Военно-мед. журн. 2010. Т. 331. № 9. С. 41–44.
20. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. Л.: Наука, 1991.
21. Тонконогий И.М., Пуанте А. Клиническая нейропсихология. СПб.: Питер, 2007.
22. Фролькис В.В. Физиологические механизмы старения. Л.: Наука, 1991.
23. Хохлов А.И. Цитогеронтология в начале третьего тысячелетия: от «коррелятивных» к «сущностным» моделям // Онтогенез. 2003. Т. 34. № 5. С. 382–389.
24. Чуприкова Н.И. Время реакции и интеллект: почему они связаны // Вопр. психол. 1995. № 4. С. 65–81.
25. Blauw G., Bollen E., Buchem M. Dementia at old age: a clinical end-point of atherosclerotic disease // Europ. Heart J. 2001. Vol. 16. P. 19–20.
26. Hultsch D., Macdonald S. Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive ageing // In: R. Dixon et al., eds. New frontiers in cognitive ageing. Oxford: Oxford University Press, 2004. Vol. 65. P. 88.
27. Mather M., Carstensen L.L. Aging and motivated cognition: the positivity effect in attention and memory // Trends Cognitive Sci. 2005. № 9. P. 296–502.

*I. N. Medvedev*

**NEUROPSYCHOLOGICAL CHANGES IN COGNITIVE FUNCTION  
DURING THE TRANSITION OF THE ELDERLY IN OLD**

Kursk Institute of social education (branch) of the Russian State social University, 53 ul. K. Marksa, Kursk 305029;  
e-mail: ilmedv1@yandex.ru

The goal is to track changes in psychophysiological characteristics of cognitive functions associated with the transition of the elderly in the senile. 46 elderly people with a mean age of  $70,5 \pm 1,7$  years were surveyed. After 7 years remaining 25 people were re-examined. The method of time estimation of right- and left-brain reactions to various stimuli — visual, auditory, and cutaneous signals at rest and on the background of mental stress was applied. In non-survived subjects in the initial survey the indicators of right- and left-brain reactions were delayed, further slowing in response to mental stress, while survivors' reactions of both hemispheres were very active, and the mental load caused activation of both hemispheres. Re-examination of survivors conducted after 7 years has revealed they slow right- and left-brain reactions, while the mental load caused them already noticeable inhibition of the left hemisphere. Identified in the study positive correlation of cognitive resource in old age with survival of the individual to the senile age should be regarded as a manifestation of the physiological relationship of integrative properties of the brain and organism viability in ontogenesis. In this regard, the state of reactivity of the sensory areas of the brain can be considered as one of the indicators of the prognosis of survival of a person under a certain age.

**Key words:** *aging, right and left hemisphere, the sensory areas of the cortex, efficiency attention, speed of information processing*

*В. С. Мякотных<sup>1</sup>, Е. Ю. Кравцова<sup>2</sup>, Г. А. Мартынова<sup>2</sup>, Р. В. Соловьёв<sup>1</sup>,  
Д. А. Березина<sup>1</sup>, Т. А. Боровкова<sup>1</sup>, К. В. Мякотных<sup>1</sup>*

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25;  
e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru; <sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,  
614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26

Наблюдали 1410 пациентов разного пола и возраста, перенесших ишемический инсульт (ИИ) четырех основных клинико-патогенетических типов — атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический и лакунарный. Анализировали зависимость патогенетического типа инсульта, вариантов фоновой для инсульта патологии и факторов риска инсульта от пола и возраста пациентов. Оказалось, что для лиц пенсионного возраста более характерны атеротромботические ишемические инсульты, а для представителей трудоспособного возраста — лакунарные и гемодинамические, хотя атеротромботические инсульты в этом возрасте чаще наблюдали у мужчин. Значение артериальной гипертензии в развитии ИИ с возрастом снижается, но при этом возрастает роль церебрального атеросклероза, ИБС и нарушений сердечного ритма. В качестве факторов риска ИИ в пенсионном возрасте на первый план выходят гиподинамия, избыточная масса тела и дислипидемия при уменьшении роли курения и стресса, более актуальных в трудоспособном возрасте. Частота присутствия некоторых факторов риска и фоновых для ИИ заболеваний зависит от пола пациентов, но в разные возрастные периоды и при разных патогенетических типах ИИ указанная зависимость меняется и в пенсионном возрасте оказывается менее отчетливой, чем в трудоспособном.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, фоновые заболевания, факторы риска, возраст, пол

В современной медицинской литературе представлено достаточное количество работ, посвященных вопросам формирования, развития и прогнозирования ишемического инсульта (ИИ) [7, 8, 9, 10]. Широко известно, что ИИ, по существу, является осложнением целого ряда фоновых для него заболеваний — гипертензивской болезни, атеросклероза церебральных артерий, нарушений сердечного ритма и др. [12, 16]. Определены так называемые факторы риска и фоновые для ИИ заболевания, способствующие возникновению того или иного

клинико-патогенетического типа (патогенетического подтипа) ИИ, а именно атеротромботического, кардиоэмболического, гемодинамического, лакунарного и др. [1, 6, 7, 10, 12]. Но при этом исследований, посвященных влиянию возраста и пола на развитие данных клинико-патогенетических типов ИИ, на частоту присутствия при этом разных факторов риска и фоновых заболеваний, очень немного [3, 5, 11, 15, 16], хотя именно возрастные и гендерные аспекты позволили бы лучше прогнозировать возникновение разных вариантов ИИ, а следовательно, осуществлять профилактику этого грозного осложнения.

Цель исследования — в сравнительном аспекте, в зависимости от возраста и пола пациентов, определение возможной частоты развития основных клинико-патогенетических типов ИИ и выделение наиболее значимых фоновых заболеваний и факторов риска.

### Материалы и методы

В течение ряда лет наблюдали 1410 пациентов с разными клинико-патогенетическими типами ИИ. Все наблюдавшиеся были подразделены на две сравниваемые группы — трудоспособного ( $n=472$ ; мужчин 323, женщин 149) и пенсионного ( $n=938$ ; мужчин 358, женщин 580) возраста. Трудоспособный возраст мужчин — 45–59 лет, женщин — 45–54 года; пенсионный возраст мужчин — 60 лет и более, женщин — 55 лет и более. Лица старческого возраста (75 лет и старше) были исключены из когорты наблюдений. Клинико-патогенетический тип ИИ определяли на основании классификации TOAST [13, 17] и по алгоритму рейтингового тестирования восьми клинических и параклинических признаков [2] при

учете результатов УЗИ брахиоцефальных артерий, сосудов артериального круга большого мозга, данных МРТ головного мозга. Атеротромботический инсульт (АТИ) перенесли 920 (65,2%) пациентов, кардиоэмболический инсульт (КЭИ) — 208 (14,8%), гемодинамический инсульт (ГДИ) — 127 (9%), лакунарный инсульт (ЛИ) — 155 (11%). Статистическую обработку материала осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов, основой которых, с учетом значительного числа наблюдений, явился *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при коэффициенте 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

При рассмотрении частоты возникновения разных клиничко-патогенетических типов ИИ среди представителей разного возраста и пола обращали на себя внимание более высокие показатели частоты АТИ среди лиц пенсионного возраста по отношению к трудоспособным, соответственно 686 (73,1%) и 234 (49,6%) наблюдения ( $p < 0,05$ ), и наоборот, значительно более низкие показатели частоты ЛИ, соответственно 57 (6,1%) и 98 (20,8%) наблюдений ( $p < 0,01$ ), и ГДИ, соответственно 65 (6,9%) и 62 (13,1%) наблюдения ( $p < 0,05$ ). Уже эти данные предполагают более

значительный «вклад» артериальной гипертензии в патогенез ИИ среди лиц трудоспособного возраста и большее значение атеросклероза церебральных артерий — у лиц пенсионного возраста. Кроме того, у мужчин трудоспособного возраста выявлено преобладание АТИ ( $n=180$ ; 55,7%) по отношению к женщинам ( $n=42$ ; 28,2%),  $p < 0,05$ . Это позволяет предположить факт более раннего формирования и развития атеросклеротических изменений церебральных артерий именно у мужчин, что было подтверждено дальнейшими исследованиями.

Фоновая для ИИ патология представлялась различной не только по отношению к патогенетическому типу ИИ, что было вполне ожидаемым, но и в зависимости от возраста и пола пациентов (табл. 1, рис. 1).

Среди представителей трудоспособного возраста наиболее значимым в развитии ИИ вариантом фоновой патологии оказалась артериальная гипертензия ( $n=231$ ; 48,9%). У представителей пенсионного возраста это были ИБС ( $n=452$ ; 48,2%), сочетание церебрального атеросклероза с артериальной гипертензией ( $n=445$ ; 47,4%) и нарушения сердечного ритма ( $n=282$ ; 30,1%). При этом различия по частоте встречаемости четырех из шести выделенных вариантов фоновой патологии, а именно артериальной гипертензии, ИБС, со-

Таблица 1

Общая зависимость фоновой патологии и факторов риска ишемического инсульта от пола и возраста у больных обеих групп

Исследуемый фактор	Лица трудоспособного возраста, $n=472$		Лица пенсионного возраста, $n=938$	
	мужчины, $n=323$	женщины, $n=149$	мужчины, $n=358$	женщины, $n=580$
<i>Количество лиц с той или иной фоновой для ИИ патологией, <math>n</math> (%)</i>				
Артериальная гипертензия	146 (45,2)	85 (57)	94 (26,3)	151 (26)
Атеросклероз	99 (30,6)	22 (14,8)	96 (26,8)	152 (26,2)
Сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза	55 (17)	18 (12,1)	168 (46,9)	277 (47,8)
Нарушения сердечного ритма	29 (9)	22 (14,8)	100 (27,9)	182 (31,4)
Сахарный диабет	16 (4,9)	19 (12,8)	62 (17,3)	79 (13,6)
ИБС	59 (18,3)	16 (10,7)	221 (61,7)	231 (39,8)
<i>Количество лиц с теми или иными факторами риска ИИ, <math>n</math> (%)</i>				
Курение	113 (35)	12 (8)	85 (23,7)	24 (4,1)
Гиподинамия	42 (13)	19 (13,4)	188 (52,5)	257 (44,3)
Избыточная масса тела	36 (11,1)	33 (22,1)	173 (48,3)	319 (55)
Дислипидемия	46 (14,2)	23 (15,4)	183 (51,1)	355 (61,2)
Стресс	46 (14,2)	58 (39,2)	44 (12,3)	47 (8,1)
Злоупотребление алкоголем	19 (5,9)	5 (3,3)	28 (7,8)	18 (3,1)
Сочетанные факторы риска	200 (61,9)	51 (34,2)	267 (74,6)	467 (80,5)

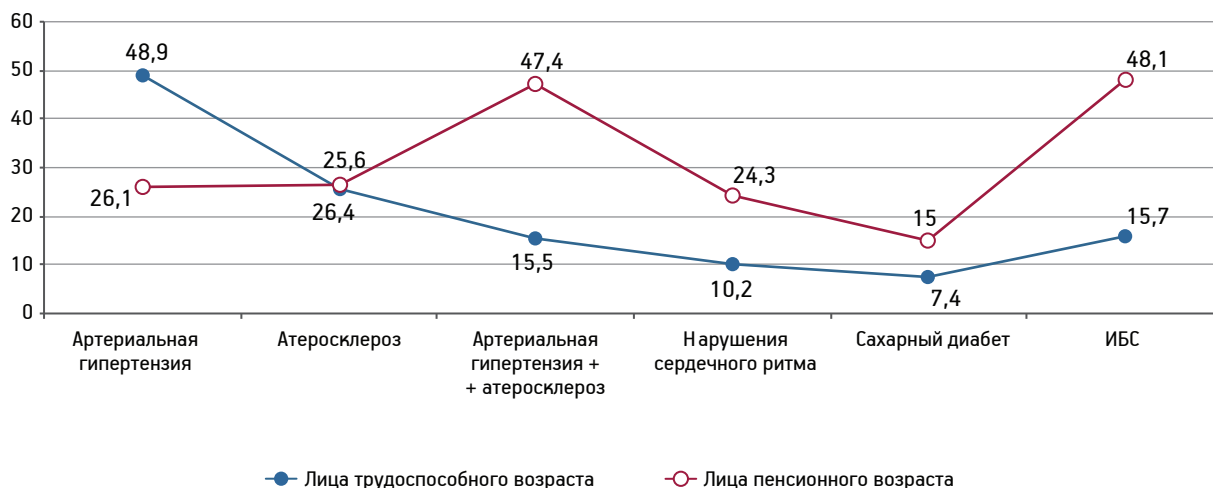


Рис. 1. Сравнительная характеристика фоновой для ишемического инсульта патологии в зависимости от возраста пациентов

четаний артериальной гипертензии с церебральным атеросклерозом и нарушений сердечного ритма, оказались весьма значительными ( $p < 0,05 - 0,01$ ) в двух сравниваемых группах пациентов разного возраста. В то же время, различия в отношении сахарного диабета имели меньшее значение, а в отношении церебрального атеросклероза, не сопровождавшегося значимой артериальной гипертензией, таковых практически не отмечено. С другой стороны, сахарный диабет у представителей трудоспособного возраста в 2,6 раза чаще диагностировали у женщин ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин, а вот церебральный атеросклероз, наоборот, в 2,1 раза чаще выявляли у мужчин ( $p < 0,05$ ), что подтверждает высказанное предположение о более раннем, чем у женщин, формировании и развитии у них

атеросклероза. Среди представителей пенсионного возраста наиболее значимые различия по половому признаку выявлены в отношении ИБС, которой отчетливо чаще ( $p < 0,05$ ) страдали мужчины (см. табл. 1). В целом при отчетливых гендерных различиях ряда вариантов фоновой для ИИ патологии, наблюдаемых в трудоспособном возрасте, в дальнейшем, в пенсионном возрасте, данные различия сохраняются только по отношению к ИБС — в сторону преобладания у мужчин.

Иную зависимость наблюдали в отношении фоновой патологии у представителей разного возраста при четырех выделенных клиникo-патогенетических типах ИИ (табл. 2).

Выявлено отчетливое преобладание артериальной гипертензии в структуре фоновых заболеваний

Таблица 2

**Варианты фоновой патологии по отношению к клинко-патогенетическому типу ишемического инсульта (ИИ) у пациентов обеих групп**

Вариант фоновой патологии	Разные клинко-патогенетические типы ИИ, n (%)							
	лица трудоспособного возраста, n=472				лица пенсионного возраста, n=938			
	АТИ, n=234	КЭИ, n=78	ГДИ, n=62	ЛИ, n=98	АТИ, n=686	КЭИ, n=130	ГДИ, n=65	ЛИ, n=57
Артериальная гипертензия, n=476	82 (35)	11 (14,1)	56 (90,3)	82 (83,6)	157 (22,8)	52 (40)	25 (38,5)	11 (19,2)
Атеросклероз, n=369	104 (44,4)	8 (10,2)	2 (3,2)	7 (7,1)	176 (25,7)	31 (23,8)	29 (44,6)	12 (21,1)
Сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза, n=518	55 (23,5)	9 (11,5)	2 (3,2)	7 (7,1)	353 (51,5)	47 (36,2)	11 (16,9)	34 (59,7)
Нарушения сердечного ритма, n=333	—	48 (61,5)	3 (4,8)	—	136 (19,8)	121 (93)	14 (21,5)	11 (19,2)
Сахарный диабет, n=176	30 (12,8)	1 (1,2)	1 (1,6)	3 (3,1)	117 (17,1)	12 (9,2)	3 (4,6)	9 (15,8)
ИБС, n=527	49 (20,9)	21 (26,9)	2 (3,2)	2 (2)	310 (45,1)	104 (80)	19 (29,2)	20 (35,1)

у больных трудоспособного возраста, перенесших ГДИ ( $\rho < 0,05$ ) и ЛИ ( $\rho < 0,01$ ). У лиц же пенсионного возраста артериальная гипертензия преобладала в качестве одного из фоновых заболеваний только при КЭИ ( $\rho < 0,05$ ), но в этих случаях в значительной степени увеличивалась роль атеросклероза, в том числе сочетавшегося с артериальной гипертензией ( $\rho < 0,05$ ). Церебральный атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией доминировал в качестве фоновой патологии у пациентов пенсионного возраста, перенесших АТИ и ЛИ, тогда как в трудоспособном возрасте роль подобного сочетания была не столь велика, в особенности у лиц с ЛИ, у которых сочетание церебрального атеросклероза и артериальной гипертензии зафиксировано лишь у 7,1% пациентов по сравнению с 59,7% у представителей пенсионного возраста ( $\rho < 0,001$ ). Это может свидетельствовать о том, что приоритетная роль артериальной гипертензии в развитии ЛИ, как это принято считать [4, 14], наиболее вероятна для представителей молодого и среднего возраста, а после 60 лет развитие ЛИ не только наблюдается реже, чем в более молодом возрасте, но связано как с артериальной гипертензией, так и с сопутствующим ей атеросклерозом церебральных артерий. Другими словами, нарастающий атеросклероз артерий среднего и крупного калибра и связанное с этим постепенное снижение уровня кровоснабжения головного мозга в пожилом возрасте способствуют более активному влиянию артериальной гипертензии на состояние пенетрирующих, перфорирующих артерий, кровоснабжающих глубинные отделы мозга, что и приводит к развитию ЛИ, в том числе множественных, в пожилом возрасте.

Сахарный диабет сыграл определенную роль, в основном, в развитии АТИ ( $n=147$ ; 16%) и, главным образом, у женщин пенсионного возраста ( $\rho < 0,05$ ). Но тяжелое течение сахарного диабета 1-го типа, начавшегося в юношеском возрасте, сопровождающегося высокой гипергликемией (выше 10 ммоль/л), инсулинзависимостью, поражением почек с микроальбуминурией, наблюдали у 4 (1,7%) женщин и 2 (0,85%) мужчин трудоспособного возраста, перенесших АТИ. Среди представителей пенсионного возраста подобных наблюдений не встречалось, а превалировал сахарный диабет 2-го типа.

Нарушения сердечного ритма и ИБС оказались наиболее актуальными в качестве фоновой патологии для развития КЭИ, в особенности у представителей пенсионного возраста. При этом расстройства сердечного ритма не играли никакой роли в возникновении АТИ и ЛИ в трудоспособном возрасте, а значение ИБС при этом было минимальным (см. табл. 2). Зато в пенсионном возрасте роль сердечной аритмии и ИБС в значительной степени возрастала, причем не только по отношению к числу пациентов с КЭИ, как ожидалось, но и по отношению к любому варианту ИИ ( $\rho < 0,05-0,001$ ).

Частота присутствия тех или иных факторов риска ИИ также существенно отличалась в зависимости от возраста пациентов, перенесших инсульт (рис. 2). В трудоспособном возрасте в качестве факторов риска чаще выступали курение и стресс ( $\rho < 0,05$ ), зато гиподинамию, избыточную массу тела и дислипидемию существенно чаще ( $\rho < 0,01$ ) отмечали у представителей пенсионного возраста, чем трудоспособного. Факты злоупотребления алкоголем не имели возрастных различий по частоте

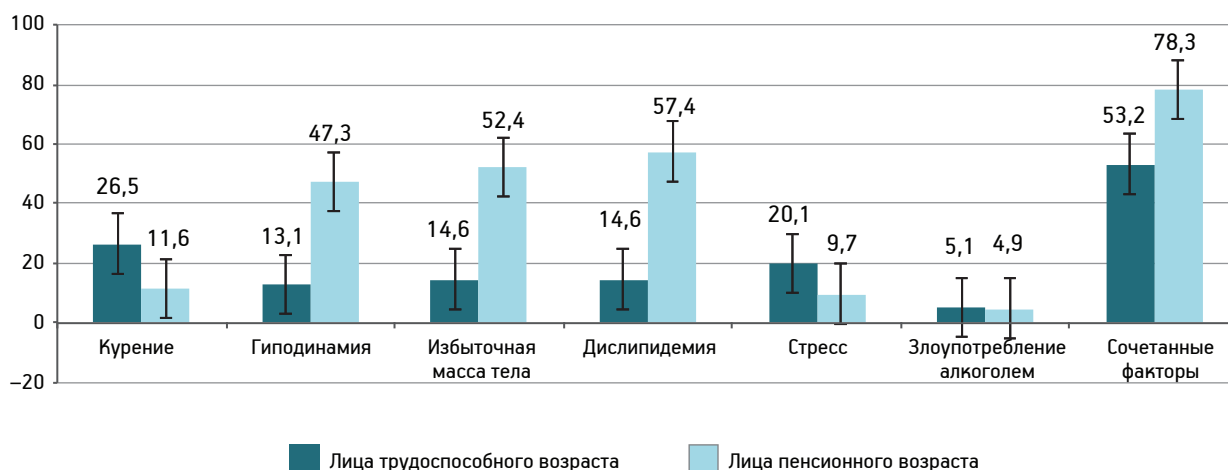


Рис. 2. Факторы риска ишемического инсульта у лиц обоего пола, но разного возраста

встречаемости, но сочетания нескольких факторов риска ИИ чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдали в пенсионном возрасте.

В плане гендерных различий курение, вне зависимости от возраста, в значительной степени преобладало у мужчин ( $n=198$ ; 29,1%) по сравнению с женщинами ( $n=36$ ; 4,9%),  $p < 0,001$ , хотя с возрастом отмечали снижение относительной численности курильщиков, среди женщин — почти вдвое (см. табл. 1, рис. 3, 4). Избыточная масса тела среди лиц трудоспособного возраста преобладала у женщин, но в пенсионном возрасте указанное преобладание становилось незначительным, а гиподинамию, нередко непосредственно связанную с лишней массой тела, даже несколько чаще отмечали у пожилых мужчин, чем у женщин пенсионного возраста (см. табл. 1, см. рис. 3, 4). Факторы, связанные с перенесенным стрессом, в основном из-за семейных проблем, значительно чаще среди лиц трудоспособного возраста фиксировали у жен-

щин, чем у мужчин, — соответственно, в 58 (39,2) и 46 (14,2%) наблюдениях ( $p < 0,01$ ), но в пенсионном возрасте данные половые различия оказывались малозначимыми. Некоторое преобладание частоты выявления дислипидемии и сочетанных факторов риска ИИ у женщин пенсионного возраста по сравнению с мужчинами было незначительным, также, как и злоупотребление алкоголем в обеих выделенных возрастных категориях. Таким образом, в целом с возрастом отчетливо нарастает частота таких факторов риска ИИ, как гиподинамия, избыточная масса тела и дислипидемия, причем увеличение частоты случаев лишней массы тела более отчетливо среди мужчин — соответственно, у 36 (11,1%) трудоспособного возраста и у 173 (48,3%) — пенсионного, то есть в 4,4 раза ( $p < 0,01$ ). Среди женщин данный показатель увеличивается, хотя и статистически достоверно ( $p < 0,05$ ), но только в 2,5 раза (см. рис. 3, 4).

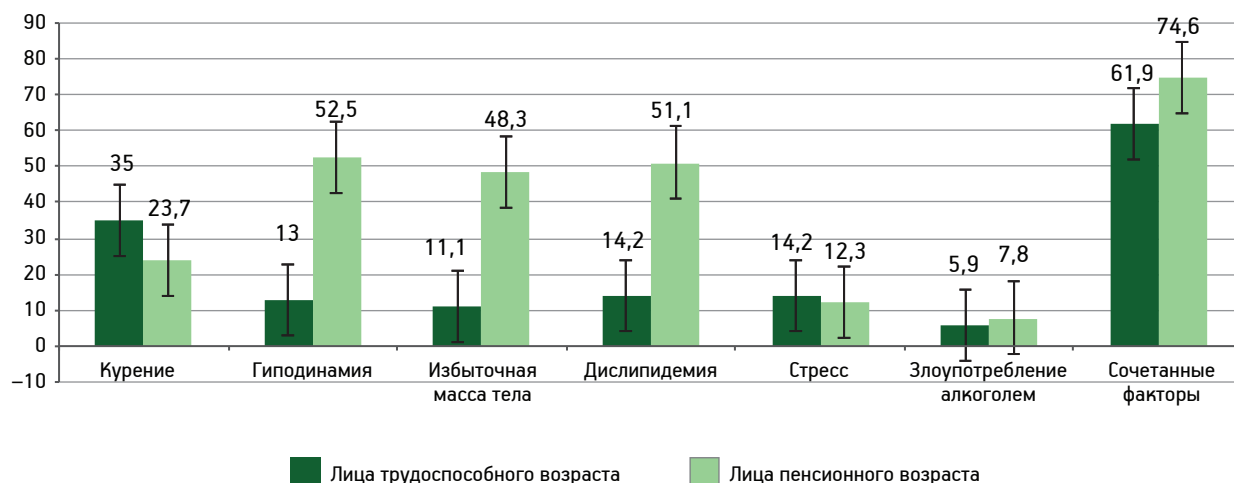


Рис. 3. Факторы риска ишемического инсульта у мужчин

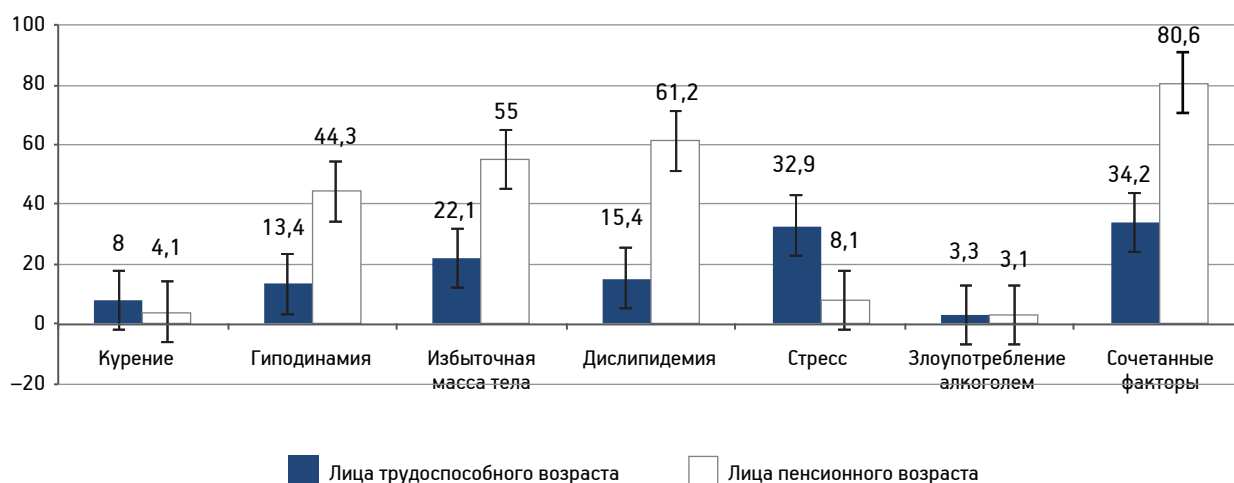


Рис. 4. Факторы риска ишемического инсульта у женщин

На рис. 5–8 представлены возрастные различия факторов риска по отношению к выделенным четырем клинко-патогенетическим вариантам ИИ.

Значимость некоторых факторов риска ИИ оказалась совершенно различной не только в зависимости от возраста, но и от клинко-патогенетического типа ИИ. Наиболее заметным это представляется в отношении курения, особенно часто встречающегося среди представителей трудоспособного возраста, но в значительной степени менее актуального для лиц пенсионного возраста (см. рис. 2). Данный фактор, несомненно, является значимым для развития АГИ и КЭИ у пациентов трудоспособного возраста, но его значение резко падает по достижении пенсионного возраста (см. рис. 5, 6),  $p < 0,01$ . И наоборот, среди лиц, перенесших ЛИ, фактор курения более значимым оказывается как раз в пенсионном возрасте, хотя по частоте своего присутствия значительно уступает таким факторам риска, как гиподинамия, из-

быточная масса тела, дислипидемия и стресс (см. рис. 8). Последний в качестве фактора риска ИИ является наиболее актуальным для лиц трудоспособного возраста, перенесших ЛИ и ГДИ (см. рис. 7 и 8), но с возрастом значение стресса, хотя и отмечаемого у 30 (52,6%) представителей пенсионного возраста с ЛИ, отчетливо падает по отношению к иным факторам риска (см. рис. 8).

Гиподинамия, выступающая в качестве фактора риска ИИ, приобретает наибольшее значение у лиц пенсионного возраста при развитии у них ГДИ ( $n=42$ ; 64,6%) и менее значимой оказывается в том же пенсионном возрасте, но среди лиц, перенесших АГИ ( $n=309$ ; 45,1%),  $p < 0,05$ . У пациентов трудоспособного возраста таких отчетливых колебаний частоты присутствия данного фактора риска в зависимости от клинко-патогенетического типа ИИ не отмечено, что также можно сказать и о значении избыточной массы тела, которую одинаково часто наблюдают среди представителей трудоспособного возраста с любым клинко-

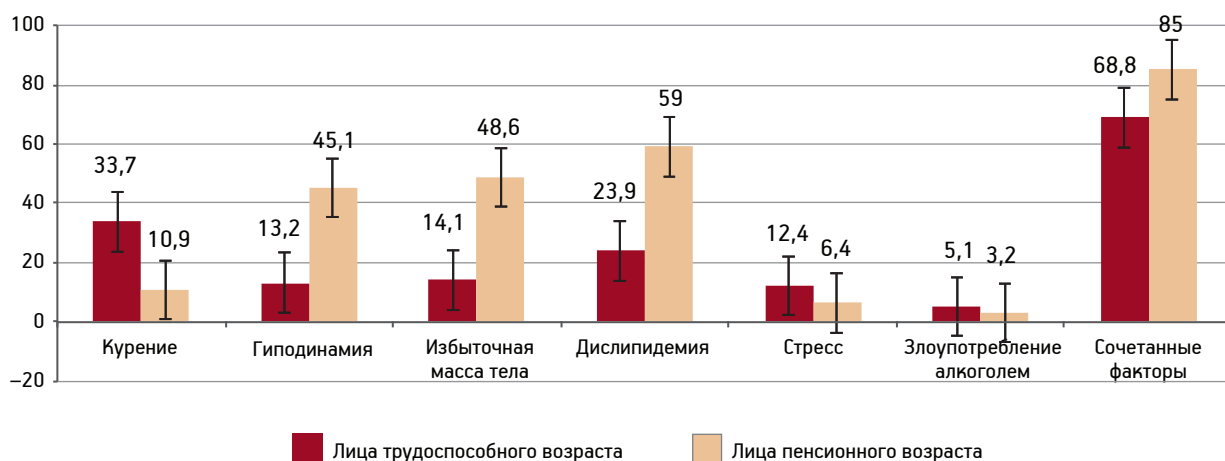


Рис. 5. Факторы риска атеротромботического инсульта у лиц разного возраста

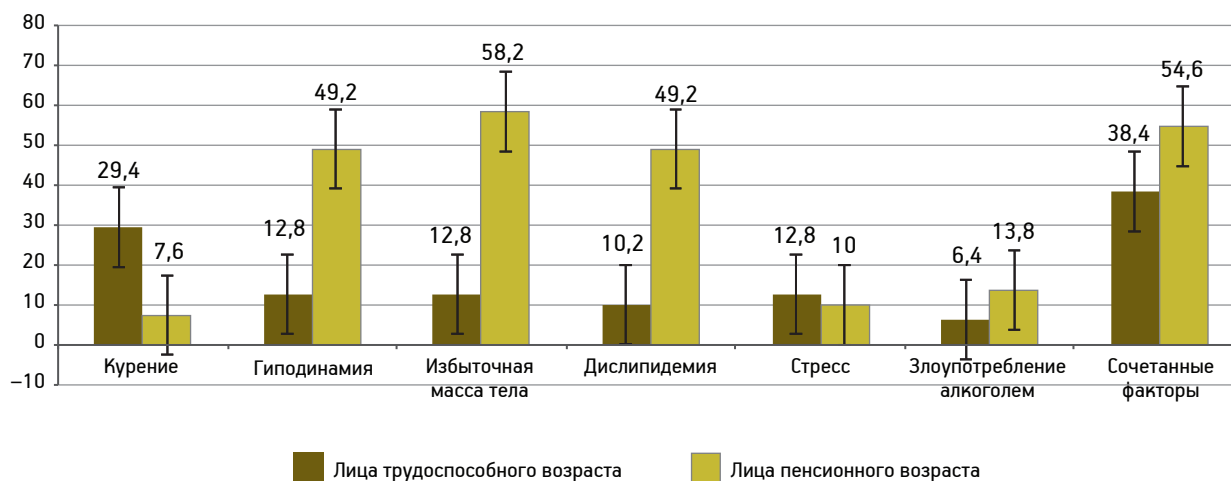


Рис. 6. Факторы риска кардиоэмболического инсульта у лиц разного возраста

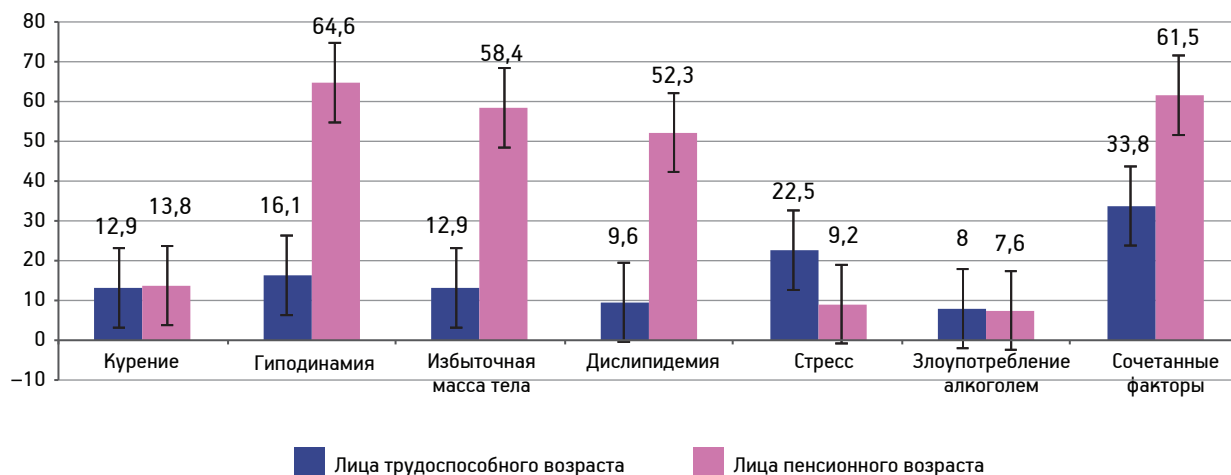


Рис. 7. Факторы риска гемодинамического инсульта у лиц разного возраста

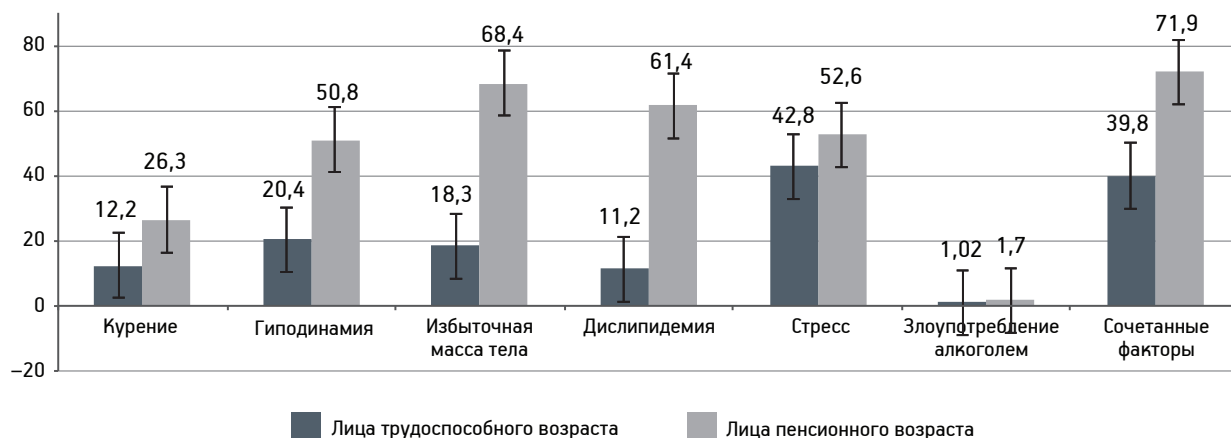


Рис. 8. Факторы риска лакунарного инсульта у лиц разного возраста

патогенетическим вариантом ИИ (см. рис. 5–8). В пенсионном возрасте роль избыточной массы тела в возникновении ИИ в значительной степени повышается, достигая наивысших значений среди лиц с ЛИ ( $n=39$ ; 68,4%).

Отчетливых колебаний частоты присутствия дислипидемии в зависимости от клинко-патогенетического варианта ИИ в пенсионном возрасте не отмечено, тогда как у пациентов трудоспособного возраста дислипидемия чаще всего имела место у лиц, перенесших АТИ ( $n=56$ ; 23,9%).

Злоупотребление алкоголем в качестве фактора риска ИИ наиболее актуальным оказалось среди лиц пенсионного возраста, перенесших КЭИ ( $n=18$ ; 13,8%), по отношению к пациентам с иными клинко-патогенетическими типами ИИ. В трудоспособном возрасте злоупотребление алкоголем чаще всего выявляли у лиц, перенесших ГДИ ( $n=5$ ; 8%). Наконец, сочетание нескольких факторов риска ИИ чаще всего отмечено при АТИ, причем как среди представителей трудоспо-

собного ( $n=161$ ; 68,8%), так и пенсионного возраста ( $n=583$ ; 85%), что показано на рис. 5. Для остальных клинко-патогенетических типов ИИ значение сочетанных факторов риска не столь велико, в особенности у лиц трудоспособного возраста ( $p<0,05$ ).

Неравнозначным оказалось соотношение некоторых факторов риска при различных клинко-патогенетических типах ИИ у мужчин и женщин разного возраста. Преобладавший среди мужчин фактор курения оказался наиболее значимым для них в пенсионном возрасте при развитии ГДИ ( $n=8$ ; 30,8%) и ЛИ ( $n=12$ ; 60%). Среди женщин пенсионного же возраста курение было зафиксировано в качестве фактора риска ГДИ в 1 (2,6%) наблюдении, ЛИ — в 3 (8,1%);  $p<0,01$ . Частота гиподинамии, избыточной массы тела и дислипидемии не имела статистически достоверных гендерных различий по отношению к выделенным клинко-патогенетическим типам ИИ как в трудоспособном, так и в пенсионном возраст-

те. Исключением явился факт несколько большей частоты дислипидемии у лиц трудоспособного возраста, перенесших ГДИ; среди мужчин при этом зафиксировано 5 (14,3%) подобных наблюдений, среди женщин — всего 1 (3,7%). Фактор стресса, имея наибольшее значение в развитии ЛИ (см. рис. 8), у представителей пенсионного возраста не имел гендерных различий по частоте, а в трудоспособном возрасте чаще присутствовал у женщин ( $n=25$ ; 56,8%), чем у мужчин ( $n=17$ ; 31,5%),  $p < 0,05$ . Злоупотребление алкоголем преобладало в целом среди мужчин, но в случаях развития КЭИ у пациентов трудоспособного возраста отмечено несколько большее значение этого фактора риска в женской популяции. Сочетание нескольких факторов риска ИИ отмечали чаще у мужчин трудоспособного возраста с ГДИ и ЛИ — соответственно, в 16 (49,7%) и 28 (51,9%) наблюдениях; среди женщин подобного рода случаев было 5 (18,5%) и 11 (25%). В остальных наблюдениях сколь угодно существенных различий в зависимости от пола пациентов не выявлено.

### Заключение

Таким образом, при всестороннем анализе большого клинического материала выявлены отчетливые различия в частоте возникновения разных клинико-патогенетических типов ИИ, присутствия фоновой для ИИ патологии и факторов риска в зависимости от возраста и пола. С возрастом происходит увеличение частоты АТИ и уменьшение ЛИ и ГДИ. Соответственно, снижается роль артериальной гипертензии и возрастает значение церебрального атеросклероза, ИБС и нарушений сердечного ритма в развитии ИИ. Значение сахарного диабета в развитии ИИ у пожилых также увеличивается, но преимущественно у мужчин с АТИ и ЛИ. Среди возможных факторов риска ИИ, курение остается прерогативой мужчин в любом возрасте, особенно в трудоспособном и при развитии АТИ и КЭИ, хотя после 60 лет относительное число курильщиков, перенесших ИИ, заметно уменьшается, оставаясь значимым только для лиц, перенесших ЛИ. Избыточная масса тела имеет большее значение в развитии ИИ у лиц пенсионного возраста, чем трудоспособного, а нередко связанная с ним гиподинамия несколько чаще отмечается среди мужчин-пенсионеров, в особенности при развитии у них ГДИ, чем среди женщин пенсионного возраста. Фактор стресса, чаще всего встречающийся у женщин трудоспособного воз-

раста, перенесших ИИ, в частности ЛИ и ГДИ, отчетливо теряет свою актуальность в пенсионном возрасте независимо от пола. Дислипидемия значительно чаще отмечена у лиц пенсионного возраста при всех патогенетических типах ИИ, тогда как в трудоспособном возрасте они имеют некоторое значение только в развитии АТИ у представителей обоих полов, и ГДИ — у мужчин. Злоупотребление алкоголем несколько чаще отмечали среди мужчин любого возраста, перенесших ИИ, но при развитии КЭИ значение этого фактора риска возрастает по отношению к иным клинико-патогенетическим типам ИИ у лиц пенсионного возраста. В трудоспособном же возрасте в случаях развития данного КЭИ, фактор избыточного потребления алкоголя более актуальным оказывается для женщин. Полученные данные необходимы для профилактики и прогнозирования ишемического инсульта у пациентов разного возраста и пола.

### Литература

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 1. С. 19–20.
2. Ершов В.И., Бурдаков В.В. Математическое моделирование острейшего периода ишемического инсульта различных патогенетических вариантов // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 12. Вып. 2. С. 13–17.
3. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцова Т.Ю. Клинические особенности разных подтипов ишемического инсульта у лиц трудоспособного возраста // Пермский мед. журн. 2011. Т. 28. № 4. С. 17–20.
4. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейropsychическими расстройствами. Екатеринбург: УГМА, 2009.
5. Пышкина А.И., Кабанов А.А., Алибекова Ж.М. Демографические особенности структуры факторов риска развития ишемического инсульта в Республике Дагестан // Журн. неврол. и психиатр. 2014. Т. 114. № 8. Вып. 2 (Инсульт). С. 65–68.
6. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Концепции факторов риска // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 2. С. 7–13.
7. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел: Медиа Сфера, 2006.
8. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
9. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журн. неврол. и психиатр. 2014. Т. 114. № 11. С. 5–13.
10. Суслина З.А., Таняшян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт. М.: Мед. книга, 2005.
11. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. Н/Новгород: НГМА, 2000.
12. Фоякин А.В. Современная концепция кардионеврологии // Анналы клин. и экспер. неврол. 2007. Т. 1. № 3. С. 45–48.
13. Adams H. P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. Vol. 24. № 1. P. 35–41.

14. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review // Neurology. 1982. Vol. 32. № 8. P. 871–876.

15. Iso H., Sato S., Kitamura A. et al. The risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women // Stroke. 2007. Vol. 38. P. 1744–1751.

16. Kurl S., Laukkanen J.A., Niskanen L. et al. Metabolic syndrome and the risk in middle-aged men // Stroke. 2006. Vol. 37. № 3. P. 806–811.

17. TOAST Investigators. Low Molecular Weight Heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke // J.A.M.A. 1998. № 279. P. 1265–1272.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 484–492

V.S. Myakotnykh<sup>1</sup>, E.Y. Kravtsova<sup>2</sup>, G.A. Martynova<sup>2</sup>, R.V. Soloviev<sup>1</sup>,  
D.A. Berezina<sup>1</sup>, T.A. Borovkova<sup>1</sup>, K.V. Myakotnykh<sup>1</sup>

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF ISCHEMIC STROKE AMONG REPRESENTATIVES  
OF DIFFERENT GENDER AND AGE**

<sup>1</sup> Ural State Medical University, 25, ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru;

<sup>2</sup> Perm E.A. Wagner State Medical University, 26, ul. Petropavlovskaya, Perm 614990

We observed 1410 patients of different gender and age with ischemic stroke of 4 main clinical and pathogenic types — atherothrombotic, cardioembolic, hemodynamic and lacunar. The dependence of the pathogenic type of stroke, background options for stroke pathology and risk factors of stroke on sex and age of patients was analyzed. We founded out that atherothrombotic ischemic stroke is more common for persons of retirement age, and in working paeople — gap and hemodynamic once, although atherothrombotic strokes in this age group were more frequently observed among men. The importance of hypertension in the development of ischemic stroke reduces with age, but the role of cerebral atherosclerosis, ischemic heart disease and cardiac arrhythmias increases. As risk factors for ischemic stroke in the pension age physical inactivity, overweight and dyslipidemia play the main role, when reducing the role of smoking and stress, more relevant for working people. The frequency of the presence of certain risk factors and background for ischemic stroke disease depends on the patient's gender, but in different age periods and under different pathogenic types of ischemic stroke this dependence changes and in people of retired age it is less distinct than in working people.

**Key words:** *ischemic stroke, the background of the disease, risk factors, age, gender*

*М. А. Кутлубаев<sup>1, 2</sup>, Л. Ф. Бикбулатова<sup>2</sup>, Л. Р. Ахмадеева<sup>2</sup>*

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ДЕЛИРИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ

<sup>1</sup> Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132;  
e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com; <sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Делирий — частое осложнение инсульта, ухудшающее его прогноз. Цель работы — выявление группы риска по развитию делирия у пожилых пациентов в остром периоде церебрального инсульта и оценка диагностической ценности 4-А теста в выявлении делирия у данной категории пациентов. В исследование были включены 73 человека, у 33 (45%) наблюдали признаки делирия по критериям DSM-IV. У пациентов с делирием отмечали более тяжелый неврологический дефицит, более выраженные хронические изменения головного мозга на КТ, чаще выявляли рефлексы орального автоматизма, была выше скорость оседания эритроцитов. Делирий отмечали у всех 6 пациентов с пневмонией. Русскоязычная версия теста 4-АТ показала хорошие психометрические свойства. Таким образом, у пожилых пациентов в остром периоде инсульта риск развития делирия повышен при тяжелых инсультах, при выраженных хронических изменениях головного мозга по данным КТ и клинического осмотра и при воспалительных осложнениях. Целенаправленный скрининг пациентов с названными факторами риска с помощью таких инструментов, как 4-АТ, позволит эффективнее и быстрее выявлять делирий на ранних стадиях у пожилых с острым церебральным инсультом.

**Ключевые слова:** инсульт, делирий, пожилые, 4-А тест, диагностика

Делирий — это острое транзиторное нервно-психическое расстройство, которое характеризуется изменениями сознания и глобальными когнитивно-поведенческими нарушениями [11]. Делирий может развиваться практически при любом заболевании внутренних органов и нервной системы. Особенно высока распространенность делириозных состояний у пожилых людей [11].

Механизмы развития делирия мало изучены. Большинство исследователей объясняют развитие делирия изменениями в нейротрансмиттерных системах головного мозга, а также нейроэндокринными и нейроиммунными нарушениями в рамках патологической реакции на стресс. Повреждение невральных путей, отвечающих за поддержание внимания и других когнитивных функций, мо-

жет быть основной причиной развития делирия, обусловленного очаговым поражением головного мозга [11]. Развитие делирия ухудшает прогноз основного заболевания и повышает риск развития деменции впоследствии [1, 11].

В зависимости от характера психомоторных нарушений, делирий подразделяют на гиперактивный, гипоактивный и смешанный. Если гиперактивную форму выявить несложно, то диагностика гипоактивного делирия может представлять проблему. По данным литературы, до 60% случаев делирия выявляют поздно или не выявляют вовсе [1, 11]. Раннее выявление делириозных нарушений позволяет начать своевременное лечение делирия и сократить его продолжительность. Важными условиями ранней диагностики делирия является целенаправленный скрининг в группе повышенного риска по его развитию.

Диагностика делирия основана на критериях DSM-IVR [9]. Однако их использование требует специальной подготовки. В повседневной клинической практике обычно используют диагностические шкалы [11]. Четырехфакторный скрининговый тест на когнитивные нарушения и делирий был впервые опубликован в 2011 г. (табл. 1). Его название — 4-А тест (4-АТ) связано с тем, что в оригинальной английской версии название каждого из четырех компонентов теста начинается с буквы А: Alertness — ясность сознания; АМТ-4 (Abbreviated Mental Test-4) — сокращенный Тест умственных способностей Ходкинсона, состоящий из четырех вопросов; Attention — внимание; Acute onset — острое начало. Этот тест выгодно отличается от других тем, что он позволяет предварительно дифференцировать делирий и хронические когнитивные нарушения [15].

Частота делирия после инсульта, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 до 66%, в среднем составляя 26% (95% CI 19–33%) [8]. По нашим собственным данным, у 23% пациентов

**Четырехфакторный скрининговый тест на когнитивные нарушения и делирий (перевод М. А. Кутлубаева)**

1.	<b>Ясность сознания</b>
	<p> Сюда включают пациентов с выраженным оглушением (тех, кого трудно пробудить, или тех, у кого отмечается очевидная сонливость во время осмотра) или с возбуждением/гиперактивностью. Наблюдайте за пациентом, если он спит, попытайтесь разбудить голосом или легким прикосновением к плечу. Попросите пациента назвать свое имя и адрес, чтобы было легче оценить ясность сознания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• норма (в ясном сознании, не возбужден во время осмотра) — 0;</li> <li>• немного сонлив в течение &lt;10 с после пробуждения, затем в норме — 0;</li> <li>• сознание явно изменено — 4.</li> </ul>
2.	<b>Ориентировка</b>
	<p> Возраст, дата рождения, место (название больницы), текущий год:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• без ошибок — 0;</li> <li>• одна ошибка — 1;</li> <li>• две ошибки — 2.</li> </ul>
3.	<b>Внимание</b>
	<p> Попросите пациента назвать месяцы года в обратном порядке, начиная с декабря:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• называет 7 мес и более правильно — 0;</li> <li>• начинает, но правильно называет менее 7 мес или отказывается даже начинать перечисление — 1;</li> <li>• невозможно оценить (не может начать потому, что в тяжелом состоянии, сонлив, невнимателен) — 2.</li> </ul>
4.	<b>Острое начало или волнообразное течение</b>
	<p> Имеются данные о значительных изменениях или флюктуации уровня сознания, когнитивных функций, других психических функций (паранойя, галлюцинации), которые появились в течение последних 2 нед и присутствовали в течение последних 24 ч:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет — 0;</li> <li>• да — 4.</li> </ul>

в острейшем периоде инсульта отмечали признаки делирия [3]. Раннее выявление делирия можно рассматривать как одну из мер по улучшению исходов инсульта и профилактике развития постинсультной деменции. Особенно актуальна эта проблема для пожилых пациентов, у которых чаще наблюдают стертые формы делирия и выше частота деменции [1, 11].

Цель работы — выявление группы риска по развитию делирия среди пожилых пациентов в остром периоде церебрального инсульта и оценка диагностической ценности 4-АТ в качестве экспресс-теста в скрининге на делирий у данной категории пациентов.

### Материалы и методы

Набор пациентов проводили в декабре 2013 г. и январе 2014 г. в нейрососудистом отделении многопрофильной больницы Уфы. В исследование включали всех пациентов 65 лет и старше, поступивших в острейшем периоде церебрального инсульта (первые 3 сут). Критерии исключения: пациенты с субарахноидальными/субдуральными кровоиз-

лияниями без формирования внутримозговой гематомы, пациенты с транзиторными ишемическими атаками, нарушениями сознания до уровня сопора и комы и с выраженными хроническими психическими расстройствами в анамнезе. Диагноз церебрального инсульта устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ [10].

Врач-невролог осматривал пациентов на предмет наличия у них признаков делирия через несколько часов после поступления, если они поступали в течение рабочего дня, или на следующий день, если они поступали в вечернее или ночное время. Осмотр проводили дважды, с промежутком 12–24 ч. Диагноз делирия устанавливали в соответствии с критериями DSM-IV [9]. Дополнительно наличие делирия оценивали по данным 4-АТ (см. табл. 1).

Тест 4-АТ состоит из четырех компонентов, которые оценивают ясность сознания (0 баллов — ясное сознание, 4 балла — измененное сознание), собственную личность, место и время (0–2 балла), внимание (0–2 балла), остроту начала и волнообразность течения (0 баллов — при отсутствии данных признаков и 4 балла — при их наличии).

Делирий диагностировали, если пациент набирал 4 балла и более (см. табл. 1) [15].

Шкалу инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) использовали для оценки степени неврологического дефицита [14], модифицированную шкалу Рэнкина (mRS) — для оценки степени ограничения функциональных возможностей [13]. Отмечали наличие у пациента рефлексов орального автоматизма (хоботковый, назолабиальный, ладонно-подбородочный, хватательный) для оценки степени поражения лобных долей [12].

Инсульты подразделяли на первые и повторные (анамнестически), ишемические и геморрагические (по данным КТ) и по сосудистым бассейнам — инсульты в левом каротидном, правом каротидном и вертебробазиллярном бассейнах (клинически). Данные КТ головного мозга анализировал врач-невролог, имеющий опыт подобной работы в прошлом. Оценивали такие показатели, как локализация свежего очага инсульта, наличие старых очагов, а также выраженность поражения белого вещества (лейкоареоза) и церебральной атрофии. Поражение белого вещества оценивали в передних и задних отделах больших полушарий по четырехбалльной шкале (0 — нет поражения, 1 — легкое, 2 — умеренное и 3 — выраженное).

Церебральную атрофию подразделяли на центральную и кортикальную. Центральную атрофию оценивали по ширине боковых желудочков, она косвенно отражала степень атрофии подкорковых структур. Кортикальную атрофию (атрофия коры) оценивали по степени расширения борозд коры больших полушарий. Тяжесть атрофии оценивали по четырехбалльной шкале, по тому же принципу, что и выраженность поражения белого вещества [6, 16]. Регистрировали биохимические показатели: уровень креатинина (референсные значения 50–110 мкмоль/л), билирубина (8–21 мкмоль/л), АЛТ (0–40 ед/л), АСТ (0–40 ед/л), глюкозы (3,5–5,9 ммоль/л) и следующие гематологические показатели: количество эритроцитов, средний объем эритроцита, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина и СОЭ, а также наличие лихорадки (повышение температуры тела выше 37 °С), наличие мочевого катетера, уроинфекции по данным общего анализа мочи и пневмонии на момент осмотра. По результатам анализа медицинской документации и беседы с родственниками регистрировали данные анамнеза (наличие гипертонической болезни, ИБС с инфарктом миокарда и без него в прошлом, сахарного диабета, значимых нарушений зрения или слуха, требующие ношения очков и слу-

хового аппарата, соответственно, злоупотребления алкоголем). Последнее определялось как ежедневное употребление более трех стандартных доз алкоголя (эквивалент 10 г чистого этанола).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21. В связи с использованием в работе коротких шкал и ненормальным распределением данных по большинству параметров, мы использовали в анализе, преимущественно, методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Бинарные данные сравнивали с помощью параметра  $\chi^2$ , категориальные данные — с помощью теста Манна–Уитни. Статистически значимой считали разницу при  $p < 0,05$ . Для выявления независимых предикторов делирия в острейшем периоде инсульта был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Зависимой переменной было наличие/отсутствие делирия. Независимые переменные выбирали из числа переменных, значения которых статистически значимо отличались у пациентов с делирием и без него по данным унивариантного сравнительного анализа. Если между двумя параметрами имелась выраженная корреляционная связь (коллинеарность), в модель включали только один параметр, на усмотрение исследователя.

Валидность опросника 4-AT оценивали с помощью таких параметров, как специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность; проводили ROC-анализ с вычислением AUC (area under the curve) — площади под кривой. Данные параметры рассчитывали как для результатов всего теста, так и для отдельных его компонентов. Психометрические свойства теста оценивали по его внутренней согласованности, о которой судили по показателю  $\alpha$ -коэффициента Кронбаха [5].

Работа была одобрена локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

## Результаты и обсуждение

Из 132 пациентов, поступивших за время набора, 73 отвечали нашим критериям и были включены в исследование. У большинства пациентов был выявлен ишемический инсульт (94%). Демографические и клинико-анамнестические данные пациентов, характеристики их инсультов, а

## Характеристика пациентов и их инсультов

Параметр	Общий показатель	Пациенты с делирием	Пациенты без делирия	<i>p</i>
<i>Демографические данные и характеристики инсультов</i>				
Возраст, лет	74 (69,5–78)	75 (71,5–82,5)	73 (67–76)	0,048
Пол (м/ж)	21/52	12/21	9/31	0,2
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	10 (6–13,75)	13 (8,5–13)	8,5 (4–10)	0,0001
Степень инвалидизации по mRs, баллы	4 (3–5)	4,5 (4–5)	3 (2,25–4)	0,0001
Правый/левый каротидный/вертебробазилярный бассейны инсульта, %	58/25/17	22/18/5	36/7/12	0,027
<i>Данные КТ головного мозга</i>				
Наличие старых очагов по КТ (есть/нет)	63,4/36,6	51,5/48,5	74/26	0,05
Лейкоареоз в передних отделах полушарий, баллы	1 (0–1)	1 (1–2)	0 (0–1)	0,002
Лейкоареоз в задних отделах полушарий, баллы	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0,25–1)	0,073
Корковая атрофия, баллы	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,007
Центральная атрофия, баллы	1 (1–2)	1 (1–1)	1 (1–2)	0,07
<i>Лабораторные данные</i>				
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$	4,3 (4–4,8)	4,1 (3,9–4,5)	4,4 (4–4,8)	0,4
Гемоглобин, г/л	131,5 (120–144)	128,5 (106–142)	133 (120–144)	0,3
Средний объем эритроцита, фл	86,9 (83,3–89,3)	87,2 (82,6–88,4)	86,4 (83,1–90,4)	0,6
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	7,7 (6,1–9,3)	8,1 (6–10,1)	7,6 (6,1–8,6)	0,2
СОЭ, мм/ч	8,5 (5–15,75)	13 (8–20,5)	8 (5–13)	0,003
АЛТ, ед/л	30 (18,3–40)	34,5 (27,7–42)	25,5 (17–39)	0,007
АСТ, ед/л	32 (23–40)	36 (26,8–40,8)	30 (23–40)	0,065
Билирубин, ммоль/л	10,7 (7,4–17,2)	10,7 (7,4–17,3)	9,8 (6,8–16,7)	0,6
Креатинин, мкмоль/л	119 (106–133)	119,5 (101,8–132,3)	118,5 (109–132,3)	0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,4–7,6)	6,5 (5,1–8)	6 (5,4–6,9)	0,2
<i>Рефлексы орального автоматизма и осложнения инсульта</i>				
Хоботковый рефлекс, %	23,6	40	10	0,002
Назолабиальный рефлекс, %	4,1	9,1	0	0,051
Ладонно-подбородочный рефлекс, %	15	30	2,5	0,001
Хватательный рефлекс, %	1,4	0	2,5	0,3
Лихорадка, %	26	33	20	0,3
Мочевой катетер, %	25	39,4	12,5	0,01
Пневмония, %	9,6	9,6	0	0,003
Уроинфекция, %	56	60	53	0,6
Общее число осложнений на человека	1 (0–2)	1 (1–2)	1 (0–1)	0,006
<i>Анамнестические данные</i>				
Гипертоническая болезнь, %	98,6	97	100	0,3
ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, %	42,5	45	39	0,6
ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе, %	15	24	7,5	0,047
Нарушение зрения, %	15	9	20	0,2
Нарушение слуха, %	22	20	24	0,7
Сахарный диабет, %	32	39	25	0,2
Злоупотребление алкоголем, %	20,5	39,4	5	0,0001

также лабораторные и КТ-данные представлены в табл. 2.

Делирий по критериям DSM-IV отмечен у 33 (45 %) из 73 пациентов. Еще у 9 пациентов (12 %) выявлена только часть симптомов делирия, что соответствовало субделирию, который может быть проявлением легкой формы делирия или его продромальной фазы [1].

#### Факторы риска по развитию делирия

По данным табл. 2 видно, что пациенты с делирием были старше, чем пациенты без него, у них были более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS и ограничения функциональных возможностей по шкале mRS. Делирий чаще наблюдали при левополушарных инсультах. По данным КТ головного мозга, у пациентов с делирием чаще выявляли старые очаги инсультов, были более выражены лейкоареоз в передних отделах больших полушарий и корковая атрофия. Делирий чаще наблюдали у пациентов с инсультами в левом каротидном бассейне и реже — при инсультах в правом каротидном и вертебробазиллярном бассейнах. Лабораторные исследования показали, что при делирии повышается СОЭ и уровень АЛТ. Делирий наблюдали у всех пациентов с постинсультной пневмонией и у 40 % пациентов с мочевыми катетерами на момент осмотра. У пациентов с делирием чаще выявляли рефлексы орального автоматизма (хоботковый, назолабиальный, ладонно-подбородочный), в анамнезе у них чаще отмечали инфаркт миокарда и злоупотребление алкоголем.

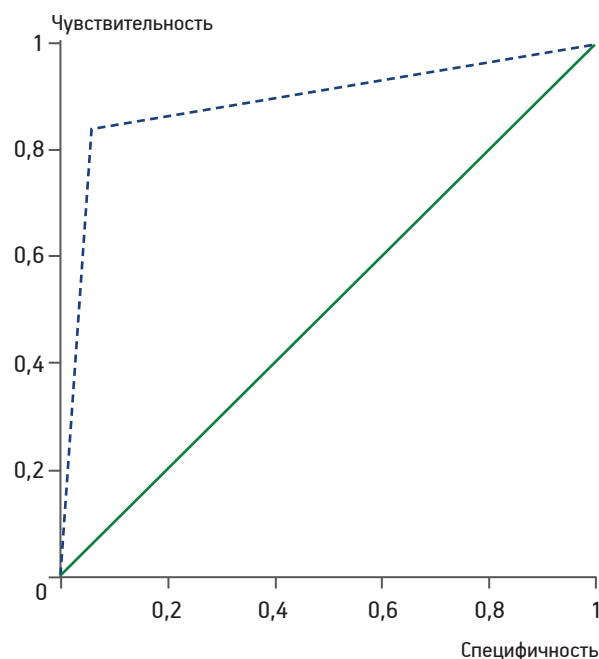
Для выявления независимых предикторов развития делирия после инсульта у пожилых был проведен логистический регрессионный анализ. В модель были включены следующие параметры: тяжесть инсульта по NIHSS, выраженность поражения белого вещества в передних отделах полушарий, СОЭ, общее число осложнений и наличие ладонно-подбородочного рефлекса. Тяжесть инсульта по NIHSS ( $\beta=1,023$ ;  $\rho=0,046$ ) и выраженность лейкоареоза в передних отделах полушарий ( $\beta=0,189$ ;  $\rho=0,021$ ) были независимыми предикторами развития делирия в остром периоде инсульта у пожилых (табл. 3). Данная статистическая модель объясняла 49 % вариабельности делирия у пожилых пациентов в остром периоде инсульта.

#### Результаты логистического регрессионного анализа

Переменная	$\beta$ -коэффициент	Стандартная ошибка	$p$
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,189	0,082	0,021
Передний лейкоареоз	-1,023	0,514	0,046
Осложнения	0,032	0,352	0,927
Возраст	0,051	0,054	0,348
Ладонно-подбородочный рефлекс	2,343	1,265	0,064
Бассейн	0,838	0,438	0,056
Константа	-6,726	3,975	0,001
$R^2=0,489$ (48,9 %)			

#### Психометрические свойства 4-АТ

Параллельно с критериями DSM-IV, для диагностики делирия использовали русскоязычную версию теста 4-АТ (перевод М.А.Кутлубаева). Специфичность (способность теста правильно выявить пациентов без делирия) 4-АТ составила 86 %, чувствительность (способность теста правильно выявить пациентов с делирием) — 93 %. Прогностическая ценность положительного результата (наличие делирия) по тесту 4-АТ составила 86 %, прогностическая ценность отрицатель-



ROC-кривая, отражающая диагностическую ценность 4-А теста, если за «золотой стандарт» принят диагноз делирия, установленный по критериям DSM-IV; область под кривой — 0,89

Диагностическая ценность отдельных компонентов 4-АТ

Фактор	Балл	Чувствительность, %	Специфичность, %	PVP, %	PVN, %	AUC
Ясность сознания	4	51,4	92,5	85	69,7	0,76
Ориентация	≥1	84,8	80	73,7	88,9	0,8
Внимание	≥1	93,8	75	75,5	93,75	0,85
Острое начало/ волнообразное течение	4	72	90	86	80	0,83

Примечание. PVP — прогностическая ценность положительного результата 4-АТ; PVN — прогностическая ценность отрицательного результата 4-АТ; AUC — область под кривой

ного результата (отсутствие делирия) — 85,6%. Показатель AUC использовали для оценки клинической значимости теста, он составил 0,89 (рисунк). По экспертной шкале для значений AUC интервал 0,8–0,9 соответствует очень хорошему качеству опросника. Диагностическая ценность отдельных компонентов теста представлена в табл. 4.

Внутренняя согласованность опросника по  $\alpha$ -коэффициенту Кронбаха составила 0,8. Психометрические свойства опросника считаются хорошими при  $\alpha$ -коэффициенте Кронбаха 0,7–1 (максимальное значение — 1) [5].

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту делирия после инсульта у пожилых пациентов — 45%, что примерно в 2 раза выше по сравнению с нашими данными, полученными при исследовании пациентов с острым инсультом без возрастных ограничений [3].

Согласно полученным данным, из пожилых пациентов в остром периоде церебрального инсульта в группу риска по развитию делирия можно отнести тех, у кого отмечается выраженный неврологический дефицит по NIHSS, имеются старые очаги инсультов и хронические изменения головного мозга по КТ, повышена СОЭ, развилась пневмония, установлен мочевого катетер, выявлены положительные рефлексы орального автоматизма, были инфаркт миокарда и злоупотребление алкоголем в анамнезе. По данным логистического регрессионного анализа, тяжесть инсульта и выраженность переднего лейкоареоза были независимыми предикторами развития делирия в остром периоде инсульта у пожилых. Данная статистическая модель объясняла половину случаев развития делирия у пожилых в остром периоде церебрального инсульта.

Все выявленные факторы, предрасполагающие к развитию делирия в остром периоде инсульта, можно условно разделить на три группы. Первая

группа — факторы, связанные с самим инсультом: тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, выраженность функциональных ограничений по mRS, бассейн нарушения мозгового кровообращения. К этой же группе можно отнести наличие мочевого катетера, который, как правило, устанавливают при тяжелых инсультах. Названные факторы предрасполагают к развитию делирия, вероятно, за счет выраженной патологической стресс-реакции в ответ на поражение головного мозга и развитие неврологического дефицита. Она, в свою очередь, приводит к развитию нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и развитию асептического воспаления. Вторая группа — факторы, связанные с хроническим поражением головного мозга: пожилой возраст, выраженность лейкоареоза в передних отделах полушарий, выраженность корковой атрофии, наличие старых очагов инсультов, положительные рефлексы орального автоматизма и злоупотребление алкоголем в анамнезе. Хроническое поражение головного мозга приводит к разобщению межнейронных связей и, вероятно, снижает компенсаторные резервы ЦНС в условиях острого стресса. Сюда же можно отнести инфаркт миокарда в анамнезе, который рассматривали как маркер выраженного атеросклероза, в том числе и церебральных сосудов. Третья группа — инфекционно-воспалительные осложнения инсульта — пневмония, ускорение СОЭ. Они повышают риск развития делирия после инсульта за счет повышенной выработки провоспалительных цитокинов, которые токсически действуют на головной мозг [2].

Наряду со знанием групп риска по развитию делирия, врачу важно иметь в своем арсенале краткий психометрический инструмент для диагностики делирия, который можно использовать, не прерывая обычного осмотра. К таковым относится тест 4-АТ. Наше исследование показало, что его русскоязычная версия имеет хорошие психометриче-

ские свойства и высокую клиническую значимость. Использование данного теста занимает несколько минут и не требует специальной подготовки.

Лечение делирия в настоящее время плохо разработано и включает меры по уходу и использование нейролептиков [1, 11]. Изучение эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мелатонина в лечении делирия находится на стадии испытаний [1, 4]. Профилактика делирия, или так называемая преабилитация, изначально была разработана для пациентов перед операцией по эндопротезированию суставов [7]. Она включает контроль оксигенации, водного баланса, боли, а также предотвращение полипрагмазии. Использование методов профилактики делирия будет оправдано среди пациентов группы риска.

Таким образом, у пожилых пациентов с острым инсультом риск развития делирия наиболее высок среди пациентов с тяжелыми инсультами, выраженными хроническими изменениями в головном мозге и с инфекционно-воспалительными осложнениями. Именно в этой группе пациентов в первую очередь необходимо проводить скрининг на делирий, например с помощью 4-АТ. Это позволит выявлять делирий на ранних этапах и своевременно принимать меры, необходимые для его купирования у пожилых пациентов с острым церебральным инсультом.

## Литература

1. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Делирий в остром периоде церебрального инсульта // Журн. неврол. психиатр. 2012. Т. 112. № 8. С. 100–105.

2. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Нейроиммунные механизмы в развитии постинсультной депрессии // Журн. неврол. психиатр. 2013. Т. 2. С. 76–79.

3. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Бикбулатов Л.Ф. Делирий в остром периоде церебрального инсульта: частота развития и предрасполагающие факторы // Журн. неврол. психиатр. 2013. Т. 3. С. 37–41.

4. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В. и др. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. 2010. Т. 110. № 11. Вып. 2. С. 36–41.

5. Орлов А.И. Прикладная статистика: Учеб. М.: Экзамен, 2006.

6. Brain Research Imaging Centre. Image Analysis Tools. <http://www.bric.ed.ac.uk/research/imageanalysis.html>. Accessed 4 June 2012.

7. Björkelund K.B., Hommel A., Thormgren K.G. et al. Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multi-factorial intervention study // Acta Anaesthesiol. Scand. 2010. Vol. 54. P. 678–688.

8. Carin-Levy G., Mead G.E., Nicol K. et al. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review // J. Neurol. 2012. Vol. 259. P. 1590–1599.

9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington DC: APA, 1994.

10. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report // Bull. Wld Hlth Organ. 1976. Vol. 54. P. 541–553.

11. Henon H., Leys D. Delirium in stroke patients // In: Neuropsychiatric Symptoms of Cerebrovascular Diseases. Ferro J.M., ed. London: Springer-Verlag, 2013. P. 3–29.

12. Nicolson S.E., Chabon B., Larsen K.A. et al. Primitive reflexes associated with delirium: a prospective trial // Psychosomatics. 2011. Vol. 52. P. 507–512.

13. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis // Scott. Med. J. 1957. Vol. 2. P. 200–215.

14. Spilker J., Kongable G., Barch C. et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group // J. Neurosci. Nurs. 1997. Vol. 29. P. 384–392.

15. The 4AT test group. 4AT test materials and scoring: [Электронный ресурс] // URL: <http://www.the4at.com/the-4at/> (Дата обращения: 18.08.2013).

16. Van Swieten J.C., Hijdra A., Koudstaal P.J., Van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1990. Vol. 53. P. 1080–1083.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 493–499

M. A. Kutlubayev<sup>1, 2</sup>, L. F. Bikbulatova<sup>2</sup>, L. R. Akhmadeeva<sup>2</sup>

### EARLY DIAGNOSING OF DELIRIUM IN THE ELDERLY WITH ACUTE STROKE

<sup>1</sup> G. G. Kuvatov's Republican Clinical Hospital, 132, ul. Dostoevskogo, Ufa 450005, Russia; e-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com; <sup>2</sup> Bashkir State Medical University, 3, ul. Lenina, Ufa 450000, Russia

Delirium is a common complication of stroke worsening its prognosis. The aim of the work is to identify the group of risk for the development of delirium among elderly patients with acute stroke and assessment of diagnostic value of 4-A test in identifying delirium in this category of patients. We included 73 patients in the study, 33 (45%) of which had symptoms of delirium according to DSM-IV. Patients with delirium had more severe neurological deficit, more prominent chronic changes on brain CT, more often had positive axial reflexes, had higher erythrocyte sedimentation rate. All patients with pneumonia were delirious. Russian version of 4-A test showed good psychometric properties. Thus the risk of the development of delirium in older adults with acute stroke is higher among patients with severe strokes, more prominent chronic changes in the brain according to CT and clinical examination and in those with inflammatory complications. Purposeful screening of the patients with aforementioned risk factors with instruments such as 4-AT will allow more efficient and fast diagnosing of delirium on early stages in the elderly with acute stroke.

**Key words:** stroke, delirium, elderly, 4-A test, diagnosing

*Л. И. Светый, В. А. Лопухова, И. В. Тарасенко*

## ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ, ЛОЗАРТАНОМ КАЛИЯ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: larivsvet@mail.ru

Для оценки фармакотерапии пожилых больных с ХСН путем изучения влияния периндоприла, лозартана калия и их комбинации на степень выраженности клинических симптомов заболевания, гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке и морфофункциональные параметры сердца обследованы 78 больных с ХСН II–IV ФК (по классификации NYHA), осложнившейся течением ИБС при ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ . Мужчин — 42 (53,8%), женщин — 36 (46,2%), средний возраст  $64,8 \pm 3,7$  года. Выявлено, что на фоне длительной монотерапии как периндоприлом, так и лозартаном калия у больных с ХСН, осложнившейся течением ИБС, достоверно снижается ФК ХСН и достоверно увеличивается ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ). В то же время, при комбинированном лечении периндоприлом и лозартаном калия не было выявлено преимуществ перед монотерапией. У данных больных только после длительного курсового лечения периндоприлом и комбинацией периндоприла и лозартана калия отмечали уменьшение частоты приступов стенокардии на 28,5 и 27%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** периндоприл, лозартан калия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных осложнений органических заболеваний сердца. В настоящее время распространенность клинически выраженной ХСН в популяции составляет не менее 2%. После 65 лет ХСН встречается у 6–10% пациентов и является самой частой причиной госпитализации пожилых больных [3–5]. При этом сохраняется тенденция к росту госпитализаций, обусловленных ХСН, которая составляет в среднем 1,3–2,1 на 1000 населения [2]. Риск внезапной смерти больных с ХСН в 5 раз выше. Точной статистики о числе больных с ХСН в России нет, тем не менее, можно предположить, что только пациентов со сниженной насосной функцией ЛЖ и явными симптомами ХСН не менее 3–3,5 млн человек. Примерно столько же

больных имеют симптомы ХСН при нормальной систолической функции сердца, при этом их вдвое больше, чем имеющих бессимптомную дисфункцию ЛЖ. Поэтому речь может идти о 12–14 млн больных с ХСН. При этом наблюдают рост числа больных с ХСН во всех странах мира, независимо от политической и экономической ситуации. В связи с этим, своевременная диагностика ХСН и знание современных методов лечения очень актуальны [1, 5]. В современной литературе широко освещены вопросы влияния лекарственных средств на различные параметры сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН [2, 5, 6]. Вместе с тем, в настоящее время остаются недостаточно изучены возможности комбинированной терапии пожилых больных с ХСН периндоприлом — ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и лозартаном калия — антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Цель исследования — оценка фармакотерапии пожилых больных с ХСН, осложнившейся течением ИБС, путем изучения влияния периндоприла, лозартана калия и их комбинации на степень выраженности клинических симптомов заболевания, гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке и морфофункциональные параметры сердца.

### Материалы и методы

Обследованы 78 больных с ХСН II–IV ФК (по классификации NYHA), осложнившейся течением ИБС при ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ . Мужчин — 42 (53,8%), женщин — 36 (46,2%), средний возраст  $64,8 \pm 3,7$  года. При этом ХСН II ФК установлена у 39 пациентов, III ФК — у 21, IV ФК — у 18. Фармакотерапию больных проводили периндоприлом («Перинева», «КРКА-Рус ООО», Россия) — ингибитором АПФ, лозар-

таном калия («Лориста», «КРКА-Рус ООО», Россия) — антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II) и их комбинацией. Для клинического исследования больные с ХСН в результате стратификационной рандомизации методом последовательно пронумерованных непрозрачных конвертов распределены на три группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания: 1-я ( $n=26$ ) получала периндоприл в дозе 4–6 мг/сут с предварительным индивидуальным титрованием доз; 2-я ( $n=26$ ) получала лозартан калия в дозе 75–150 мг/сут с предварительным индивидуальным титрованием доз; 3-я ( $n=26$ ) получала комбинированную терапию данными лекарствами в вышеуказанных дозах, также с индивидуальным титрованием доз. Все больные принимали стандартную фармакотерапию ХСН, которая включала сердечные гликозиды, диуретические лекарственные средства и антиагреганты. Оценку клинических и инструментальных методов исследования — биохимический анализ крови, АД, ЧСС, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы — проводили до начала лечения и через 12 и 24 нед фармакотерапии. ЭКГ проводили в динамике на 6-канальном электрокардиографе «Fucuda» (Япония) с записью по общепринятой методике в 12 отведениях. В ряде случаев использовали дополнительные отведения. Эхо-КГ проводили до и после 24 нед лечения периндоприлом, лозартаном калия и их комбинацией на аппарате «LOGIQ 400 SM» датчиком 2,4 МГц в положении больного лежа на левом боку. Измерения осуществляли в М-, В-, постоянно-волновом и импульсном доплеровском режимах.

Измерения проводили в пяти последовательных сердечных циклах с вычислением среднего значения на основании измерения АД по методу Короткова и подсчета частоты пульса. Исследование выполняли в Городской клинической больнице № 4.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные характеристики данных, подчиняющихся закону нормального распределения, представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего значения. Оценку достоверности различий между парными независимыми выборками проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. При характере распределения результатов, отличном от нормального, анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики: критерия Вилкоксона (при оценке отличий между количественными данными внутри групп); критерия Манна–Уитни (при оценке отличий между группами); корреляционного анализа по Спирмену. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате исследования во всех группах больных с ХСН, осложнившей течение ИБС, через 12 и 24 нед лечения отмечали положительную динамику в виде уменьшения степени выраженности клинических симптомов ХСН (таблица).

Динамика клинических симптомов ХСН у больных трех групп при лечении периндоприлом, лозартаном калия и их комбинацией

Симптом	1-я группа, $n=26$			2-я группа, $n=26$			3-я группа, $n=26$		
	до лечения	через 12 нед	через 24 нед	до лечения	через 12 нед	через 24 нед	до лечения	через 12 нед	через 24 нед
Сердцебиение, $n$ (%)	16 (61,5)	14 (53,8)	9 (43,7)	17 (65,4)	9 (34,6)	5 (19,2)	16 (61,5)	13 (50)	11 (42,3)
Слабость, $n$ (%)	17 (65,4)	15 (57,6)	11 (42,3)	17 (65,4)	9 (34,6)	5 (19,2)	17 (65,4)	13 (50)	11 (42,3)
Одышка при физической нагрузке, $n$ (%)	26 (100)	17 (65,4)	11 (42,3)	26 (100)	15 (57,7)	8 (30,8)	26 (100)	14 (53,8)	10 (38,5)
Одышка в покое, $n$ (%)	2 (7,7)	2 (7,7)	0 (0)	2 (7,7)	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (7,7)	1 (3,8)	0 (0)
Акроцианоз, $n$ (%)	5 (19,2)	3 (11,5)	0 (0)	6 (23,1)	2 (7,7)	1 (3,8)	8 (30,7)	6 (23,1)	1 (3,8)
Гепатомегалия, $n$ (%)	8 (30,7)	7 (26,9)	6 (23,1)	14 (53,8)	7 (26,9)	4 (15,4)	11 (42,3)	7 (26,9)	5 (19,2)
Периферические отеки, $n$ (%)	21 (80,8)	15 (57,7)	13 (50)	20 (76,9)	12 (46,2)	11 (42,3)	23 (88,5)	16 (61,5)	8 (30,8)
Аускультативные признаки венозного застоя в легких, $n$ (%)	3 (11,5)	0 (0)	0 (0)	6 (23,1)	1 (3,8)	0 (0)	4 (15,4)	2 (7,7)	0 (0)

Во всех группах больных ФК ХСН снизился на 22; 16,8 и 21,4 %, соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом не было определено достоверных различий в степени снижения ФК ХСН в группах исследованных пациентов. На фоне базисной терапии через 24 нед применения периндоприла, лозартана калия и их комбинации отмечено снижение ФК ИБС на 21,3; 14,9 и 22,4 %, соответственно. Приступы стенокардии в неделю сократились на 29,1; 13,5 и 27,8 %, соответственно ( $p < 0,05$ ). ЧСС на фоне лечения во всех группах достоверно не изменялась. К 24-й неделе наблюдения у больных 1-й группы выявлено достоверное снижение САД на 6,7 % ( $p < 0,05$ ), ДАД — на 6,1 % ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе отмечали недостоверное снижение САД на 3,1 % ( $p > 0,05$ ) и ДАД на 3,9 % ( $p > 0,05$ ), а также снижение среднего АД на 5,3 % ( $p > 0,05$ ); на 6,9 % снизилось ОПСС ( $p > 0,05$ ). У больных 3-й группы САД снизилось на 7,9 % ( $p < 0,05$ ), ДАД — на 6,8 % ( $p < 0,05$ ), среднее АД — на 7,3 % ( $p < 0,05$ ), ОПСС — на 5,8 % ( $p < 0,05$ ).

При исследовании морфофункциональных параметров сердца у больных с ХСН до и после 24 нед лечения периндоприлом, лозартаном калия и их комбинацией было выявлено, что уменьшение размеров левого предсердия было недостоверным во всех группах больных, при этом данный показатель составил 2,7; 4,9 и 4,2 %, соответственно ( $p > 0,05$ ). Уменьшение объемов ЛЖ и улучшение сократительной функции миокарда более выражено в 1-й и 3-й группах. Так, через 24 нед лечения в 1-й группе конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ сократились на 5,1 и 4,3 %, соответственно ( $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ возросла на 7,4 % ( $p < 0,05$ ). У больных 2-й группы отмечено уменьшение как КСР на 4,8 % ( $p < 0,05$ ), так и КДР на 3,7 % ( $p < 0,05$ ), а также отмечено увеличение ФВ ЛЖ на 7,03 % ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе КСР уменьшился на 4,9 % ( $p < 0,05$ ), КДР — на 5,6 % ( $p < 0,05$ ), при этом ФВ ЛЖ увеличилась на 7,9 % ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что наибольшая динамика данных показателей сердца отмечена у больных, получавших периндоприл в дозе 6 мг/сут и лозартан калия в дозе 150 мг/сут. Фармакотерапия периндоприлом, лозартаном калия и их комбинацией улучшали качество жизни больных с ХСН II–IV ФК. Определено повышение толерантности к физической нагрузке: общий объем выполненной работы увеличился на 41; 58 и 43 %, соответственно, в 1-й, 2-й и 3-й группах

больных с ХСН. По данным 6-минутного теста ходьбы, наибольший прирост физической активности выявлен в группе больных, получавших фармакотерапию периндоприлом в дозе 6 мг/сут и лозартаном калия в дозе 150 мг/сут. Переносимость курсовой фармакотерапии во всех группах была хорошей. Во 2-й группе больных, принимавших лозартан калия, побочных эффектов было значительно меньше, чем в 1-й и 3-й группах больных, принимавших периндоприл и комбинацию препаратов. Так, в 1-й группе пациентов, принимавших периндоприл, у 2 (7,7 %) человек отмечали сухой кашель, у 1 (3,8 %) — гипотензию; у 1 (3,8 %) пациента 2-й группы, получавшего лозартан калия, была выявлена гипотензия; в 3-й группе комбинированной терапии у 3 (11,5 %) пациентов был сухой кашель, у 1 (3,8 %) — гипотензия. Однако нежелательные лекарственные реакции не требовали отмены проводимого лечения.

### Выводы

Таким образом, на фоне длительной курсовой монотерапии как периндоприлом, так и лозартаном калия у пожилых больных с ХСН, осложнившей течение ИБС, отмечали снижение выраженности клинических симптомов заболевания, достоверное снижение ФК ХСН и достоверное увеличение ФВ ЛЖ. В то же время, при комбинированном лечении периндоприлом и лозартаном калия не было выявлено преимуществ перед монотерапией данными препаратами. Применение периндоприла, лозартана калия и их комбинации достоверно улучшают качество жизни больных с ХСН II–IV ФК. У данных больных только после длительного лечения периндоприлом и комбинацией периндоприла и лозартана калия отмечали достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии на 28,5 и 27 %, соответственно. Переносимость курсовой фармакотерапии во всех группах была хорошей. В группе больных, принимавших лозартан калия, побочных эффектов было значительно меньше, чем в группе больных, принимавших периндоприл и комбинацию препаратов. Однако нежелательные лекарственные реакции не требовали отмены проводимого лечения.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2009.

2. Лопухова В.А., Светый Л.И., Герасимов В.Б. Особенности фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью // *Клин. мед.* 2006. Т. 84. № 10. С. 63–64.

3. Лопухова В.А., Светый Л.И., Герасимов В.Б., Тарасенко И.В. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления лекарственных средств у больных хронической сердечной недостаточностью // *Клин. фармакол. и тер.* 2006. Т. 15. № 4. С. 82–84.

4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике

и лечению ХСН // *Сердеч. недостаточность.* 2013. Т. 14. № 7. С. 380–381.

5. Светый Л.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Анализ основных причин декомпенсации больных ХСН на догоспитальном этапе лечения // *Здоровье и образование в XXI в.* 2014. Т. 16. № 4. С. 229–230.

6. Banegee P., Clark A. L. Prevention of heart failure // *G. Card. Fail.* 2006. № 8. P. 333–346.

*Adv. geront.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 500–503

*L. I. Svetyy, V. A. Lopukhova, I. V. Tarasenko*

**EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY WITH PERINDOPRIL, LOZARTAN POTASSIUM AND ITS COMBINATION IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

Kursk State Medical University, 3, ul. K. Marxa, Kursk, 305041; e-mail: larivsvet@mail.ru

To assess the pharmacotherapy of elderly patients with chronic heart failure (CHF), by studying the effect of perindopril, losartan potassium and their combination on the severity of clinical symptoms, hemodynamics, exercise capacity and heart morphofunctional parameters, 78 patients with chronic heart failure II–IV FC (for classification NYHA), complicating the course of coronary heart disease (CHD) with left ventricular ejection fraction  $\leq 45\%$  were examined. Men were 42 (53,8%), women — 36 (46,2%), mean age  $64,8 \pm 3,7$  years. The study revealed that the background as long-term monotherapy with perindopril and losartan potassium in patients with CHF complicating CHD, CHF FC decreased significantly and significantly increased left ventricular ejection fraction ( $p < 0,05$ ). The combined treatment with perindopril and losartan potassium showed no advantage over monotherapy with these agents. These patients showed a decrease in the frequency of angina attacks by 28,5 and 27% respectively ( $p < 0,05$ ) only after a long course of treatment with perindopril and the combination of perindopril and losartan potassium.

**Key words:** *perindopril, losartan potassium, chronic heart failure, coronary heart disease*

*Н. Г. Колосова<sup>1,2</sup>, А. О. Витовтов<sup>1</sup>, Н. А. Стефанова<sup>1</sup>*

## МЕТФОРМИН СНИЖАЕТ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОПЕНИИ У СТАРЫХ КРЫС OXYS\*

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru;<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Рост распространенности саркопении диктует необходимость разработки эффективных стратегий ее профилактики. Как перспективные геропротекторы, комплексно влияющие на процессы старения, рассматриваются миметики ограничения энергетической ценности диеты, в том числе — антидиабетический бигуанид Метформин (МФ). Проведена оценка способности МФ влиять на проявления саркопении у преждевременно стареющих крыс OXYS при его приеме (100 или 300 мг/кг в день на 1 кг массы тела с кормом) в возрастной период 19–24 мес, когда признаки саркопении у них уже выражены. Исследовали влияние МФ на мышечную силу животных и структурно-функциональные показатели мышечной ткани методами световой микроскопии. Показано, что препарат замедлял возрастную атрофию мышечных пучков за счет замедления гибели отдельных волокон, тормозил склеротические изменения мышц и разрастание соединительной ткани перимизия и, в большей степени, эндомизия, существенно улучшал кровоснабжение и обмен веществ внутри волокон. В результате, на фоне приема МФ структура мышц у крыс OXYS по качественным характеристикам и количественным параметрам приблизилась к таковой у крыс *Wistar*, следствием чего явилось увеличение мышечной силы животных и отсутствие характерной для старческого возраста потери массы тела.

**Ключевые слова:** старение, саркопения, Метформин, преждевременно стареющие крысы OXYS

Саркопения — прогрессивное снижение массы мышечной ткани и ослабление ее активности с возрастом, связанное с атрофическими дегенеративными изменениями скелетной мускулатуры. Это типичное проявление старения приводит к потере прочности, сократительной способности и выносливости мышц и существенно влияет на качество жизни людей: снижает их физические возможности, способствует увеличению частоты падений и риска остеопоротических переломов. Американским центром контроля заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention, CDC)

саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет. Распространенность саркопении растет по мере увеличения в популяциях доли людей старшего возраста, что диктует необходимость разработки эффективных стратегий для ее профилактики.

Несмотря на то, что убедительно доказана способность физических нагрузок и, особенно, аэробных упражнений ослаблять и даже обращать вспять проявления саркопении, статистика показала, что только 2% пожилых субъектов практикует их на регулярной основе [9]. Доказано также, что ограничение энергетической ценности диеты замедляет старение и отодвигает манифестацию возрастзависимых заболеваний, однако число приверженцев этого способа их профилактики невелико. К тому же всегда существует опасность, что при длительном ограничении рациона человек может не получать в достаточном количестве необходимые для организма компоненты. Закономерно, что в последние годы большие надежды возлагаются на миметики ограничения энергетической ценности диеты — препараты, потенциально способные комплексно влиять на процессы старения, отодвигать и замедлять развитие возрастзависимых заболеваний без значительного снижения потребления пищи [11]. В ряду соединений, обладающих такими свойствами, особое место занимают антидиабетические бигуаниды (Фенформин, Буформин, Метформин), геропротекторные эффекты которых были впервые выявлены отечественными учеными [7, 10, 15]. Наряду с гипогликемическим действием, они способны улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, угнетать неоглюкогенез, нормализовать липидный обмен, снижать массу тела и устранять явления метаболической иммунодепрессии [4, 6]. Как один

\* Работа поддержана бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН VI.53.2.4 и грантом РФФИ (15-04-06066).

из самых перспективных миметиков ограничения диеты сегодня рассматривают Метформин [5, 11], способный позитивно влиять практически на все «горячие точки» старения: нестабильность генома, эпигенетические изменения, нарушение протеостаза, митохондриальную дисфункцию, клеточное старение, истощение стволовых клеток и др. [3]. Тем не менее, признается необходимость дополнительных исследований, в том числе на биологических моделях, для оценки его влияния на максимально широкий диапазон проявлений старения, к числу которых относится и саркопения, влияние Метформина на которую практически не изучалось.

Цель настоящей работы — исследование способности Метформина влиять на проявления саркопении у преждевременно стареющих крыс OXYS при его приеме с возраста 19 мес до 24 мес — в период, когда признаки заболевания у этих животных уже развиты [19]. Исследовали влияние препарата на мышечную силу животных и на структурно-функциональные показатели мышечной ткани методами световой микроскопии.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 30 крысах-самцах OXYS и 10 *Wistar* (контрольная группа) в Центре генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 and RFMEFI61914X0010). Животных содержали в стандартных условиях вивария при освещении 12 ч свет:12 ч темнота, они получали гранулированный корм («Чара», производитель ЗАО «Ассортимент-Агро») и воду без ограничения. В возрастной период 19–24 мес опытные группы крыс OXYS (по 10 животных в каждой) получали с кормом Метформин по 100 или 300 мг/кг массы тела ежедневно.

В возрасте 24 мес исследовали мышечную силу динамометрически. Затем животных выводили из эксперимента под CO<sub>2</sub> наркозом. Забирали часть медиальной головки четырехглавой мышцы (*m. quadriceps femoris*) с медиальной поверхности правой задней конечности. Материал фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, pH 7,4, обезжизняли по общепринятой схеме, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, просматривали в микроскопе «AxioStar plus» («Carl Zeiss», Германия) и фотографировали камерой «AxioCam ICs 3» («Carl Zeiss», Германия). Стереоморфометрию

проводили в пакете iTEM 5.1 («Olympus», Япония). В каждом случае на изображениях строго поперечных срезов мышцы при ув. 5 измеряли площадь профилей пучков мышечных волокон, подсчитывали число профилей волокон в пучке. С помощью квадратной тестовой решетки с шагом 100 мкм рассчитывали объемные отношения мышечных волокон и соединительнотканых структур (паренхимо-стромальные отношения) в мышце. На изображениях при ув. 10 определяли площади профилей мышечных волокон. С помощью квадратной тестовой решетки с шагом 25 мкм определяли объемное отношение волокон и эндомизия (паренхимо-стромальные отношения внутри пучка). При ув. 40 определяли наружные и внутренние периметры мелких артерий и вычисляли индекс стенка/просвет по формуле: периметр наружный—периметр просвета/периметр просвета.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 8.0). При анализе результатов использовали ANOVA-анализ с последующим сравнением межгрупповых различий по критерию Newman—Keuls test. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Данные представлены как  $M \pm S. E. M.$

### Результаты и обсуждение

В возрасте 19 мес у крыс OXYS ярко выражены все проявления преждевременного старения: нейродегенеративные изменения мозга с характерными для болезни Альцгеймера признаками [16–18], ретинопатия, аналогичная возрастной макулярной дегенерации у людей [12, 20] и др. [1]. В возрастной период 19–24 мес у крыс OXYS выявлены и активно прогрессировали дистрофические изменения мышц [19] и остеопороз [13, 14]. Закономерно зависимые парные сравнения выявили потерю массы тела у крыс OXYS контрольной группы (с  $407 \pm 9$  до  $384 \pm 10$ ,  $p < 0,033$ ), в то время как Метформин предупреждал потерю массы тела, и у крыс, получавших препарат, ее достоверных изменений не произошло (для доз 100 и 300 мг/кг —  $p = 0,31$  и  $p = 0,22$ , соответственно).

При оценке силы мышц животных рассчитывали среднюю силу хватки за три попытки, которую нормировали на массу тела. У крыс OXYS этот показатель был меньше, чем у крыс *Wistar*, на 30 % ( $F_{1,16} = 4,7$ ,  $p < 0,046$ ), а Метформин в обеих дозах увеличил его на  $1/3$  ( $F_{1,20} = 6,5$ ,  $p < 0,019$  для дозы 100 мг/кг;  $F_{1,19} = 6,7$ ,  $p < 0,018$  для дозы 300 мг/кг). В результате, сила мышц крыс OXYS,

получавших Метформин, не отличалась от таковой у крыс *Wistar* (рис. 1).

Как показало гистологическое исследование, характерные для старения структурные изменения мышц присутствовали у двухгодовалых крыс обеих линий, однако у крыс *OXYs* они были существенно более выражены, чем у крыс *Wistar* (таблица).

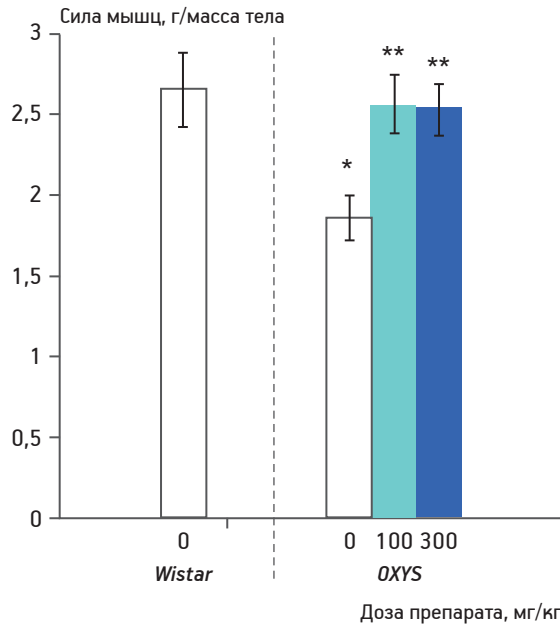


Рис. 1. Сила мышц у крыс *OXYs* (1) меньше, чем у крыс *Wistar*; Метформин независимо от дозы увеличил силу мышц у крыс *OXYs* до уровня, не отличающегося от уровня у крыс *Wistar*; различия достоверны: \* значимые межлинейные различия; \*\* достоверный эффект препарата

Мышечные пучки у крыс *OXYs* по площади были в 1,6 раза меньше, чем у крыс *Wistar*, за счет того, что мышечных волокон в них было в 1,8 раза меньше, при этом их диаметр также был меньше в 1,4 раза.

Степень фиброзных изменений мышц у крыс *OXYs* превышала таковую у одновозрастных крыс *Wistar* — паренхиматозно-стромальные отношения различались на четверть, при этом объемные отношения мышечных волокон и эндомизия внутри пучков различались еще значительно — вдвое. Снабжение мышечной ткани кислородом у крыс *OXYs* затруднено как из-за избыточного разрастания соединительной ткани, так и из-за недостаточного кровоснабжения: наблюдали значительное увеличение толщины гладкомышечного слоя их артерий и сужение просветов сосудов, о чем свидетельствует в 2,5 раза более высокий, чем у крыс *Wistar*, индекс стенки/просвет (см. таблицу, рис. 2, а, б). Кроме того, адвентициальная оболочка сосудов у крыс *OXYs* также была утолщена и представлена грубой соединительной тканью с обилием тучных клеток. Периваскулярный склероз выявлен также и вокруг крупных вен. В целом такие структурные изменения сосудистого русла развиваются в ответ на повышение давления и отражают состояние хронической артериальной гипертензии (см. рис. 2, б), характерное для крыс *OXYs* [2, 8].

Прием Метформина в возрастной период 19–24 мес позитивно повлиял на состояние муску-

**Морфометрические показатели поперечнополосатой мускулатуры задней конечности у контрольных крыс *Wistar* и *OXYs* в возрасте 24 мес и крыс *OXYs*, получавших Метформин в возрастной период 19–24 мес,  $M \pm SE$**

Показатель	Wistar, n=10	OXYs, n=10	OXYs, n=10	OXYs, n=10
	Доза Метформина			
	0	0	100 мг/кг	300 мг/кг
Площадь сечения мышечных пучков, $\mu\text{m}^2$	111123±8025* (90)	70982±3983 (89)	74335±5262 (75)	83265±5316 (89)
Число волокон в пучке	39,6±2,7* (90)	22,4±1,0 (89)	24,8±1,3 (75)	31,7±1,9* (89)
Относительный объем стромы в мышце, %	26,4±0,94* (60)	30,2±0,80 (62)	26,4±0,67* (50)	20,3±0,79* (60)
Паренхимо-стромальное отношение в мышце	3,07±0,15* (60)	2,46±0,10 (62)	2,93±0,11* (50)	4,45±0,24* (60)
Площадь сечения волокна, $\mu\text{m}^2$	4383±417* (90)	3141±134 (84)	2453±80* (75)	2704±80* (90)
Относительный объем стромы в волокне, %	7,6±0,34* (57)	15,8±0,92 (59)	11,6±0,67* (50)	7,8±0,39* (60)
Паренхимо-стромальное отношение в пучке	13,6±0,60* (57)	6,7±0,45 (59)	9,2±0,62* (50)	14,5±1,5* (60)
Отношение стенки/просвет сосудов	0,89±0,06* (47)	2,34±0,15 (55)	1,41±0,12* (38)	1,09±0,07* (47)

\* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой *OXYs* при  $p < 0,05$

Примечание. В скобках — число измерений

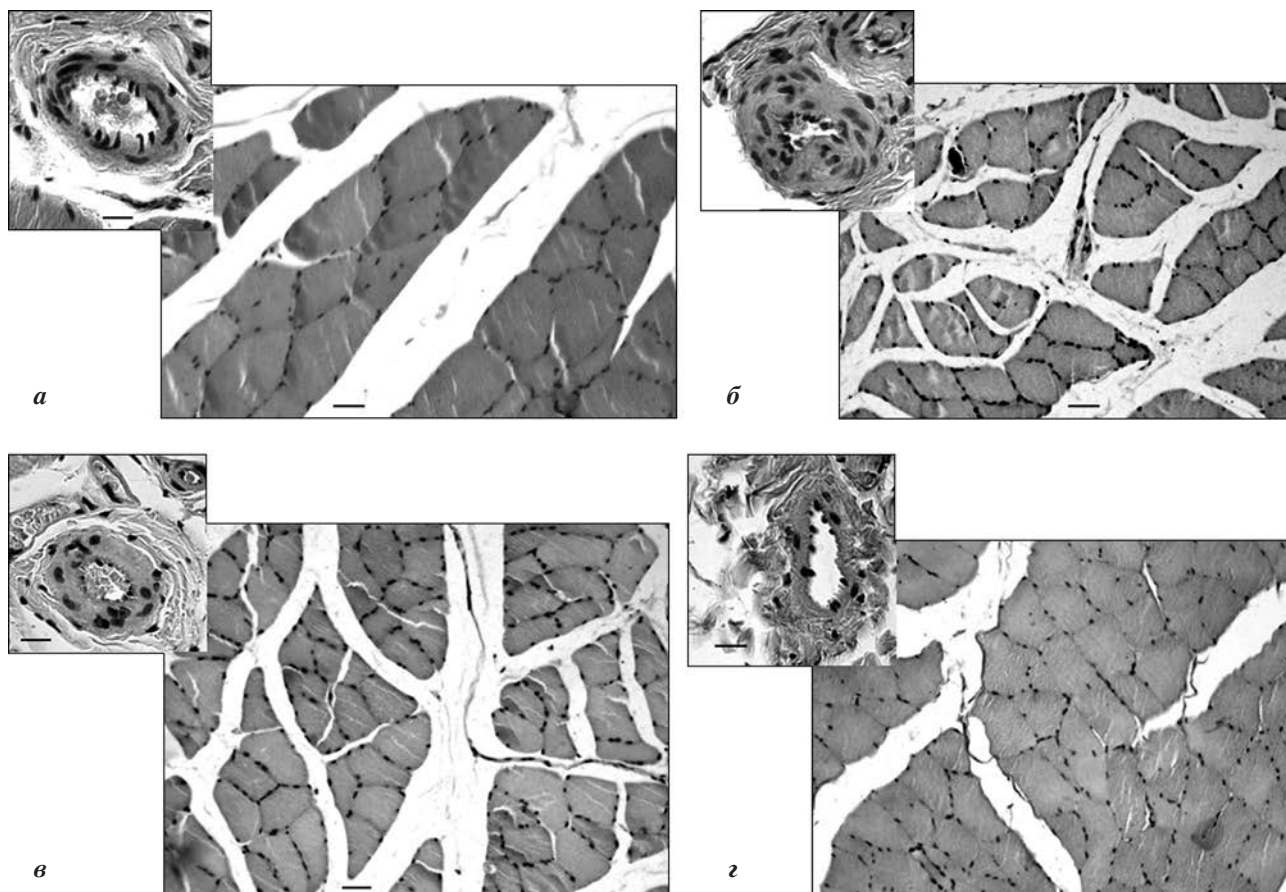


Рис. 2. Поперечный срез мышцы задней конечности крысы (ув. 10) и внутриорганной артериолы (ув. 40) у крыс *Wistar* (а) и у крыс *OXYS*: б — контрольной и получавших Метформин в дозах 100 мг/кг (в) и 300 мг/кг (z); окраска гематоксилином и эозином

латуры у крыс *OXYS* (см. таблицу, рис. 1; 2, б, в, z). Как визуальная оценка, так и морфометрические показатели свидетельствуют о дозозависимом влиянии препарата на структуру изученных мышц. У получавших Метформин крыс *OXYS* мышечные волокна были более многочисленными, имели больший диаметр и объединялись в крупные пучки. Все эти параметры у опытных животных были значимо выше, чем у контрольных крыс *OXYS*, но оставались ниже таковых у одновозрастных крыс *Wistar*. Толщина пучков под действием препарата увеличилась, в первую очередь, за счет большего числа мышечных волокон в них, то есть Метформин дозозависимо снижал гибель мышечных волокон с возрастом, тормозил развитие компенсаторной гипертрофии. Однако он не повлиял или повлиял отрицательно на толщину отдельных волокон, которые на фоне его приема стали даже тоньше, чем у контрольных крыс *OXYS*. Средний диаметр самых тонких мышечных волокон у крыс *OXYS*, получавших Метформин в дозе 100 мг/кг, ~ 78 мкм, в дозе 300 мг/к — на 10 мкм больше, но все-таки меньше, чем у контрольных крыс этой

линии (около 100 мкм). Такая организация волокон снижает радиус диффузии и улучшает условия обмена веществ внутри них.

Метформин в дозе 100 мг/кг снизил объем стромы в мышце, а в дозе 300 мг/кг увеличил объем эндомизия внутри мышечных пучков до уровня, соответствующего таковому у контрольных крыс *Wistar*. Удельное содержание стромы в мышце у крыс *OXYS*, получавших Метформин в дозе 300 мг/кг, было на  $\frac{1}{3}$  ниже, чем у контрольных крыс этой линии, и меньше, чем у крыс *Wistar*. Это привело к увеличению паренхимо-стромального отношения в мышцах, причем как между пучками (в 1,8 раза) так и, особенно, внутри пучков (в 2 раза).

Метформин существенно улучшал кровоснабжение мышцы в зависимости от дозы. В анализ нами были взяты артериолы с наружным диаметром мышечного слоя (без адвентиции) до 50 мкм. Самые толстые стенки (около 16 мкм) и самые узкие просветы (диаметром 16 мкм) в этих сосудах были обнаружены у контрольных крыс *OXYS*. У крыс *OXYS*, получавших Метформин в дозе

300 мг/кг, в сосудах такого же калибра диаметр просвета (около 21,5 мкм) вдвое превышал толщину мышечной оболочки. Эти показатели сопоставимы с таковыми у крыс *Wistar*, у которых при таком же среднем диаметре просвета артериол их стенка была на 2,5 мкм тоньше (см. рис. 2, а–г).

### Заключение

Таким образом, качественные и количественные гистологические оценки состояния мышц задней конечности свидетельствуют о том, что у крыс *OXYs* к двум годам происходят более глубокие сенильные дистрофические изменения мускулатуры, чем у крыс *Wistar*. Тонкие мышечные волокна и их небольшое число в мышечных пучках, выраженное склерозирование мышцы, разрастание эндомизия вокруг волокон и изменение стенки сосудов по гипертоническому типу — типичные признаки саркопении, характерные для поперечнополосатой мускулатуры млекопитающих. С такими результатами согласуются полученные ранее данные [19] о нарушениях ультраструктуры миофибрилл, нарушениях митохондриального аппарата мышечной ткани, которые начинают развиваться уже в возрасте 3 мес, а у двухгодовалых животных ярко выражены.

Прием Метформина оказал выраженное положительное влияние на структурные компоненты поперечнополосатых мышц у крыс *OXYs*: существенно замедлял возрастную атрофию мышечных пучков за счет замедления гибели отдельных мышечных волокон, тормозил разрастание соединительной ткани перимизия и, в большей степени, эндомизия. Препарат существенно улучшил условия кровоснабжения сократительных структур по внутриорганным артериям и обмен веществ внутри волокон. Наиболее демонстративный результат настоящего эксперимента — торможение склеротических изменений мышц, а возможно, и их обратное развитие. Остается неясным, оказывает ли Метформин прямое воздействие на соединительнотканые структуры или оно опосредованно через улучшение кровоснабжения мышцы. Тем не менее, очевидно, что на фоне приема Метформина структура мышц у крыс *OXYs* по качественным характеристикам и количественным параметрам приблизилась к таковой у крыс *Wistar*, следствием чего явилось увеличение мышечной силы животных и отсутствие характерной для старческого возраста потери массы тела.

В целом полученные результаты мы рассматриваем как дополнительный аргумент в пользу перспективности использования Метформина для профилактики ассоциированных со старением заболеваний, в том числе саркопении.

### Литература

1. Колосова Н.Г., Стефанова Н.А., Корболина Е.Е. и др. Крысы *OXYs* — генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 336–340.
2. Штеклина Т.А., Колосова Н.Г., Тернер А.Я. Гипертензивный синдром и изменения водно-солевого обмена у преждевременно стареющих крыс *OXYs* // Рос. физиол. журн. 2005. Т. 91. № 10. С. 1213–1220.
3. Anisimov V.N. Metformin: do we finally have an anti-aging drug? // Cell Cycle. 2013. Vol. 12. № 22. P. 3483–3489.
4. Anisimov V.N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2013. Vol. 87. № 3. P. 201–223.
5. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // Exp. Gerontol. 2005. Vol. 40. № 8–9. P. 685–693.
6. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. № 17. P. 2769–2773.
7. Anisimov V.N., Ukraintseva S.V., Anikin I.V. et al. Effects of phentermine and phenformin on biomarkers of aging in rats // Gerontology. 2005. Vol. 51. № 1. P. 19–28.
8. Bobko A.A., Sergeeva S.V., Bagryanskaya E.G. et al. 19F NMR measurements of NO production in hypertensive ISIAH and *OXYs* rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 330. № 2. P. 367–370.
9. Burks T.N., Cohn R.D. One size may not fit all: anti-aging therapies and sarcopenia // Aging (Albany NY). 2011. Vol. 3. № 12. P. 1142–1153.
10. Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumour incidence in C3H/Sn mice // Gerontology. 1980. Vol. 26. № 5. P. 241–246.
11. Ingram D.K., Roth G.S. Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? // Ageing Res. Rev. 2015. Vol. 20. P. 46–62.
12. Markovets A.M., Saprunova V.B., Zhdankina A.A. et al. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated *OXYs* rats // Aging (Albany NY). 2011. Vol. 3. № 1. P. 44–54.
13. Muraleva N.A., Makeev A.A., Kolosova N.G. Osteoporosis as a manifestation of genetically determined syndrome of accelerated aging in *OXYs* rats // Rus. J. Genet. Applied Res. 2011. Vol. 1. № 3. P. 198–203.
14. Muraleva N.A., Ofitserov E.N., Tikhonov V.P. et al. Efficacy of glucosamine alendronate alone & in combination with dihydroquercetin for treatment of osteoporosis in animal model // Indian J. med. Res. 2012. Vol. 135. P. 221–227.
15. Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Egormin P.A. et al. Insulin in aging and cancer: antidiabetic drug Diabenol as geroprotector and anticarcinogen // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 37. № 5. P. 1117–1129.
16. Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A. et al. Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // Biogerontology. 2014.
17. Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O. et al. Senescence-accelerated *OXYs* rats: a model of age-related

cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease // *Cell Cycle*. 2014. Vol. 13. № 6. P. 898–909.

18. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Korbolina E.E. et al. Amyloid accumulation is a late event in sporadic Alzheimer's disease-like pathology in nontransgenic rats // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. № 3. P. 1396–1413.

19. Vays V.B., Eldarov P.M., Vangely I.M. et al. Antioxidant SkQ1 delays sarcopenia-associated damage of mitochondrial ultrastructure // *Aging (Albany NY)*. 2014. Vol. 6. № 2. P. 140–148.

20. Zhdankina A.A., Fursova A., Logvinov S.V. et al. Clinical and morphological characteristics of chorioretinal degeneration in early aging OXYS rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008. Vol. 146. № 4. P. 455–458.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 504–509

N. G. Kolosova<sup>1,2</sup>, A. O. Vitovtov<sup>1</sup>, N. A. Stefanova<sup>1</sup>

#### METFORMIN REDUCES THE SIGNS OF SARCOPENIA IN OLD OXYS RATS

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, 10, pr. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090;  
e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru; <sup>2</sup> Novosibirsk State University, 2, ul. Pirogova, Novosibirsk 630090

The increasing prevalence of sarcopenia (with the gradually aging population) necessitates the development of effective prophylactic strategies. As promising geroprotectors that comprehensively influence the processes of aging, mimetics of caloric restriction are being actively studied, for example, the antidiabetic agent biguanide Metformin (MF). We tested the influence of MF on the signs of sarcopenia in senescence-accelerated OXYS rats during oral administration (100 or 300 mg per kilogram of body weight per day, with feed) from age 19 to 24 months: the period when the signs of sarcopenia are present. We analyzed the effects of MF on muscular strength of the rats and on structural and functional parameters of skeletal muscle by means of light microscopy. MF slowed down the age-related atrophy of muscle fiber bundles because it slowed the necrosis of some fibers, sclerotic changes in skeletal muscle, and hypertrophy of connective tissue of the perimysium (with a greater effect on the endomysium). MF also substantially improved the blood supply and metabolism in the fibers. As a result of MF treatment, the structure of skeletal muscle of OXYS rats approached that of *Wistar* rats (healthy control) in terms of qualitative and quantitative parameters; this improvement increased the muscle strength of OXYS rats and abrogated the weight loss that is characteristic of old age.

**Key words:** aging, sarcopenia, Metformin, senescence-accelerated OXYS rats

А. С. Башкирёва<sup>1,2</sup>, Е. Ю. Качан<sup>2,3</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ

<sup>1</sup> 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; <sup>2</sup> Научно-инновационный центр «Профессиональное долголетие», 199106 Санкт-Петербург, ул. Гаванская, 11/16–78; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ms.e.kachan@gmail.com

Проведен сравнительный анализ применения индекса профессиональной работоспособности (ИПР) для оценки эффективности коротких пептидов (цитогенов) в качестве геропротекторов в системе лечебно-профилактического питания работающих во вредных условиях. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости сочетанного применения коротких пептидов для восстановления адаптационного потенциала и повышения приспособительных возможностей организма к воздействию вредных производственных факторов, для коррекции профессиональной работоспособности и сохранения здоровья работающих. Включение пептидных геропротекторов в систему лечебно-профилактического питания работающих во вредных производственных условиях позволит своевременно предупреждать преждевременное снижение профессиональной работоспособности и замедлять процессы ускоренного старения у лиц различных профессиональных групп.

**Ключевые слова:** профессиональная работоспособность, ускоренное старение, профессиональные риски, короткие пептиды, геропротекторный эффект, индекс профессиональной работоспособности, водители автотранспорта, профессиональное долголетие

Проблема охраны здоровья трудоспособного населения России носит государственный характер и содержит ряд нерешенных первоочередных задач, одна из которых — профилактика и коррекция ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях. Решение этой задачи требует разработки и использования принципиально новых подходов и современных инновационных технологий для количественной оценки процесса старения, повышения профессиональной работоспособности и качества жизни людей за счет снижения реальных темпов старения для увеличения продолжительности активной трудоспособной жизни.

Одной из стратегий профилактики преждевременного старения, включающей предупреждение отсева из профессиональной когорты лиц со сниженными функциональными резервами и адаптационным потенциалом, является своевременная оценка и коррекция профессиональной работоспособности в соответствии с требованиями профессии, что вполне отвечает рекомендациям ВОЗ, согласно которым «не возраст, а работоспособность должна быть критерием для найма и удерживания работников» [1].

Анализ среднепопуляционных данных по Евросоюзу, где широко распространен метод определения и оценки индекса профессиональной работоспособности (ИПР), показал, что, несмотря на достоверную разницу средних значений ИПР у мужчин и женщин, а также у лиц различных профессиональных групп, пол работника и категория выполняемых работ (умственный, физический или смешанный труд) не оказывают статистически достоверного влияния на динамику (повышение или снижение) ИПР в процессе трудовой деятельности, а также с увеличением возраста и профессионального стажа. Вместе с тем, доказано, что индивидуальный уровень ИПР работника и среднепопуляционные значения ИПР в той или иной профессиональной группе являются предикторами либо успешного и продуктивного старения в будущем, либо выхода на пенсию по инвалидности и высоких показателей смертности. Это зависит от того, к какому ФК относится уровень ИПР: I — низкому (7–27 баллов), II — среднему (28–36 баллов), III — выше среднего (37–43 балла), IV — высокому (44–49 баллов).

Цель исследования — сравнительный анализ применения ИПР для оценки эффективности коротких пептидов (цитогенов) в качестве геропротекторов

текторов в системе лечебно-профилактического питания работающих во вредных условиях.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 150 мужчин водителей ГУП ПЭО «Татэнерго» в возрасте 35–55 лет. ИПР изучали согласно рекомендациям Финского института медицины труда [4]. Водители были разделены на пять групп по 30 человек: 1-я принимала Пинеалон<sup>®</sup>, 2-я — Везуген<sup>®</sup>, 3-я — Пинеалон<sup>®</sup> + Везуген<sup>®</sup>, 4-я — плацебо-контроль, 5-я — контрольная группа, не получавшая геропротекторов. 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. Пинеалон<sup>®</sup> (свид. о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9170.8.06 от 29.08.2006 г.) — синтетический трипептид, стимулирует синтез белков в клетках ЦНС, способствует нормализации гомеостаза клеток головного мозга, улучшая интеллектуально-мнестические функции у лиц, чья профессиональная деятельность требует повышенной концентрации внимания, памяти, мышления. Везуген<sup>®</sup> (свид. о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9172.8.06 от 29.08.2006 г.) — синтетический трипептид, действует избирательно на клетки сосудистой стенки, способствуя ее укреплению и восстанавливая ее эластичность. Предварительный анализ экспериментальных и клинических исследований показал, что пептидные биорегуляторы способствуют восстановлению интенсивности синтеза тканеспецифических белков

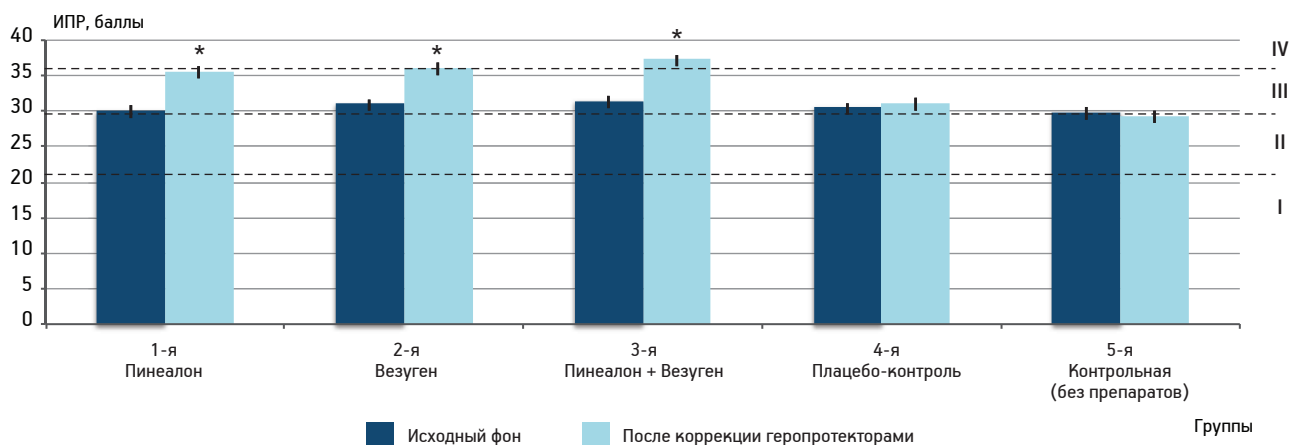
и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференциацию и пролиферацию клеток [3]. Пептиды можно рассматривать в качестве информативных регуляторов генетической стабильности. Это приводит к стабилизации основных физиологических функций и замедлению процесса старения организма [2].

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

Проведенные исследования показали, что средний уровень ИПР у водителей соответствовал лишь II ФК во всех группах исследования, а доля работников с низким ИПР была в несколько раз выше аналогичных показателей в странах ЕС. Результаты применения пептидных геропротекторов для коррекции ИПР у водителей автотранспорта выявили статистически достоверное улучшение показателя после курсового приема Пинеалона<sup>®</sup>, Везугена<sup>®</sup> и их сочетания, плацебо-эффект обнаружен не был (рисунок).

Анализируя данные, представленные на рисунке, можно отметить, что и в группах, принимавших короткие пептиды, и у участников двух контрольных групп исходный уровень ИПР составлял в среднем 28–32 балла, что соответствует лишь II ФК по показателю ИПР, достоверных различий между ними обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). В группе, получавшей Пинеалон<sup>®</sup>, ИПР достоверно повысился до 35 баллов по сравнению с исходными значениями ( $t(29) = -7,39; p = 0,00001$ ).



Результаты применения геропротекторов для коррекции индекса профессиональной работоспособности у водителей автотранспорта; \*  $p < 0,001$  по сравнению с исходным фоном; I–IV — функциональные классы ИПР

У водителей, получавших Везуген<sup>®</sup>, анализируемый показатель увеличился с 31 до 36 баллов ( $t(29) = -4,49$ ;  $\rho = 0,0005$ ). Среди участников исследования, принимавших комплекс коротких пептидов (Пинеалон<sup>®</sup> + Везуген<sup>®</sup>), было установлено наибольшее повышение ИПР до 38 баллов по сравнению с исходным фоном ( $t(29) = -5,09$ ;  $\rho = 0,00009$ ).

Результаты исследований продемонстрировали отсутствие эффекта в группе плацебо-контроля — средний показатель ИПР достоверно не отличался от исходного ( $\rho > 0,05$ ). В контрольной группе без препаратов отмечали статистически незначимую тенденцию к ухудшению показателя.

В ходе исследования в группах, получавших короткие пептиды, было зарегистрировано достоверное увеличение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, улучшение функций памяти, внимания, мышления, ускорение перцептивно-моторных реакций, улучшение показателей психоэмоционального состояния участников исследования, повышение устойчивости к рабочему стрессу.

Изолированное применение Пинеалона<sup>®</sup> и Везугена<sup>®</sup>, способствующее достоверному улучшению ИПР, не привело к переходу участников исследования в более высокий ФК. Таким образом, установлено, что только сочетанное применение Пинеалона<sup>®</sup> и Везугена<sup>®</sup> позволило небольшой части водителей перейти в более высокий ФК по показателю ИПР.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости сочетанного применения коротких пептидов для восстановления адаптационного потенциала и повышения приспособительных возможностей организма к воздействию вредных производственных факторов, для коррекции профессиональной работоспособности и сохранения здоровья работающих. Анализ полученных данных убедительно доказал необходимость дальнейших исследований для разработки дифференцированного подхода при формировании рекомендаций по повышению индекса профессиональной работоспособности: I ФК требует восстановления, II — улучшения, III — поддержания, IV — сохранения достигнутого уровня профессиональной работоспособности. Таким образом, включение пептидных геропротекторов в систему лечебно-профилактического питания работающих во вредных производственных условиях позволит своевременно предупреждать преждевременное снижение профессиональной работоспособности и замедлять процессы ускоренного старения у лиц различных профессиональных групп.

## Литература

1. *Aging and Work Capacity* // Reports of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series 835. Geneva, 1993. P. 74.
2. *Khavinson V. Kh.* Peptides and ageing // *Neuroendocr. Lett.* 2002 (Special Iss.).
3. *Khavinson V. Kh., Malinin V. V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
4. *Tuomi K., Ilmarinen J., Jahkola A. et al.* Work Ability Index. FIOH, Finland, Helsinki, 1998.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 510–512

*A. S. Bashkireva<sup>1, 2</sup>, E. Yu. Kachan<sup>2, 3</sup>*

### ASSESSMENT OF WORK ABILITY INDEX IN EVALUATION OF SMALL PEPTIDES GEROPROTECTIVE EFFECT

<sup>1</sup> 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; e-mail: angel\_darina@mail.ru; <sup>2</sup> Research and Innovation Center «Professional Longevity», 11/16–78, Gavanskaya ul., St. Petersburg 199106; <sup>3</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ms.e.kachan@gmail.com

We have conducted a comparative analysis of the work ability index (WAI) application in evaluation of the effectiveness of small peptides (cytogens) used as geroprotectors in the system of preventive medical nutrition of those working with occupational hazards. Our study revealed the necessity of an inclusion of small peptides into the system of preventive medical nutrition, health promotion in people working with occupational hazards and thus subjected to an accelerated aging. The combined application of peptide geroprotectors makes it possible to restore and enhance adaptive resources as well as to correct work ability and maintain health and well-being in different professional groups.

**Key words:** work ability, accelerated aging, professional risks, small peptides, geroprotective effect, work ability index, lorry-drivers, professional longevity

А. Б. Гудков<sup>1,2</sup>, А. В. Дёмин<sup>2</sup>, А. В. Грибанов<sup>2</sup>**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ  
У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ\***

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, Троицкий пр., 51; e-mail: gudkovab@nsmu.ru; <sup>2</sup> Институт медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова, 163045 Архангельск, пр. Бадигина, 3; e-mail: a.demin@narfu.ru

При помощи компьютерного постурографического (стабилометрического) комплекса проведено исследование особенностей постурального контроля у 108 женщин 65–74 лет, испытавших два и более падений в течение года (синдром падений). С помощью данного комплекса проводили следующие тесты: Sensory Organization Test, Motor Control Test, Rhythmic Weight Shift. Установлено, что у пожилых женщин с синдромом падений происходит снижение сенсорной информации (соматосенсорной — на 1,8%, зрительной — на 6% и вестибулярной — на 10,1%), нейрофизиологических механизмов постурального контроля (на 5,7 балла), нарушение адаптационных возможностей сенсорных и моторных компонентов ног быстро реагировать на изменения центра тяжести в пределах базы поддержки его опоры (на 7,3 мс), а также уменьшение управления балансом во фронтальной (на 7,2%) и сагиттальной (на 23,2%) плоскостях по сравнению с женщинами того же возраста без наличия падений.

**Ключевые слова:** *постуральный контроль, синдром падений, компьютерная постурография (стабилометрия), женщины пожилого возраста, качество жизни, темп старения*

Исследование особенностей постуральной неустойчивости и факторов риска падений у лиц пожилого и старческого возраста продолжает оставаться одной из актуальных проблем геронтологии и гериатрии и всего комплекса наук о стареющем человеке [1–3, 8, 13, 14]. В отечественной литературе, говоря о падениях у людей в пожилом и старческом возрасте, часто используют термин не «постуральная неустойчивость», а «синдром падений» [4, 5], однако данный термин целесообразно употреблять при наличии у них двух и более падений в течение года [6, 8]. Хотя в современных зарубежных публикациях термин «синдром падений» не используют, но наличие двух и более падений у пожилых людей признано как наиболее информатив-

ный и рецидивирующий показатель при описании этой проблемы [11, 12–14], которую в зарубежных публикациях обозначают термином «fallers».

Обычно проблема падений характерна для людей 65 лет и старше, и даже одно падение в этом возрасте может свидетельствовать о снижении функции постуральной стабильности и повышает риск дальнейших падений [11, 14]. Этиология падений является многофакторной, что требует сегодня глубокого понимания биомеханических и физиологических механизмов постурального контроля у лиц пожилого и старческого возраста, а также выявления факторов, связанных с повышенным риском падений [7–14]. В настоящее время имеются отечественные публикации об особенностях постурального контроля у мужчин пожилого и старческого возраста с постуральной неустойчивостью [2, 3]. Однако комплексных исследований особенностей постурального контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений в отечественной литературе не выявлено. Цель работы — комплексная оценка постурального контроля методом компьютерной динамической постурографии (стабилометрии) у женщин 65–74 лет, испытавших два и более падений в течение года (синдром падений).

**Материалы и методы**

Были обследованы 108 женщин 65–74 лет (средний возраст  $68,5 \pm 3,1$  года). В исследование не были включены женщины, злоупотребляющие алкоголем, находящиеся на учете в психоневрологических диспансерах, имеющие в анамнезе инсульты, черепно-мозговые травмы, когнитивные нарушения, а также лица, постоянно проживающие в домах престарелых. Кроме того, все женщины на

\* Научное исследование выполнено в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг., № 2025 Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова.

момент обследования были мобильными и могли свободно передвигаться без посторонней помощи, не пользовались специальными средствами для дополнительной опоры при ходьбе. В основную группу вошли женщины 65–74 лет, которые на момент обследования испытали два и более падений в течение года, что можно рассматривать как наличие у них синдрома падений. В контрольную группу вошли женщины такого же возраста, не испытывавшие ни одного падения в течение года. Группы были сформированы таким образом, что календарный возраст (КВ) респондентов в обеих группах был идентичным.

Для вычисления темпа старения (ТС) использовали формулы определения биологического и должного биологического возраста по В. П. Войтенко (3-й вариант) [3]. Кроме того, у женщин определяли субъективно-переживаемый возраст (СПВ), который определяли путем опроса респондентов, на сколько лет они себя чувствуют. Данный показатель зависит от напряженности, событийной наполненности и удовлетворенности жизнью, переживаний и воспринимаемой степени самореализации стареющего человека и его социально-экономического статуса [14].

Физический (ФККЖ) и психологический (ПККЖ) компоненты, связанные с качеством жизни (КЖ), у обследованных женщин определяли при помощи опросника SF-36, который предназначен для изучения всех компонентов КЖ, в том числе связанных со здоровьем и не являющихся специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения [13].

Для комплексной оценки функционального состояния постурального контроля у пожилых женщин использовали компьютерный динамический постурографический (стабилометрический) комплекс «Smart Equitest Balance Manager» (США). Проводили следующие тесты: Sensory Organization Test (SOT), Motor Control Test (MCT), Rhythmic Weight Shift (RWS).

SOT основан на выявлении особенностей человека эффективно обрабатывать отдельные сигналы сенсорных систем (зрительной, вестибулярной и соматосенсорной), участвующих в поддержании постурального контроля и управления им. В данном тесте используют следующие функциональные пробы (Conditions): Condition № 1 (COND1) — при спокойном стоянии с открытыми глазами; COND2 — при спокойном стоянии с закрытыми глазами; COND3 — стояние с открытыми глазами при дестабилизирующем пространственном движе-

нии; COND4 — стояние с открытыми глазами при дестабилизирующем движении опорной поверхности; COND5 — стояние с закрытыми глазами при дестабилизирующем движении опорной поверхности; COND6 — стояние с открытыми глазами при полном дестабилизирующем как пространственном движении, так и при движении опорной поверхности. В этом тесте оценивают особенность функции равновесия (*Equilibrium Score*) в разных функциональных пробах. *Equilibrium Score* (ES) исходит из того, что центр тяжести (ЦТ) нормального здорового человека при спокойном стоянии может отклоняться вперед и назад в диапазоне примерно  $12,5^\circ$ , сохраняя при этом устойчивое равновесие. Оценку для каждого испытания вычисляют путем сравнения углового отклонения ЦТ между пациентом в той или иной функциональной пробе и сравнивают с теоретическим максимумом. Результаты выражают в баллах от 0 до 100. Величина ES, равная 100, указывает на идеальную устойчивость равновесия человека. Composite SOT — это компромиссная оценка всего теста, включающая среднее значение трех функциональных проб COND1 и COND2 и сумму всех функциональных проб COND3–6, исходя из того же принципа, как и ES, поэтому в идеале у здорового человека она должна также стремиться к 100 баллам.

Сенсорный анализ SOT проводили по формулам: соматосенсорная система — как отношение среднего показателя трех функциональных проб COND2 и среднего показателя трех функциональных проб COND1; зрительная система — как отношение среднего показателя трех функциональных проб COND4 и среднего показателя трех функциональных проб COND1; вестибулярная система — как отношение среднего показателя трех функциональных проб COND5 и среднего показателя трех функциональных проб COND1. Все полученные данные были умножены на 100 %.

SOT также дает возможность проанализировать стратегии позы человека (*Strategy*) в определенной функциональной пробе. При нормальном спокойном стоянии на устойчивой поверхности медленные возмущения ЦТ у человека компенсируются, преимущественно, за счет изменения угла в голеностопных суставах, что соответствует «голеностопной стратегии». При быстром возмущении или при стоянии на неустойчивой поверхности человек использует для стабилизации ЦТ тазобедренные суставы, что соответствует «тазобедренной стратегии». Показатель *Strategy* в определенной функциональной пробе, равный или стре-

мящийся к 100 %, свидетельствует о преобладании голеностопной стратегии в постуральном контроле, а равный или стремящийся к 0 % говорит о преобладании тазобедренной стратегии.

МСТ оценивает способность постуральной системы человека быстро восстанавливаться после неожиданных внешних воздействий в виде толчков опорной платформы в направлениях вперед или назад с разной интенсивностью: слабые (со скоростью толчков  $2,8^\circ$  в секунду, равной смещению ЦТ на  $0,7^\circ$ ), средние ( $6^\circ$  в секунду, равной смещению ЦТ на  $1,8^\circ$ ) и сильные толчки ( $8^\circ$  в секунду, равной смещению ЦТ на  $3,2^\circ$ ). В данном тесте оценивают показатель *Latency*, который характеризует количество времени (мс) от момента начала толчков разной интенсивности до начала активной реакции обеих ног пациента для удержания баланса и сохранения ЦТ в пределах базы поддержки его опоры. Величина *Latency* включает среднее значение реакции обеих ног пациента при средних и сильных толчках во всех направлениях.

Тест RWS позволяет проводить количественную оценку двух характеристик движения, связанных со способностью пациента произвольно перемещать собственный ЦТ или ритмично раскачиваться влево/вправо или вперед/назад совместно с ориентиром (так называемой мишенью). Способность управлять движением в заданном направлении, замедлять и менять направление движения, реципрочно двигаться и адаптироваться к временным ограничениям является составной частью нормального постурального контроля. В данном тесте оценивали осевую скорость (*On-Axis Velocity*) и контроль направления (*Directional Control*). *On-Axis Velocity* — это средняя скорость движения ЦТ (градус в секунду) в заданном направлении. В первой пробе учитывали лишь скорость движения пациента в направлении влево/вправо, а другие любые скорости движений являются избыточными. Во второй пробе учитывали лишь скорость движения пациента в направлении вперед/назад, все остальные скорости перемещения являются избыточными. *Directional Control (DCL)* характеризуют числом движений в указанном направлении (к мишени) и числом излишних движений (от мишени). Выражается данный показатель в процентах. Если все движения пациента направлены к мишени (прямая линия), тогда число излишних движений будет равно нулю, соответственно, наилучший результат контроля направления будет равен 100 %.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы SPSS 14. В связи с тем, что при анализе количественных показателей во всех группах обнаружено нормальное распределение данных, то для сравнения двух независимых групп использовали критерий Стьюдента для непарных выборок. Параметры по группам были представлены в виде средней арифметической (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка показала (табл. 1), что у женщин 65–74 лет контрольной группы показатели ТС были меньше ( $p=0,04$ ), чем у женщин того же возраста основной группы. Выявлено увеличение ТС у пожилых с синдромом падений.

Анализ показателей СПВ выявил, что в обеих группах он был ниже КВ, при этом показатели СПВ у женщин контрольной группы были ниже ( $p=0,001$ ), чем у женщин основной группы. Установлено ухудшение возрастной самооценки у женщин пожилого возраста, имеющих синдром падений.

Сравнительная оценка компонентов КЖ у обследованных женщин с постуральной стабильностью и нестабильностью показала, что в контрольной группе показатели ФККЖ (на 17,4 балла) и ПККЖ (на 16,6 балла) были выше ( $p < 0,001$ ), чем у женщин того же возраста в основной группе. Таким образом, установлено снижение ФККЖ у женщин 65–74 лет с синдромом падений.

При сравнении показателей ES SOT у обследованных женщин установлено, что, за исключени-

Таблица 1

Сравнительная характеристика возрастных особенностей и показателей качества жизни у женщин обеих групп

Показатель	Основная группа ( <i>M</i> ± <i>SD</i> ), <i>n</i> =54	Контрольная группа ( <i>M</i> ± <i>SD</i> ), <i>n</i> =54	<i>p</i>
КВ, лет	68,5±3,1	68,6±3,1	0,9
СПВ, лет	63,4±6,1	59,4±5,6	0,001
ТС, лет	-6,5±5,4	-8,6±5,4	0,04
ФККЖ, баллы	50,6±19,9	68±15	<0,001
ПККЖ, баллы	57,4±18,2	74±14,7	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — статистическая достоверность различий между группами

Сравнительная оценка постурального контроля у женщин обеих групп

Показатель	Основная группа ( $M \pm SD$ ), $n=54$	Контрольная группа ( $M \pm SD$ ), $n=54$	$p$
KB, лет	68,5±3,1	68,6±3,1	0,9
<i>Sensory Organization Test (SOT)</i>			
ES COND1, баллы	94,5±2	94,6±1,7	0,8
Strategy COND1, %	98,3±1,2	98,2±1,1	0,5
ES COND2, баллы	89,6±4,2	91,3±2,9	0,01
Strategy COND2, %	97±2,2	97,2±1,7	0,5
ES COND3, баллы	86,7±4,1	88,5±4,2	0,03
Strategy COND3, %	96,2±2,2	96,3±2,8	0,7
ES COND4, баллы	79,2±7,5	85±6,7	<0,001
Strategy COND4, %	82,4±7,5	87,4±3,6	<0,001
ES COND5, баллы	54,2±10,8	63,8±8	<0,001
Strategy COND5, %	67,4±9,7	75,1±7,2	<0,001
ES COND6, баллы	55,2±10,5	64±9,9	<0,001
Strategy COND6, %	67,4±10,7	75,2±7,2	<0,001
Composite SOT, баллы	72,1±5,5	77,8±4,7	<0,001
<i>Rhythmic weight shift (RWS)</i>			
<i>On-Axis Velocity</i> (влево/вправо), град/с	6,5±2,7	7,8±2,4	0,01
<i>On-Axis Velocity</i> (вперед/назад), град/с	3,3±1,6	4,6±1,6	0,002
<i>DCL</i> (влево/вправо), %	80,7±13,1	87,9±3,7	<0,001
<i>DCL</i> (вперед/назад), %	51,1±22,4	74,3±9,3	<0,001

ем пробы COND1 (табл. 2), во всех остальных пробах ES COND2 на 1,7 балла ( $p=0,01$ ), ES COND3 на 1,8 баллов ( $p=0,03$ ), ES COND4 на 5,8 балла, ES COND5 на 9,6 балла, ES COND6 на 8,8 балла ( $p<0,001$ ) у женщин контрольной группы были выше по сравнению с женщинами основной группы.

Сравнительный анализ показателей Strategy SOT у пожилых женщин обеих групп показал, что в пробах COND4 (на 5%), COND5 (на 7,7%), COND6 (на 7,8%) у женщин контрольной группы были выше ( $p<0,001$ ), чем у женщин основной группы. Таким образом, анализ основных показателей SOT позволяет сделать вывод о снижении функции равновесия (в пробах COND2–6) и стратегии позы (в пробах COND4–6) у женщин 65–74 лет с синдромом падений.

При сравнительной оценке сенсорной информации в контроле над балансом между группами (рис. 1) установлено снижение соматосенсорной информации на 1,8% ( $p=0,003$ ), зрительной — на 6% ( $p=0,001$ ), вестибулярной — на 10,1% ( $p<0,001$ ) в постуральном управлении у женщин основной группы.

Исходя из сравнительного анализа показателей Composite SOT (см. табл. 2), установлено, что у женщин контрольной группы данный показатель был выше (на 5,7 балла) по сравнению с женщинами основной группы ( $p<0,001$ ), свидетельствующий об изменениях нейрофизиологических механизмов постурального контроля у пожилых женщин с синдромом падений.

Сравнение МСТ выявило (рис. 2), что показатели Latency у женщин основной группы были выше, чем у женщин контрольной группы ( $p=0,001$ ). Полученные результаты указывают на изменение адаптационных возможностей сенсорных и моторных компонентов ног у женщин 65–74 лет с синдромом падений.

Сравнительный анализ теста RWS выявил (см. табл. 2), что показатели DCL в направлениях влево/вправо (на 7,2%) и вперед/назад (на 23,2%) у женщин контрольной группы были выше ( $p<0,001$ ), чем в основной группе. Установлено ухудшение управления ЦТ во фронтальной и сагиттальной плоскостях у женщин пожилого возраста с синдромом падений. Анализ показателей On-Axis Velocity теста RWS выявил, что данные показатели как в направлении влево/вправо ( $p=0,01$ ), так и в

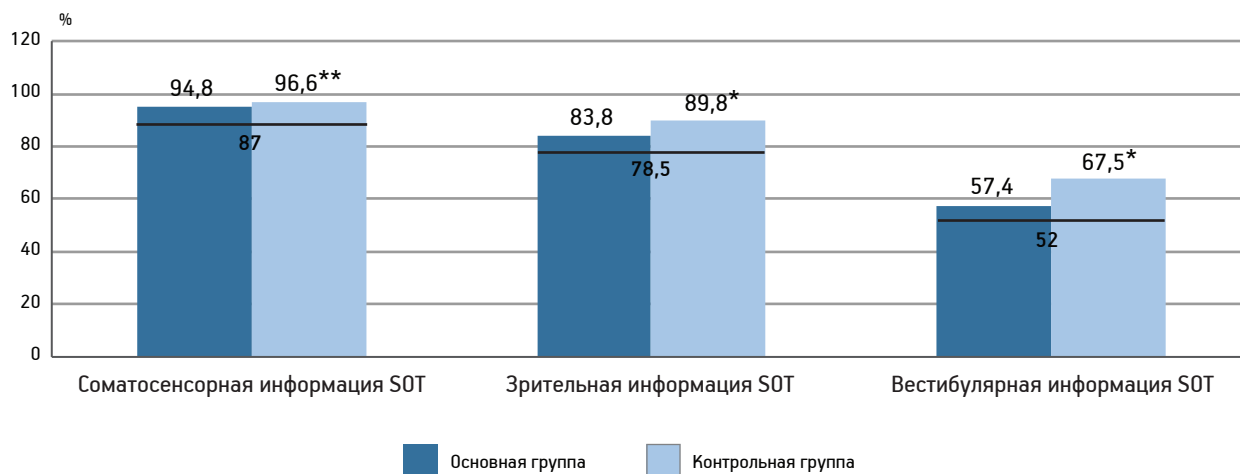


Рис. 1. Сенсорный анализ SOT у женщин обеих групп. Чертой обозначены имеющиеся нормативы, ниже которых отражаются патологические изменения в сенсорных системах; статистическая значимость различий: \*  $p \leq 0,001$ ; \*\*  $p = 0,003$

направлении вперед/назад ( $p = 0,002$ ) были выше у женщин контрольной группы по сравнению с женщинами основной группы. Установлено замедление скорости движений ЦТ во всех направлениях у пожилых женщин, имеющих синдром падений. На основании анализа теста RWS можно сделать вывод, что ухудшение сбалансированных и скоординированных движений ЦТ во фронтальной и сагиттальной плоскости у пожилых женщин является одним из важных факторов риска развития синдрома падений.

Результаты проведенной работы показывают, что изменения компонентов пострурального контроля у лиц в пожилом возрасте отражаются на показателях их КЖ. Так, установлено значительное снижение ФККЖ у женщин 65–74 лет, имеющих синдром падений. M. Stenhausen и соавт. установили, что развитие поструральной нестабильности приводит у пожилых лиц в долгосрочной перспективе к снижению у них ФККЖ [13]. Можно предположить, что снижение ФККЖ у пожилых лиц также будет повышать риск падений.

Известно, что психоэмоциональные изменения у людей в пожилом и старческом возрасте на фоне снижения функции поструральной стабильности могут приводить к развитию у них страха перед вероятными падениями [2]. Полученные результаты позволяют говорить о том, что развитие синдрома падений в сочетании со снижением показателей СПВ и ПККЖ у пожилых женщин будут негативно отражаться на их психоэмоциональном состоянии, значительно повышая риск развития у них страха перед вероятными падениями. Полученные данные исследования обосновывают необходимость создания медико-психосоциальных про-

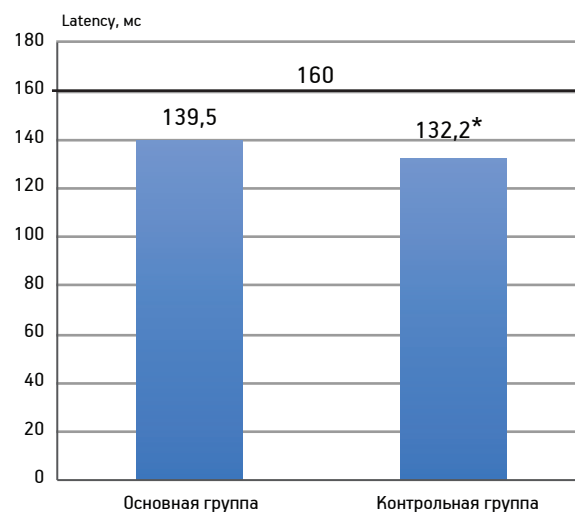


Рис. 2. Особенности показателя Latency MCT у женщин обеих групп. Чертой обозначен имеющийся норматив, выше которого можно судить о патологических изменениях моторных компонентов ног; \* статистическая значимость различий  $p = 0,001$

грамм, направленных на повышение всех компонентов КЖ у людей 65 лет и старше, особенно с поструральной нестабильностью.

Установлено, что увеличение ТС у пожилых женщин будет негативно отражаться на функции поструральной стабильности, повышая риск развития у них синдрома падений. Исходя из характеристики ТС человека [3, 14], можно сделать вывод, что развитие синдрома падений у лиц пожилого возраста следует рассматривать как показатель нарушений функциональных и адаптационных возможностей стареющего организма, приводящих к снижению КЖ.

Сравнительный анализ особенностей пострального контроля у женщин 65–74 лет с постральной стабильностью и нестабильностью показал, что у женщин с синдромом падений происходит снижение функции равновесия (в пробах COND2–6) и стратегии позы (в пробах COND4–6), а также изменение нейрофизиологических механизмов пострального управления. Del N. M. Lázaro и соавт. считают, что именно изменения нейрофизиологических механизмов баланса и походки являются важным фактором риска падений у пациентов 65 лет и старше [9]. Таким образом, снижение функции равновесия и стратегии позы, а также изменение нейрофизиологических и сенсорных компонентов пострального управления у женщин в пожилом возрасте приводит к развитию у них синдрома падений. Для профилактики постральной нестабильности у женщин пожилого возраста необходимо внедрение физических упражнений, направленных на повышение стратегии и устойчивости позы стареющего человека, а также следует рекомендовать использование медицинской трости для большей вертикальной устойчивости при ходьбе. Все средние показатели SOT у обследованных пожилых женщин находились выше имеющихся нормативов, что еще раз доказывает, что развитие синдрома падений не всегда следует рассматривать как следствие патологических изменений нейрофизиологических механизмов и сенсорных систем пострального контроля.

В настоящее время никто не ставит под сомнение исключительную роль зрительной информации в контроле над балансом у стареющего человека, снижение которой повышает риск падений [3, 11]. По результатам исследования R. A. González и др. установлено, что именно снижение зрительной информации в контроле над балансом у пожилых лиц является одним из часто встречающихся факторов, определяющих риск развития синдрома падений [8].

Снижение соматосенсорной и вестибулярной информации в постральном контроле также приводит к развитию синдрома падений, что можно рассматривать как критерий снижения адаптационно-приспособительных возможностей стареющего организма, влияющих на продолжительность и КЖ. В настоящее время известно, что любые изменения нейрофизиологических механизмов и сенсорной информации в постральном управлении повышают роль окружающей среды в качестве одного из факторов риска падений [11, 14]. Таким образом, развитие синдрома падений

у женщин в пожилом возрасте следует рассматривать как первостепенное влияние факторов окружающей среды на постральный контроль у стареющего человека. Результаты исследования свидетельствуют, что среда проживания и образ жизни оказывают существенное влияние на механизмы сохранения пострального контроля при старении [10]. Известно, что значительное снижение вестибулярной информации в контроле над балансом происходит после 70 лет [11]. Таким образом, развитие синдрома падений у лиц 70 лет и старше, по сути, является необратимым следствием нормального (физиологического) старения. Полученные данные диктуют требования о необходимости разработок комплекса мер, направленных на создание безопасной среды проживания для людей пожилого и старческого возраста. Необходимы дальнейшие исследования оценки факторов окружающей среды и их влияний на развитие синдрома падений у лиц 65 лет и старше.

Оценка показателя *Latency* МСТ у обследованных женщин позволяет сделать вывод, что ослабление нервно-мышечных реакций нижних конечностей приводит к снижению адаптационных возможностей сенсорных и моторных компонентов быстро реагировать на изменения ЦТ в пределах базы поддержки его опоры и способствует развитию синдрома падений. Изменение этих компонентов будет способствовать снижению скорости ходьбы и, тем самым, косвенно ухудшать мобильность. В связи с этим, необходимо проведение исследований, направленных на оценку особенностей ходьбы у пожилых людей, имеющих синдром падений. Поскольку рефлекторное постральное реагирование человека на толчки в МСТ является первым ответом на сохранение равновесия и противодействие падению, то использование этого теста в диагностике синдрома падений позволит выявлять пожилых лиц как с высоким риском падений, так и с синдромом страха падений.

Анализ показателей теста RWS выявил значительное снижение показателя *DCL* (вперед/назад) у пожилых женщин с синдромом падений. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что снижение показателей *DCL* и *On-Axis Velocity* (вперед/назад) теста RWS, определяющих функционирование баланса в сагиттальной плоскости у лиц 65 лет и старше, сопровождается развитием у них синдрома падений. S. Clark и D. J. Rose отмечают, что мышцы нижних конечностей, а также мышцы спины играют существенную роль в корректировке баланса в сагиттальной плоскости

[7]. Таким образом, снижение функционирования мышц и суставов ног, а также мышц спины у женщин пожилого возраста способствует развитию синдрома падений.

Некоторые исследователи отмечают, что нарушение баланса во фронтальной плоскости у лиц 65 лет и старше повышает риск падений и приводит к снижению у них мобильности [6]. Анализ показателей позволяет сделать вывод, что нарушение баланса во фронтальной плоскости приводит не только к развитию синдрома падений и снижению мобильности, но и способствует потере социальной независимости. M. Y. Liaw и соавт. отмечают, что увеличение показателей *DCL* и *On-Axis Velocity* теста *RWS* уменьшает частоту падений и оказывает положительное влияние на компоненты контроля над балансом у пациентов с остеопорозом [10]. Таким образом, снижение показателей *DCL* и *On-Axis Velocity* теста *RWS* можно рассматривать как один из важных критериев оценки риска падений и прогнозирования изменений пострурального управления у людей 65 лет и старше. Кроме того, данный тест целесообразно использовать в реабилитационных целях у лиц пожилого и старческого возраста, испытавших хотя бы одно падение в течение года, для снижения у них риска повторных падений.

Известно, что показатель СПВ можно рассматривать как критерий оценки «успешного старения» у лиц в пожилом и старческом возрасте [14]. Таким образом, снижение нейрофизиологических механизмов пострурального контроля, ухудшение функционирования сенсорных систем, а также изменение качества управления балансом во фронтальной и сагиттальной плоскости у женщин 65–74 лет будет оказывать негативное влияние на процессы «успешного старения».

Полученные результаты исследования указывают на некоторые биомеханические и нейросенсорные параметры развития синдрома падений, что позволит обеспечить контроль за состоянием функции поструральной стабильности в программах по профилактике падений у лиц 65 лет и старше. Внедрение компьютерной постурографии (стабилометрии) в практику гериатрии будет полезно для ежегодного мониторинга состояния поструральной системы управления у людей пожилого и старческого возраста, что позволит своевременно выявлять у них изменения пострурального контроля и снижать риск падений.

## Выводы

У женщин 65–74 лет с синдромом падений, по данным SOT компьютерной динамической постурографии (стабилометрии), происходит снижение функции равновесия (в пробах COND2–6) и стратегии позы (в пробах COND4–6), а также показателя *Composite SOT* по сравнению с женщинами того же возраста без наличия падений, что свидетельствует о снижении сенсорной информации в контроле над балансом, а также нейрофизиологических механизмов пострурального управления.

У женщин пожилого возраста с синдромом падений, по данным МСТ компьютерного динамического постурографического (стабилометрического) комплекса, наблюдают ослабление нервно-мышечных реакций нижних конечностей, приводящих к снижению адаптационных возможностей сенсорных и моторных компонентов ног быстро реагировать на изменения центра давления в пределах базы поддержки его опоры, что будет негативно отражаться на компонентах ходьбы.

Установлено, что ухудшение управления балансом во фронтальной и сагиттальной плоскостях у пожилых женщин приводит к снижению функции поструральной стабильности и повышает риск падений. Снижение показателей *Directional Control* и *On-Axis Velocity* теста *RWS*, особенно в направлении вперед/назад, можно рассматривать как критерий оценки риска падений и прогнозирования изменений пострурального управления у лиц в пожилом и старческом возрасте.

Для женщин 65–74 лет с синдромом падений характерны более высокие значения субъективно-переживаемого возраста по сравнению с женщинами того же возраста без наличия падений, доказывающие, что развитие синдрома падений будет негативно отражаться на процессах «успешного старения» и компонентах качества их жизни.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 52–60.
2. Гудков А.Б., Дёмин А.В. Особенности пострурального баланса у мужчин пожилого и старческого возраста с синдромом страха падения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 166–170.
3. Дёмин А.В., Гудков А.Б. Особенности поструральной нестабильности у мужчин пожилого и старческого возраста // Врач-аспирант. 2011. № 4 (47). С. 570–575.
4. Ильницкий А.Н., Бахмутова Ю.В., Литвинов А.Е., Алтухов А.А. Клиническая эпидемиология падений в пожилом и старческом возрасте при сахарном диабете // Науч. вед. Белгород. гос. ун-та. 2011. Вып. 16/1. С. 33–36.
5. Коррейя Л.Л., Прощаев К.И. Синдром падений у людей пожилого и старческого возраста при хронической

обструктивной болезни легких: взгляд на проблему // Геронтология. 2013. № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1–10 (дата обращения: 25.11.14).

6. *A simple model of stability limits applied to sidestepping in young, elderly and elderly fallers* / Ed. Patton J.L., Hilliard M.J., Martinez K. et al. // In: Conference proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2006. № 1. P. 3305–3308.

7. *Clark S., Rose D.J.* Evaluation of dynamic balance among community-dwelling older adult fallers: A generalizability study of the limits of stability test // Arch. physical med. rehab. 2001. Vol. 82. № 4. P. 468–474.

8. *González R.A., Lázaro del N.M., Ribera Casado J.M.* Evaluation of postural control systems in elderly patients with repeated falls // Revista española geriatr. geront. 2008. Vol. 43. № 2. P. 71–75.

9. *Lázaro del N.M., Latorre G.G., González R.A. et al.* Characteristics of falls of neurological cause in the elderly // Revista neurol. 2008. Vol. 46(9). P. 513–516.

10. *Liaw M.Y., Chen C.L., Chen J.F. et al.* Effects of Knight-Taylor brace on balance performance in osteoporotic patients with vertebral compression fracture // J. back musculoskeletal rehab. 2009. Vol. 22. № 2. P. 75–81.

11. *Lord S.R., Close C.T., Sherrington C., Menz H.B.* Falls in older people: Risk factors and strategies for prevention. New York: Cambridge University Press, 2007.

12. *Sieri T., Beretta G.* Fall risk assessment in very old males and females living in nursing homes // Disability rehab. 2004. Vol. 26. № 12. P. 18–23.

13. *Stenhagen M., Ekström H., Nordell E., Elmståhl S.* Accidental falls, health-related quality of life and life satisfaction: a prospective study of the general elderly population // Arch. geront. geriat. 2014. Vol. 58. № 1. P. 95–100.

14. *Tideiksaar R.* Falls in older people: prevention & management. Baltimore: Health Professions, 2010.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 513–520

*A.B. Gudkov<sup>1,2</sup>, A.V. Dyomin<sup>2</sup>, A.V. Gribanov<sup>2</sup>*

#### POSTURAL CONTROL CHARACTERISTICS IN ELDERLY WOMEN WITH FALLERS

<sup>1</sup> Northern State Medical University, 51, Troitsky pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: gudkovab@nsmu.ru;

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Institute of Biomedical Research of the Northern (Arctic) Federal University,

3, pr. Badigina, Arkhangelsk 163045; e-mail: a.demin@narfu.ru

Using computer posturographic (stabilometric) complex a study of postural control peculiarities was carried out in 108 women aged 65–74 years who had experienced two or more falls during the year (fallers). These tests were: Sensory Organization Test, Motor Control Test, Rhythmic Weight Shift. It was found that elderly women with fallers had a decrease of sensory information (somatosensory — by 1,8%, of the visual — by 6%, and of the vestibular — by 10,1%), the neurophysiological mechanisms of postural control (by 5,7 points), violation of adaptation possibilities of sensory and motor components of the legs to respond quickly to changes in the center of gravity within the support base of its footing (7,3 ms), as well as reducing balance control in the frontal (by 7,2%) and sagittal (by 23,2%) planes compared with the women of the same age without fallers.

**Key words:** *postural control, fallers, computer posturography (stabilometry), elderly women, life quality, rate of aging*

*О. В. Горчакова<sup>1</sup>, В. Н. Горчаков<sup>1, 2</sup>*

## ПОВЫШЕНИЕ ДРЕНАЖНОЙ И ИММУННОЙ ФУНКЦИЙ ЛИМФОУЗЛА КАК ФАКТОР ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2; e-mail: vgorchak@yandex.ru

Возрастные изменения брыжеечного лимфоузла отражают общий процесс старения. В лимфоузле они связаны с уменьшением размеров структурно-функциональных зон на фоне избытка марганца и дефицита железа, цинка и селена, что и определяет снижение функциональной активности лимфоидной ткани в пожилом и старческом возрасте. Реализована идея управления функциями лимфатической системы посредством фитотерапии, которая повышает дренажно-детоксикационную и иммунную функции лимфоузла за счет увеличения размеров функциональных компартментов, усиления лимфопролиферативных процессов и нивелирования дефицита основных микроэлементов. Выявленные лимфотропные эффекты фитотерапии взаимосвязаны с фактором эндоэкологического благополучия и повышением неспецифической резистентности организма на этапе позднего онтогенеза. Результат имеет практическое значение для оптимизации эндоэкологической реабилитации.

**Ключевые слова:** лимфоузел, микроэлементы, геронтология, фитотерапия

Наиболее приоритетной в медицине является проблема обеспечения эндоэкологической безопасности и повышения неспецифической резистентности организма, особенно в пожилом и старческом возрасте. Наука об экологии организма с клеточных позиций — эндоэкология — сформулирована сравнительно недавно [9]. Условия внешней среды (экология) взаимосвязаны с внутренней средой (эндоэкология) организма. Практически любое воздействие на человека в его экологической нише приводит к изменениям здоровья, связанного с нарушением гомеостаза внутренней среды организма. Прежде всего, это касается межклеточного интерстициального пространства органов и тканей, в котором располагаются клетки, жизнедеятельность которых напрямую зависит от состояния дренажно-детоксикационной и иммунной функций лимфатической системы. С возрастом происходит нарушение структуры и функции органов и сопряженной с ними лимфатической системы. Инволютивные

процессы в лимфатической системе затрудняют дренаж внеклеточного пространства [11, 12]. Появление лимфатической теории старения, учитывающей эндоэкологию клетки [9, 12, 13], ставит перед необходимостью учитывать изменения в лимфатическом узле при старении. Именно от него зависит состояние тканевого микрорайона, так как одной из главных причин возрастной патологии является нарушение лимфодренажа [2, 4, 5, 9, 11, 12, 14].

Феномен лимфатической системы как инструмента обеспечения дренажа и детоксикации эндоэкологического пространства остается до конца не изученным. Необходимо управление основными функциями лимфатической системы посредством лимфотропных технологий восстановительной медицины в рамках эндоэкологической концепции противодействия преждевременному старению [2, 9, 13]. Из наиболее перспективных формирующихся направлений следует признать профилактику возрастных изменений лимфатической (лимфоидной) систем. Идея управления функциями лимфатической системы находит свою реализацию в разных оздоровительно-реабилитационных программах, где используют немедикаментозные методы лечения. Наибольшее внимания заслуживает фитотерапия, нашедшая широкое применение в медицине. За пределами остается лимфатическая составляющая механизма действия фитотерапии [4, 6, 7]. Имеется насущная необходимость в научном обосновании целесообразности фитотерапии в коррекции возрастных изменений лимфоидной и лимфатической систем. Результат имеет практическое значение для оптимизации реабилитации на этапе позднего онтогенеза. Цель работы — изучение влияния фитотерапии на структуру и функцию лимфатического узла, претерпевшего возрастные изменения.

## Материалы и методы

Эксперимент проведен на 160 белых крысах-самцах *Wistar* с условно выделенными возрастными группами: «молодые» в возрасте 3–5 мес (контрольная группа) и «старые» в возрасте 1,5–2 года (опытная группа). При определении соотношения продолжительности жизни крыс и человека использовали коэффициент 1,7 [3], что позволило отнести животных в возрасте 3–5 мес к юношескому возрасту человека (16–20 лет), а животных в возрасте 1,5–2 года — к старикам (старше 75 лет). В контрольной и опытной группе было по 80 животных, из которых половина получала фитосбор. Всего было 4 группы по 40 животных. Морфологические исследования проводили у 40 белых крыс, определение микроэлементов — у 20 белых крыс в каждой группе.

Работу с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC) согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. с общей анестезией болезненных манипуляций. Животные получали при свободном доступе к воде стандартную диету, которая включала экструдированный комбикорм ПК-120–1. В качестве объекта исследования был выбран брыжеечный лимфоузел. В эксперименте использован биологически активный фитосбор (БАФ), включающий корень и лист бадана, родолу розовую, копеечник сибирский, лист черники, брусники, смородины, шиповник майский, чабрец, пищевые волокна. Выбор конкретных лекарственных растений основан на принципах фитотерапии. Основными биоактивными веществами растений являются флавоноиды (рутин), арбутин, пищевые волокна, микроэлементы, которые оказывают адаптогенное и лимфотропное действие [4, 6, 7]. Суточная доза фитосбора составила 0,1–0,2 г/кг, ее добавляли в течение 1 мес в основной корм животных разного возраста.

Проведено гистологическое исследование брыжеечных лимфоузлов. Забранные кусочки лимфоузла фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Далее следовала классическая схема проводки и заливки материала в парафин с последующим приготовлением гистологических срезов. Гистологические срезы лимфоузлов окрашивали гематоксилином и эозином, азуром и эозином,

трихромным красителем по Массону. Для подтверждения эктопически расположенных лимфоидных узелков использовали стрептавидин-биотиновый метод фенотипирования лимфоцитов. Морфометрический анализ структурных компонентов лимфоузла осуществляли с помощью морфометрической сетки [1], которую накладывали на срез лимфоузла. Подсчитывали количество пересечений сетки, приходящихся на весь срез в целом и отдельно на каждый из структурных компонентов лимфоузла (капсула, корковое плато, лимфоидные узелки, паракортекс, мякотные тяжи, синусы) с перерасчетом в проценты.

Дополнительно определяли микроэлементы антиоксидантного ряда (*Mn, Fe, Cu, Zn, Se*) в брыжеечном лимфоузле посредством рентгенфлюоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) на станции микроэлементного анализа ВЭПП-3 Института ядерной физики им. Г.И. Будкера (Новосибирск). Энергия монохроматического пучка составляла 17 keV. Образцы исследовали в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ. Объекты высушивали, их сухой остаток использовали для изготовления прессованных таблеток диаметром 6 мм и массой до 15 мг. Количественная оценка эмиссионного спектра объектов исследования была выполнена с «внешним стандартом».

В работе использовали статистический метод с определением средней арифметической ( $M$ ), среднеквадратичной ошибки ( $\pm m$ ) и величины  $\rho$  — достоверности различий при обработке морфометрических данных с помощью программ StatPlus Pro 2009, AnalystSoft Inc. Наряду с этим использовали корреляционный анализ содержания микроэлементов и размерности структурно-функциональных зон лимфоузла, при интерпретации результатов которого рассматривали только сильные ( $0,5 < r < 0,9$ ) и умеренные ( $0,3 < r < 0,5$ ) коэффициенты корреляции, вероятность проявления которых была не ниже 99,5 (статистическая значимость  $\rho < 0,05$ ). В качестве оценки использовали коэффициент корреляции Брауэ—Пирсона ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

Лимфатическая система является объектом исследования такой науки, как лимфология, интеграция которой в разные области медицины предлагает новые подходы и современные технологии для решения проблемы обеспечения экологической безопасности организма и повышения не-

специфической резистентности, особенно применительно к пожилому и старческому возрасту.

С возрастом меняется строение брыжеечных лимфатических узлов, что подтверждается изменением морфометрических показателей структурно-функциональных зон и клеточного состава. Происходит реорганизация лимфатического узла. Сравнительный анализ строения лимфатического узла у старых и молодых животных показал, что с возрастом происходит увеличение площадей капсулы и соединительнотканых элементов (в 1,6 раза), мякотных тяжей (в 2,1 раза) и уменьшение субкапсулярного и мозгового синусов (в 1,3 и 1,8 раза, соответственно), коркового плато (в 2,1 раза), лимфоидных узелков с герминативным центром (в 1,4 раза), паракортекса на 12 % (табл. 1). Наиболее выраженные изменения претерпевает корковое вещество лимфатического узла, подвергаясь возрастной инволюции (рис. 1). При этом большая часть структуры лимфатического узла представлена ретикулярной стромой. Сужение синусной системы указывает на снижение дренажной деятельности лимфатического узла. Повсеместное уменьшение площади структурно-функциональных зон, особенно лимфоидных узелков, содержащих герминативные центры, указывает на снижение пролиферативных процессов в лимфатическом узле с возрастом и одновременно свидетельствует о снижении его иммунного потенциала. Имеет место прямая зависимость между насыщенностью иммунокомпетентными клетками структурно-функциональных зон лимфатического узла и типом иммунного ответа. Иммунный ответ снижен как по

гуморальному, так и по клеточному типу у старых животных.

До настоящего времени не учитывают патофизиологические механизмы инволюционных процессов лимфоидной ткани во взаимосвязи с микроэлементным профилем лимфоузла. Патогенетически изменение структурно-функциональных зон связано с антиоксидантным статусом лимфоузла, который зависит от содержания микроэлементов [8]. С возрастом в лимфатическом узле развивается дисбаланс микроэлементов, сопровождающийся избытком марганца (в 1,26 раза) и дефицитом железа (в 1,4 раза), цинка (в 1,2 раза) и селена (в 1,2 раза), табл. 2. Содержание меди в лимфо-

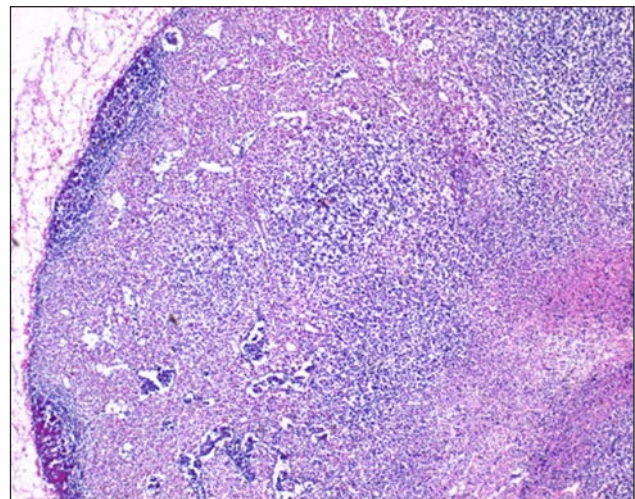


Рис. 1. Фрагмент брыжеечного лимфатического узла у старого животного опытной группы: атрофия лимфоидной ткани, обнажение ретикулярной стромы, преобладание мозгового вещества, узкие синусы. Окраска трихромным красителем по Массону, ув. ок. 7, об. 5

Таблица 1

Площадь структурно-функциональных зон брыжеечного лимфоузла у молодых и старых животных без и после приема биоактивного фитосбора (БАФ), %

Структура лимфоузла	Молодые животные (контрольная группа)	Старые животные (опытная группа)	
		без приема БАФ	после приема БАФ
	1	2	3
Капсула	5,72±0,19	9,43±0,45*	9,04±0,48
Субкапсулярный синус	4,57±0,17	3,38±0,27*	4,50±0,22**
Корковое плато	7,74±0,31	3,78±0,24*	4,28±0,24**
Лимфоидный узелок без герминативного центра	4,18±0,17	3,32±0,22*	4,32±0,21**
Лимфоидный узелок с герминативным центром	5,69±0,19	3,03±0,26*	4,62±0,46**
Паракортекс	16,02±0,56	14,29±0,54	12,28±1,11
Мякотные тяжи	10,55±0,24	22,03±0,72*	16,63±1,62**
Мозговой синус	7,31±0,29	3,89±0,35*	5,61±0,61**
Общая площадь	61,78±1,91	63,16±1,59	62,34±1,77

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий: \*  $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\*  $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 2

**Содержание микроэлементов в брыжеечном лимфоузле у молодых и старых животных без и после приема биоактивного фитосбора (БАФ), мкг/г**

Микро-элемент	Молодые животные (контрольная группа)	Старые животные (опытная группа)	
		без приема БАФ	после приема БАФ
	1	2	3
Mn	2,15±0,13	2,71±0,14*	2,97±0,20
Fe	254,8±20,66	182,6±14,33*	241,2±22,57**
Cu	6,48±0,47	5,29±0,35	7,22±0,22**
Zn	68,71±2,52	57,27±1,72*	65,87±2,09**
Se	1,38±0,05	1,14±0,06*	1,24±0,07

узле старых животных имеет тенденцию к уменьшению, но не дает достоверных различий с молодыми животными. Дисбаланс микроэлементов отражается на регуляции процессов пролиферации и дифференциации лимфоидных клеток, так как их активность напрямую связана с концентрацией микроэлементов, которые являются составными элементами ферментов, обладающих антиоксидантным свойством [8, 15, 16].

Факт снижения дренажно-детоксикационной и иммунной функций лимфатического узла связан с изменением его структуры и микроэлементного баланса в условиях нарушенного лимфодренажа, что является дестабилизирующим моментом течения адаптационно-компенсаторных процессов в пожилом возрасте. Это обуславливает возникновение преждевременного старения и повышает риск развития полиморбидного состояния.

Очевидна роль лимфатического узла в функционировании многих систем жизнеобеспечения организма, в том числе состоятельности адаптационно-компенсаторных механизмов и активности физиологических процессов противодействия преждевременному старению [2, 5, 12]. Неоспоримым условием эндоэкологического комфорта является нормальное функционирование лимфоузла. Достижение структурно-функционального единства лимфоузла можно при использовании оригинального фитосбора, состоящего из сбора лекарственных растений и компанда пищевых волокон. Оригинальный фитосбор решает круг задач функциональной направленности, связанных с восполнением дефицита микроэлементов, биофлавоноидов и других биологически активных веществ и оказанием лимфотропного действия, приводящим к оптимизации структуры и функции лимфатического узла согласно принципам лимфосанации, лимфопротекции и лимфостимуляции [4–6].

Фитокоррекция у старых животных вызывает позитивные сдвиги со стороны структурно-функциональных зон лимфатического узла (рис. 2). Происходит увеличение размеров субкапсулярного синуса (в 1,3 раза) и мозгового синуса (в 1,4 раза), площади лимфоидных узелков с герминативным центром (в 1,6 раза). При этом наблюдали уменьшение в 1,3 раза площади мякотных тяжей при тенденции к уменьшению паракортеса на 16% (см. табл. 1). Изменение интранодулярных зон сопровождается компактизацией лимфатического узла после фитотерапии у старых животных. Об этом свидетельствует повышение величины корково-

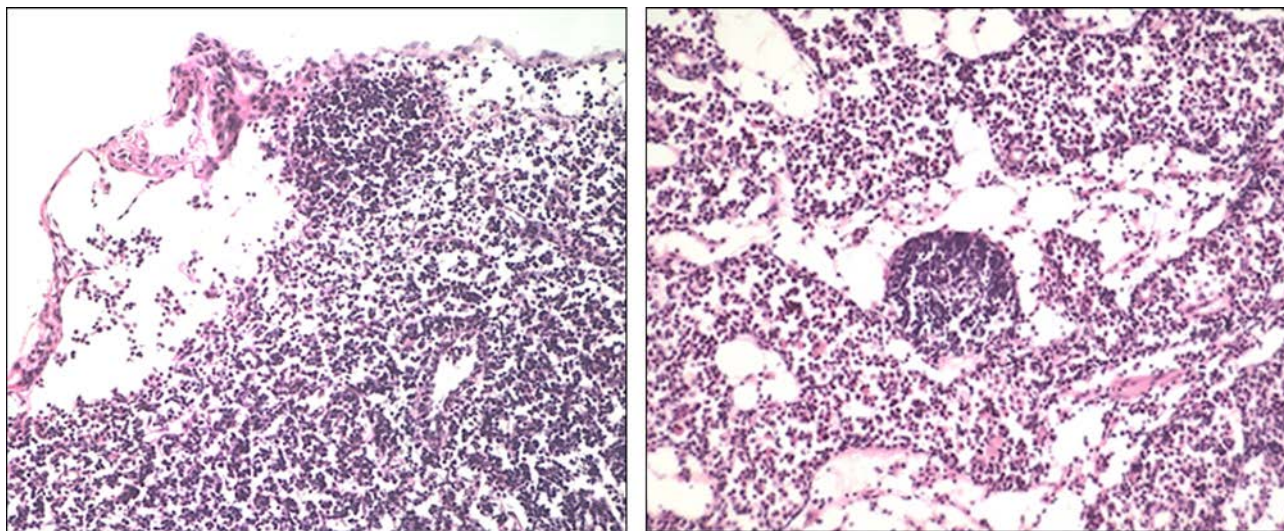


Рис. 2. Новообразованный лимфоидный фолликул в субкапсулярной зоне (слева) и в мозговом веществе (справа) лимфатического узла на фоне расширенного мозгового синуса у старого животного опытной группы после фитотерапии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ок. 7, об. 8

мозгового соотношения. Полученные данные указывают, что фитотерапия влияет на гуморальный иммунитет, судя по изменению *B*-зависимых зон. Характер изменений структуры лимфоузла после фитотерапии указывает на повышение его дренажной и иммунной функций, что приводит к усилению естественной интракорпоральной детоксикации для биологической защиты на органном (эндоекология лимфатического региона) и организменном уровнях.

Во всех структурно-функциональных зонах лимфоузла увеличивается в 1,2–1,3 раза численная плотность лимфоцитов, в мякотных тяжах — плазмоцитов при сохранении числа бластов после фитотерапии. Усиление лимфопролиферации при фитотерапии сопровождается эктопическим образованием лимфоидных фолликулов в зоне мозгового вещества старых животных. В пользу лимфоидных фолликулов свидетельствует отсутствие *CD38+*-клеток в них, так как при использовании анти-*CD38* антител выявляли только плазмоциты и плазмобласты мякотных тяжей [10]. Образование новых лимфоидных фолликулов в мозговом веществе следует рассматривать как компенсаторную реакцию к восстановлению иммунной защиты при усилении лимфопролиферативных процессов и изменении условий лимфотока в результате фитотерапии. Полагаем, что фитотерапия обеспечивает активное лимфообразование и лимфоток, что обеспечивает структурную целостность функциональных компартментов, необходимых для выполнения дренажно-детоксикационной и иммунной функций, несмотря на сохраняющиеся склеротические и атрофические процессы в лимфатическом узле.

Был установлен вклад фитосбора в обеспеченность микроэлементами лимфоузла на позднем этапе онтогенеза. Прием фитосбора приводит к увеличению железа (в 1,32 раза), меди (в 1,36 раза), цинка (в 1,2 раза) в лимфоузле старых животных, что приближает содержание микроэлементов к значениям у молодых животных. При этом остается избыточность содержания марганца в лимфоузле на позднем этапе онтогенеза в сравнении с молодыми животными. Содержание селена колеблется у нижней границы показателя, имеющего место у молодых животных. Сформированный микроэлементный профиль после фитотерапии положительно сказывается на состоянии антиоксидантного статуса [8, 15], лимфопролиферации [15, 16] и размерности структурно-функциональных зон лимфоузла.

Применение фитотерапии на позднем этапе онтогенеза изменяет системные взаимодействия структурно-функциональных зон лимфоузла и содержания микроэлементов. Оценкой этого является число и сила корреляционных связей. У старых животных после фитотерапии обнаружена отрицательная связь железа с субкапсулярным синусом ( $r = -0,32$ ) и положительная связь с капсулой ( $r = 0,32$ ). С субкапсулярным синусом имеется отрицательная корреляционная связь цинка и марганца ( $r = -0,31$ ). При этом положительная корреляционная связь обнаружена между цинком и паракортексом ( $r = 0,41$ ), марганцем и капсулой ( $r = 0,39$ ). Медь проявляет отрицательную связь с лимфоидными узелками ( $r = -0,46$ ) и положительную — с мякотными тяжами ( $r = 0,37$ ). Микроэлементы-антиоксиданты снижают образование пероксидов и активных радикалов, сопровождающих старение лимфоидной ткани. Повышение концентрации микроэлементов при приеме фитосбора является благоприятным для нормального функционирования лимфоидных клеток [15, 16]. Фитотерапия на позднем этапе онтогенеза обеспечивает прогрессивный морфогенез за счет усиления пролиферации и дифференциации лимфоидных клеток, увеличения структурно-функциональных зон и синусной системы, что свидетельствует о повышении дренажно-детоксикационной и иммунной функций лимфоузла [4–6]. Предполагаем, что положительный лимфотропный эффект фитотерапии на структуру и функцию лимфоузла старых животных патогенетически связан с микроэлементным статусом. Поэтому целесообразно применение оригинального фитосбора для оптимизация элементного статуса и усиления дренажно-детоксикационной и иммунной функций брыжеечного лимфоузла в пожилом и старческом возрасте. Фитотерапия реализует технологию восстановительной коррекции лимфоузла, претерпевшего возрастные изменения, что обеспечивает экологическую безопасность в лимфатическом регионе и повышает неспецифическую резистентность организма.

### Выводы

Возрастные изменения брыжеечного лимфоузла отражают общий процесс старения и связаны с уменьшением размеров структурно-функциональных зон на фоне избыточности марганца и дефицитности железа, цинка и селена, что приводит к снижению функциональной активности

лимфоидной ткани в пожилом и старческом возрасте.

Оригинальный фитосбор оказывает лимфотропное действие. Он повышает дренажно-детоксикационную и иммунную функции за счет увеличения функциональных компарментов лимфатического узла, усиления лимфопрлиферативных процессов и нивелирования дефицита основных микроэлементов. Выявленные эффекты взаимосвязаны с фактором эндоэкологического благополучия и повышением неспецифической резистентности организма.

Лимфотропная фитотехнология позиционируется как возможность повышения качества жизни и сохранения здоровья через оптимизацию структуры и функций лимфоузла применительно к пожилому и старческому возрасту. При этом достигается основная цель геронтологии — повышение неспецифической резистентности к действию внешних факторов и профилактика полиморбидного состояния, сопровождающего пожилой и старческий возраст.

## Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.
2. Бородин Ю.И. Лимфатическая система и старение // Фундаментальные исследования. 2011. № 5. С. 11–15.
3. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратов. науч.-мед. журн. 2008. Т. 4. № 22. С. 125–126.
4. Горчаков В.Н., Анохин С.И. Функциональная морфология почки и регионарного лимфоузла с характеристикой микроэлементного профиля при почечной недостаточности и фитокоррекции. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012.
5. Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Структурно-функциональные особенности паховых лимфатических узлов и лимфотока при старении // Морфология. 2013. Т. 144. № 4. С. 25–29.
6. Горчаков В.Н., Саранчина Э.Б., Анохина Е.Д. Фитолимфонутрициология // Практич. фитотерапия. 2002. № 2. С. 6–9.
7. Корсун В.Ф., Корсун Е.В. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна. М.: ЗАО «Центрополиграф», 2007.
8. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2000.
9. Левин Ю.М. Прорыв в эндоэкологическую медицину. Новый уровень врачебного мышления и эффективной терапии. М.: ОАО «Щербинская типография», 2006.
10. Майбородин И.В., Майбородина В.И., Позднякова С.В. и др. Дистопия лимфоидных фолликулов в лимфатических узлах после полихимиотерапии как возможный показатель их регенерации // Клин. онкол. 2004. № 2. С. 4–7.
11. Петренко В.М. Структурные основы активного лимфотока в лимфатическом узле // В кн.: Актуальные проблемы современной морфологии / Под ред. проф. В.М. Петренко. СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, изд-во «ДЕАН», 2008. С. 24–90.
12. Топорова С.Г. Особенности системы окологлобулярного гуморального транспорта при старении: обзор литературы // В кн.: Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2003. Вып. 2. С. 90–94.
13. Топорова С.Г., Свиридкина Л.П., Попова С.А., Лопырева О.И. Эндоэкологическая концепция противодействия преждевременному старению // В сб.: Материалы III Международ. конгресса «Эндоэкологическая медицина». Республика Кипр, 21–28 октября 2007 г. М.: ОАО «Щербинская типография», 2007. С. 23–24.
14. Хайне Х. (Heine H.) Lehrbuch der biologischen Medizin. Учебник биологической медицины. Основная регуляция и внеклеточный матрикс (пер. с нем.). М.: Арнебия, 2008.
15. Garofalo J.A., Strong E., Cunningham-Rundles S., Eerlandson E. Serum Zinc in Patients with Epidermoid Cancer of the Head and Neck // Fed. Proc. 1979. Vol. 38. P. 713.
16. Joffe G., Etzioni A., Levy J., Benderly A. A patient with copper deficiency anemia while on prolonged intravenous feeding // Clin. Pediat. (Phila). 1981. Vol. 54. P. 226–228.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 521–526

O. V. Gorchakova<sup>1</sup>, V. N. Gorchakov<sup>1,2</sup>

### INCREASE OF DRAINAGE AND IMMUNE FUNCTIONS OF THE LYMPH NODE AS A FACTOR OF ENDOECOLOGICAL WELL-BEING IN ELDERLY AND SENILE AGE

<sup>1</sup> Institute of Clinical and Experimental Lymphology, 2, ul. Timakova, Novosibirsk 630060;

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, 2, ul. Pirogova, Novosibirsk 630090; e-mail: vgorchak@yandex.ru

Age-related changes in mesocolic lymph node reflect the general process of ageing. In lymph node, these changes are associated with size reduction of structural and functional areas in the setting of manganese excess and iron, zinc, and selenium deficiency, which determines the reduction of lymphoid tissue functional activity in elderly and senile ages. We have realized the idea to control the lymphatic system functions using phytotherapy. Phytotherapy provides improving drainage, detoxication, and immune function of the lymph node by increasing the size of functional compartments, intensification of lymphoproliferative processes and mitigating the deficiency of the main trace elements. The identified lymphotropic effects of phytotherapy are interconnected with endoecological well-being factor and the increase of nonspecific body resistance in late ontogenesis. This result is of practical importance for the optimization of endoecological rehabilitation.

**Key words:** lymph node, trace elements, gerontology, phytotherapy

*А. М. Разумовская<sup>1</sup>, М. И. Разумовский<sup>2</sup>, С. В. Трофимова<sup>3</sup>*

## РАЦИОНАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ТРУДА ДЛЯ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, 197101 Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., 11А; e-mail: amrazum@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В решении сложных многоплановых задач по социально-трудовой реабилитации больных пожилого возраста при разной степени компенсации нарушенного кровообращения органа зрения большую роль играют меры по рациональному качественному трудовому устройству. Проанализированы результаты многопрофильного клиничко-функционального обследования 110 больных 55–70 лет (220 глаз), страдающих нарушением кровообращения глаза. Профессиональные возможности больных пожилого возраста при нарушении кровообращения органа зрения зависят от состояния зрительных функций и степени компенсации кровообращения глаза. Приведены клиничко-прогностические данные и разработаны на этой основе противопоказанные условия труда в зависимости от степени компенсации процесса нарушения кровообращения в органе зрения у пожилых.

**Ключевые слова:** социальная реабилитация, нарушенное кровообращение глаза, пожилые люди, трудовое устройство

Во многих экономически развитых странах отмечается увеличение числа больных старшего возраста, перенесших сосудистые нарушения разных органов и систем организма, включая и орган зрения [2]. Сосудистые нарушения глаза, последствия которых офтальмологи рассматривают часто без учета тяжести общей сосудистой патологии, не могут в полной мере характеризовать реабилитационно-трудовой прогноз у этой категории больных [2, 5]. Следует отметить также, что 18,6% больных старших возрастных групп нуждаются в профессиональном переобучении. В решении сложных многоплановых задач по социально-трудовой реабилитации данного контингента больных большую

роль играют меры по рациональному качественному трудовому устройству.

Однако многообразие клинических форм сосудистой патологии органа зрения, специфика их проявления и, главное, стадийность развития сосудистого процесса в органе зрения, сочетающаяся с возрастными изменениями сосудистого русла, требуют дополнительных рекомендаций для формирования индивидуальных программ реабилитации, а также необходимость в каждом конкретном случае определения основных показателей, обуславливающих возможность трудового устройства [2, 4].

В связи с этим целью настоящей работы было определение допустимых значений факторов условий трудовой деятельности в зависимости от степени компенсации нарушенного кровообращения глаза у лиц пожилого возраста.

### Материалы и методы

Нами проанализированы результаты многопрофильного клиничко-функционального обследования 110 больных 55–70 лет (220 глаз), страдающих нарушением кровообращения глаза. Традиционное офтальмологическое обследование включало: определение остроты зрения для дали — при помощи таблиц С. С. Головина—Д. А. Сивцева, рефрактометрическое исследование, определение остроты зрения вблизи — при помощи таблиц С. С. Головина—Д. А. Сивцева, компьютерная периметрия, тонометрия, исследование сосудов конъюнктивы (бульбарная микроциркуляция), исследование сосудов и структур глазного дна с помощью телеофтальмокалиброметрии, определение цветового зрения по таблицам Е. Б. Рабкина [6].

Результаты обследования больных подвергали статистической обработке. Первичная математическая обработка информации включала два этапа: получение одномерных гистограмм (статистических распределений) по каждому из полученных признаков-факторов и выделение пар факторов и причинно-следственной связи между ними; корреляционный анализ с одновременной проверкой достоверности полученных результатов по статистическим критериям достоверности ( $\chi^2$ , Спирмена, Кендалла, Гудмена—Крускалла).

### Результаты и обсуждение

Рациональность трудового устройства больных пожилого возраста, страдающих сосудистыми нарушениями глаз, определяли у каждого больного

в соответствии с разработанной системой оценки степени компенсации нарушенного кровообращения органа зрения [2, 5]. При этом наиболее важным условием являлось соответствие состояния зрительной функции и степени компенсации нарушенного кровообращения требованиям, предъявляемым условиями и видом трудовой деятельности [1, 3].

Исходя из изложенного, определение степени компенсации нарушенного кровообращения представляется исключительно важной задачей при оценке функционального состояния системы кровообращения пораженного глаза. Функциональная недостаточность системы кровообращения глаза сопровождается нарушением всех или ряда элементов этой системы, в результате чего трофиче-

Таблица 1

Клинические признаки, характеризующие степень компенсации нарушения кровообращения органа зрения

Клинический признак	Степень компенсации процесса		
	I	II	III
<i>Жалобы больного</i>			
Жалобы на нарушение зрения	Кратковременное потемнение в глазах	Кратковременное выраженное потемнение в глазах. Мерцательные скотомы, фотопсии утром в связи с эмоциональным сдвигом, вечером после работы	Длительное приступообразное затуманивание зрения вплоть до полной слепоты
Время возникновения приступов ухудшения зрения	Утром	–	–
Частота возникновения приступов ухудшения зрения	Ежемесячно	Еженедельно	Постоянно
Приступы ухудшения зрения провоцируются метеофакторами	Редко	Часто	–
<i>Зрительные функции</i>			
Состояние остроты зрения	Снижение (до 0,5)	Снижение (до 0,2)	Снижение (до 0,08 и ниже)
Состояние поля зрения	Сужение поля зрения на 10–15° по одному из меридианов. Скотомы не более 3–5°	Сужение поля зрения на 20–30° по одному из меридианов, секторное выпадение. Скотомы 10–15°	Остаточное поле зрения или совсем отсутствует
Динамика зрительных функций после лечения	Не изменились или улучшились	Ухудшились незначительно	Резкое ухудшение
<i>Офтальмоскопия</i>			
Очаговые изменения на глазном дне (геморрагии, плазморрагии, экссудативные и дистрофические изменения)	По ходу ветви ЦАС (ЦВС)	В стволовой части ЦАС (ЦВС) до разветвления, возможно в зоне желтого пятна	По ходу всего сосудистого дерева
Количество	Единичные	Множественные	Множественные
Артерии	Сужены (80–90 мкм)	Сужены (60–79 мкм)	Резко сужены (29–59 мкм)
Вены	Умеренно расширены	Выраженное расширение	Резко расширены
Симптом артериовенозного перекреста (Салюса)	1–2	2–3	3

**Острота зрения глаз у лиц пожилого возраста с последствиями нарушения кровообращения в зависимости от степени компенсации нарушения сосудистого процесса в органе зрения**

Острота зрения (с коррекцией)	Степень компенсации нарушения		
	компенсированный, %	ремиттирующий с преходящей ишемией, %	некомпенсированный, %
0,7–1	–	–	–
0,6–0,3	21	69	10
0,2–0,09	10	58	32
0,08 и меньше	7	40	53

ская функция может осуществляться только за счет компенсации таких нарушений сохранившимися элементами или другими системами, участвующими в регуляции внутриглазного кровообращения.

В соответствии с результатами анализа данных многопрофильных клиничко-функциональных исследований, включающих специальный методический комплекс, следует различать степени компенсации сосудистого процесса в глазу [2]: I — компенсированный; II — ремиттирующий с преходящей ишемией; III — некомпенсированный; IV — декомпенсированный, или острое нарушение кровообращения глаза.

В табл. 1 приводятся клинические признаки, характеризующие первые три степени компенсации, относящиеся к хроническому нарушению кровообращения глаза. IV степень — декомпенсации — соответствует острому периоду сосудистой катастрофы и характеризуется соответствующей клинической картиной, требующей интенсивного лечения.

В результате клиничко-функционального обследования данного контингента лиц нами были получены следующие результаты по остроте зрения (табл. 2) и по полю зрения (табл. 3).

Как видно из данных табл. 2 и 3, при нарушении кровообращения органа зрения у лиц пожилого возраста наблюдают патологию основных зрительных функций, при этом более выраженные нарушения наблюдают при ремиттирующей с преходящей ишемией и некомпенсированной стадиях.

Научно обоснованная, целенаправленная социально-трудовая реабилитация лиц пожилого возраста, перенесших острое нарушение кровообращения сетчатки и зрительного нерва, предусматривает, помимо правильного определения вида, формы и степени компенсации нарушенного кровообращения органа зрения, наличие необходи-

мой информации о состоянии здоровья больного в целом. Такие сведения являются основой для точного определения клинического, трудового прогнозов и состояния трудоспособности больных пожилого возраста с сосудистыми заболеваниями органа зрения.

Учитывая, что профессиональные возможности зависят от состояния зрительных функций и степени компенсации кровообращения глаза, для рационального трудоустройства больных пожилого возраста необходимо, прежде всего, учитывать медицинские факторы и данные функциональных исследований, характеризующие состояние гемодинамики органа зрения. Однако нарушение кровообращения органа зрения не является самостоятельным заболеванием, а представляет следствие патологических процессов, протекающих в других органах и системах.

В табл. 4 приведены полученные нами клиничко-прогностические данные и разработанные на этой основе противопоказанные факторы условий труда в зависимости от степени компенсации процесса нарушения кровообращения в органе зрения у лиц пожилого возраста.

**Дефект поля зрения у лиц пожилого возраста с последствиями нарушения кровообращения в зависимости от степени компенсации нарушения сосудистого процесса в органе зрения**

Дефект поля зрения	Степень компенсации нарушения		
	компенсированный, %	ремиттирующий с преходящей ишемией, %	некомпенсированный, %
Сужение периферических границ на 10–15°, наличие мелких скотом	19	35	46
Сужение периферических границ на 20–30°, наличие скотом в 10–15°, секторное выпадение	8	41	51
Остаточное поле зрения или его отсутствие	–	40	60

**Клинический прогноз и противопоказанные условия труда в зависимости от степени компенсации процесса нарушения кровообращения в органе зрения у лиц пожилого возраста**

Степень компенсации процесса	Клинический прогноз	Вероятность декомпенсации	Противопоказанные условия труда
Компенсированный	Благоприятный	Мала	Вибрация, значительный производственный шум, вредные вещества, условия «горячего» и «холодного» цеха, излучения и ультразвук, значительная (постоянная и эпизодическая) физическая нагрузка, значительное напряжение зрения
Ремиттирующий с преходящей ишемией	Сомнительный	Повышена	Кроме вышеперечисленных: средняя постоянная физическая нагрузка, вынужденная рабочая поза, постоянные наклоны туловища, значительная нервно-психическая и эмоциональная нагрузка
Некомпенсированный	Сомнительный	Значительная	Кроме вышеперечисленных: средняя эмоциональная нагрузка, несвободная рабочая поза, неблагоприятные метеоусловия
Декомпенсированный	Сомнительный или неблагоприятный	—	Полная нетрудоспособность на период лечения

*Примечание.* 1. Величина физической нагрузки: разовая масса поднимаемого груза (или усилия, прилагаемые на рычаге) при тяжелой нагрузке — свыше 10 кг (действие постоянное или эпизодическое), при легкой — до 5 кг.  
 2. Рабочая поза: а) вынужденная (неудобная: наклонное положение корпуса под углом до 30°, работа в ограниченном пространстве); б) несвободная (сидя, стоя, но неудобно); в) свободная (по усмотрению исполнителя); рабочее место освещено стационарно.  
 3. Нервно-психическая нагрузка: а) уровень напряжения внимания: число производственно-важных объектов наблюдения — очень большая нагрузка — свыше 25, значительная — до 25, средняя — до 10, небольшая — до 5; б) длительность сосредоточенного наблюдения (% времени смены) — очень большая — свыше 75, значительная — до 75, средняя — до 50, небольшая — до 25; в) число движений в час — очень большая — свыше 1080, значительная — до 1080, средняя — до 720, небольшая — до 360.  
 4. Эмоциональная нагрузка: значительная — а) работа по заданной (сложной) программе с необходимостью корректировки ее при дефиците времени; б) работа, требующая творческого поиска, принятия срочных, ответственных решений; средняя — работа по заданной сложной программе с возможностью корректирования ее по усмотрению исполнителя; небольшая — работа по простой, несложной программе

### Заключение

При определении условий труда в процессе рационального трудового устройства больных пожилого возраста, страдающих сосудистыми заболеваниями органа зрения, нельзя ограничиваться исследованием только органа зрения, необходимо учитывать данные общего клинического обследования больного.

При определении трудовых рекомендаций для этой категории лиц следует обязательно учитывать и те условия труда, которые будут противопоказаны как при основной, так и сопутствующей патологии сосудистой системы.

В основе заключения о показанных такому больному характере и условиях трудовой деятельности должен лежать углубленный функциональный диагноз, отражающий степень выраженности нарушений общего и местного (внутриглазного) кровообращения с учетом тяжести инволюционных изменений.

Кроме того, при формировании трудовых рекомендаций для лиц пожилого возраста с сосудистыми заболеваниями органа зрения необходимо учитывать не только показатели базовых зрительных функций, но и нарушения сфер психической дея-

тельности разной степени выраженности (памяти, внимания, эмоционально-волевой, мотивационной сферы, на уровне личности), так как последние негативно сказываются на эффективности зрительной и общей работоспособности и трудовой деятельности в целом.

По нашему мнению, порядок определения рациональности трудового устройства лиц пожилого возраста, страдающих сосудистыми заболеваниями органа зрения, должен включать следующие этапы: определение реабилитационного потенциала по результатам клинического обследования; анализ условий и характера рекомендуемой профессиональной деятельности; формирование индивидуальной программы реабилитации; рациональное трудовое устройство.

### Литература

1. Разумовский М.И., Разумовская А.М. Определение профпригодности инвалидов вследствие заболеваний органа зрения, направляемых на работу в условиях конвейерного производства: Метод. пособие. СПб.: СПбИУВЭК, 2011.
2. Разумовский М.И., Разумовская А.М. Основы социальной реабилитации инвалидов с сосудистыми заболеваниями органа зрения. СПб.: Аркуш, 2013. С. 74.

3. Разумовский М.И., Разумовская А.М. Оценка зрительных возможностей в трудовом процессе инвалидов по зрению // Офтальмология. 2014. Т. 11. № 1. С. 58–61.

4. Разумовский М.И., Колюка О.Е., Разумовская А.М. Оценка трудовых возможностей инвалидов по зрению комплексным электрофизиологическим и офтальмоэргонимическим методом // Офтальмология. 2014. Т. 11. № 1. С. 52–56.

5. Разумовский М.И., Кожушко Л.А., Колюка О.Е. и др. Показания к рациональному трудовому устройству инвалидов вследствие заболеваний и дефектов органа зрения: Метод. пособие. СПб.: СПбНЦЭР им. Альбрехта, 2009.

6. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1999.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 527–531

*A. M. Razumovskaya<sup>1</sup>, M. I. Razumovskiy<sup>2</sup>, S. V. Trofimova<sup>3</sup>*

**SUITABLE WORKING CONDITIONS FOR ELDERLY PEOPLE WITH DIFFERENT DEGREES OF COMPENSATION OF DYSFUNCTIONAL BLOOD CIRCULATION OF EYES**

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Postgraduate Medical experts, 11A, Bolshoy Sampsoniyevsky pr., St. Petersburg 197101; e-mail: amrazum@mail.ru; <sup>2</sup> 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; <sup>3</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110

In dealing with complex problems in labor and social rehabilitation of elderly people with different degrees of compensation of dysfunctional blood circulation of eyes, a great role play methods of rational and qualitative analysis of appropriate employment. The analysis of 110 patients of 55–70 years of age (220 eyes) with dysfunctional blood circulation of eyes has been done. Professional abilities of elderly patients with dysfunctional blood circulation of eyes depend on the state of functioning vision and the level of blood circulation of the eye. In our study we show the clinical and prognostic data and based on that we could develop the absolutely prohibited working conditions depending on the level dysfunctional blood circulation of eyes of elderly people.

**Key words:** *social rehabilitation, blood circulation of eyes, elderly people, employment conditions*

*А. М. Менджерский<sup>1</sup>, Г. В. Карантыш<sup>1</sup>, Г. А. Рыжак<sup>2</sup>, В. Н. Прокофьев<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ КОРТЕКСИНА И ПИНЕАЛОНА НА ПОВЕДЕНИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У 18-МЕСЯЧНЫХ КРЫС ПРИ ГИПОКСИИ И ГИПОТЕРМИИ\*

<sup>1</sup> Академия биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского Южного федерального университета, 344000 Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: karantyshgv@mail.ru

Исследовано влияние Кортиксина и Пинеалона в двух моделях стресса — острой гипобарической гипоксии и умеренной гипотермии у 18-месячных крыс. Выявлены особенности влияния пептидных препаратов на поведенческие и нейрохимические показатели. Кортиксин оказывает более выраженное действие на свободнорадикальные процессы и активность каспазы-3 в мозгу, чем Пинеалон. Оба препарата способствуют накоплению адренергических медиаторов в мозгу крыс в модели острой гипобарической гипоксии, а также серотонина в коре больших полушарий при умеренной гипотермии, что может лежать в основе их геропротекторных эффектов.

**Ключевые слова:** Кортиксин, Пинеалон, гипобарическая гипоксия, умеренная гипотермия, нейромедиаторы, каспаза-3, свободнорадикальные процессы, поведение

Многие нарушения в процессе старения сходны с наблюдаемыми при стрессе, в том числе нарушения структуры поведения [14]. Нейрохимическим отражением работы мозга, регулирующего формирование поведенческих реакций, является функционирование нейромедиаторных и некоторых протеолитических систем, в частности каспаз, а также состояние свободнорадикальных процессов [28]. Одной из главных причин развития ускоренного старения организма является развитие гипоксических процессов в мозге. При помощи сигнальной трансдукции антиоксиданты пептидной природы могут распространяться и изменять генетическую программу клеток мозга, обеспечивая адаптивные перестройки как на клеточном уровне, так и на уровне поведения [3]. Однако роль пептидной регуляции в поведенческих реакциях исследована недостаточно. Одним из подходов к исследованию механизмов действия препаратов, в том числе пеп-

тидной природы, — сравнение их эффектов в разных моделях стресса. В качестве модели сравнения в данной работе использовали гипотермию, которая у пойкилотермных животных способствует медленной инактивации кальцевых каналов L-типа, что приводит к высокой пропускной способности каналов для ионов кальция и развитию инсайтоксичности нейрона [19].

Целью данного исследования явилось изучение влияния препаратов пептидной природы на нейробиологические показатели (поведение и нейрохимические показатели) у 18-месячных крыс в моделях острой гипоксической гипоксии и умеренной гипотермии.

### Материалы и методы

Все эксперименты с животными выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (ESF) и декларацией о гуманном отношении к животным. В работе использованы 18-месячные беспородные крысы-самцы ( $n=164$ ).

Исследовано влияние двух пептидных препаратов — Кортиксина и Пинеалона. Кортиксин представляет собой комплекс L-аминокислот и полипептидов массой 1–10 кДа, выделяемых из коры головного мозга телят; также содержит микроэлементы. Кортиксин оказывает нейротрофическое действие, используется для лечения неврологических заболеваний различного генеза, в том числе сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга [12, 13]. Пинеалон — синтетический трипептид (Lys–Glu–Arg), способствующий

\* Исследования выполнены в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки НИР № 1878 «Разработка фундаментальных аспектов молекулярной диагностики и митохондриальной фармакологии».

щий нормализации функциональной активности клеток головного мозга. В условиях острой гипобарической гипоксии (ОГГ) применение пептидного препарата «Пинеалон» снижает влияние стрессорного фактора на протеолитическую активность и содержание активной каспазы-3, тем самым улучшает показатели латентного обучения молодых и старых животных [8], а также препятствует последствиям пренатальной гипоксии. Оба препарата разработаны в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Пептидные препараты вводили внутривентрикулярно в течение 5 сут до воздействия: Кортексин — в дозе 1 мг/кг, Пинеалон — в дозе 10 мкг/кг массы тела.

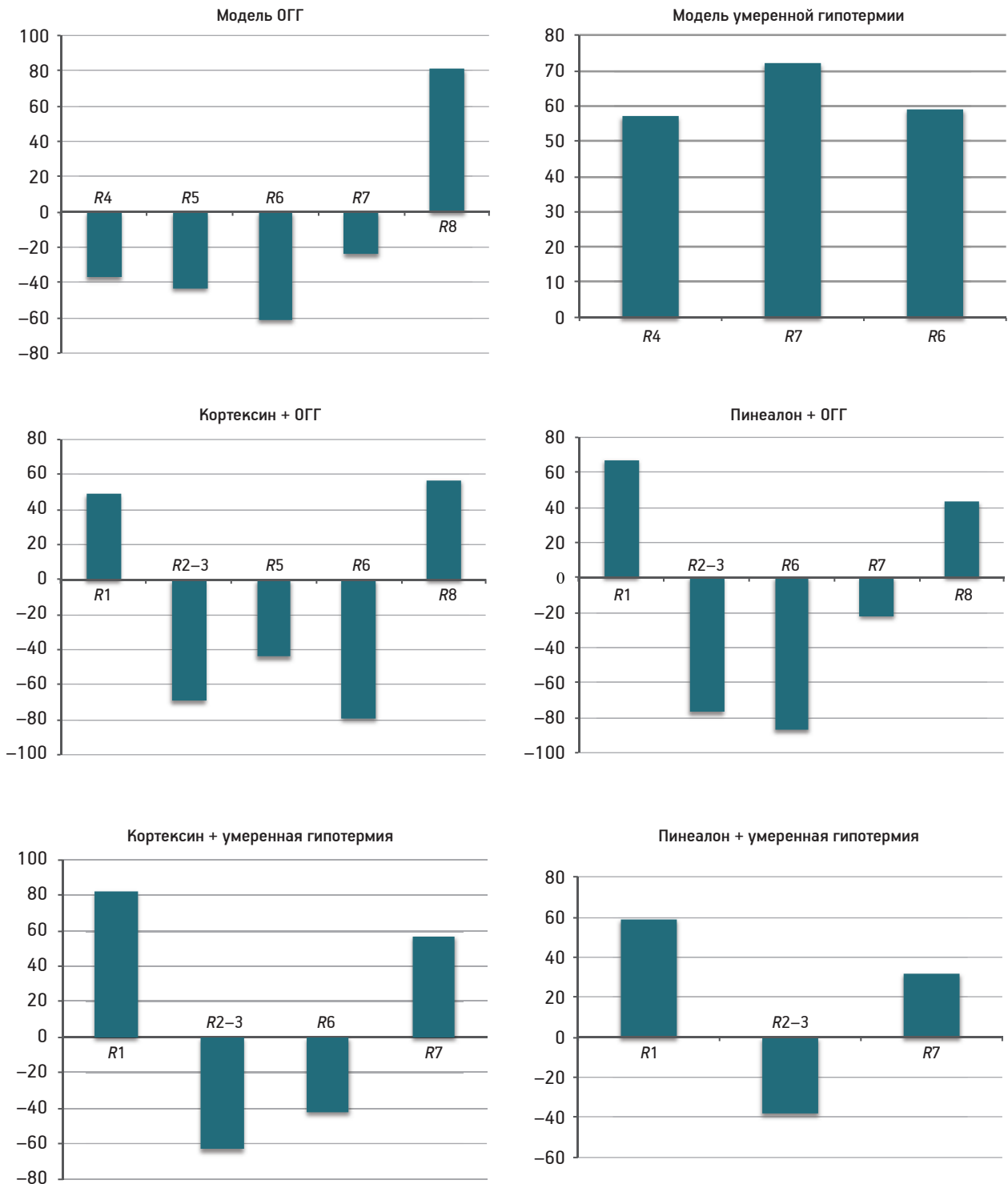
Животных разделили на группы: 1-я — контрольная 1 ( $n=16$ ); 2-я — крысы, которым моделировали ОГГ ( $n=25$ ); 3-я — крысы, которым моделировали умеренную гипотермию ( $n=17$ ); 4-я — крысы, которым вводили Кортексин (контрольная 2),  $n=16$ ; 5-я — крысы, которым вводили Пинеалон (контрольная 3),  $n=16$ ; 6-я — крысы, которым вводили Кортексин до моделирования ОГГ ( $n=15$ ); 7-я — крысы, которым вводили Кортексин до моделирования умеренной гипотермии ( $n=20$ ); 8-я — крысы, которым вводили Пинеалон до моделирования ОГГ ( $n=19$ ); 9-я — крысы, которым вводили Пинеалон до моделирования умеренной гипотермии ( $n=20$ ).

В моделях ОГГ и умеренной гипотермии и введения пептидных препаратов (Кортексина, Пинеалона) определяли структуру поведения в тесте «открытого поля», а также содержание моноаминов, активности каспазы-3 и показатели свободнорадикальных процессов в мозгу и содержание интерлейкинов в крови у крыс. ОГГ моделировали путем помещения крыс в приточно-вытяжную барокамеру при 66,41 кПа (3 500 м над уровнем моря) на 3 ч. Для моделирования умеренной гипотермии животных выдерживали в холодильной камере до тех пор, пока ректальная температура крысы не опускалась до 30 °C (температура воды в водяной рубашке составляла 8 °C). Через 24 ч после моделирования гипотермии или ОГГ животных декапитировали. В тесте «открытого поля» [2] для количественной оценки меры представленности контролируемых поведенческих функций оценивали восемь форм поведения: R1 — сон, R2–R3 — горизонтальная и вертикальная локомоторная активность, R4 — питье воды, R5 — потребление пищи, R6 — разные виды мелкой двигательной активности, R7 — груминг, R8 — релаксированное бодрствование. Содержание но-

радреналина, адреналина, дофамина и серотонина определяли с помощью обращенно-фазного варианта высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием на установке «Gold Nouveau 125/166 Basic Gradient HPLC System Beckman Coulter». Определение активности каспазы-3 проводили флуориметрическим методом в структурах головного мозга [15]. Содержание реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) определяли флуориметрическим методом, описанным А.В. Арутюняном и др. [1]. Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида третичного бутанола по методу [24]. Определение концентрации восстановленного глутатиона проводили методом G. L. Ellman [20]. Активность глутатионредуктазы определяли по скорости окисления НАДФН<sub>2</sub> методом. Определение активности глутатион-S-трансферазы проводили по методу, описанному в пособии [7]. Активность каталазы определяли методом М.А. Королюка и др. [6]. Для статистического анализа и графического представления данных использовали программу Statistica 6.5 («StatSoft Inc.», США).

### Результаты и обсуждение

В модели ОГГ в структуре поведения наблюдали следующие изменения: снижение времени мотивационного поведения, мелкой двигательной активности и груминга на фоне повышения релаксированного бодрствования (рисунк). У этих животных в мозгу на фоне накопления адреналина происходит истощение норадреналина и дофамина. Накопление ТБК-реактивных продуктов (наиболее интенсивное в коре больших полушарий) наблюдали одновременно со снижением уровня восстановленного глутатиона, что на фоне гипоксии мозга может сопровождаться следующими процессами. Окисление пероксинитритом глутатиона инициирует реакции, приводящие к снижению уровня внутриклеточного восстановленного глутатиона. Также в данной модели эксперимента у крыс отмечали значительное повышение активности каспазы-3 (в коре больших полушарий на 73 %,  $p < 0,05$ ; в стволовых структурах — на 89 %,  $p < 0,05$ ) относительно контрольных групп. Изменение структуры поведения в модели гипотермии у животных было направлено на повышение времени пищевого поведения, груминга и снижения двигательной активности. Также после умеренной гипотермии



*Достоверные изменения форм поведения в общей его структуре в разных экспериментальных моделях у 18-месячных крыс относительно контрольных групп*

в мозгу у крыс наблюдали снижение содержания дофамина, особенно в коре больших полушарий, тогда как уровень норадреналина, напротив, возрастал.

Значимое изменение концентрации серотонина выявлено в коре больших полушарий ( $-43\%$ ,  $p < 0,05$ ). Одновременно в мозгу крыс проис-

ходило повышение содержания липопероксидов и ТБК-реактивных продуктов, тогда как антиоксидантный статус в структурах мозга этих животных различался: в коре больших полушарий установлено снижение уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы, а в стволовых структурах на фоне снижения активности послед-

ней и каталазы выявлено увеличение активности глутатион-S-трансферазы и содержания восстановленного глутатиона по сравнению с контрольными группами.

Активность каспазы-3 повысилась в коре больших полушарий на 27% ( $p < 0,05$ ). В результате, накопление вторичных продуктов свободнорадикальных процессов в коре больших полушарий было выше, чем в стволовых структурах. Значимых изменений в содержании интерлейкинов в крови крыс после умеренной гипотермии не обнаружено (табл. 1–4).

В условиях введения пептидных препаратов в структуре поведения животных выявлены следующие изменения. Введение Кортексина способствовало снижению вертикальной и горизонтальной локомоторной активности, груминга и повышению времени сна. В коре больших полушарий наблюдали накопление дофамина, тогда как в стволовых структурах, напротив, его истощение. Также выявлено снижение накопления продуктов свободнорадикального окисления и активности каспазы-3 в структурах мозга крыс этой группы. В условиях введения Пинеалона снижение питьевого поведения, мелкой двигательной активности и груминга сопровождалось повышением времени сна и релаксированного бодрствования. Данные изменения происходили на фоне увеличения содержания дофамина в коре больших полушарий и адреналина в стволовых структурах, повышения антиоксидантной емкости структур мозга и возрастания активности каспазы-3 в коре больших полушарий на 25% ( $p < 0,05$ ).

Частота гибели 18-месячных крыс при введении пептидных препаратов и моделировании ОГГ мозга была ниже, чем во 2-й группе (36%), и составила 15% в условиях предварительного введения Кортексина и 20% — при введении Пинеалона. В отличие от контрольной группы животных, которым вводили Кортексин, введение данного пептидного препарата животным в мо-

Таблица 1

Содержание норадреналина, адреналина, дофамина и серотонина (мкг) в мозгу крыс в условиях острой гипобарической гипоксии (ОГГ) или гипотермии,  $M \pm m$ 

Показатель	Группы								
	1-я — контрольная, физ. раствор	2-я — ОГГ	3-я — гипотермия	4-я — Кортексин	5-я — Пинеалон	6-я — Кортексин + ОГГ	7-я — Кортексин + гипотермия	8-я — Пинеалон + ОГГ	9-я — Пинеалон + гипотермия
<i>Норадреналин</i>									
Кора больших полушарий	0,23±0,01	0,12±0,006	0,33±0,01	0,20±0,01	0,25±0,02	0,29±0,01*	0,27±0,02	0,32±0,02*	0,34±0,03
Стволовые структуры	0,20±0,01	0,14±0,006	0,40±0,02*	0,22±0,01	0,17±0,009	0,27±0,01*	0,19±0,01	0,39±0,02*	0,24±0,01
<i>Адреналин</i>									
Кора больших полушарий	0,34±0,02	0,44±0,02	0,38±0,03	0,35±0,01	0,32±0,02	0,48±0,02*	0,31±0,01	0,46±0,02*	0,32±0,01
Стволовые структуры	0,28±0,01	0,39±0,01*	0,32±0,02	0,31±0,01	0,29±0,008	0,37±0,01*	0,27±0,01	0,38±0,02	0,26±0,01
<i>Дофамин</i>									
Кора больших полушарий	1,08±0,04	0,62±0,03*	0,54±0,02*	1,44±0,06*	1,53±0,07*	1,47±0,04*	0,92±0,05	1,39±0,06*	1,25±0,05
Стволовые структуры	0,69±0,02	0,41±0,02*	0,47±0,03*	0,41±0,02*	0,72±0,04	0,81±0,03	1,17±0,05*	1,15±0,04*	0,77±0,03
<i>Серотонин</i>									
Кора больших полушарий	0,27±0,005	0,29±0,014	0,15±0,062*	0,29±0,014	0,23±0,010	0,25±0,011	0,42±0,020*	0,31±0,013	0,56±0,022*
Стволовые структуры	0,30±0,007	0,27±0,014	0,28±0,015	0,34±0,017	0,35±0,013	0,33±0,012	0,39±0,021*	0,29±0,014	0,34±0,016

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: \* достоверные отличия показателей относительно контрольного уровня при  $p < 0,05$

Таблица 2

Содержание ТБК-реактивных продуктов (нмоль/г белка) и восстановленного глутатиона (мкмоль/г ткани) в мозгу крыс, подвергнутых острой гипобарической гипоксии (ОГГ) или гипотермии,  $M \pm m$

Показатель	Группы								
	1-я — контрольная, физ. раствор	2-я — ОГГ	3-я — гипотермия	4-я — Кортексин	5-я — Пинеалон	6-я — Кортексин + ОГГ	7-я — Кортексин + гипотермия	8-я — Пинеалон + ОГГ	9-я — Пинеалон + гипотермия
<i>ТБК-реактивные продукты</i>									
Кора больших полушарий	21,02±0,94	37,62±1,46	35,19±1,04	15,30±0,68	19,34±0,48	14,55±0,89	24,94±0,95	16,04±0,83	26,11±1,16
Стволовые структуры	27,49±1,43	39,22±1,29	29,75±0,95	19,31±0,79	24,86±1,06	17,85±0,85	26,40±1,14	19,21±0,94	23,74±1,13
<i>Содержание восстановленного глутатиона</i>									
Кора больших полушарий	0,90±0,03	0,65±0,03*	0,62±0,03*	0,87±0,04	1,21±0,05*	0,99±0,05	1,05±0,04	1,65±0,08	0,95±0,05
Стволовые структуры	1,74±0,06	1,01±0,04*	2,45±0,11*	1,98±0,69	2,33±0,10*	1,93±0,07	1,69±0,08	2,64±0,09*	1,83±0,07

Таблица 3

Активность глутатионредуктазы (мкмоль/мин на 1 г белка) и глутатион-S-трансферазы (мкмоль/мин на 1 г белка) в мозгу крыс, подвергнутых острой гипобарической гипоксии (ОГГ) или гипотермии,  $M \pm m$

Показатель	Группы								
	1-я — контрольная, физ. раствор	2-я — ОГГ	3-я — гипотермия	4-я — Кортексин	5-я — Пинеалон	6-я — Кортексин + ОГГ	7-я — Кортексин + гипотермия	8-я — Пинеалон + ОГГ	9-я — Пинеалон + гипотермия
<i>Активность глутатион-S-трансферазы</i>									
Кора больших полушарий	12,87±0,31	11,06±0,06	13,77±0,05	13,45±0,06	17,48±0,08*	14,73±0,07	11,67±0,05	10,96±0,05	15,58±0,07
Стволовые структуры	10,25±0,29	12,08±0,06	14,95±0,08*	12,01±0,06	14,73±0,07*	11,27±0,05	13,04±0,04	12,16±0,06	10,74±0,04
<i>Активность глутатионредуктазы</i>									
Кора больших полушарий	32,52±1,25	28,77±1,02	17,43±0,09*	30,86±1,12	42,64±1,94*	37,95±1,32	27,99±1,47	48,29±2,18*	29,44±1,36
Стволовые структуры	30,96±0,89	31,64±1,14	18,36±0,84	34,71±1,05	39,97±1,28*	40,05±1,75*	34,24±1,47	42,67±1,05*	31,90±1,26

дели ОГГ способствовало снижению мелкой двигательной активности и возрастанию времени релаксированного бодрствования. У крыс, которым вводили Пинеалон до моделирования гипоксии мозга, наблюдали аналогичные изменения в структуре поведения, как и в группе контрольных животных, которым вводили Пинеалон, за исключением изменений времени ориентировочного и пищевого поведения. Таким образом, данные пептидные препараты оказывают однонаправленные эффекты на такие формы поведения, как сон и груминг, в условиях нормы и при моделировании ОГГ у 18-месячных крыс.

Поведение животных, которым вводили пептидные препараты перед умеренной гипотермией, характеризовалось еще более выраженным действием Кортексина и Пинеалона на сон и груминг. Другие формы поведения, напротив, изменялись менее выражено относительно интактных животных.

В табл. 1–4 представлены результаты исследования биохимических параметров у животных в условиях введения Кортексина и Пинеалона. При введении пептидных препаратов в модели ОГГ в мозгу крыс наблюдали накопление адренергических медиаторов. Также установлено, что оба препарата способствовали снижению интенсивности свободнорадикальных процессов в мозгу крыс в модели ОГГ, а именно за счет уменьшения накопления ТБК-реактивных продуктов и липопероксидов (преимущественно в условиях введения Кортексина) и увеличения активности глутатионредуктазы и содержания восстановленного глутатиона (при введении Пинеалона). В мозгу животных этих групп активность каспазы-3 снижалась до контрольных значений. В то же время, в моделях введения пептидных препаратов и умеренной гипотермии возрастал уровень серотонина в коре больших полушарий и дофамина в стволовых структурах (особенно при введении Пинеалона). В результате, у животных, которым вводили Кортексин перед умеренной гипотермией, обнаружено снижение свободнорадикальных процессов как в коре больших полушарий, так и в ствольных структурах до уровня контрольных групп, а при введении Пинеалона перед моделированием гипотермии — только в коре больших полушарий. Активность каспазы-3 в мозгу крыс, которым вводили Пинеалон, была выше уровня контрольных групп, но ниже, чем в модели гипотермии без введения трипептида.

### Заключение

Разнообразие эффектов пептидов в большой мере связывают с их влиянием на нейромедиаторные [16, 18] и свободнорадикальные процессы [15]. Вероятно, это обуславливает их действие и на высшие интегративные функции мозга — процессы обучения и памяти, сна, а также участие их в реализации различных поведенческих реакций [17, 22, 27 и др.].

Адекватными моделями для исследования поведенческих реакций являются модели гипоксии мозга. В этих условиях повышается уровень катехоламинов, которые в высоких дозах токсичны и могут усугублять развитие окислительного стресса. Дофамин при этом может окисляться до формы супероксида и  $H_2O_2$ , которые, в свою

Таблица 4

Активность каспазы-3 (нг/г ткани) в структурах мозга крыс, подвергнутых острой гипобарической гипоксии (ОГГ) или гипотермии, М±лп

Показатель	Группы								
	1-я — контрольная, физ. раствор	2-я — ОГГ	3-я — гипотермия	4-я — Кортексин	5-я — Пинеалон	6-я — Кортексин + ОГГ	7-я — Кортексин + гипотермия	8-я — Пинеалон + ОГГ	9-я — Пинеалон + гипотермия
Кора больших полушарий	0,82±0,04	1,42±0,06*	1,04±0,05	0,63±0,08*	1,02±0,06*	0,92±0,07	0,77±0,03	0,99±0,11	0,90±0,04
Стволовые структуры	1,03±0,14	1,94±0,31*	0,95±0,04	1,16±0,21	1,12±0,04	1,04±0,16	0,89±0,04	1,12±0,18	0,94±0,05
	Активность каспазы-3								

очередь, формируют гидроксильные радикалы в присутствии металлов переходной валентности. Это приводит к ингибированию функций протеинов, что отражается на повреждении и/или гибели клеток [4] в результате инициирования транскрипции специфических генов, ответственных за программируемую гибель клетки [5].

При разных формах стресса у стареющих животных высвобождение D-(3H)-аспартата, неметаболизированного аналога L-глутамата, увеличено по сравнению с высвобождением у молодых животных. Увеличенное высвобождение D-аспартата в гиппокампе стареющего мозга зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  и усиливает токсичность возбуждающих аминокислот и последующую гибель клеток. При взаимодействии глутамата с ионотропными рецепторами в клетках происходит рост свободных ионов кальция и активных форм кислорода, в результате чего активируются протеинкиназы и каспаза-3, последняя — стимулирует пролиферацию [21]. Каспазы в нервной системе взрослых млекопитающих выполняют функции, связанные, в том числе, с реализацией феноменов нейропластичности и не связанные с апоптозом [23, 26]. Важнейшие компоненты трансдукции сигналов — активные формы кислорода и оксид азота — также являются необходимыми посредниками как пластичности, так и гибели нейрона [25]. В условиях гипоксии/гипотермии мозга, сопровождающейся нейротоксическими процессами, применение пептидных препаратов может снизить негативные последствия этого воздействия. Хорошо известна роль нейропептидов в качестве нейромодуляторов: изменение баланса активирующих и тормозных медиаторов влечет за собой изменение состояния пероксидных процессов в структурах мозга [9–11 и др.].

В результате исследования были выявлены особенности влияния Кортиксина и Пинеалона на поведение 18-месячных крыс, а также раскрыты отдельные нейрохимические механизмы их действия. Интенсификация свободнорадикальных и апоптотических процессов в мозгу в условиях острой гипобарической гипоксии способствует снижению времени большинства форм поведения в его структуре на фоне возрастания времени релаксированного бодрствования. Эти изменения происходят на фоне истощения в мозгу адренергических медиаторов. Введение пептидных препаратов в модели гипоксии мозга способствует увеличению содержания адренергических медиаторов в мозгу, вероятно, за счет снижения гибели клеток мозга и уменьшения

образования свободных радикалов, а также активации ферментных систем антиоксидантной защиты. Особенностью действия Пинеалона в модели гипоксии мозга является его влияние на уровень адреналина, который, как предполагают, увеличивает энергообеспечение клеток мозга. Также трипептид эффективнее активирует антиоксидантную систему защиты, но в меньшей степени блокирует накопление вторичных продуктов свободнорадикальных процессов относительно Кортиксина.

В модели умеренной гипотермии у животных не изменяется время сна и релаксированного бодрствования, повышается груминг и снижается время мелкой двигательной активности. Это происходит на фоне снижения уровня дофамина в коре больших полушарий и снижения норадреналина в стволовых структурах мозга, а также увеличения активности каспазы-3 только в коре больших полушарий. В условиях умеренной гипотермии также происходят более значительные перестройки в антиоксидантном звене защиты мозга, чем в модели острой гипобарической гипоксии. Введение пептидных препаратов в данной модели эксперимента способствовало однонаправленным изменениям поведения животных в сторону повышения сна, груминга и снижения ориентировочного поведения. Введение данных препаратов при умеренной гипотермии способствовало накоплению в мозгу серотонина и дофамина, Пинеалон также влиял на снижение уровня норадреналина в стволовых структурах мозга. Активность каспазы-3 была повышена только в коре больших полушарий животных в модели введения Пинеалона и умеренной гипотермии. Вероятно, это связано с нормализацией в системе свободнорадикальных процессов в мозгу крыс этих групп под влиянием Пинеалона и, особенно, Кортиксина.

## Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб.: Фолиант, 2000.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш. шк., 1991.
3. Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю., Сазонова Е.Н. и др. Гастропротективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюл. экпер. биол. 2009. Т. 147. № 4. С. 422–425.
4. Иванов К.П. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции в мозге и регионального мозгового кровообращения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010. № 2. С. 5–17.
5. Квитко О.В. Сопряженный с развитием эпигенетический механизм репарации возрастных нарушений // В сб.:

Международная конференция «Генетика продолжительности жизни и старения». Сыктывкар, 2010. С. 9–10.

6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.

7. *Медицинские лабораторные технологии*: Справочник / Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999. Т. 2. С. 23–24.

8. Менджерицкий А.М., Карантыш Г.В., Рыжак Г.А., Абрамчук В.А. Влияние пептидных геропротекторов на навигационное научение и систему каспазы-3 в структурах мозга животных разного возраста // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 252–258.

9. Менджерицкий А.М., А.В. Нейропептиды и управление поведением организма в экстремальных условиях // В кн.: Успехи функциональной нейрохимии. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2003. С. 115–127.

10. Мокрушин А.А. Участие эндогенных пептидов в развитии долговременной посттетанической потенциации // Изв. РАН (Серия биол.). 2002. Т. 29. № 1. С. 45–49.

11. Островская Р.У., Лысенко А.В., Менджерицкий А.М. и др. Нейромедиаторы в механизмах развития адаптивного поведения при введении ГВС-111 // Нейрохимия. 2004. № 2. С. 138–146.

12. Павлова Т.В., Зарубина И.В., Лукк М.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты Кортексина у крыс с различной устойчивостью к гипоксии при хронической ишемии головного мозга // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8. Вып. 1–2. Ч. 1. С. 1–2248–1–2254.

13. Пальцев М.М., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008.

14. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В. и др. Пептидная регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003.

15. Яковлев А.А., Перегуд Д.И., Павлова Т.В. Эффекты остро введения пентилентетразола и пентилентетразолового киндлинга: окислительный стресс и активность NO-синтазы в мозге // Нейрохимия. 2004. Т. 21. № 1. С. 58–67.

16. Adriani W., Granstrem O., Romano E. et al. Modulatory effects of cortexin and cortagen on locomotor activity and anxiety-related behavior in mice // Open Neuropsychopharmacol. J. 2009. Vol. 2. P. 22–29.

17. Aja S., Schwartz G.J., Kuhar M.J. et al. Intracerebroventricular CART peptide reduces rat ingestive behavior and alters licking microstructure // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. Vol. 280. R1613–R1619.

18. Ashmarin I.P., Koroleva S.V. Rules of interactions and functional continuum of neuropeptides (on the way to the common conception) // Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk. 2002. № 6. P. 40–48.

19. Bell D.C., Butcher A.J., Berrow N.S. et al. Biophysical properties, pharmacology, and modulation of human, neuronal L-type (α1D, CaV1.3) voltage-dependent calcium currents // J. Neurophysiol. 2001. Vol. 85. P. 816–827.

20. Beutler E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton, 1975.

21. Boldyrev A., Bulygina E., Makhro A. Glutamate receptors modulate oxidative stress in neuronal cells // Neurotox Res. 2004. Vol. 6. № 7–8. P. 581–587.

22. Cheng C.Y., Chu J.Y., Chow B.K. Central and peripheral administration of secretin inhibits food intake in mice through the activation of the melanocortin system // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 459–471.

23. Gulyaeva N.V. «Apoptotic» Mechanisms in normal brain plasticity: Caspase-3 and long term potentiation // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54. № 3. С. 472–482.

24. Gunzler W.A., Flohe L. Glutathione peroxidase // In: Handbook of methods for oxygen radical research. Boca Ration. CRC Press, 1986. P. 203–211.

25. Keynes R.G., Garthwaite J. Nitric oxide and its role in ischemic brain injury // Curr. Mol. Med. 2004. Vol. 4. № 2. P. 179–191.

26. McLaughlin B. The kinder side of killer proteases: caspase activation contributes to neuroprotection and CNS remodeling // Apoptosis. 2004. Vol. 9. № 2. P. 111–121.

27. Sakagami H., Kawano M., Thet M.M. et al. Anti-HIV and immunomodulation activities of cacao mass lignin-carbohydrate complex // In Vivo. 2011. Vol. 25. № 2. P. 229–236.

28. Stepanichev M.Yu., Zdobnova I., Zarubenko I. et al. Seizure intensity correlates with oxidative stress and apoptosis in the hippocampus in the kainic acid model in rat // Нейрохимия. 2000. Т. 17. № 3. С. 189–191.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 532–539

A.M. Mendzheritsky<sup>1</sup>, G.V. Karantysh<sup>1</sup>, G.A. Ryzhak<sup>2</sup>, V.N. Prokofiev<sup>1</sup>

#### PINEALON AND CORTEXIN INFLUENCE ON BEHAVIOR AND NEUROCHEMICAL PROCESSES IN 18-MONTH AGED RATS WITHIN HYPOXIA AND HYPOTHERMIA

<sup>1</sup> D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology of South Federal University, 194/1, pr. Stachki, Rostov-on-Don 344000; e-mail: karantyshgv@mail.ru; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110

The research of Cortexin and Pinealon within two models of stress, acute hypobaric hypoxia and mild hypothermia, within 18-month aged rats has been held. The peculiarities of peptide preparations' influence on behavior and neurochemical indexes have been identified. Cortexin shows a more pronounced effect on free radical processes and caspase-3 activity in brain than Pinealon. Both preparations forward an accumulation of adrenergic mediator within rats' brains in the model of acute hypobaric hypoxia, as well as serotonin within cerebrum cortex in the model of mild hypothermia, which may underlie their geroprotective effects.

**Key words:** Cortexin, Pinealon, hypobaric hypoxia, mild hypothermia, neuromediators, caspase-3, free radical processes, behavior

*З. И. Микашинович, О. Г. Ишонина, Э. Г. Криволапова*

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;  
e-mail: oks-ishonina@yandex.ru

Целью данного исследования явилось комплексное изучение разных сторон метаболизма эритроцитов у женщин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от возрастных особенностей компенсации углеводного обмена. Полученные результаты, основанные на характере изменений параметров углеводно-энергетического обмена, газотранспортной и антиоксидантной систем крови, вносят вклад в понимание роли метаболических изменений в эритроцитах, приводящих к изменению их биологических свойств. Степень выраженности последних отражает приспособительные возможности организма в условиях гипергликемии в разных возрастных группах при СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, пожилой возраст, возраст второго периода зрелости, метаболизм эритроцитов

По определению ВОЗ, сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [4, 7]. В последние десятилетия распространённость СД приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, в том числе и Россию [14, 23].

Довольно актуальным для России в настоящее время является показатель роста темпа преждевременного старения населения [11]. Темп старения, в свою очередь, характеризует индивидуальную программу скорости изменения физиологических и патологических детерминант организма [1]. Старение организма сопряжено с резистентностью к инсулину и подавлением инсулиновой сигнализации [19]. СД 2-го типа называют болезнью зрелого и пожилого возраста, или ассоциированной с возрастом болезнью. Существует зависимость распространённости СД 2-го типа от возраста больного: например, в 45–54 года СД 2-го типа встречается с частотой 8,2%, а в 65–74 года — 17,9%, при этом средняя продолжительность жизни женщин с

СД 2-го типа составляет 73,4 года [5, 6]. Несмотря на успехи последних десятилетий в области изучения патогенетических механизмов развития СД 2-го типа, а именно генетических факторов, внешнесредовых компонентов, инсулинрезистентности, недостаточности функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, он всё ещё остаётся неизлечимым заболеванием.

Инсулинрезистентность в постменопаузе выступает ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как приводит к повышению интенсивности слищивания клеток эндотелия сосудистой стенки и, по данным литературы, имеет зависимость от продолжительности заболевания и возраста больных [22]. В сущности, и сам СД 2-го типа у женщин приводит к ранней менопаузе и к более тяжёлому климатическому синдрому [9, 15].

В то же время, остаются не до конца изученными механизмы глюкозопроницаемости в так называемых «инсулиннезависимых тканях» с высокой гликолитической активностью, а также и в эритроцитах, которые, по данным литературы, участвуют в депонировании и транспорте инсулина, способствуя стабилизации его концентрации при различных физиологических состояниях организма. Сдвиги метаболических процессов в эритроцитах отражают особенности индивидуальной реактивности организма, а изучение этих изменений может дать адекватное представление об уровне адаптивных реакций клеток крови. Научной гипотезой данного исследования явилось предположение о том, что на фоне СД 2-го типа характер метаболических изменений в эритроцитах и плазме крови у женщин зависит от их возраста и/или степени компенсации углеводного обмена. В этом аспекте целью работы явилось комплексное изучение различных сторон метаболизма эритроцитов у жен-

щин с СД 2-го типа в зависимости от возрастных особенностей компенсации углеводного обмена.

### Материалы и методы

Первый этап исследования включал разделение пациенток на две возрастные группы [24], каждая из которых была подразделена на две подгруппы в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена. Диагноз пациенткам был верифицирован согласно критериям компенсации углеводного обмена при СД 2-го типа, утверждённым ВОЗ [7]. 1-ю подгруппу составили пациентки второго периода зрелости с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации ( $n=22$ ), средний возраст —  $51,09 \pm 0,95$  года. 2-ю подгруппу составили пациентки второго периода зрелости с СД 2-го типа в стадии декомпенсации ( $n=22$ ), средний возраст —  $48,7 \pm 1,17$  года. В 3-ю подгруппу вошли пациентки пожилого возраста с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации ( $n=21$ ), средний возраст —  $67,14 \pm 1,13$  года. 4-ю подгруппу составили пациентки пожилого возраста с СД 2-го типа в стадии декомпенсации ( $n=21$ ), средний возраст —  $67,6 \pm 0,48$  года. Обе контрольные группы составили женщины постменопаузального периода без признаков СД 2-го типа: 1-я группа — 25 женщин, средний возраст —  $52,82 \pm 0,36$  года, 2-я группа — 25 женщин, средний возраст —  $63 \pm 1,2$  года.

Вторым этапом явились лабораторно-биохимические исследования. Исследовали эритроциты венозной крови. В периферической крови определяли уровень  $HbA_1C$  на биохимическом экспресс-анализаторе «DCA 2000<sup>+</sup>» («Bayer Corp.», США), уровень  $HbA$  — на гематологическом анализаторе «PCE-210» («Erma Inc.», Япония), количество эритроцитов в крови определяли путём подсчёта в камере Горяева по методу, описанному в руководстве под ред. М. А. Базарова [20]. Активность ферментов антиоксидантной системы измеряли в гемолизате эритроцитов. В эритроцитах определяли активность ферментов углеводного обмена, газотранспортной и антиоксидантной систем: гексокиназы по И. С. Лугановой [12]; фосфогексоизомеразы (ФГИ) по Р. Ф. Езерскому (1960) в модификации Э. И. Микашинович [17]; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ) по методу Л. Корнберга в модификации Ю. Л. Захарьина [8];  $Cu$ ,  $Zn$ -СОД — по методу Н. Р. Misra и J. Fridovich [28], описанному О. Г. Саркисяном [21]; каталазы — по мето-

ду М. А. Королюка и соавт. [10]; глутатионпероксидазы (ГПО) — по методу В. М. Моина [18]; глутатионредуктазы — по методу Л. Б. Юсуповой [25]; содержание молочной кислоты — по реакции с параоксидифенилом [16], пировиноградной кислоты — по методу Фридемана и Хаугена в модификации П. А. Бабаскина [2]; 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) по неферментативному методу, предложенному В. F. Duce, S. P. Bessman [26] в модификации И. С. Лугановой, М. Н. Блинова [13]; содержание восстановленного глутатиона (GSH) проводили колориметрическим методом по G. L. Ellman [27]. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 7.0 (Stat. Soft. Inc., США) с определением среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий между опытными и контрольными группами оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента. Отклонения между рядами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами был установлен уровень гипергликемии в крови у пациенток обеих возрастных групп, соответствующий стадиям суб- и декомпенсации углеводного обмена. На фоне гипергликемии у пациенток обеих возрастных групп зарегистрировано достоверное повышение уровня  $HbA_1C$ , гемоглобина и эритроцитов по сравнению с контрольными группами (табл. 1).

Длительная гипергликемия способствует формированию компенсаторно-приспособительной реакции эритроидного ростка в виде стимуляции синтеза гемоглобина, уровень которого у пациенток не выходит за рамки референсных величин. Рост числа эритроцитов напрямую зависит от возраста пациенток и достигает максимальных значений у пожилых женщин в стадии декомпенсации заболевания.

Мы полагаем, что длительная гипергликемия способствует формированию компенсаторно-приспособительной реакции эритроидного ростка в виде стимуляции синтеза гемоглобина, что отражает выраженность гипоксии и, соответственно, степень тяжести течения данного заболевания. Эти изменения свидетельствуют, с одной стороны, о стимуляции количественного механизма адаптации к вероятной гипоксии, максимально выраженной у пациенток пожилого возраста в стадии декомпенсации углеводного обмена, а с другой стороны, являются документальным свидетельством наруше-

**Уровень гликозилированного гемоглобина, общего гемоглобина и содержание эритроцитов в крови у пациенток основных и контрольных групп**

1-я контрольная группа, n=25	1-я возрастная группа		2-я контрольная группа, n=25	2-я возрастная группа	
	1-я подгруппа, n=22	2-я подгруппа, n=22		3-я подгруппа, n=21	4-я подгруппа, n=21
<i>Гликозилированный гемоглобин, усл.ед.</i>					
4,77±0,01	6,61±0,19 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	7,44±0,27 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,8±0,01	7,03±0,14 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	7,62±0,1 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Гемоглобин, г/л</i>					
126,6±0,98	138±1,61 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	145,5±2,33 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	126,08±1,11	131,95±2,76 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	140,14±2,69 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Эритроциты, •10<sup>12</sup>/л</i>					
4,46±0,09	4,84±0,05 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,99±0,01 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,37±0,07	5,21±0,04 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	5,29±0,02 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–5: данные представлены в виде *M* (среднее значение)±*m* (стандартная ошибка среднего); *p*<sub>1</sub> — достоверность показателей по сравнению с 1-й контрольной группой; *p*<sub>2</sub> — достоверность показателей по сравнению со 2-й контрольной группой

ния утилизации старых форм эритроцитов и могут служить критерием развития сосудистых осложнений вследствие развития «сладж»-феномена.

Известно, что основными путями утилизации глюкозы в эритроцитах являются гликолиз и пентозофосфатный путь. При исследовании нами регуляторного фермента гликолиза — гексокиназы было обнаружено, что у всех пациенток нарушаются основные пути утилизации глюкозы вследствие угнетения гексокиназной активности (табл. 2), то есть происходит снижение включения глюкозы в окислительные процессы, что можно считать одним из патогенетических механизмов в условиях нарушенной деятельности инсулярного аппарата.

Если принять во внимание данные о способности 2,3-ДФГ угнетать активность гексокиназы [3], становится очевидным, что угнетение активности этого фермента у пациенток всех подгрупп

происходит на фоне увеличения содержания 2,3-ДФГ (см. табл. 2), причём эта закономерность более выражена у пожилых в стадии декомпенсации углеводного обмена.

В ходе дальнейшего исследования был отмечен фазный характер изменения активности ФГИ у пациенток более молодого возраста. Можно предположить, что повышение активности ФГИ у пациенток 2-й подгруппы связано с включением компенсаторных механизмов, направленных, вероятно, на активацию галактозного пути утилизации углеводов. У пожилых пациенток происходит более интенсивное снижение активности ФГИ, свидетельствующее о снижении скорости начальных этапов гликолиза. Что касается особенностей функционирования пентозо-фосфатного пути, то нами был установлен рост активности гл-6-ФДГ только у женщин второго периода зрелости с суб-

**Активность гексокиназы, ФГИ, гл-6-ФДГ и содержание 2,3-ДФГ в крови у пациенток основных и контрольных групп**

1-я контрольная группа, n=25	1-я возрастная группа		2-я контрольная группа, n=25	2-я возрастная группа	
	1-я подгруппа, n=22	2-я подгруппа, n=22		3-я подгруппа, n=21	4-я подгруппа, n=21
<i>Гексокиназа, мкмоль/г Hb</i>					
1,19±0,02	0,11±0,01	0,03±0,002	1,2±0,02	0,015±0,001	0,028±0,01
<i>2,3-ДФГ, мкмоль/мл</i>					
4,73±0,06	6,25±0,09	6,99±0,08	4,8±0,04	8,19±0,18	8,87±0,13
<i>ФГИ, мкмоль/мг Hb в час</i>					
8,02±0,14	6,83±0,05 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	9,14±0,06 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	8,06±0,13	6,6±0,66 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	5,91±0,38 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Гл-6-ФДГ, мкмоль/г Hb в час</i>					
0,17±0,01	0,22±0,01 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	0,15±0,01 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	0,16±0,003	0,1±0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	0,11±0,002 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05

компенсацией гипергликемии, что можно считать «аварийным» путём, обеспечивающим утилизацию глюкозы в обход гексокиназной и фосфогексоизомеразной реакций при начальной стадии заболевания в этот возрастной период. По-видимому, в данной возрастной группе в качестве поставщика глюкозо-6-фосфата для работы пентозофосфатного пути большее значение приобретает галактозный путь утилизации глюкозы, производящий гл-1-фосфат, необходимый для синтеза гликогена. В то же время, у пациенток этого возраста, но при декомпенсации углеводного обмена происходит снижение активности гл-6-ФДГ. Такую же тенденцию снижения активности этого фермента наблюдали и у всех пациенток пожилого возраста. Низкая активность гл-6-ФДГ находится во взаимосвязи с ингибированием гексокиназной активности, что отражает внутриклеточный дефицит глюкозы.

Косвенным показателем утилизации молекулярного кислорода при внутриклеточном метаболизме являются субстраты или продукты общего пути катаболизма, в частности пировиноградная и молочная кислоты. У пациенток второго периода зрелости в обеих подгруппах снижение уровня пировиноградной кислоты сопровождается повыше-

нием содержания лактата (табл. 3). Нарастание интенсивности этого процесса наблюдали у пожилых пациенток в стадии субкомпенсации заболевания (3-я подгруппа).

Обращает на себя внимание значительное повышение уровня пировиноградной и молочной кислот у пациенток 4-й подгруппы, что может быть «борьбой» за преодоление гипоксического состояния, вызванного гипергликемией и усугубляющегося с увеличением возраста пациенток и стадией компенсации углеводного обмена.

Активация гипоксического фактора неизбежно приводит к запуску процессов свободнорадикального окисления и развитию выраженного окислительного стресса. Мы наблюдали у всех пациенток повышение активности *Cu*, *Zn*-СОД (табл. 4), что является компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на предотвращение накопления супероксидного анион-радикала. У пожилых пациенток 4-й подгруппы происходит менее значимое повышение активности этого фермента относительно контрольных групп. Очевидно, у этих пациенток «истощается» это ферментативное звено, что может сопровождаться накоплением в крови прооксидантов и усугублять патогенез заболевания.

Таблица 3

Уровень пировиноградной и молочной кислот в крови у пациенток основных и контрольных групп

1-я контрольная группа, n=25	1-я возрастная группа		2-я контрольная группа, n=25	2-я возрастная группа	
	1-я подгруппа, n=22	2-я подгруппа, n=22		3-я подгруппа, n=21	4-я подгруппа, n=21
<i>Пировиноградная кислота, мкмоль/мл</i>					
0,22±0,003	0,19±0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	0,16±0,003 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	0,23±0,004	0,16±0,004 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	0,28±0,01 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Молочная кислота, ммоль/л</i>					
3,85±0,06	4,65±0,05 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,29±0,07 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	3,76±0,05	5,12±0,04 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	8,94±0,12 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05

Таблица 4

Активность *Cu*, *Zn*-СОД, каталазы и глутатионпероксидазы в крови у пациенток основных и контрольных групп

1-я контрольная группа, n=25	1-я возрастная группа		2-я контрольная группа, n=25	2-я возрастная группа	
	1-я подгруппа, n=22	2-я подгруппа, n=22		3-я подгруппа, n=21	4-я подгруппа, n=21
<i>Cu</i> , <i>Zn</i> -СОД, усл. ед./гHb					
573,98±5,85	1038,78±26,44 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	1029,96±0,18 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	577,38±5,5	1051,43±22,4 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	688,33±5,84 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Каталаза, мкат/г Hb</i>					
2,45±0,05	2,84±0,02 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	3,58±0,03 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	2,44±0,05	6,43±0,27 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	3,81±0,08 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Глутатионпероксидаза, мкмоль/г Hb</i>					
2,09±0,06	2,88±0,03 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,45±0,04 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	2,16±0,06	5,45±0,34 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	6,13±0,10 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05

**Уровень восстановленного глутатиона (GSH) и активность глутатионредуктазы в крови у пациенток основных и контрольных групп**

1-я контрольная группа, n=25	1-я возрастная группа		2-я контрольная группа, n=25	2-я возрастная группа	
	1-я подгруппа, n=22	2-я подгруппа, n=22		3-я подгруппа, n=21	4-я подгруппа, n=21
<i>GSH, мкмоль/гHb</i>					
7,28±0,08	5,86±0,07 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	4,38±0,06 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	7,37±0,05	5,58±0,19 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	5,88±0,07 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05
<i>Глутатионредуктаза, мкмоль/г Hb</i>					
12,7±0,07	8,05±0,13 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	11,61±0,07 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,05	12,4±0,07	10,95±0,28 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05	9,69±0,11 <i>p</i> <sub>2</sub> <0,05

У всех пациенток было обнаружено повышение активности ферментов каталазы и глутатионпероксидазы (см. табл. 4). Более выраженные изменения активности каталазы отмечали у пожилых пациенток в стадии субкомпенсации, а активности глутатионпероксидазы — в стадии декомпенсации углеводного обмена. Таким образом, изменение баланса между клеточными ферментными антиоксидантами *Cu*, *Zn*-СОД, глутатионпероксидазы и каталазы у пациенток с СД 2-го типа с увеличением возраста и степенью тяжести течения заболевания (суб- и декомпенсация) является ответственным за накопление окислительных повреждений в организме, усугубляющих состояние пациенток.

В ходе исследования у всех пациенток отмечали снижение уровня *GSH* и активности глутатионредуктазы на фоне увеличения активности глутатионпероксидазы (табл. 5).

Более выраженное снижение активности глутатионредуктазы по сравнению с контрольными группами наблюдали у пациенток 1-й подгруппы, а у пациенток 2-й подгруппы была максимально снижена концентрация *GSH*. Оба эти обстоятельства приводят к истощению работы всей глутатионзависимой антиоксидантной системы, способствующей денатурации гемоглобина и пероксидному гемолизу эритроцитов.

### Выводы

У всех пациенток с СД 2-го типа на фоне гипергликемии в условиях гипоксии, лактатацидоза происходит напряжение систем эритропоэза, что документируется повышением числа эритроцитов и уровня *HbA*, усилением гликозилирования гемоглобина и червато срывом адаптационных процессов, особенно выраженных у пожилых пациенток в стадии декомпенсации углеводного обмена. Степень и направленность таких изменений

зависит как от возраста больного, так и от степени тяжести СД 2-го типа.

Также у пациенток 2-й подгруппы и у пожилых пациенток 3-й и 4-й подгрупп отмечено возрастное снижение активности гл-6-ФДГ, глутатионредуктазы, уровня *GSH*. Это нарушает координацию начальных и конечных этапов гликолиза, снижая энергетический потенциал клетки, приводит к развитию гипоксии, нарушению проницаемости мембран и, в итоге, к гемолизу эритроцитов.

Одновременно с этим с увеличением возраста пациенток отмечали синхронный рост активности каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах, в то время как активность *Cu*, *Zn*-СОД зависела от стадии заболевания и имела максимальную выраженность у пациенток обеих возрастных групп в стадии субкомпенсации углеводного обмена. Компенсаторное увеличение каталазной и глутатионпероксидазной активности отражает не только выраженность окислительного стресса и эндотоксемии, но и степень тяжести течения СД, особенно у пациенток пожилого возраста. Этот факт позволяет говорить о том, что изменение баланса между клеточными антиоксидантами *Cu*, *Zn*-СОД, глутатионпероксидазы и каталазы у пациенток с СД 2-го типа с увеличением возраста и степени тяжести течения заболевания является ответственным за возрастное повышение уровня токсичных продуктов ПОЛ, накопление окислительных повреждений в организме и проявление негативных последствий окислительного стресса, усугубляющих состояние пациенток.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Старение и ассоциированные с возрастом болезни // Клин. геронтол. 2005. № 1. С. 42–49.
2. Бабаскин П.М. Авторское свидетельство СССР № 877436 МКИ G №33/52 «Способ определения пировиноградной кислоты в крови». № 2877502/28–13. Заяв. 13.02.80. Оpubл. 30.10.81, бюл. №10.

3. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. М.: Медицина, 1985.
4. Дедов И.И. Резолюция ООН по сахарному диабету // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 2–3.
5. Дедов И.И. Новости IV Всероссийского диабетологического конгресса // Сахарный диабет. 2008. № 2(39). С. 93–96.
6. Дедов И.И. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: Практич. рук. для врачей. М., 2011.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2013.
8. Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Лаб. дело. 1967. № 6. С. 327–330.
9. Зеленина Т.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф. Нарушение метаболических процессов у женщин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузе // Эфферентная тер. 2007. Т. 13. № 1. С. 23–25.
10. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
11. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // Клиническая геронтология. 2005. № 12. С. 16–22.
12. Луганова И.С., Розанова Л.М., Сейц И.Ф. Дыхание, гликолиз и синтез гликогена в костном мозгу человека // Биохимия. 1964. Т. 22. С. 22–28.
13. Луганова И.С., Блинов М.Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лаб. дело. 1975. № 7. С. 652–654.
14. Маколина Н.П., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Экономические аспекты сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. 2008. № 2 (39). С. 70–76.
15. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Сахарный диабет 2-го типа у женщин в постменопаузе // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 6. С. 464–467.
16. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справ. М.: Медицина, 1987. С. 110–111.
17. Микашинович З.И. Общие и частные закономерности изменений метаболизма в эндокринных органах и крови при разной тяжести травматического шока и острой кровопотери: Дис. докт. биол. наук. Ростов н/Д, 1989.
18. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724–727.
19. Пишак В.П. Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика // Вестн. Геронтол. общ-ва РАН. Информ. бюл. № 10–11 (133–134), сентябрь–октябрь, 2009. С. 4–5.
20. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А.Базарова. Киев: Вища шк., 1988. С. 22–23.
21. Саркисян О.Г. Особенности изменений метаболических процессов при атрофических кольпитах и их коррекция: Дис. канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.
22. Сметник В.П., Ильина Л.М. Практические рекомендации: ведение женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль: Литера, 2010. С. 222.
23. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 6–10.
24. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. М.: Высш. шк., 2002.
25. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лаб. дело. 1989. № 4. С. 19–21.
26. Dyce B. J., Bressman S. P. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood // Arch. Environ. Hlth. 1973. Vol. 27. P. 112–116.
27. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82. P. 70–77.
28. Misra H. P. The univalent reduction of oxygen by reduced flavins and quinines // J. Biol. Chem. 1972. Vol. 247. № 1. P. 188–192.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 540–545

Z. I. Mikashinovich, O. G. Ishonina, E. G. Krivolapova

#### INFLUENCE OF AGE AND DEGREE OF COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM ON METABOLIC CHANGES IN BLOOD OF WOMEN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Rostov State Medical University, 29, Nakhichevansky per., Rostov-on-Don 344022;  
e-mail: oks-ishonina@yandex.ru

The purpose of this study was a comprehensive analysis of various aspects of metabolism of erythrocytes in women with type 2 diabetes, according to the age characteristics of compensation of carbohydrate metabolism. The obtained results, based on the nature of changes in parameters of carbohydrate and energy metabolism, gas transport and antioxidant systems of blood, contribute to the understanding of the role of metabolic changes in red blood cells, leading to changes in their biological properties, severity of which reflects the adaptive capacity of the organism in terms of hyperglycemia in different age groups in type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, advanced age, the age of the second period of maturity, erythrocytes metabolism

*О. В. Коркушко, О. О. Копчак, В. Б. Шатило, Н. Ю. Бачинская*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва Национальной АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;  
e-mail: vshatilo@ukr.net

Исследовали взаимосвязь метаболического синдрома (МС) и его отдельных составляющих, уровня лептина с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при старении. Обследованы 503 пациента 45–89 лет без МС ( $n=198$ ) и с МС ( $n=305$ ), которые были разделены на три возрастные подгруппы. Были проведены клинико-неврологическое обследование, лабораторные тесты, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МРТ головного мозга. Для оценки когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE). У пациентов среднего и пожилого возраста установлена достоверная обратная связь между общим баллом MMSE, уровнем АД и уровнем гликемии. У пациентов старческого возраста выявлена прямая достоверная корреляционная связь между уровнем АД и общим баллом MMSE. Продолжительность артериальной гипертензии достоверно влияла на тяжесть когнитивных нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста. Влияние уровня лептина на состояние когнитивных функций у пациентов с МС усиливается с возрастом. Своевременная и адекватная коррекция АД, уровня глюкозы и триглицеридов может положительно влиять на состояние когнитивных функций у пациентов с МС.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, метаболический синдром, лептин, возраст

Современные исследования показали, что сосудистые факторы риска способствуют развитию как сосудистых когнитивных расстройств, так и болезни Альцгеймера, а их коррекция может предупреждать или замедлять прогрессирование этих нарушений. Большинство сосудистых факторов риска входит в состав метаболического синдрома (МС) [5, 15].

Когнитивные нарушения у людей старшего возраста являются одной из наиболее важных проблем современной нейрогеронтологии, так как приводят к инвалидизации населения пожилого и старческого возраста вследствие развития деменции [4, 11, 14]. В ближайшем будущем у населения развитых стран

мира прогнозируют угрожающий рост распространенности деменции [24]. Особое внимание заслуживает проблема когнитивных нарушений (КН), связанных с хронической цереброваскулярной патологией головного мозга [3, 6, 8] — дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), которая развивается, преимущественно, на фоне артериальной гипертензии, атеросклероза и их сочетания и может быть частой причиной мнестико-интеллектуальных нарушений [2, 7, 13, 14].

В литературе имеются данные о связи между отдельными составляющими МС у пациентов пожилого возраста [5], которая на сегодняшний момент изучена недостаточно. В сообщениях встречаются противоречивые данные о влиянии составляющих МС на выраженность сосудистых КН [19, 21]. Значительное действие на вероятность развития сосудистых КН имеет артериальная гипертензия. Согласно данным литературы, у пациентов среднего возраста наличие высокого АД увеличивало риск развития сосудистых КН [21]. В то же время, требует уточнения связь между сосудистыми КН и артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте. Риск развития сосудистых КН увеличивается при наличии сахарного диабета [9, 10, 29]. Менее изучена связь между возникновением сосудистых КН и наличием у больного таких модифицированных факторов риска, как ожирение и дислипидемия. Некоторые современные исследования установили связь между повышенным уровнем атерогенных липопротеидов у больных и снижением когнитивных функций [17]. Требуется уточнения взаимосвязь ИМТ, когнитивных функций и возраста больных [18].

Эпидемия абдоминального ожирения, являющегося основным составляющим МС, привлекает внимание к жировой ткани как к активно функционирующему эндокринному органу. Жировая ткань продуцирует большое количество биологически

активных веществ, включая лептин, *IL-6*, *TNF- $\alpha$* , адипонектин, которые называются адипоцитокинами. Дисрегуляция адипоцитокинов является основой развития инсулинрезистентности, гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанного с МС ожирения [16, 25].

Лептин — белок, продуцируемый адипоцитами, контролирует пищевое поведение через рецепторы гипоталамуса, отвечает за сохранение и мобилизацию жира, состояние репродуктивной, иммунной систем, гомеостаз костной ткани, чувствительность к инсулину, нейрональную активность и защиту нейронов, усиливает термогенез в адипоцитах, способствует снижению синтеза инсулина, уменьшению транспорта глюкозы, действуя на инсулиновый рецептор клетки [1, 12, 23, 26, 28].

В последнее время в литературе появились данные о том, что клеточные и биохимические нарушения, наблюдающиеся при МС, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушение метаболизма жирных кислот, наряду с изменениями уровня лептина и инсулина, лежат в основе патогенетических механизмов, связывающих МС с инсультом, депрессией, а также болезнью Альцгеймера [20]. В частности, N. Tezapsidis и соавт. показали, что лептин уменьшает содержание внеклеточного амилоида- $\beta$  как в культуре клеток, так и на модели болезни Альцгеймера на животных, а также уменьшает фосфорилиацию  $\tau$ -протеина в нейронах. Исследователи продемонстрировали, что длительное назначение лептина привело к значительному улучшению когнитивных функций у трансгенных животных с болезнью Альцгеймера. Установлено, что у людей потеря массы тела часто предшествует началу деменции при болезни Альцгеймера, однако при этом уровень циркулирующего лептина был обратно пропорционален тяжести деменции. Существует мнение, что дефицит лептина может сопровождаться патологическими изменениями в ЦНС, которые приводят к развитию болезни Альцгеймера, именно поэтому обсуждается возможность использования заместительной терапии лептином в лечении болезни Альцгеймера [27].

Учитывая существование отдельных сообщений, указывающих на наличие связи между уровнем лептина и КН у больных с МС, эти данные нуждаются в дальнейшем уточнении.

Цель работы — исследование взаимосвязи метаболического синдрома, его отдельных составляющих, уровня лептина и выраженности КН у пациентов с ДЭ при старении.

## Материалы и методы

Обследованы 503 пациента 45–89 лет, которые были разделены на две группы — без МС ( $n=198$ ) и с МС ( $n=305$ ). МС диагностирован у всех больных согласно обновленным критериям К. Г. М. Alberti и соавт. (2009 г.) [15]. Все больные были разделены на три возрастные подгруппы: 45–59 лет — средний возраст (76 человек без МС и 108 человек с МС), 60–74 лет — пожилой возраст (84 человека без МС и 165 человек с МС), 75–89 лет — старческий возраст (38 человек без МС и 32 человека с МС). Диагноз ДЭ устанавливали по общепринятым критериям [2, 8]. В группе больных без МС, ДЭ I стадии диагностировали у 12 пациентов среднего возраста, ДЭ II стадии — у 52 больных среднего возраста, у 61 — пожилого возраста и 21 — старческого возраста. ДЭ III стадии диагностировали у 12 пациентов среднего возраста, 23 — пожилого возраста, у 17 — старческого возраста. Среди пациентов с МС ДЭ I стадии диагностировали у 12 пациентов среднего возраста, ДЭ II стадии — у 80 больных среднего возраста, у 115 — пожилого возраста и у 17 — старческого возраста. ДЭ III стадии диагностировали у 16 пациентов среднего возраста, у 50 — пожилого возраста, у 15 — старческого возраста.

Все больные прошли клинико-неврологическое обследование с измерением АД, определением ИМТ, общими лабораторными тестами (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, липидограмма, анализ крови на гормоны щитовидной железы, определение уровня С-РБ, лептина в крови), инструментальные исследования — ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МРТ головного мозга. Для оценки когнитивных функций у пациентов использовали короткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) — определение ориентировки во времени, месте, состояния кратковременной, долговременной памяти, функции языка, гнозиса, праксиса [22]. Согласно данным MMSE, 29–30 баллов оценивали как отсутствие нарушения когнитивных функций, 28–27 баллов — как легкие нарушения, 24–26 — как умеренные, <24 баллов — деменция.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере с использованием пакета статистического анализа Microsoft Excel 97. Для выяснения характера и степени взаимосвязи различных показателей определяли коэффициент корреляции рангов Спирмена ( $\rho$ ) и коэффициент

корреляции ( $r$ ). Для определения достоверности разницы нескольких относительных величин, связанных между собой, использовали показатель соответствия  $\chi^2$ .

### Результаты и обсуждение

При сравнении частоты жалоб у больных обеих групп следует отметить, что у пациентов с МС достоверно чаще наблюдали головокружение, шум в голове, расстройства сна, онемение конечностей по сравнению с больными без МС (табл. 1).

При объективном осмотре в неврологическом статусе у пациентов с ДЭ и МС по сравнению с больными без МС достоверно чаще наблюдали легкие глазодвигательные расстройства, чувствительные нарушения в виде парестезий в дистальных отделах конечностей, легкого онемения на лице и конечностях, вегетативные расстройства в виде повышенной потливости, похолодания и акроцианоза конечностей (табл. 2). Следует отметить, что жалобы больных и данные объективного об-

следования соответствовали клиническим стадиям ДЭ. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 3.

У пациентов с ДЭ и МС достоверно чаще по сравнению с больными без МС в анамнезе отмечали сердечную недостаточность ( $\chi^2=10,1$ ,  $p<0,01$ ), курение ( $\chi^2=11,4$ ,  $p<0,001$ ), однако не выявлено достоверной разницы между группой больных с МС и без него относительно частоты мерцательной аритмии ( $\chi^2=1,1$ ,  $p>0,05$ ), перенесенного инфаркта миокарда ( $\chi^2=2,2$ ,  $p>0,05$ ), инсульта и/или преходящего нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ( $\chi^2=1,6$ ,  $p>0,05$ ), рис. 1. У всех пациентов с ДЭ и МС (100%) выявлено ожирение разной степени, у пациентов с ДЭ без МС ожирение наблюдали в 21,42% случаев. У всех больных с ДЭ и МС (100%) в анамнезе были четкие данные об артериальной гипертензии, в то время как у обследованных с ДЭ без МС АГ диагностирована в 86,4% случаев. Сахарный диабет 2-го типа достоверно чаще наблюдали у пациентов

Таблица 1

Частота субъективных симптомов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с метаболическим синдромом и без него, %

Субъективный симптом	Пациенты с ДЭ		p
	без МС	с МС	
Головная боль	93,9	96,4	Недостоверно
Головокружение	77,8	86,6	<0,05
Шум в голове	70,7	83,3	<0,001
Снижение памяти и внимания	96	98	Недостоверно
Нарушение сна	65,7	79,3	<0,001
Повышенная раздражительность	78,8	76,7	Недостоверно
Общая слабость и повышенная утомляемость	81,3	88,9	Недостоверно
Ухудшение настроения	23,7	24,3	Недостоверно
Тревожность	25,8	29,5	Недостоверно
Онемение конечностей	15,7	52,5	<0,001

Таблица 2

Частота объективных симптомов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с метаболическим синдромом и без него, %

Объективный симптом	Пациенты с ДЭ		p
	без МС	с МС	
Легкие глазодвигательные нарушения	94,9	100	<0,05
Субкортикальные рефлексy	86,4	92,5	<0,05
Признаки пирамидной недостаточности	38,4	38,4	Недостоверно
Признаки экстрапирамидной недостаточности	18,7	20,3	Недостоверно
Статокординаторные нарушения	97,5	96,7	Недостоверно
Чувствительные нарушения	25,3	60,7	<0,001
Повышенная потливость	21,7	50,2	<0,001
Акроцианоз конечностей	41,4	50,8	<0,05

Характеристика обследованных пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с метаболическим синдромом и без него

Показатель	Пациенты с ДЭ		p
	без МС	с МС	
Возраст, $M \pm SD$	64,4 $\pm$ 10,4	63,3 $\pm$ 9,2	Недостоверно
Пол, м/ж (%)	53,5/46,5	52,1/47,9	Недостоверно
Уровень образования (В — высшее, С — среднее), %	В — 71,7; С — 28,3	В — 71,1; С — 28,9	Недостоверно
Стадия ДЭ, %	I — 6; II — 67,7; III — 26,3	I — 4; II — 69,5; III — 26,5	Недостоверно
MMSE, %			
легкие когнитивные нарушения	31	17	<0,001
умеренные	52	58	Недостоверно
деменция	17	25	<0,05

с МС (51,5%) по сравнению с больными без него (15,2%). При биохимическом исследовании у пациентов с МС достоверно чаще (79%) по сравнению с больными без него (32,8%) выявлено повышенное содержание триглицеридов сыворотки крови  $>1,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в липидограмме у пациентов с МС достоверно чаще был снижен уровень холестерина ЛПВП — муж.  $<1$  ммоль/л, жен.  $<1,3$  ммоль/л (85,6%) по сравнению с обследованными без МС (32,8%),  $p < 0,001$ . Повышение уровня глюкозы крови натощак  $>5,6$  ммоль/л или употребление сахароснижающих препаратов достоверно чаще наблюдали у больных с МС (52,1%) по сравнению с пациентами без него (15,7%),  $p < 0,001$ . Пациенты с МС достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) принимали статины или другие липидоснижающие препараты (37%) по сравнению с больными без МС (12,6%).

По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, признаки диффузного атеросклеротического поражения церебральных артерий найдены у всех обследованных с ДЭ и МС и без него (рис. 2). У пациентов с МС достоверно чаще выявляли локальное стенозирование сонных артерий по сравнению с пациентами без МС ( $\chi^2=10,6$ ,  $p < 0,01$ ), при этом стеноз составлял не более 30% без значимых гемодинамических изменений. Признаки гипертонической ангиопатии достоверно чаще определяли у пациентов с ДЭ и МС по сравнению с больными без него ( $\chi^2=13,78$ ,  $p < 0,001$ ). Увеличение толщины комплекса интимы-медиа общей сонной артерии  $>1$  мм достоверно чаще было у пациентов с МС по сравнению с пациентами без него ( $\chi^2=6,24$ ,  $p < 0,05$ ).

По данным МРТ, у пациентов выявлены перивентрикулярные, субкортикальные очаги в белом веществе головного мозга, лакунарные очаги

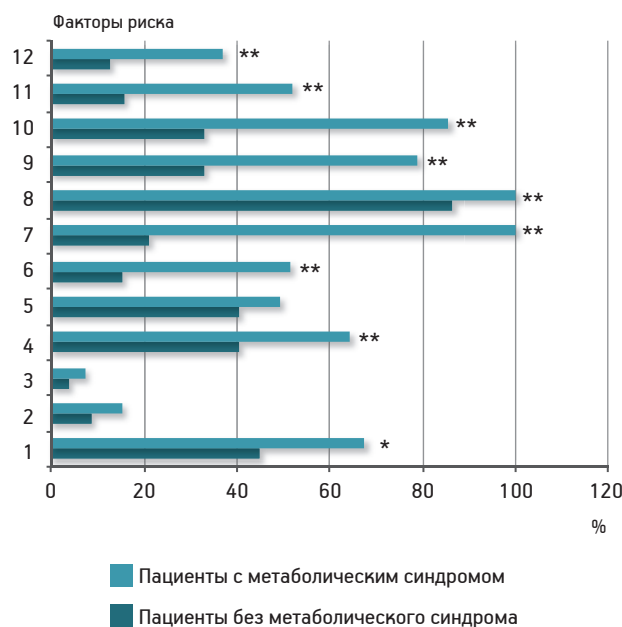


Рис. 1. Частота заболеваний и факторов риска у обследованных пациентов.

1 — сердечная недостаточность; 2 — инфаркт миокарда в анамнезе; 3 — мерцательная аритмия; 4 — курение; 5 — инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; 6 — сахарный диабет 2-го типа; 7 — ожирение; 8 — артериальная гипертензия или прием гипотензивных препаратов; 9 — повышение уровня триглицеридов в крови  $>1,7$  ммоль/л; 10 — снижение уровня холестерина ЛПВП (муж.  $<1$  ммоль/л, жен.  $<1,3$  ммоль/л); 11 — повышение уровня глюкозы в крови натощак  $>5,6$  ммоль/л или сахароснижающая терапия; 12 — прием статинов или других липидоснижающих препаратов  
\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$

в глубинных отделах белого вещества и в лобной доле, лейкоареоз вокруг тел боковых желудочков, очаги поражения в базальных ганглиях. У пациентов с ДЭ и МС достоверно чаще по сравнению с больными без него на МРТ выявляли лакунарные очаги в глубинных отделах белого вещества голов-

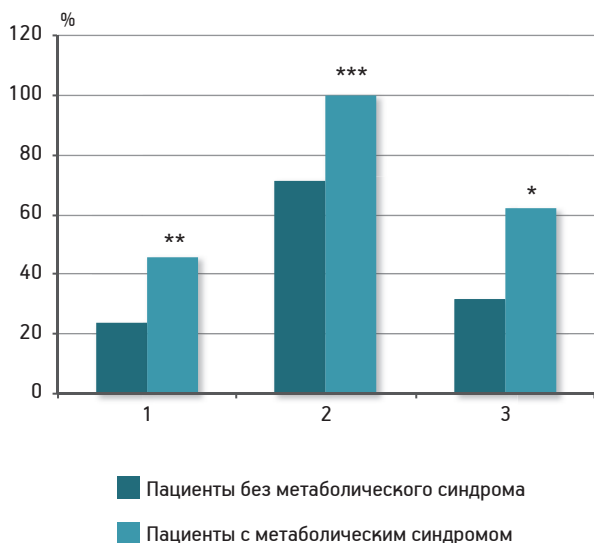


Рис. 2. Частота качественных характеристик дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов у обследованных пациентов.

1 — эхографические признаки стенозирующего атеросклероза сонных артерий (до 30%) без значимых гемодинамических изменений; 2 — признаки гипертонической ангиопатии; 3 — толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии >1 мм

\*  $\rho < 0,05$ ; \*\*  $\rho < 0,01$ ; \*\*\*  $\rho < 0,001$

ного мозга ( $\chi^2=4,1, \rho < 0,05$ ), а также лейкоареоз вокруг тел боковых желудочков ( $\chi^2=5,1, \rho < 0,05$ ).

В соответствии с данными MMSE, у 62 (31%) пациентов без MC обнаружены легкие КН, умеренные — у 103 (52%), у 33 (17%) диагностирована деменция. У 53 (17%) пациентов с MC отмечены легкие КН, у 176 (58%) — умеренные, у 76 (25%) — деменция. При сравнении степени выраженности КН обнаружено, что легкие нарушения ( $\chi^2=13,2, \rho < 0,001$ ) достоверно чаще выявлялись у больных без MC, в то время как у пациентов с MC достоверно чаще диагностировали деменцию ( $\chi^2=4,8, \rho < 0,05$ ). Достоверной разницы по частоте умеренных КН между группами выявлено не было ( $\chi^2=1,6, \rho > 0,05$ ).

Был изучен характер взаимосвязи составляющих MC и общего балла MMSE у пациентов обеих групп. У пациентов с ДЭ без MC не выявлено достоверных корреляционных связей между общим баллом MMSE и уровнем АД ( $r = -0,14, \rho > 0,05$ ), ИМТ ( $r = -0,13, \rho > 0,05$ ), повышенным содержанием триглицеридов сыворотки крови ( $\geq 1,7$  ммоль/л),  $r = -0,07, \rho > 0,05$ , снижением уровня холестерина ЛПВП (мужчины  $< 1$  ммоль/л, женщины  $< 1,3$  ммоль/л),  $r = 0,09, \rho > 0,05$ , уровнем гипергликемии ( $r = -0,19, \rho > 0,05$ ). В то же время, у пациентов с ДЭ и MC установлена достоверная обратная связь АД при артериальной гипертензии (АГ), уровня триглицеридов и гипергликемии с общим баллом MMSE (табл. 4).

При анализе полученных данных в общей группе пациентов с ДЭ и MC установлена обратная корреляционная связь между длительностью АГ и общим баллом MMSE ( $r = -0,43, \rho < 0,001$ ), рис. 3. Таким образом, чем продолжительнее у больных была АГ, тем более выраженными были их КН. В то же время, у обследованных с ДЭ и MC не выявлено достоверной корреляционной связи между длительностью приема гипотензивных препаратов и общим баллом MMSE ( $r = -0,10, \rho > 0,05$ ). При этом следует отметить, что коррекция уровня АД начата в среднем возрасте у 71% пациентов, из которых 93,6% получали ингибиторы АПФ, другие (6,3%) — комбинацию ингибиторов АПФ с  $\beta$ -блокаторами. Длительность лечения АГ у пациентов с MC была следующей: до 5 лет — 21,3%, 5–10 лет — 55,1%, 10–15 лет — 19,7%, более 15 лет — 3,9%.

Были также изучены возрастные особенности формирования когнитивного дефицита в зависимости от показателей отдельных компонентов MC. В частности, у пациентов среднего возраста обнаружена достоверная обратная корреляционная связь между общим баллом MMSE и уровнем АД ( $r = -0,37, \rho < 0,05$ ), а также уровнем гипер-

Таблица 4

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) между отдельными составляющими метаболического синдрома и общим баллом MMSE у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

Составляющие метаболического синдрома	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ )	p
Артериальная гипертензия (АД)	-0,26	<0,05
Ожирение (ИМТ)	0,08	Недостоверно
Повышение триглицеридов сыворотки крови $\geq 1,7$ ммоль/л	-0,24	<0,05
Снижение уровня холестерина ЛПВП (муж.<1 ммоль/л, жен.<1,3 ммоль/л)	-0,09	Недостоверно
Повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	-0,29	<0,01

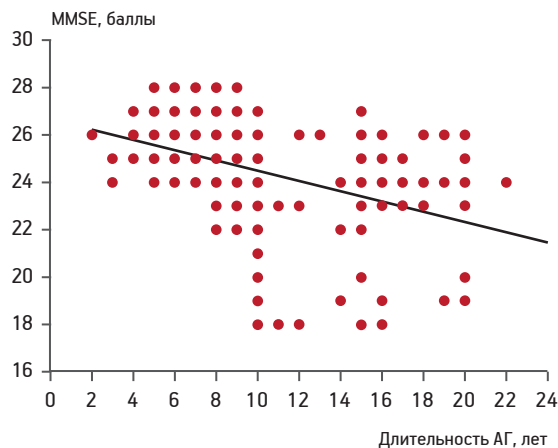


Рис. 3. Регрессионная зависимость между длительностью артериальной гипертензии и общим баллом MMSE у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

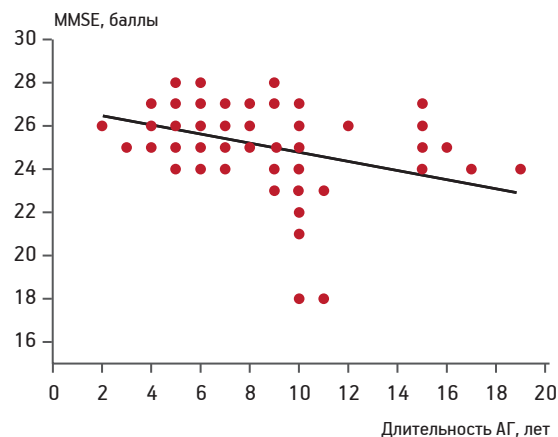


Рис. 4. Регрессионная зависимость между длительностью артериальной гипертензии и общим баллом MMSE у пациентов среднего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

гликемии ( $\rho = -0,32$ ,  $\rho < 0,05$ ). У данной группы обследованных как длительность АГ ( $r = -0,38$ ,  $\rho < 0,05$ ), так и продолжительность приема гипотензивных препаратов ( $r = 0,32$ ,  $\rho < 0,05$ ) достоверно влияли на состояние когнитивных функций по данным MMSE. При этом, чем больше была продолжительность АГ, тем более выраженными были КН у пациентов (рис. 4). В то же время, чем продолжительнее была гипотензивная терапия у больных среднего возраста, тем менее выражены были их КН (рис. 5). В подгруппе пациентов среднего возраста длительность терапии АГ была следующей: до 5 лет — у 29,6 %, 5–10 лет — у 60,2 %, более 10 лет — у 10,2 %. Все обследованные пациенты начинали гипотензивную терапию в среднем возрасте, из них 92 % получали ингибиторы АПФ, 8 % — комбинированную терапию (ингибиторы АПФ +  $\beta$ -блокаторы).

В пожилом возрасте была установлена обратная корреляционная связь между общим баллом MMSE и уровнем АД ( $\rho = -0,46$ ,  $\rho < 0,05$ ), уровнем гипергликемии ( $\rho = -0,30$ ,  $\rho < 0,01$ ). У пожилых больных продолжительность АГ ( $r = -0,37$ ,  $\rho < 0,05$ ) достоверно влияла на тяжесть КН по данным MMSE: чем продолжительнее у больных была АГ, тем более выраженными были их КН (рис. 6). В то же время, в этой возрастной группе больных продолжительность приема гипотензивных препаратов ( $r = 0,19$ ,  $\rho > 0,05$ ) достоверно не влияла на выраженность КН. Из всех пациентов пожилого возраста 99 человек (60 %) начали гипотензивную терапию в среднем возрасте, 40 % — в пожилом; 95,8 % больных получали терапию ингибиторами АПФ, 4,2 % — комбинированную терапию (ин-

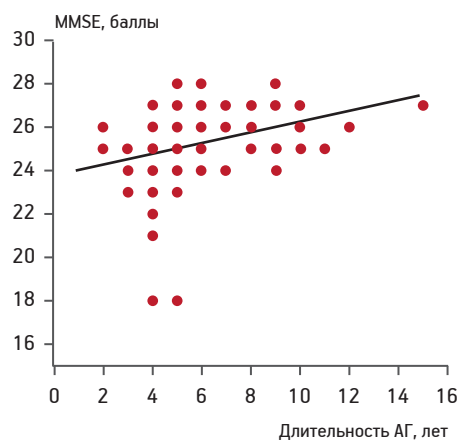


Рис. 5. Регрессионная зависимость между длительностью терапии артериальной гипертензии и общим баллом MMSE у пациентов среднего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

гибиторы АПФ +  $\beta$ -блокаторы). Длительность терапии АГ была следующей: до 5 лет — у 19,3 %, 5–10 лет — у 58,4 %, более 10 лет — у 22,3 %.

В старческом возрасте обращает на себя внимание наличие достоверной прямой корреляционной связи между общим баллом MMSE и уровнем АД ( $r = 0,49$ ,  $\rho < 0,01$ ). Исходя из полученных результатов, для данной группы пациентов оптимальным уровнем АД для когнитивных функций является 140/80 мм рт. ст. При этом со снижением АД углублялась выраженность когнитивного дефицита. В группе пациентов старческого возраста не найдено достоверной корреляционной связи между общим баллом MMSE и длительностью АГ ( $r = -0,16$ ,  $\rho > 0,05$ ), а также

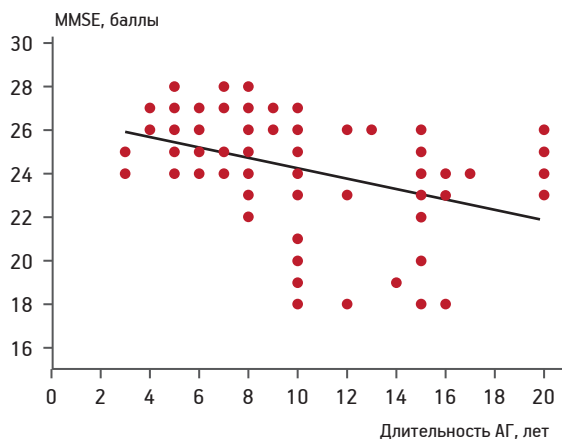


Рис. 6. Регрессионная зависимость между длительностью артериальной гипертензии и общим баллом MMSE у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

длительностью гипотензивной терапии ( $r=0,14$ ,  $\rho>0,05$ ). Длительность АГ до 20 лет была у 63 % пациентов, у 37 % больных АГ длилась больше 20 лет. Среди пациентов старческого возраста 31 % начали гипотензивную терапию в среднем возрасте, 69 % лиц начали получать лечение в пожилом возрасте. Длительность лечения АГ у данной группы больных составила: до 10 лет — у 21,9 %, больше 10 лет — у 78,1 %. Подавляющее большинство пациентов (84 %) получали монотерапию ингибиторами АПФ, 16 % — комбинированную гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ+ $\beta$ -блокаторы).

В общей группе больных с МС также установлена достоверная положительная корреляционная связь между общим баллом MMSE и уровнем лептина в крови ( $\rho=0,51$ ,  $\rho<0,001$ ). В то же время, у больных среднего возраста не выявлено достоверной корреляционной связи между уровнем лептина в крови и выраженностью КН по данным MMSE ( $\rho=-0,29$ ,  $\rho>0,05$ ). Однако уровень лептина в крови достоверно коррелировал с тяжестью КН у пациентов с МС пожилого ( $r=0,57$ ,  $\rho<0,001$ ) и старческого ( $\rho=0,59$ ,  $\rho<0,05$ ) возраста (рис. 7).

С использованием непараметрического критерия Манна—Уитни найдена достоверная разница между уровнем лептина у пациентов с легкими КН и деменцией ( $\rho<0,05$ ), а также у пациентов с умеренными КН и деменцией ( $\rho<0,001$ ). Таким образом, в обследованной группе больных более низкий уровень лептина коррелировал с более низкими показателями общего балла MMSE. В то же время, не найдено достоверной разницы между уровнем

лептина у обследованных нами пациентов с легкими и умеренными КН ( $\rho>0,05$ ), рис. 8.

Учитывая данные литературы о негативном влиянии повышенного уровня воспаления на состояние когнитивных функций у больных с МС [19], исследована возможная взаимосвязь уровня С-РБ (как показателя хронического воспаления), уровня триглицеридов в крови и общего балла MMSE. У 92 % пациентов с деменцией обнаружен повышенный уровень триглицеридов, повышенный уровень С-РБ и сочетание повышенного уровня триглицеридов и С-РБ — у 83 %. У 60 % больных с умеренными КН выявлен повышенный уровень триглицеридов, у 80 % — повышенный уровень С-РБ, сочетание повышенного уровня триглицеридов и С-РБ — у 55 %. У 50 % лиц с легкими КН выявлен повышенный уровень триглицеридов, повышенный уровень С-РБ — у 83 %, сочетание повышенного уровня триглицеридов и С-РБ — у 33 %. Таким образом, повышенный уровень триглицеридов достоверно чаще выявляли у пациентов с деменцией по сравнению с больными с умеренными ( $\chi_2=4,14$ ,  $\rho<0,05$ ) и легкими КН ( $\chi_2=4,42$ ,  $\rho<0,05$ ).

При изучении связи между общим баллом MMSE и уровнем С-РБ у больных разного возраста получены следующие результаты. У пациентов среднего возраста общий балл MMSE не коррелировал с уровнем С-РБ ( $\rho=0,15$ ,  $\rho>0,05$ ). У пациентов пожилого возраста выявлена достоверная прямая корреляционная связь между общим баллом MMSE и уровнем С-РБ ( $\rho=0,5$ ,  $\rho<0,05$ ). Обращает на себя внимание, что у пациентов пожилого возраста выявлена достоверная прямая корреляционная связь между содержанием С-РБ в крови и уровнем триглицеридов ( $r=0,54$ ,  $\rho<0,05$ ), а также обратная достоверная корреляционная связь между содержанием С-РБ и уровнем ЛПВП ( $r=-0,78$ ,  $\rho<0,05$ ). У больных старческого возраста установлена достоверная обратная корреляционная связь между общим баллом MMSE и выраженностью хронического воспаления по показателям С-РБ ( $\rho=-0,71$ ,  $\rho<0,05$ ).

У пациентов старческого возраста хроническое воспаление оказывало отрицательное влияние на состояние когнитивных функций. В то же время, у пациентов пожилого возраста мы не наблюдали такой закономерности. Возможно, это связано с тем, что противовоспалительные свойства ЛПВП уменьшали отрицательное влияние хронического воспаления на тяжесть КН у пациентов пожилого возраста.



Рис. 7. Коэффициент корреляции рангов ( $\rho$ ) между уровнем лептина в крови и общим баллом MMSE у пациентов разного возраста с метаболическим синдромом

### Заключение

В результате исследования у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом диагностированы более выраженные когнитивные нарушения по сравнению с пациентами без метаболического синдрома. У обследованных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом достоверно чаще по сравнению с больными без него в анамнезе отмечали наличие сердечной недостаточности, курение, ожирение разной степени выраженности, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, повышенное содержание триглицеридов сыворотки крови, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня глюкозы крови натощак или употребление сахароснижающих препаратов, прием статинов или других липидоснижающих препаратов.

По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, у больных с метаболическим синдромом достоверно чаще выявляли локальное стенозирование сонных артерий, признаки гипертонической ангиопатии, увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии  $>1$  мм по сравнению с пациентами без метаболического синдрома.

Учитывая полученные результаты, у пациентов среднего и пожилого возраста установлена достоверная обратная связь между общим баллом MMSE и уровнем АД, уровнем гликемии. Таким образом, чем выше были показатели АД и гликемии, тем хуже показатели когнитивных функций. В то же время, у пациентов старческого возраста выявлена прямая достоверная корреляционная связь между уровнем АД и общим баллом MMSE. Следует отметить, что, по нашим данным, оптимальный уровень АД для когнитивных функций —

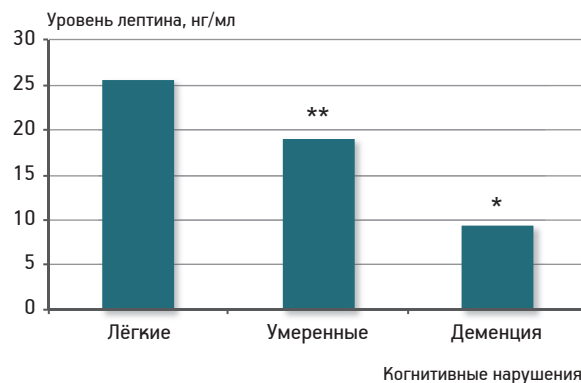


Рис. 8. Уровень лептина в крови у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями разной степени тяжести.

\*  $\rho < 0,05$  — достоверность различия показателей у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и деменцией; \*\*  $\rho < 0,001$  — достоверность различия показателей у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией

140/80 мм рт. ст. Продолжительность артериальной гипертензии достоверно влияла на тяжесть когнитивных нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста: чем продолжительнее была артериальная гипертензия, тем более выраженными были когнитивные нарушения.

Полученные результаты свидетельствуют об определенной связи между уровнем лептина в крови пациентов с метаболическим синдромом и состоянием их когнитивных функций. Влияние уровня лептина на состояние когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом усиливается с возрастом: достоверную прямую корреляционную связь между уровнем лептина и сохранностью когнитивных функций выявили в пожилом и старческом возрасте.

Таким образом, своевременная и адекватная коррекция АД, уровня глюкозы и триглицеридов может положительно влиять на состояние когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом. Полученные данные обосновывают возможность использования показателей повышенного уровня триглицеридов и глюкозы крови, а также повышенного уровня АД в качестве прогностических факторов снижения когнитивных функций у пациентов среднего и пожилого возраста.

### Литература

1. Березин А.Е., Кремзер А.А. Диагностическая и прогностическая ценность лептина как маркера кардиометаболического риска // Патология. 2012. № 2 (25). С. 4–9.
2. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // Междунар. мед. журн. 2009. № 7(29). С. 85–90.

3. Дзяк Л.А., Голик В.В. Эффективность тиацетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий // Мистецтво лікування. 2004. № 7 (13). С. 80–83.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. М., 2005.
5. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Чижова В.П., Ищук В.А. Роль инсулинрезистентности в развитии дислипидемии у людей пожилого возраста // Пробл. старения и долголетия. 2009. № 4. С. 393–402.
6. Кузнецова С.М. Тиацетам в системе реабилитации больных, перенесших инсульт // Запорож. мед. журн. 2010. № 5. С. 142–146.
7. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн. 2006. Т. 11 (Прилож. 1). С. 57–64.
8. Мачерет Е.Л., Паламарчук И. С. Современные подходы к дефиниции дисциркуляторной энцефалопатии // Нервові хвороби. 2003. Вып. 12. Кн. 1. С. 591–602.
9. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Неврол. журн. 2010. № 4. С. 25–29.
10. Товажнянская Е.Л., Безуглова И.О., Наврузов М.Б., Балковая Н. С. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа // Междунар. мед. журн. 2012. № 1. С. 6–9.
11. Федорова Т.С., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. и др. Когнитивные расстройства при атеросклеротическом стенозе сонных артерий. Сообщение II: Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений // Неврол. журн. 2010. № 6. С. 11–15.
12. Чубенко А.Е., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Лептин и метаболический синдром // Рос. физиол. журн. 2010. № 96 (10). С. 945–965.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Т. 11 (Прилож. 1). С. 4–12.
15. Alberti K.G.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention, National heart, lung, and blood institute, American heart association, World heart federation, International atherosclerosis society, and International association for the study of obesity // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1640–1645.
16. Arai Y., Takayama M., Abe Y., Hirose N. Adipokines and aging // J. Atheroscler. Thrombosis. 2011. № 18. P. 1–6.
17. Carlsson C.M., Nondahl D.M., Klein B.E.K. et al. Increased atherogenic lipoproteins are associated with cognitive impairment: effects of statins and subclinical atherosclerosis // Alzheimer Dis. Ass. Dis. 2009. Vol. 23(1). P. 11–17.
18. Ciobica A., Padurariu M., Bild W., Stefanescu C. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Psychiatria Danubina. 2011. Vol. 23(4). P. 340–346.
19. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older persons // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2655–2660.
20. Farooqui A.A., Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders // Cell Mol. Life Sci. 2012. Vol. 69(5). P. 741–762.
21. Fillit H., Nash D.T., Rundek T., Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia // Amer. J. Geriatr. Pharmacother. 2008. № 6(2). P. 100–118.
22. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // J. Psychiat. Res. 1975. № 12. P. 189–198.
23. Harvey J. Leptin: a diverse regulator of neuronal function // J. Neurochem. 2007. Vol. 100. P. 307–313.
24. Kalara R.N., Maestre G.E., Arizaga R. et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors // Lancet Neurol. 2008. № 7(9). P. 812–826.
25. Langenberg C., Bergstrom J., Scheidt-Nave C. et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome. Role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 1363–1369.
26. Rao F., Chiron S., Wei Z. et al. Genetic variation within a metabolic motif in the chromogranin. A promoter: pleiotropic influence on cardiometabolic risk traits in twins // Amer. J. Hypertens. 2012. Vol. 25 (1). P. 29–40.
27. Tezapsidis N., Johnston J.M., Smith M.A. et al. Leptin: A novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease // J. Alzheimers. Dis. 2009. № 16(4). P. 731–740.
28. Wiwanitkit S., Wiwanitkit V. Insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein and metabolic syndrome // Ann. Thorac. Med. 2011. № 6(4). P. 243.
29. Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66 (3). P. 324–328.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 546–554

*O. V. Korkushko, O. O. Korchak, V. B. Shatilo, N. U. Bachinskaya*

**METABOLIC SYNDROME AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN AGING PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY**

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, National AMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;  
e-mail: vshatilo@ukr.net

The relationship between metabolic syndrome and its individual components, leptin levels and the severity of cognitive impairment in patients of different age with dyscirculatory encephalopathy (DE) and metabolic syndrome (MS) was studied. There were 503 patients aged 45–89 years with DE enrolled into the study, who were divided into two groups: patients without MS ( $n=198$ ) and with MS ( $n=305$ ). All patients were divided into three age subgroups. All patients underwent clinical-neurological examination, laboratory tests, high resolution B-mode ultrasound examination, MRI. Cognitive functions were assessed by Mini Mental State Examination (MMSE). In middle age and elderly patients a significant inverse relationship between the total score of MMSE and the level of blood pressure, blood glucose level was found. A direct significant correlation between blood pressure level and a total score of MMSE was revealed in senile patients. The duration of hypertension significantly influenced on the severity of cognitive impairment in patients of middle and old age. The results obtained indicate a definite relationship between the level of leptin in the blood of patients with MS and the state of their cognitive functions. The influence of leptin level on cognitive function in patients with the metabolic syndrome increases with age. Timely and adequate correction of blood pressure, blood glucose and triglycerides may have a positive effect on cognitive function in patients with MS.

**Key words:** cognitive impairment, metabolic syndrome, leptin, aging

С. В. Трофимова<sup>1</sup>, И. Д. Мамедова<sup>2</sup>

## ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; <sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;  
e-mail: llakha.Mamedova@szgmu.ru

В статье представлен обзор современных методов диагностики и хирургического лечения возрастной катаракты. Дан сравнительный анализ морфологических характеристик эндотелия роговицы до и после фактоэмульсификации катаракты в возрастном аспекте. Проанализированы результаты хирургического лечения данного заболевания. Описаны методы профилактики и лечения послеоперационных осложнений. Приведена схема медикаментозного сопровождения послеоперационного периода. Рассмотрено влияние пептидов на показатели клеточного иммунитета и стимуляцию регенеративных процессов в тканях глаза при различных заболеваниях и патологических состояниях после операции. Дана оценка соотношения зрительной функции и качества жизни у пожилых людей.

**Ключевые слова:** качество жизни, фактоэмульсификация, роговица, послеоперационные осложнения, пептиды

На снижение качества жизни людей пожилого возраста существенно влияет ослабление зрения. Это нарушает привычный образ жизни, ограничивает работоспособность и участие в социальной жизни. Потеря зрения для пожилого человека приводит к одиночеству.

Известно, что основными заболеваниями глаза, снижающими зрительные функции, являются патологии сетчатки (30,9%), глаукома (26,7%), заболевания хрусталика (26,6%). С возрастом появляются изменения, при которых увеличивается вероятность возникновения многих болезней, а также снижаются восстановительные функции органов и систем человека.

По эпидемиологическим данным, темпы роста заболеваемости старческой катарактой в 2 раза опережают темпы роста общей численности населения, а в индустриальных странах — в 5 раз. Это, возможно, связано с быстрым увеличением доли

лиц старших возрастных групп среди общего населения мира, в том числе и России, значительным повышением нагрузки на орган зрения в связи с изменившейся технологией передачи информации, с обеспечением производственных процессов, экономической обстановкой.

По степени зрелости возрастная катаракта делится на:

- 1) незрелую — это катаракта с частичными помутнениями хрусталика;
- 2) зрелую — это катаракта с полным помутнением хрусталика;
- 3) перезрелую, которая имеет сморщенную переднюю капсулу вследствие просачивания жидкости из хрусталика;
- 4) морганиеву — перезрелую с полным кортикальным разжижением, вызывающим опущение ядра.

По прогнозу ВОЗ, если не будут оказаны лечебные меры, число слепых к 2020 г. удвоится. Это влечет огромные социально-экономические проблемы.

В XXI столетии еще используют традиционные методы лечения катаракты, но уже сегодня мы имеем возможность совершенствовать хирургические технологии [2, 3]. Слепота от катаракты обратима, но для этого необходима операция [23]. Использование ультразвуковой и лазерной энергии, тоннельных разрезов, самогерметизирующихся разрезов, высококачественных вискоэластиков, ирригационных растворов, искусственных хрусталиков, имплантируемых через разрез 1,5 мм, позволило сделать хирургию катаракты менее травматичной операцией и повысить качество зрения пациентов [27]. Однако это не значит, что хирургия катаракты стала атравматичной процедурой. Современные инструменты и техника сделали её

более предсказуемой и надежной, а также позволили разнообразить спектр показаний к хирургическому лечению.

В настоящее время наиболее используемой в лечении старческой катаракты является ее тоннельная экстракция. Основное ее преимущество заключается в возможности хирургического вмешательства независимо от состояния исходного внутриглазного давления, что часто наблюдают у людей пожилого и старческого возраста.

На современном этапе важно не просто выполнить стандартную операцию, а достичь и сохранить максимально возможные зрительные функции на все последующие годы жизни пациента. Последовательное, этапное контролируемое выполнение всех составляющих тоннельной хирургии катаракты способствует снижению числа интраоперационных осложнений.

Предсказуемость хирургического вмешательства и постоянство внутриглазного давления уменьшают число таких осложнений, как разрыв задней капсулы хрусталика, выпадение стекловидного тела, разрыв цинновых связок, дислокацию хрусталика в сумке. Также операции закрытого типа снижают угрозу экспульсивной геморрагии, что позволяет при возникновении профузного кровотечения из сосудистой оболочки глаза прервать развитие осложнения на стадии трансхориоидальной экссудации.

Среди многообразия тоннельных операций в хирургии катаракты наиболее совершенным и апробированным методом является ультразвуковая факоэмульсификация катаракты (ФЭК). Она сочетает все требования, необходимые для безопасного удаления хрусталика и создания условий для интраокулярной коррекции афакии [26]. Имплантация искусственного хрусталика в настоящее время признана составной частью экстракции катаракты, целью которой является максимально возможное восстановление зрительных функций. Важным фактором ФЭК (как операции закрытого типа) является сведение к минимуму хирургической травмы. Ультразвуковая ФЭК заключается во фрагментации хрусталиковых масс ультразвуковыми колебаниями специального наконечника с их последующей вакуумной аспирацией. ФЭК выполняют на приборах «Legacy», «Infiniti» (Alcon), «Millenium» («Bausch & Lomb», USA), «Protege», «Premier» («Storz», Germany), «Facotmesis», «Neosonics». Внедрение ФЭК в широкую практику позволило увеличить её долю в общем коли-

честве ленсэктомии с 2,6 % в 1994 г. до 73,9 % в 2004 г. [7].

Использование методик ФЭК, благодаря совершенствованию систем генерации ультразвуковых колебаний факоэмульсификаторов, позволяет получить высокие функциональные результаты и сократить время пребывания пациентов в стационаре до 2–3 дней. Это существенно снижает эмоциональные, физические и экономические затраты пациента и клиники. Современное развитие хирургии катаракты повысило требования пациентов к качеству лечения, — они стремятся к получению высокого зрения сразу после операции.

ФЭК по праву считается «золотым стандартом» хирургии катаракты [26]. Наиболее частыми проблемами, возникающими после ФЭК, прогнозируемыми в предоперационном периоде, на основании традиционных методик обследования является формирование кератопатии или эндотелиальной дистрофии роговицы [15].

Развитие послеоперационного отека обусловлено, чаще всего, повреждением эндотелия роговицы (ЭР). Количественные изменения эндотелиоцитов роговицы напрямую зависят от возраста пациента, что позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору хирургического лечения катаракты [12].

К моменту рождения эндотелий, в основном, представлен клетками гексагональной формы одинаковыми по размеру и расположенными равномерно по всей роговице. К 30 годам клеток шестигранной формы становится 70 %. Гексагональная форма клеток наиболее благоприятна, так как они обладают меньшим поверхностным натяжением и более стабильны в пласте [11].

Обнаружено, что плотность эндотелиальных клеток роговицы у человека неуклонно падает с возрастом. По данным различных авторов, в пласте эндотелия погибает 0,4–0,7 % клеток в год [12]. Известно, что число клеток заднего эпителия (эндотелий роговицы) на единицу площади убывает от 18 до 80 лет примерно в 4 раза — с 4059 до 1098 на мм<sup>2</sup>. После 40 лет наблюдают незначительное их разрежение примерно с 3350 до 2580 мм<sup>2</sup>, а с 60 до 80 лет — резкое уменьшение примерно с 2090 до 1090 клеток на 1 мм<sup>2</sup> поверхности.

Многочисленными морфологическими исследованиями установлено, что эндотелий роговицы меняется с возрастом, выяснена степень влияния ФЭК на эндотелий роговицы в зависимости от возраста пациентов. Несмотря на устранение причины снижения зрения, после ФЭК отмечают уменьше-

ние количественного клеточного состава эндотелия роговицы [22]. Также прослеживается четкая зависимость потери клеток в возрастном аспекте. У пациентов более молодого возраста (до 50 лет) отмечают минимальное снижение количества эндотелиоцитов (на 7,9 %). В каждой последующей возрастной группе доля потери клеток прогрессивно увеличивается: в промежуточных возрастных группах — от 24,1 до 38,5 %, а в самой старшей возрастной группе (более 81 года) соответствует максимальному и составляет 49,2 % [9].

Однако хирургическое лечение катаракты оказывает влияние не только на количественные, но и на качественные показатели, а именно, через 1 мес наблюдают увеличение полимегатизма эндотелиоцитов во всех возрастных группах, но в разной степени [21]. Если у пациентов до 50 лет отмечают минимальное увеличение размера клеток на 13,4–99,8  $\mu^2$ , то в старшей возрастной группе данные значения увеличиваются, соответственно, до 131,1–877,2  $\mu^2$ . Одновременно с этим во всех промежуточных возрастных группах прослеживают аналогичную закономерность: чем старше пациент, тем в большей степени выражены явления послеоперационного полимегатизма клеток.

Изменения качественного состава эндотелиоцитов проявляются также развитием полиморфизма клеток и заключаются в уменьшении их гексагональности в послеоперационном периоде [9]. Наблюдение за пациентами показывает активное снижение эндотелиальных клеток в течение первых 3 мес после операции [20]. Дефицит клеток через 12 мес после операции по сравнению с их количеством в дооперационном периоде составляет около 5 %. В более отдаленном периоде наблюдения (до 24 мес) скорость утраты клеток соответствует возрастному уровню.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что в раннем послеоперационном периоде на фоне хирургического лечения катаракты у всех пациентов наблюдают изменение количественно-качественного состава эндотелиальных клеток роговицы, однако степень выраженности данных изменений четко зависит от возраста.

После выполнения ультразвуковой ФЭК относительная потеря клеток роговицы за весь период послеоперационного наблюдения превышает таковую у всех пациентов и через год после хирургического вмешательства по сравнению с пациентами аналогичного возраста без операции.

Изучение динамики потери эндотелиальных клеток роговицы позволяет оценить характер ре-

паративной регенерации данной структуры, которая «запускается» после хирургической травмы. Известно, что при чрезмерной травматизации клеточного монослоя потеря эндотелиальных клеток может продолжаться в течение длительного времени после экстракции катаракты и превышать физиологическую, которая составляет 0,6–1 % в год. Снижение потери эндотелиальных клеток роговицы во время ФЭК — одна из актуальных проблем профилактики послеоперационных осложнений [1].

К осложнениям ФЭК можно отнести и отслойку десцеметовой мембраны роговицы, возникающую вследствие травматичных интраоперационных манипуляций в передней камере, в том числе при имплантации интраокулярных линз. Особенно часто она происходит на ранее оперированных глазах или в глазах с анатомо-физиологической предрасположенностью к развитию данного осложнения. По статистическим данным, отслойка десцеметовой мембраны при хирургии катаракты встречается в 0,5–5,9 % случаев. Она формирует стойкую кератопатию с исходами в эпителиально-эндотелиальную дистрофию роговицы. Также одной из проблем в послеоперационном периоде после ФЭК является отек роговицы [24].

Несмотря на развитие разных техник ФЭК, наличие широкого спектра вископротекторов и интраокулярных линз, частота возникновения отека роговицы в послеоперационном периоде остается достаточно высокой и колеблется от 4,6 до 13 % [17]. Появление отека роговицы может быть связано с низкой исходной плотностью эндотелиальных клеток, обширным повреждением пласта эпителия во время операции, длительным или мощным воздействием различных эффектов, связанных с ультразвуковыми колебаниями во время операции [20].

Степень отека роговицы оценивают по данным биомикроскопии: I степень — диффузный отек всей площади роговицы с вовлечением стромы и эпителия, II — отек верхнего сектора роговицы со складками десцеметовой мембраны, III — складчатые изменения десцеметовой мембраны без признаков вовлечения в патологический процесс стромы и эпителия [20].

Также причиной послеоперационных осложнений являются экзогенные факторы. Одним из направлений профилактики инфекции является сокращение бактериальной микрофлоры на поверхности глазного яблока. Послеоперационное воспаление считается одним из основных осложнений хирургии катаракты. Оно удлиняет срок реа-

билитации пациента и снижает функциональный результат лечения.

Принципиальное значение имеет медикаментозное сопровождение у пациентов в послеоперационном периоде. В стандартную схему ведения пациентов на данном этапе включено местное применение антибиотиков, стероидных и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Основными аргументами для активного использования современных фторхинолонов («Флоксал» фирмы «Bausch & Lomb», «Офтаквикс» фирмы «Santen») в целях профилактики послеоперационных осложнений в офтальмологии являются их активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, более оптимизированная фармакокинетика, а также их высокая проникающая способность во влагу передней камеры глаза [19].

В 2011 г. в России зарегистрированы фторхинолоны 4-го поколения («Вигамокс» фирмы «Alcon»), разработчики которых посчитали, что накопление в общей практике определенной резистентности к 3-му поколению фторхинолонов может стать причиной неэффективного лечения после офтальмологических операций.

В офтальмологической практике применяют 0,1% раствор дексаметазона (самый эффективный препарат по глюкокортикоидной активности по сравнению с преднизолоном и кортизоном) [18].

Исторически стероидные препараты были первыми средствами противовоспалительной направленности в офтальмохирургии. Основные свойства стероидов — иммуносупрессивное, противоэкссудативное, антипролиферативное. Однако на фоне применения глюкокортикоидов возникают следующие побочные эффекты:

- повышение внутриглазного давления (до 20% пациентов при инстиляции в течение недели); данное обстоятельство диктует пересмотр длительных схем стероидной терапии после ФЭК на фоне глаукомы или отказ от них в пользу нестероидных капель;

- снижение репаративных процессов; это побочное действие необходимо учитывать при одновременной ФЭК и кераторефракционной операции, а также при *arcus senilis* и посттравматических рубцах;

- проинфекционный эффект за счет иммуносупрессии; превышение в несколько раз длительности применения стероидов по сравнению с антибиотиками создает потенциально опасную ситуацию.

Современная ФЭК представляет собой операцию практически без хирургического стресса, поэтому обоснованность активного и продолжительного применения стероидов становится все менее очевидной, тем более при наличии эффективной альтернативы — НПВС. Из НПВС в отечественной офтальмологической практике применяют растворы для инстилляций — «Индоколлир» (действующее вещество — индометацин) [5], «Наклоф» (действующее вещество — диклофенак). За рубежом в офтальмологии используют такие препараты, как бромфенак [25]. Местные побочные эффекты от применения НПВС возможны, они могут проявляться в поверхностной мелкоточечной эпителиопатии роговицы. Редки и аллергические реакции. Системные осложнения, характерные для пероральных НПВС (желудочно-кишечные кровотечения, нарушение свертываемости крови), при инстиляциях НПВС не отмечаются.

Сочетание стероидов и НПВС — наилучший вариант терапии стандартного послеоперационного периода. Общее противовоспалительное действие, возможность минимально короткого срока применения стероидов и продление до необходимого применения НПВС позволяют обеспечить безопасное ведение больного после ФЭК, а в сочетании с антибактериальной профилактикой инфекционного воспаления — минимизировать осложнения в послеоперационном периоде [6].

Таким образом, местно для эффективной профилактики послеоперационных осложнений ФЭК показаны антибиотики — фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), стероиды (дексаметазон), нестероиды (индометацин, диклофенак) [8, 14].

Примерно в 50% случаев дистрофии роговицы манифестируют в результате воздействия на орган зрения разных экстремальных факторов. Одним из агрессивных факторов, ведущих к ухудшению состояния роговицы, является ультразвуковая ФЭК [17].

В этой связи актуальна проблема профилактики и лечения ранних форм развития морфофункциональной декомпенсации эндотелия и дистрофии роговицы в послеоперационном периоде после катаракты [16]. На сегодня патогенетически обоснованной терапией данной патологии является применение методов пептидной терапии. Использование пептидных биорегуляторов следует рассматривать как перспективное направление в решении данной проблемы [13].

Результаты клинических исследований показали, что пептидные биорегуляторы положительно влияют на обменные процессы в тканях глаза, оказывают стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, снижают риск возникновения воспалительных и дистрофических изменений в органе зрения и способствуют улучшению функционального состояния органа зрения. Выявлено, что применение пептидов оказывает нормализующий эффект на показатели клеточного иммунитета.

В 55 % случаях воспалительный процесс в послеоперационном периоде после ФЭК приобретает характер затяжного, в связи с этим применение пептидов в первые дни после операции по поводу ФЭК способствует стимуляции клеточного иммунитета. Следовательно, включение пептидов в схему медикаментозного лечения в ранние сроки после травмы существенно повышает эффективность проводимой терапии и позволяет рассматривать раннюю иммунокоррекцию после ФЭК как средство профилактики послеоперационных осложнений.

Известно, что пептидные биорегуляторы влияют на регенеративную активность тканей. И.Б.Максимов [4, 10] провел ряд экспериментальных исследований по изучению эффективности пептидных биорегуляторов в сочетании с микрохирургическим лечением травм роговицы и их последствий. По данным кератоимпедансометрии, применение пептидов ускоряет в 1,5–2 раза восстановление целостности поврежденных пластов роговицы (эпителиального, стромального и эндотелиального) за счет мембрано-стабилизирующего действия на поврежденные клеточные структуры.

При сквозных ранениях роговицы, помимо ускорения репаративной регенерации, пептидные биорегуляторы увеличивают в 1,8 раза прочность формирующегося роговичного рубца, усиливают функцию местного иммунитета и способствуют формированию незначительного по интенсивности помутнения роговицы. При травмах глаз комплексное применение пептидных биорегуляторов в сочетании с микрохирургическим лечением в 64,6 % случаев позволяет повысить зрительные функции [3].

Многолетний опыт использования пептидных биорегуляторов в офтальмологии показал их высокую эффективность при различных заболеваниях и патологических состояниях, особенно в послеоперационном лечении после ФЭК, что делает эти препараты перспективным методом предупрежде-

ния осложнений ФЭК и повышает качество жизни людей пожилого и старческого возраста после операции.

Наша цель — улучшить качество жизни пациентов и дать возможность с комфортом пережить ранний послеоперационный период после факоемульсификации катаракты.

## Литература

1. Азнабаев М.Т., Хисматуллин Р.Р. Сравнительная оценка влияния гидромониторной и ультразвуковой факоемульсификации катаракты на эндотелиальной слой роговицы // Вестн. Респ. Башкортостан. 2011. № 6. С. 20–22.
2. Балашевич Л.И., Шухаев С.В., Березин С.В., Долгошей О.М. Изменение плотности эндотелиальных клеток после факоемульсификации катаракты в различных зонах роговицы // В сб.: Всерос. науч.-практич. конф. «Федоровские чтения–2012». М., 2012. С. 43.
3. Бойко Э.В., Тахтаев Ю.В. Структурные изменения роговичного разреза при микрооаксиальной факоемульсификации // Вестн. РВМА. 2012. № 1. С. 92–96.
4. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов. Минск, 1994.
5. Дмитриенко В.Н., Рыкун В.С., Меркулова Н.В. и др. Наш опыт применения препарата индоколлин в комплексном лечении послеоперационных отеков роговицы // В сб.: Восток-Запад 2013: Науч. труды науч.-практич. конф. по офтальмохирургии с междунар. участием. Уфа, 2013. С. 85–86.
6. Егорова А.В., Васильев А.В. Комбинированный способ лечения обширной отслойки десцеметовой мембраны роговицы после хирургии катаракты // В сб.: Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. М., 2013. С. 62–66.
7. Ильина С.Н., Завадский П.Ч. Хирургическое лечение возрастной катаракты на современном этапе // Журн. Гроднен. ГМУ. 2009. № 1. С. 84–91.
8. Иошин И.Э. Эффективная фармакотерапия послеоперационного периода стандартной факоемульсификации // Офтальмология. 2012. № 1. С. 10–15.
9. Луценко Н.С., Завгородняя Н.Г., Исакова О.А. Сравнительный анализ морфометрических характеристик эндотелия роговицы при хирургическом лечении катаракты в возрастном аспекте // Офтальмология (Вост. Европа). 2013. № 2 (17). С. 9.
10. Максимов И.Б. Комплексная пептидная коррекция при микрохирургическом лечении травм глаз и их последствий: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1996.
11. Марванова Л.Р., Марванова З.Р., Муслимова З.Р. Количество эндотелиоцитов роговицы после факоемульсификации катаракты // В сб.: Восток-Запад 2011: Науч. труды науч.-практич. конф. по офтальмохирургии с междунар. участием. Уфа, 2011. С. 97–99.
12. Расулова Н.М. Состояние роговицы после факоемульсификации // Бюл. мед. интернет-конф. 2014. Т. 4. № 4. С. 311.
13. Ролик О.И., Борзенко С.А., Мороз З.И. Влияние тканеспецифических клеточных пептидов на ультраструктурное состояние эндотелиальных клеток роговицы IN VITRO. URL: <http://medicport.ru/>
14. Складчикова Н.Ю., Стебнев С.Д. К вопросу об использовании антисептических препаратов в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных с катарактой // Вестн. Оренбург. ГУ. 2013. № 4. Ч. 3. С. 232–235.
15. Agdeppa M.C., Alij J.L., Amparo F., Picero D.P. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision

- cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification // J. Cataract. Refract. Surg. 2010. № 36. P. 890–897.
16. Bourne W.M., Nelson L.R., Hodge D.O. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation // Ophthalmology. 1994. Vol. 101. P. 1014–1023.
17. Claesson M., Armitage W.J., Stenevi U. Corneal oedema after cataract surgery: predisposing factors and corneal graft outcome // Acta Ophthalmol. 2009. Vol. 87(2). P. 154–159.
18. Dieleman M., Van Kooten-Noordzij M., De Waard P.W. Single perioperative subconjunctival steroid depot versus postoperative steroid eyedrops to prevent intraocular inflammation and macular edema after cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. 2011. Vol. 37. P. 1589–1597.
19. Ekinci Koktekir B., Aslan B.S. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin use in cataract surgery // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2012. № 28(3). P. 278–282.
20. Faramarzi A., Javadi M.A., Karimian F. et al. Corneal endothelial cell loss during phacoemulsification: Bevel-up versus bevel-down phaco tip // J. Cataract. Refract. Surg. 2011. Vol. 37. P. 1971–1976.
21. Gogate P. Ambardekar P., Kulkarni S. Comparison of endothelial cell loss after cataract surgery: Phacoemulsification versus manual small-incision cataract surgery Six-week results of a randomized control trial // J. Cataract. Refract. Surg. 2010. Vol. 3. P. 247–253.
22. Gonen T., Sever O., Horozoglu F. et al. Endothelial cell loss: Biaxial small-incision torsional phacoemulsification versus biaxial small-incision longitudinal phacoemulsification // J. Cataract. Refract. Surg. 2012. Vol. 38. P. 1918–1924.
23. Han K.E., Chung W.S., Kim T.I. et al. Epithelial Wound Healing after Cataract Surgery Comparing Two Different Topical Fluoroquinolones // Yonsei. Med. J. 2014. Vol. 55(1). P. 197–202.
24. Li Y.-J., Kim H.-J., Joo C.-K. Early changes in corneal edema following torsional phacoemulsification using anterior segment optical coherence tomography and Scheimpflug photography // Jpn. J. Ophthalmol. 2011. Vol. 55(3). P. 196–204.
25. Miyayama M., Miyai T., Nejima R. et al. Effect of bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery // Acta Ophthalmol. 2009. Vol. 87(3). P. 300–305.
26. Park J., Yum H.R., Kim M.S. et al. Comparison of phaco-chop, divide-and-conquer, and stop-and-chop phaco techniques in microincision coaxial cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. 2013. № 39. P. 1463–1469.
27. Vasavada V., Vaishali V., Dixit N.V. et al. Comparison between Ringer's lactate and balanced salt solution on postoperative outcomes after phacoemulsification: A randomized clinical trial // Indian J. Ophthalmol. 2009. Vol. 57. P. 191–195.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 555–560

S. V. Trofimova<sup>1</sup>, I. D. Mamedova<sup>2</sup>

**WAYS OF LIFE QUALITY IMPROVEMENT AMONG ELDERLY AND OLDER PATIENTS  
AFTER PHACOEMULSIFICATION OF CATARACT IN POSTOPERATIVE PERIOD**

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

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

e-mail: llakha.Mamedova@szgmu.ru

The article is devoted to the literature review of modern methods of diagnosis and surgical treatment of age-related cataract. The comparative analysis of morphologic characteristics of corneal endothelial cell before and after phacoemulsification in the age aspect has been given. The results of surgical treatment of this disease have been analyzed. The methods of prevention and therapy of the postoperative complications have been described. Drug administration scheme in the postoperative period is presented. The influence of peptides on the cellular immunity indices and stimulation of regenerative processes in eye's tissues in different diseases and pathological conditions after surgical operation are considered. It has been given the estimation of the ratio of visual function and quality of life in the elderly.

**Key words:** quality of life, phacoemulsification, cornea, postoperative complications, peptides

*Е. К. Попова<sup>1,2</sup>, Н. С. Архипова<sup>2</sup>*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

<sup>1</sup> Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, 677000 Якутск, ул. Ойунского, 27; e-mail: esarorova@yandex.ru; <sup>2</sup> Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, 677000 Якутск, Сергеляхское ш., 4; e-mail: nati8692@mail.ru

Для оценки критериев метаболического синдрома (МС) у лиц старшего возраста обследованы 505 мужчин 60–99 лет с артериальной гипертензией коренной и некоренной этнической принадлежности, проживающих в экстремальных условиях Крайнего Севера. При анализе антропометрических параметров установлено, что у якутов пожилого и старческого возраста показатели роста, массы тела, ИМТ, окружности талии, бедер, отношения объема талии к объему бедер, объема талии к росту были достоверно ниже в сравнении с пациентами некоренной национальности ( $p < 0,001$ ). Обнаружены этнические различия уровней САД и ДАД ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных пожилого, старческого возраста и долгожителей, проживающих в условиях Крайнего Севера, практически все анализируемые показатели МС значимо коррелируют с абдоминальным ожирением ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, якуты, Крайний Север, пожилой и старческий возраст, долгожители

По мнению некоторых авторов, распространенность артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС), частота их возникновения в разных климатогеографических зонах России и странах СНГ неодинакова, причем АГ ассоциирована не только с наличием факторов МС, но и с этнической принадлежностью, воздействием образа жизни, характером питания, физической активностью [2, 4, 7, 11, 13, 15, 19]. По разным оценкам, частота МС варьирует от 20 до 40%. Чаще всего он наблюдается у лиц старшего возраста (30–40%). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [12, 16, 19].

Клиническая значимость выделения МС обусловлена обратимостью данного состояния: влияя на один из компонентов МС, можно добиться исчезновения или улучшения других его компонен-

тов [3, 9]. МС существенным образом влияет на клиническое течение АГ, повышает риск коронарных осложнений и смертности в 2 раза [6, 10, 16]. Частота АГ в азиатской популяции значимо ассоциировалась с ожирением, риск прогрессирования АГ увеличивался по мере старения и снижения физической активности [15, 18, 20].

В Якутии, как и в целом по России, сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение в структуре всех причин смертности населения (47,5%), особенно у лиц старшего возраста [1]. По данным Всероссийской переписи населения (2010 г.), численность населения в Республике Саха (Якутия) составила 958,5 тыс. человек. Коренное население (53,9%) в большинстве представлено якутами (49,9%), а также эвенками (1,6%), эвенками (2,2%), юкагирами (0,1%) и чукчами (0,1%). Кроме этого, в Якутии отмечают рост числа людей пожилого возраста. В связи с этим, выявление основных факторов риска МС у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей приобретает особую актуальность из-за возможности влияния на увеличение продолжительности жизни людей в общей численности населения за счет коррекции факторов риска МС.

Цель исследования — оценка частоты метаболических факторов риска у мужчин старшей возрастной группы с АГ коренной и некоренной этнической принадлежности, проживающих в условиях Крайнего Севера.

### Материалы и методы

В исследование были включены результаты клинических наблюдений за пациентами, госпитализированными в Республиканский гериатрический центр Якутска, которые удовлетворяют критериям включения. Дизайн исследования

был одобрен локальным этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН. Критерии включения: мужской пол, возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия (АД  $\geq 140/85$  мм рт. ст.). В исследование включены 505 мужчин 60–99 лет (средний возраст  $75,52 \pm 0,42$  года; квартили 25, 50, 75 % = 69/75/83 года), которые были подразделены на группы в зависимости от возраста и этнической принадлежности: 1-я — 262 пациента коренного этноса (средний возраст  $76,6 \pm 0,6$  года); 2-я — 243 геронта некоренного этноса (средний возраст  $74,3 \pm 0,6$  года), которые, в свою очередь, были подразделены по месту рождения: пациенты некоренного этноса, родившиеся в Якутии ( $n=73$ ) и в Европейской части РФ (мигранты),  $n=170$ . К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной — русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

Все исследуемые также были распределены на группы по возрасту: в 1-й группе якутов — пожилые (60–74 лет;  $n=115$ ; 43,9 %), старческого возраста (75–89 лет;  $n=115$ ; 43,9 %) и долгожители (90 лет и старше;  $n=32$ ; 12,2 %); во 2-й группе больных некоренной этнической принадлежности — пожилые ( $n=113$ ; 46,5 %), старческого возраста ( $n=120$ ; 49,4 %) и долгожители ( $n=10$ ; 4,1 %).

Критерии исключения: наличие у больных сахарного диабета, ХОБЛ, клинических или лабораторно-инструментальных признаков острого воспаления или хронических воспалительных заболеваний в фазе рецидива (хронический пиелонефрит, артрит, системные заболевания соединительной ткани, а также значимые изменения функционального состояния печени).

Данная работа выполнена в рамках совместной программы НИИ терапии СО РАМН и ЯНЦ КМП СО РАМН «Атеросклероз: эпидемиология, этиопатогенез и разработка мер профилактики, диагностики и лечения у жителей Крайнего Севера на примере населения Якутии». Исследование проводили при наличии информированного добровольного согласия. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем (протокол № 5 от 23.03.2011 г.).

АД измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха. Рассчитывали среднее значение трех измерений. АД диагностировали при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq$

85 мм рт. ст.; принимавшие гипотензивные препараты также были отнесены к больным с АД. Определяли степень АД (ВНОК, ЕОК, 2011 г.). Антропометрическое обследование предусматривало оценку ИМТ и вычисление абдоминального ожирения. ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) = (масса тела, кг) / (рост, м)<sup>2</sup>. Массу тела считали избыточной при ИМТ 25–30  $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирение — при ИМТ  $\geq 30$   $\text{кг}/\text{м}^2$  (ВНОК, ЕОК, 2011 г.). Абдоминальное ожирение диагностировали по критериям для жителей Азии — объем талии (ОТ)  $\geq 90$  см и европеоидной расы  $\geq 94$  см (IDF, 2005) [14]. Липидный профиль крови и уровень глюкозы определяли после 12-часового ночного голодания стандартным ферментативным методом на автоматическом анализаторе «Roche Cobas mira Plus» (США). К гиперхолестеринемии (ГХС) относили уровень общего холестерина (ОХС)  $>5$  ммоль/л ( $>190$  мг/дл), ХС ЛПНП  $>3$  ммоль/л ( $>115$  мг/дл), ХС ЛПВП у мужчин  $<1$  ммоль/л ( $<40$  мг/дл), уровень триглицеридов (ТГ)  $>1,7$  ммоль/л ( $>150$  мг/дл), Европейские рекомендации 2007, 2011 гг.; ВНОК 2011 г. Концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле W. Friedwald. Учитывали гликемию плазмы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows, v. 6.0. Данные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимость различий частотных величин в группах наблюдения оценивали при помощи  $\chi^2$ -критерия Пирсона, для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли  $t$ -критерий Стьюдента и ранговый  $U$ -критерий Манна–Уитни. Статистически достоверными считали значения при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Антропометрическая и метаболическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от этнической принадлежности представлена в табл. 1.

У якутов старшего возраста отмечали значимо более низкие уровни САД, ДАД. При анализе антропометрических параметров установлено, что у якутов пожилого и старческого возраста показатели роста, массы тела, ИМТ, ОТ, объем бедер (ОБ), ОТ/ОБ были достоверно ниже, чем у пациентов некоренной национальности ( $p < 0,001$ ).

Сравнительная характеристика антропометрических и метаболических компонентов у пациентов 60–99 лет в зависимости от этнической принадлежности,  $M \pm m$

Показатель	Якуты, $n=262$	Некоренные, $n=243$	$t$	$p$
Возраст, лет	76,6±0,6	74,3±0,6	2,72	=0,007
Рост, см	164,6±0,4	170,5±0,4	9,70	<0,001
Масса тела, кг	69,1±0,7	79,9±1	8,80	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,4±0,2	27,4±0,3	5,23	<0,001
САД, мм рт. ст.	141,9±1,2	150,8±1,4	4,67	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	82,6±0,7	88,3±0,8	5,42	<0,001
Объем талии, см	91,1±0,6	100,2±0,9	8,66	<0,001
Объем бедер, см	94,6±0,4	98,3±0,6	7,29	<0,001
Объем талии/объем бедер	0,98±0,03	1,02±0,06	4,90	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,51±0,1	4,74±0,1	2,48	=0,014
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,83±0,1	3,14±0,1	3,75	<0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,52±0,1	0,61±0,1	3,89	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,1	0,99±0,1	5,49	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,14±0,1	1,33±0,1	3,94	<0,001
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	3,31±0,1	4,15±0,1	4,91	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	4,71±0,1	5,32±0,1	5,51	<0,001

Оценка показателей липидного профиля крови выявила статистически значимые различия в содержании ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ ( $p < 0,001$ ). У мужчин некоренного этноса отмечали более высокие значения индекса атерогенности ( $4,15 \pm 0,1$ ) по сравнению с якутами ( $3,31 \pm 0,1$ ;  $t = 4,91$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень глюкозы крови в обеих группах также имел значимое различие:  $4,71 \pm 0,1$  ммоль/л у якутов и  $5,32 \pm 0,1$  ммоль/л — у некоренных жителей ( $t = 5,51$ ;  $p < 0,001$ ).

У всех обследованных геронтов, независимо от этнической принадлежности, из всех критериев МС с наибольшей частотой наблюдали абдоминальное ожирение (IDF, 2005 г.), при этом

значимо реже оно встречалось среди геронтов-якутов: 128 (48,9%) человек в сравнении с некоренными — 162 (66,7%) человека ( $\chi^2 = 16,36$ ;  $p < 0,001$ ), табл. 2. Статистически значимые этнические различия отмечали и по предикторам дислипидемии и нарушению углеводного обмена. Частота ГХС с критерием ОХС  $> 5$  ммоль/л у мужчин-якутов старшей возрастной группы составила 70 (26,7%) человек, что оказалось в 1,5 раза реже в сравнении с больными некоренного этноса — 98 (40,3%) человек;  $\chi^2 = 10,52$ ;  $p < 0,001$ . Близкие к этому значению наблюдали и у жителей Алма-Аты, Горной Шории, Кыргызстана, Якутии [1, 3–6, 9].

Частота метаболических факторов риска у больных в зависимости от этнической принадлежности,  $n=505$

Показатель	Якуты, $n=262$		Некоренные, $n=243$		$\chi^2$	$p$
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
Избыточная масса тела	97	37,0	109	44,9	2,89	=0,089
Ожирение	30	11,4	54	22,2	9,79	=0,002
Абдоминальное ожирение (IDF)	128	48,9	162	66,7	16,36	<0,001
ГХС, $n=168$	70	26,7	98	40,3	10,52	<0,001
ГХС ЛПНП, $n=224$	98	37,4	126	51,9	10,66	<0,001
ГипоХС ЛПВП, $n=215$	87	33,2	128	52,7	19,55	<0,001
ГТГ, $n=84$	31	11,8	53	21,8	9,00	=0,003
ГТК, $n=106$	37	14,1	69	28,4	15,49	<0,001

При изучении липидного профиля и глюкозы крови с использованием *U*-критерия Манна–Уитни у мужчин-геронтов ( $n=505$ ) выявлены достоверные различия (табл. 3). Средний уровень ОХС крови в обеих группах отмечен ниже уровня 5 ммоль/л: у якутов ( $n=262$ ) —  $4,51 \pm 0,1$  ммоль/л, у некоренных пациентов ( $n=243$ ) —  $4,74 \pm 0,1$  ммоль/л ( $z=2,37$ ;  $\rho=0,018$ ). При анализе фракций липопротеидов обнаружено, что уровень ХС ЛПВП у якутов был достоверно выше ( $1,16 \pm 0,1$  ммоль/л) в сравнении с геронтами некоренного этноса —  $0,99 \pm 0,1$  ( $z=5,34$ ;  $\rho < 0,001$ ). Аналогичные результаты получены в отношении глюкозы крови: у якутов её уровень ( $4,71 \pm 0,1$  ммоль/л) был ниже, чем у лиц некоренного этноса ( $5,32 \pm 0,1$ ),  $z=5,99$ ;  $\rho < 0,001$ . Близкие результаты были получены среди мужчин Японии, Китая и Южной Кореи [17, 18, 20].

Для оценки воздействия фактора проживания в условиях Крайнего Севера на липидный профиль и глюкозу крови у геронтов некоренной национальности было проведено сравнение этих показателей у больных, рожденных в Якутии или в Европейской части России. Установлено отсутствие взаимосвязи места рождения пациентов некоренного этноса и частоты встречаемости разных

типов дислипидемии и гипергликемии (табл. 4). Возможно, это связано с так называемым «полярным метаболическим типом», который наблюдают у жителей Крайнего Севера; также влияет и характер питания [6]. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что процесс адаптации в условиях Крайнего Севера характеризуется увеличением концентрации атерогенных фракций липидного профиля и глюкозы крови, а следовательно, данную группу мужчин-геронтов можно рассматривать как группу повышенного риска возникновения ИБС. По результатам семилетнего исследования, проведенного в Ямало-Ненецком автономном округе в популяции пришлых мужчин с МС, отмечено ухудшение показателей ОТ и липидограммы. Автор показал, что частота ИБС возрастает уже после семилетнего пребывания человека на Севере [7].

Для выявления наиболее информативных параметров, ассоциированных с ОТ, был проведен корреляционный анализ по Спирмену (табл. 5).

В обеих этнических группах была установлена достоверная положительная корреляция ОТ с показателями САД, ДАД, уровнем ТГ, глюкозы крови и отрицательная — с возрастом и содержанием ХС ЛПВП. У обследованных геронтов коренно-

Таблица 3

**Показатели липидного профиля и глюкозы крови у мужчин-геронтов в зависимости от этнической принадлежности,  $n=505$**

Показатель, ммоль/л	Якуты, $n=262$	Некоренные, $n=243$	$z$	$p$
ХС ЛПВП	$1,16 \pm 0,1$	$0,99 \pm 0,1$	5,34	$< 0,001$
ХС ЛПНП	$2,83 \pm 0,1$	$3,14 \pm 0,1$	3,53	$= 0,004$
ОХС	$4,51 \pm 0,1$	$4,74 \pm 0,1$	2,37	$= 0,018$
ТГ	$1,14 \pm 0,1$	$1,33 \pm 0,1$	3,61	$= 0,003$
Глюкоза крови	$4,71 \pm 0,1$	$5,32 \pm 0,1$	5,99	$< 0,001$

Примечание.  $z$  — нормальная аппроксимация непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни

Таблица 4

**Частота встречаемости разных типов дислипидемии и гипергликемии у мужчин-геронтов некоренного этноса в зависимости от места рождения,  $n=505$**

Показатель	Место рождения, $n=243$				$\chi^2$	$p$
	РС(Я), $n=73$		Европейская часть РФ, $n=170$			
	абс. число	отн., %	абс. число	отн., %		
ГТГ ( $n=53$ )	19	26,0	34	20,0	1,09	0,298
ГХС ( $n=98$ )	33	45,2	65	38,2	1,03	0,311
ГХС ЛПНП ( $n=126$ )	41	56,2	85	50,0	0,78	0,382
ГипоХС ЛПВП ( $n=128$ )	40	54,8	88	51,8	0,19	0,668
ГТК ( $n=69$ )	22	30,1	47	27,6	0,16	0,695

го этноса наибольшая корреляция ОТ отмечена с уровнем САД, ДАД ( $\rho=0,00001$ ) и ХС ЛПВП ( $\rho=0,00006$ ), в меньшей степени — с уровнем глюкозы крови ( $\rho=0,038$ ). Среди мужчин-геронтов некоренного этноса отмечали высоко достоверную корреляцию со всеми изучаемыми факторами МС ( $\rho=0,00001$ ), с уровнем ХС ЛПНП ( $\rho=0,015$ ). Выявлено различие величин коэффициентов корреляции между уровнем ТГ и глюкозой крови: в группе якутов они оказались более низкими, чем у некоренных жителей ( $\rho<0,05$ ). Этот факт подтверждается литературными данными, согласно которым повышенный риск развития ИБС и АГ у азиатов значимо ассоциирован с ожирением [15, 17, 18, 20].

### Заключение

Таким образом, больные 60 лет и старше с АГ, проживающие в условиях Крайнего Севера, независимо от этнической принадлежности, характеризуются высокой частотой встречаемости метаболических факторов риска, в большей степени имеет значение абдоминальное ожирение. Возможно, этому могут способствовать климатогеографические факторы, усугубляющие стрессорное воздействие на организм, способствуя прогрессированию кардиометаболического риска [8]. Учитывая полученные результаты, пациентам, имеющим компоненты метаболического нарушения, необходимо более раннее их выявление для своевременной коррекции объема талии, для снижения риска развития осложнений артериальной гипертензии и, следовательно, для увеличения продолжительности жизни людей. Этому могут способствовать наиболее ранние активные немедикаментозные меры, такие как увеличение физической активности и изменение питания, способов приготовления пищи, с учетом особенностей метаболических процессов организма лиц, проживающих в условиях длительного воздействия суровых климатических условий Крайнего Севера.

### Литература

1. Архипова Н.С., Арьев А.Л., Попова Е.К. и др. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у гериатрического контингента Республики Саха (Якутия) // Успехи геронтолог. 2011. Т. 24. № 3. С. 472–477.
2. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. 14-летнее изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе

### Коэффициент корреляции между величиной ОТ (см) и показателями метаболического синдрома

Показатель	rs	p
<i>Якуты, n=262</i>		
Возраст, годы	-0,21	0,008
САД, мм рт. ст.	0,28	0,00001
ДАД, мм рт. ст.	0,38	0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,11	0,072
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,24	0,00006
ТГ, ммоль/л	0,18 *	0,002
Глюкоза натощак, ммоль/л	0,13 *	0,038
<i>Некоренные, n=243</i>		
Возраст, лет	-0,33	0,00001
САД, мм рт. ст.	0,37	0,00001
ДАД, мм рт. ст.	0,35	0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,16	0,015
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,29	0,00001
ТГ, ммоль/л	0,39	0,00001
Глюкоза натощак, ммоль/л	0,33	0,00001

Примечание. rs — коэффициент корреляции по Спирмену; p — уровень достоверности коэффициента корреляции; \*  $p<0,05$  при сравнении коэффициентов корреляции между якутами и некоренными жителями Республики Якутия (Саха)

программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL») // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 1. С. 27–31.

3. *Здравоохранение в Республике Саха (Якутия) за 2007–2013 гг.*: Стат. сб. Якутск: Саха (Якутия), 2014.

4. Киреева В.В. Этнические особенности факторов риска ишемической болезни сердца в Прибайкалье: Дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2007.

5. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30. № 3. С. 24–32.

6. Небесных А.Л. Особенности проявления метаболического синдрома в разных этнических группах // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 122. № 7. С. 19–23.

7. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30. № 3. С. 6–11.

8. Петров И.М., Медведева И.В., Гамзатова З.А., Васильева И.В. Эффективность образовательных технологий у жителей Крайнего Севера с высоким кардиометаболическим риском // CardioСоматика. 2011. Т. 2. № 4. С. 72–76.

9. Протасов К.В., Мягмарсурен Т. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенность, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 121. № 6. С. 122–126.

10. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.

11. Свайкина Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома на Крайнем Севере: Дис. канд. мед. наук. М., 2008.

12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. 2002. Т. 4 (11). С. 587–592.

13. Dwivedi G., Beevers D. G. Hypertension in ethnic groups: epidemiological and clinical perspectives // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2009. Vol. 7. № 8. P. 955–963.

14. *International Diabetes Federation: IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome* [article online], 2006. URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf) (accessed 15 August 2012).

15. Guo X., Zou L., Zhang X. et al. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression // *Tex. Heart Inst. J.* 2011. Vol. 38. № 6. P. 643–652.

16. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *J.A.M.A.* 2002. Vol. 288. P. 2709–2716.

17. Lerario D.D., Gimeno S.G., Franco L.J. Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese–Brazilians // *Rev. Saude. Publ.* 2002. Vol. 36. P. 4–11.

18. Li H., Xu T., Tong W. et al. Comparison of cardiovascular risk factors between prehypertension and hypertension in a Mongolian population, Inner Mongolia, China // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. № 10. P. 1666–1673.

19. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arterose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 40–47.

20. Zheng L., Sun Z., Zhang X. et al. Predictors of progression from prehypertension to hypertension among rural Chinese adults: results from Liaoning Province // *Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2010. Vol. 17. № 2. P. 217–222.

*Adv. geront.* 2015. Vol. 28. № 3. P. 561–566

*E. K. Popova<sup>1,2</sup>, N. S. Arkhipova<sup>2</sup>*

**METABOLIC RISK FACTORS IN PATIENTS 60 YEARS AND OLDER WITH ARTERIAL HYPERTENSION, LIVING IN EXTREME CONDITIONS OF THE FAR NORTH**

<sup>1</sup> Medical Institute, North-Eastern Federal University, 27, ul. Oiunskogo, Yakutsk 677000; e-mail: [ecapopova@yandex.ru](mailto:ecapopova@yandex.ru); <sup>2</sup> Yakut Scientific Center of complex medical problems, 4, Sergelyakhskoe Sh., Yakutsk 677000; e-mail: [nati8692@mail.ru](mailto:nati8692@mail.ru)

To evaluate the criteria of metabolic syndrome (MS) in elderly, 505 men aged 60–99 years, with hypertension, indigenous and non-indigenous ethnic group living in the extreme conditions of the Far North were studied. The analysis of anthropometric parameters revealed that height, body weight, BMI, waist circumference, hip circumference, the ratio of waist to hip size, waist to growth were significantly lower in the elderly and senile Yakuts compared with those of non-indigenous ethnicity ( $p < 0,001$ ). Ethnic differences were found in SBP and DBP levels ( $p < 0,001$ ). The obtained results suggest that in elderly, old age patients and centenarians living in the Far North, almost all analyzed parameters of the metabolic syndrome were significantly correlated with abdominal obesity ( $p < 0,001$ ).

**Key words:** *metabolic syndrome, hypertension, abdominal obesity, Yakuts, the Far North, elderly age, long-livers*

Д. А. Либих<sup>1</sup>, А. К. Иорданишвили<sup>2, 3</sup>, Г. А. Рыжак<sup>1</sup>**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТОМАЛГИИ И ПРИЧИНЫ  
ЕЁ ВОЗНИКНОВЕНИЯ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: vladimirpiter@mail.ru; <sup>2</sup> Северо-западный государственный университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

В статье на основе анализа первичной медицинской документации 9 158 (3 329 мужчин и 5 829 женщин) пациентов среднего, пожилого и старческого возраста амбулаторно-поликлинических учреждений изучена распространенность стомалгии. Определен профиль амбулаторных лечебно-профилактических учреждений, в которые обращаются и проходят обследование и лечение люди, страдающие болевыми феноменами и парестезией слизистой оболочки полости рта. Установлены причинные факторы, играющие роль в возникновении и развитии указанной патологии у людей старших возрастных групп.

**Ключевые слова:** стомалгия, парестезия слизистой оболочки полости рта, глоссалгия, геронтостоматология, пожилой и старческий возраст

Стомалгией называют имеющиеся у больных субъективные расстройства чувствительности, характеризующиеся неприятными или болевыми ощущениями в языке или других органах и тканях полости рта и возникающие независимо от внешних раздражителей [1]. Чаще всего больные жалуются именно на наличие парестезии — расстройства чувствительности в виде неприятных ощущений типа жжения, «ползания мурашек», покалывания, пощипывания, онемения и т. п. [2]. Стомалгия часто встречается, плохо поддается лечению и мучительна для больных [3, 5]. Частота обращаемости в стоматологические поликлиники больных со стомалгией до сих пор не изучена, в том числе среди больных пожилого и старческого возраста. Известно, что с разнообразными формами стомалгии сталкиваются врачи-стоматологи, терапевты, невропатологи, эндокринологи, кардиологи, гематологи, гинекологи, психиатры, а также вра-

чи других специальностей [4]. Однако стомалгия мало известна широкому кругу врачей как с точки зрения этиопатогенеза, так и, особенно, лечебной тактики.

Цель исследования — изучение распространенности парестетических и болевых синдромов в полости рта у людей разных возрастных групп, а также установление причинных факторов, играющих роль в возникновении и развитии указанной патологии у людей пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы**

В исследовании представлены результаты анализа первичной медицинской документации 9 158 взрослых пациентов (3 329 мужчин и 5 829 женщин) разных возрастных групп (табл. 1).

Из общего числа больных, 4 778 человек (1 946 мужчин и 2 832 женщины) проходили лечение в амбулаторных (общесоматических) лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Санкт-Петербурга (табл. 2), а 4 380 человек (1 383 мужчины и 2 997 женщин) обследовались и лечились в амбулаторных стоматологических ЛПУ (табл. 3).

При анализе первичной медицинской документации выявляли клинические случаи обращения пациентов к врачам разного профиля в связи с имеющимися у них симптомами стомалгии или парестезии слизистой оболочки полости рта и языка. Также изучали причины возникновения указанной патологии, оценивали общее состояние здоровья таких пациентов и эффективность проводимой диагностической и лечебно-профилактической работы.

Таблица 1

**Характеристика пациентов, проходивших лечение в амбулаторных ЛПУ разного профиля, n (%)**

Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего	
мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1208 (13,2)	1640 (17,9)	1408 (15,4)	2249 (18,5)	713 (7,8)	1940 (27,2)	3329 (36,4)	5829 (63,6)
2848 (31,1)		3657 (33,9)		2653 (35,0)		9158 (100)	

Характеристика пациентов, проходивших лечение в общесоматических ЛПУ, n (%)

Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего	
мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
735 (15,4)	828 (17,3)	815 (17,1)	971 (20,3)	396 (8,3)	1033 (21,6)	1946 (40,8)	2832 (59,2)
1563 (32,7)		1786 (37,4)		1429 (29,9)		4778 (100)	

Характеристика пациентов, проходивших лечение в стоматологических ЛПУ, n (%)

Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего	
мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
473 (10,8)	812 (18,5)	593 (13,5)	1278 (29,2)	317 (7,3)	907 (20,7)	1383 (31,6)	2997 (68,4)
1285 (29,3)		1871 (42,7)		1224 (28)		4380 (100)	

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что из 4 778 человек, проходивших лечение в общесоматических ЛПУ, только 38 (0,8%), в основном женщины (4 мужчины и 34 женщины), обращались к врачам разного профиля в связи с болевыми или парестетическими явлениями в области слизистой оболочки полости рта и языка (СОПРиЯ). Из них 19 (50%) пациентов были пожилого возраста, 18 (47,4%) — старческого и 1 (2,6%) — среднего возраста (рис. 1).

Анализ первичной медицинской документации больных со стомалгией в аспекте изучения их психосоматического статуса показал, что чаще всего они страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов пищеварительного тракта, не-

врологическими заболеваниями. У пациентов часто выявляли остеохондроз шейного отдела позвоночника (14 (36,8%) чел.), а также неврологические (5 (13,2%) чел.) и аллергические (3 (7,9%) чел.) заболевания. Анализ причин стомалгии с учетом возраста пациентов представлен на рис. 2.

Врачи-терапевты связывали возникновение стомалгии, главным образом, с аллергическими (21%), неврологическими (21%) заболеваниями, а также с патологией пищеварительного тракта (21%), эндокринными заболеваниями (15,7%) и болезнями крови (10,5%). У 4 (10,5%) пациентов врачи затруднились с определением этиологии стомалгии, причины ее возникновения не были установлены, и пациенты были направлены на консультацию к врачу-стоматологу, после чего повторных обращений зарегистрировано не было. Отметим, что назначений по обследованию и лечению стомалгии, как правило, сделано врачами не было, были даны рекомендации по консультированию у врача-невролога, реже стоматолога.

При анализе первичной медицинской документации стоматологических ЛПУ было установлено, что из 4 380 человек 80 (1,8%; 30 мужчин и 50 женщин) обращались к врачам-стоматологам разного профиля (стоматолог-терапевт, пародонтолог, стоматолог-ортопед, стоматолог-хирург) в связи с болевыми или парестетическими явлениями в области СОПРиЯ. Из них 40 (50%) пациентов были пожилого возраста, 36 (45%) — старческого и 4 (5%) — среднего (рис. 3). Исследование первичной медицинской документации больных со стомалгией в аспекте их психосоматического статуса результата не дало, так как собранный врачами-стоматологами анамнез заболевания и жизни не позволил провести такого анализа, что следует отнести к дефекту обследования пациентов.

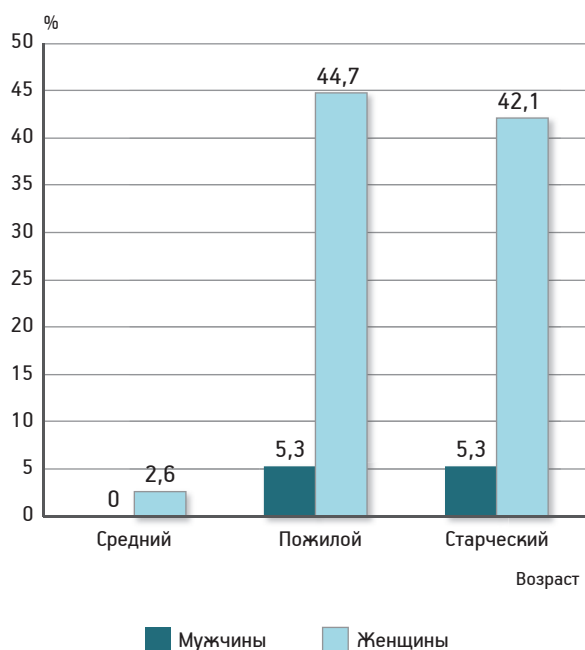


Рис. 1. Распределение больных со стомалгией по полу и возрасту, лечившихся в общесоматических учреждениях

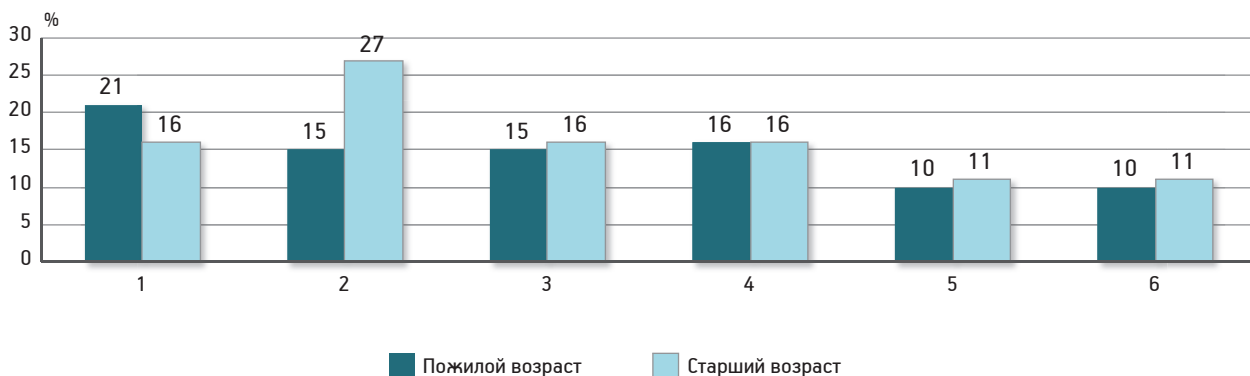


Рис. 2. Причины возникновения стоматиты у пациентов разных возрастных групп, лечившихся в общесоматических лечебных учреждениях.

1 — неврологические (психические) заболевания; 2 — заболевания пищеварительной системы; 3 — эндокринные заболевания; 4 — аллергические заболевания; 5 — заболевания крови; 6 — причины не установлены

Анализ причин, в связи с которыми у пациентов стоматологических ЛПУ возникла стоматит, с учетом их возраста представлен на рис. 4. Врачи-стоматологи связывали возникновение стоматит, главным образом, с непереносимостью имеющих у пациентов несъемных и/или съемных зубных протезов (27 (33,8 %) чел.), нестоматологическими причинами (21 (26,3 %) чел.), в связи с чем они были направлены на консультацию к врачам общесоматических учреждений, а также со снижением межальвеолярного расстояния (14 (17,5 %) чел.). У 5 (6,3 %) человек стоматит врачи-стоматологи рассматривали как симптом протезного стоматита из-за пользования съемными зубными протезами, у 5 (6,3 %) — с явлениями гальванизма, возникшего из-за наличия в полости рта этих пациентов несъемных конструкций зубных протезов из разнородных металлов. У 5 (6,3 %) пациентов врачи-стоматологи затруднились с определением этиологии стоматит, причины ее возникновения установлены не были, и пациенты были направлены на консультацию в городской стоматологический консультативно-диагностический центр, после чего

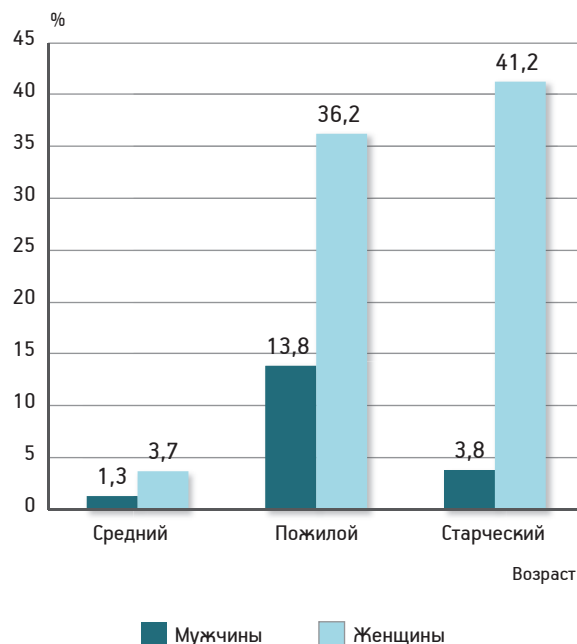


Рис. 3. Распределение больных со стоматитом по полу и возрасту, лечившихся в стоматологических учреждениях

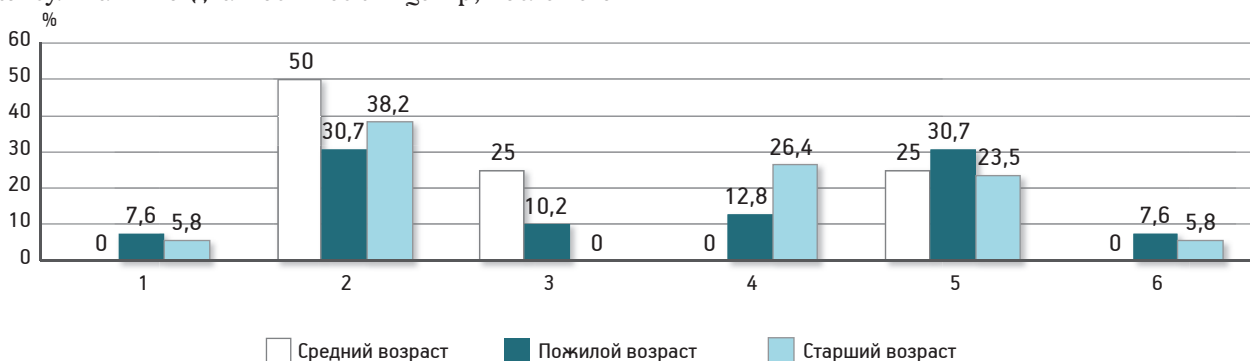


Рис. 4. Причины возникновения стоматиты у пациентов разных возрастных групп, лечившихся в стоматологических лечебных учреждениях.

1 — протезный стоматит; 2 — непереносимость зубных протезов; 3 — синдром гальванизма; 4 — снижение межальвеолярной высоты; 5 — нестоматологические причины; 6 — причины не установлены

повторных обращений зарегистрировано не было. Отметим, что назначения по обследованию больных со стомалгией касались, в основном, аллергологических исследований, а именно определения переносимости пациентами разных зубопротезных материалов.

Лечение стомалгии в стоматологических ЛПУ, как правило, сводилось к снятию неполноценных зубных протезов или зубных протезов из различных (плохопереносимых) конструкционных материалов, общеоздоровительным назначениям для полости рта, то есть санации, и повторному рациональному протезированию с учетом заключения врача-аллерголога по выбору зубопротезных материалов.

### Заключение

Проведенное клиническое исследование показало, что стомалгия встречается, в основном, у людей старших возрастных групп (2,5%), реже в среднем возрасте (0,1%), в связи с которой они обращаются как в стоматологические (1,8%), так и общесоматические (0,8%) лечебно-профилактические учреждения. В большинстве случаев стомалгия протекает на фоне различной психосоматической патологии либо является симптомом протезных стоматитов или синдрома гальванизма.

Анализ первичной документации не позволил детализировать роль и место различных специалистов в комплексном лечении таких больных и определить последовательность подключения их к обследованию пациентов со стомалгией, которая сложилась в настоящее время в амбулаторно-поликлинических учреждениях разного профиля. Как правило, больные со стомалгией находятся под наблюдением стоматолога по поводу ее проявлений — жжение и боли в полости рта, а по сопутствующей патологии внутренних органов и

систем динамическое наблюдение проводят врачи соответствующего профиля, то есть интерны. Такой метод организации постоянной лечебно-профилактической помощи людям пожилого и старческого возраста нельзя считать диспансеризацией не только по форме, но и по содержанию.

Учитывая сложность выявления причин рассматриваемой патологии, очевидна необходимость создания (особенно в крупных городах страны) специализированных центров, которые будут заниматься обследованием, лечением и динамическим наблюдением за больными со стомалгией. Центры должны иметь и стационар. Подключение в работу таких центров терапевта, психоневролога, эндокринолога, гематолога, психиатра и врачей других специальностей, наряду со стоматологами, позволит решать проблему лечения таких больных не просто разносторонне, а именно комплексно, учитывая коморбидную патологию у пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, создание таких центров позволит избежать «распыленности» больных со стомалгией по разным лечебно-профилактическим учреждениям, по-настоящему даст возможность глубоко изучать и обобщать накапливающиеся данные о клинической картине, диагностике и лечении стомалгии и обеспечить индивидуальность лечения.

### Литература

1. Зайцева А. Г. Диагностика и лечение гальванизма в полости рта // В сб.: Современные проблемы стоматологии: пути решения. СПб.: СПбМАПО, 2008. С. 64–68.
2. Иорданишвили А. К. Стомалгии: проблемы и возможности их лечения // Пародонтология. 2001. № 1. С. 51–61.
3. Иорданишвили А. К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МедПресс, 2007.
4. Buchanan J., Zakrzewska J. Burning mouth syndrome // Clin. Evid. 2008. № 14. P. 1685–1690.
5. López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome // J. Oral Pathol. Med. 2008. Vol. 37 (7). P. 389–394.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 567–570

D. A. Libih<sup>1</sup>, A. K. Iordanishvili<sup>2,3</sup>, G. A. Ryzhak<sup>1</sup>

#### PREVALENCE OF STOMALGY AND ITS CAUSES IN PEOPLE OF DIFFERENT AGE

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110; e-mail: vladimirpiter@mail.ru; <sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015; <sup>3</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044

On the basis of analysis of primary medical records of 9 158 (3 329 males and 5 829 females) patients of average, elderly and old age of outpatient clinics the prevalence of pain and paresthesys of the oral mucosa and tongue was studied. Profile of outpatient medical institutions, where people suffering from painful phenomena and paresthesys of the oral mucosa pass examination and treatment was defined. The causal factors that play a role in the origin and development of this disease in patients of older age groups were established.

**Key words:** stomalgy, oral mucosa paraesthesia, glossalgy, gerontostomatology, elderly and old age

Ю. В. Гавалко<sup>1</sup>, Л. В. Пешук<sup>2</sup>, Л. Л. Синеок<sup>1</sup>, М. С. Романенко<sup>1</sup>, А. И. Гашук<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ГЕРОДИЕТИЧЕСКОГО МЯСНОГО ПАШТЕТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: РОЛЬ ВИТАМИНА $B_{12}$

<sup>1</sup> Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: sineok@geront.kiev.ua;  
<sup>2</sup> Национальный университет пищевых технологий, 01601 Киев, ул. Владимирская, 68

Во многих работах указывается на важнейшее значение для поддержания здоровья характера питания. Важным фактором является потребление разных эссенциальных элементов, в частности витаминов. Цель работы — определение взаимосвязи уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови с метаболическими показателями и возможности их коррекции с помощью геродиетического мясного паштета. Обследованы 23 пожилых человека (60–80 лет). Определяли индекс массы тела, окружность талии, биохимические показатели, концентрацию витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови и его потребление с пищей (частотным методом). Также определяли изменения этих показателей под влиянием приема геродиетического мясного паштета. Обнаружено, что среди пожилых людей достаточно часто встречается дефицит витамина  $B_{12}$  в крови (около 65% обследованных), чему может способствовать как его недостаточное поступление с пищей, так и нарушение всасывания вследствие патологических изменений органов пищеварения. Содержание витамина  $B_{12}$  в крови у пожилых людей было тесно связано с массой тела и метаболическими показателями. Прием геродиетического мясного паштета способствовал не только устранению дефицита витамина  $B_{12}$ , но и значительно улучшал биохимические показатели белкового и, особенно, липидного обмена у пожилых людей (снижал ЛПНП и повышал ЛПВП).

**Ключевые слова:** *пожилой возраст, геродиетические продукты, витамин  $B_{12}$ , метаболические показатели*

Для поддержания активной жизнедеятельности и высокого уровня здоровья человеку необходимо постоянное поступление извне питательных веществ для обеспечения необходимой энергией, обновления клеток и клеточных структур. В то же время, недостаточность, избыток или несбалансированность питания приводят к развитию разных заболеваний [1]. Кроме того, продукты питания выполняют и ряд других функций: биорегуляторную (образование ферментов и гормонов), приспособительно-регуляторную, имму-

норегуляторную, реабилитационную (ускорение выздоровления), мотивационно-сигнальную и фармакологическую (лечебную) [5]. По мнению академика РАМН В. А. Тутельяна, состояние здоровья современного человека в значительной степени определяется характером, уровнем и структурой питания, которые, к сожалению, сегодня имеют ряд серьезных нарушений. Именно несовершенство структуры питания является главным фактором, иногда значительно более сильным, нежели плохая экология, который приводит к непоправимым изменениям состояния здоровья [2]. Так, известно, что высокая энергетическая ценность рациона, чрезмерное употребление животных жиров и простых углеводов являются факторами риска развития ожирения и метаболического синдрома (МС) [10, 15, 22].

Возрастные изменения организма и нарушения в питании могут значительно повлиять на состояние здоровья пожилых людей. При этом характер питания во многом определяют социально-экономические, физиологические и патологические факторы. Основным физиологическим возрастным фактором, способствующим изменению питания, является уменьшение потребности в энергии за счет снижения физической активности и уменьшения мышечной массы. Однако уменьшение потребления калорий (и, соответственно, продуктов) приводит к уменьшению обеспечения организма микроэлементами и витаминами, поэтому к 80 годам дефицит некоторых из них может достигать 30%. Кроме того, различные заболевания, лекарства, курение и употребление алкоголя также влияют на усваивание и метаболизм витаминов. Отмечено, что уровни жирорастворимых витаминов и каротиноидов в плазме, как правило, увеличиваются с возрастом, за исключением витамина D, в то время как уровни водорастворимых витаминов уменьшаются, особенно витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ . Так, в исследо-

вании SENECA показано, что среди европейцев пожилого возраста имеется дефицит витаминов  $D$  у 47 %,  $B_6$  — у 23,3 %,  $B_{12}$  — у 2,7 % и витамина  $E$  — у 1,1 % населения [12]. В то же время, американские исследования показали не только высокую распространенность дефицита  $B_{12}$  у пожилых людей, но и определили его как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и даже ускоренного старения [24]. Также большинство авторов сходятся на том, что изолированный дефицит  $B_{12}$  является уделом именно пожилых, с началом клинических проявлений между 60 и 70 годами, и редко встречается до 30 лет [19].

Целью работы было определение взаимосвязи уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови с метаболическими показателями и возможности их коррекции с помощью геродиетического мясного паштета.

### Материалы и методы

Клиническое исследование проведено в соответствии с законами Украины и принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Программа исследования, информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и одобрены на заседании по медицинской этике Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины от 19 июня 2012 г. (протокол № 4). Свое добровольное решение на участие в исследовании пациент подтверждал подписью в форме информированного согласия. Обследованы 23 пожилых человека (60–80 лет), которые не имели острых или обострения хронических заболеваний.

Критерии включения в исследование: возраст 60–80 лет, возможность принимать геродиетический мясной паштет, добровольное согласие на участие в исследовании, отсутствие критериев исключения.

Критерии исключения: острые инфекционные или хирургические заболевания, злокачественные новообразования, тяжелая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, почечная или печеночная недостаточность, нервные или эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, неподписание формы информированного согласия.

На протяжении исследования запрещался прием витаминных препаратов и добавок, гепато- и нефротоксических препаратов, гепатопротекторов, препаратов, которые влияют на пищеварение (кислотоснижающие, ферментные, желчегонные). Препараты для лечения хронических заболеваний

(гипертоническая болезнь, ИБС и др.), в том числе холестеринснижающие, разрешалось принимать при условии их назначения не менее чем за 2 мес до начала исследования и неизменной дозировки на протяжении всего исследования.

ИМТ рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} (\text{кг}/\text{м}^2) = \text{масса тела, кг}/(\text{рост, м})^2$ . Окружность талии измеряли с помощью сантиметровой ленты.

Определяли следующие показатели: креатинин, мочевины, мочевого кислоты, липидограмма, глюкоза сыворотки крови до и после употребления геродиетического мясного паштета. Исследование проводили с утра натощак. Для анализа в стеклянную пробирку набирали 10 мл венозной крови. Из полученного образца путем центрифугирования получали сыворотку, которую использовали для дальнейшего исследования. Анализ проводили в полуавтоматическом режиме с помощью биохимического анализатора «Avtolab 18» («Mannheim Boehringer», Германия).

Определение концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови проводили иммуноферментным анализом с использованием набора производства «DAI» (США) на приборе «Multiscan Ascent V1.24». Для этого в стерильную пробирку набирали 5 мл венозной крови. Из полученного образца путем центрифугирования получали сыворотку, которую использовали для дальнейшего исследования. Сыворотку сразу замораживали при температуре  $-80^\circ\text{C}$  и хранили до постановки иммуноферментного набора не более 2 мес.

Потребление витамина  $B_{12}$  с продуктами питания определяли с помощью частотного метода. Определяли частоту и количество потребления продуктов, содержащих витамин  $B_{12}$ , на протяжении последнего года и, исходя из среднего содержания кобаламина в них, рассчитывали среднесуточное его потребление.

Геродиетический мясной паштет разработан совместно со специалистами Национального университета пищевых технологий. В его состав входит куриное филе, куриная печень и грибы вешенки. Пациенты принимали паштет на протяжении 3 нед по 50 г через день.

Поскольку распределение данных было ненормальным, то статистическую обработку проводили с использованием непараметрических критериев. Рассчитывали медианы ( $Me$ ) и межквартильные интервалы ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Отличия показателей до и после использования паштета оценивали по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни для количественных показателей и по критерию  $\chi^2$

для частотных показателей. За уровень статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ . Для определения взаимосвязи показателей проводили регрессионный анализ.

### Результаты и обсуждение

В 1994 г. J. Lindenbaum и соавт. опубликовали результаты исследования концентрации кобаламина и метаболитов его обмена в сыворотке крови у 548 членов первичной когорты Фремингемского исследования. Концентрация кобаламина менее 258 пмоль/л была обнаружена у 222 субъектов (40,5%) в сравнении с 17,9% в контрольной группе молодых людей ( $p < 0,001$ ). При этом сывороточные концентрации метилмалоновой кислоты и общего гомоцистеина были значительно повышены у 11,3 и 5,7%, соответственно. Исходя из этого, авторы сделали вывод, что распространенность дефицита витамина  $B_{12}$  среди пожилых американцев составляет не менее 12%, при этом многие из них, имея нормальные уровни кобаламина в крови, страдают от метаболического дефицита витамина  $B_{12}$  — повышение гомоцистеина и метилмалоновой кислоты [17]. Вместе с тем, в большинстве работ за уровень дефицита витамина  $B_{12}$  принимали значения менее 150 пг/мл [16, 23]. Нами также определялся дефицит витамина  $B_{12}$  при его концентрации в сыворотке крови ниже 150 пг/мл.

На сегодня также до конца нерешенным остается вопрос о суточной потребности организма человека в витамине  $B_{12}$ . E. L. Doets и соавт., анализируя литературу, пришли к выводу, что ежедневные потери кобаламина у здоровых взрослых и пожилых людей составляют около 1,4–5,1 мкг, но для компенсации этих потерь необходимо употреблять 3,8–20,7 мкг витамина в день [9].

Сопоставление потребления витамина  $B_{12}$  с продуктами питания и его концентрации в крови в нашем исследовании показало, что она практически не изменяется при потреблении витамина  $B_{12}$  менее 10 мкг/сут (рис. 1). В то же время, повышение потребления кобаламина с пищей больше 10 мкг/сут сопровождается пропорциональным увеличением его содержание в крови. Исходя из этого, следует учитывать, что для эффективного устранения дефицита витамина  $B_{12}$  у пожилых людей необходимо рекомендовать его дозы выше 10 мкг/сут.

Многие авторы указывают на связь недостаточности витамина  $B_{12}$  с развитием ожирения и МС. Так, в исследовании с участием 3 800 человек 35–65 лет было показано, что среди женщин с

МС потребление витамина  $B_{12}$  с пищей было ниже ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых [20]. С. Кауа и соавт. (2009) показали, что при сочетании ожирения и поликистоза яичников содержание витамина  $B_{12}$  в крови ниже, чем у женщин с ожирением без поликистоза яичников ( $p < 0,05$ ). Кроме того, снижение уровня витамина  $B_{12}$  в крови при синдроме поликистоза яичников связано с развитием инсулинрезистентности. Авторы пришли к выводу, что уровень инсулина натощак, инсулинрезистентность и уровень гомоцистеина являются независимыми детерминантами концентрации витамина  $B_{12}$  у больных с синдромом поликистоза яичников [14].

В исследовании D. Baltaci и соавт. (2013) было обнаружено, что люди с ожирением и избыточной массой тела имеют значительно меньшую концентрацию витамина  $B_{12}$  в крови по сравнению с контрольной группой ( $178,9 \pm 25,2$ ;  $219,8 \pm 78,5$  и  $328,5 \pm 120,5$  пг/мл, соответственно;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что уровень витамина  $B_{12}$  также был ниже у пациентов с МС и инсулинрезистентностью ( $p = 0,075$  и  $0,058$ , соответственно). Кроме того, обнаружена зависимость уменьшения концентрации кобаламина в крови при повышении ИМТ ( $r = -0,221$ ;  $p = 0,001$ ) [6].

В нашем исследовании также отмечена линейная зависимость между концентрацией витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови и ожирением. Так, меньшие показатели ИМТ и окружности талии сочетались с более высокой концентрацией кобаламина в крови (рис. 2). Эти данные совпадают с результатами других авторов, а также указывают на необходимость увеличивать потребление витамина  $B_{12}$  с продуктами питания или же использовать витаминные добавки при избыточной массе тела и ожирении.



Рис. 1. Зависимость концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови от его потребления с пищей у пожилых людей

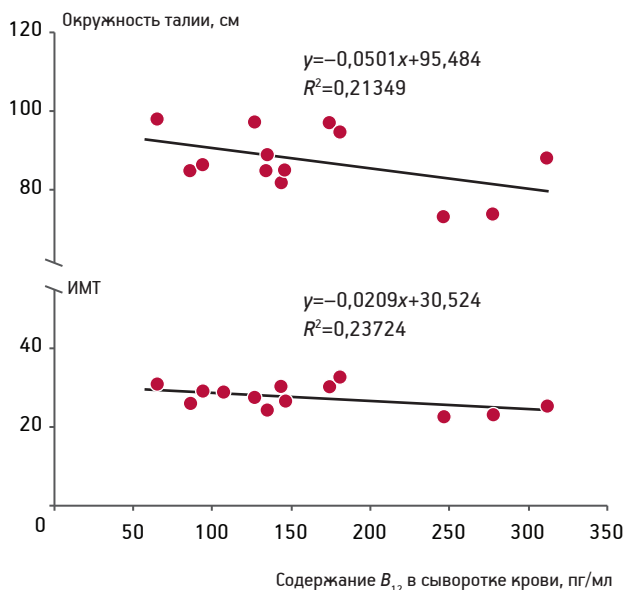


Рис. 2. Зависимость ИМТ и окружности талии от содержания витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови у пожилых людей

Кроме того, обнаружена связь между отдельными критериями МС и содержанием витамина  $B_{12}$  в крови. Так, в работе N. Mahalle и соавт. (2013) было показано, что уровень витамина  $B_{12}$  значительно ниже у пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом и сочетанием диабета с артериальной гипертензией. Содержание витамина  $B_{12}$  в крови было обратно пропорционально содержанию триглицеридов и ЛПОНП и положительно коррелировало с ЛПВП. Кроме того, снижение концентрации витамина  $B_{12}$  в крови сопровождалось повышением уровня маркеров воспаления (С-РБ и IL-6), которые непосредственно связаны с инсулинрезистентностью, в то время как гомоцистеин имел обратное влияние [18].

В нашем исследовании была обнаружена связь концентрации витамина  $B_{12}$  с содержанием мочевой кислоты в крови (рис. 3), причем концентрация мочевой кислоты резко возрастала при уровне кобаламина ниже 150 пг/мл.

Среди обследованных нами людей содержание витамина  $B_{12}$  в крови ниже 150 пг/мл наблюдали у 15 человек (65%), при этом среднее содержание витамина в крови составило 139 (104–177) пг/мл, что свидетельствует о дефиците кобаламина в пожилой популяции (рис. 4, до приема паштета). Для коррекции содержания витамина  $B_{12}$  работниками кафедры технологии мяса и мясных продуктов Национального университета пищевых технологий при участии лаборатории геродиететики Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН

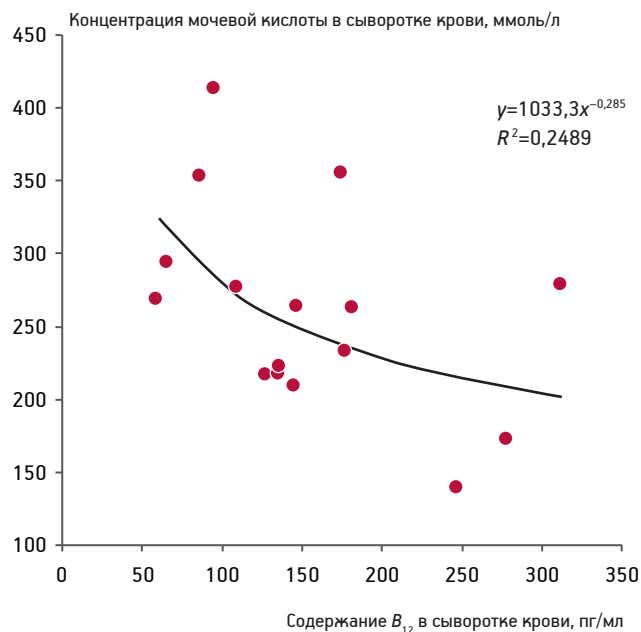


Рис. 3. Изменение концентрации мочевой кислоты в зависимости от концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови у пожилых людей

Украины и был разработан геродиетический мясной паштет с заменой части мясного фарша грибами. Предварительные исследования в Институте биохимии НАНУ им. О. В. Палладина показали высокое содержание витамина  $B_{12}$  в геродиетическом мясном паштете ( $32,0 \pm 0,3$  мкг/100 г) по сравнению с контролем [5]. Таким образом, употребление 50 г паштета через день обеспечивает поступление 8 мкг/сут витамина дополнительно к основному рациону, а если учесть, что среднее потребление витамина  $B_{12}$  с продуктами питания у обследованных нами пациентов составило 5,8 (4,6–9,1) мкг/сут, то дополнительный источник кобаламина позволит обеспечить необходимый уровень его потребления выше 10 мкг/сут, при котором отмечается повышение содержания витамина в крови (см. рис. 1).

Прием геродиетического мясного паштета на протяжении 3 нед способствовал значительному повышению содержания витамина  $B_{12}$  в крови (рис. 5). При этом значительно уменьшилось количество людей с уровнем кобаламина ниже 150 пг/мл — до 10 человек (44%).

Поскольку имеются данные о положительном влиянии витамина  $B_{12}$  на показатели метаболизма [18], нами были изучены изменения биохимических показателей у пожилых людей на фоне приема геродиетического мясного паштета. Обнаружено, что уровни глюкозы в крови, креатинина и мочевой кислоты не изменялись под влиянием паштета, но

отмечено снижение уровня мочевины (см. рис. 5). Такое влияние на концентрацию мочевины можно объяснить улучшением белкового обмена в организме под влиянием дополнительного поступления витамина  $B_{12}$  и полноценного белка (незаменимых аминокислот), поскольку известно, что дефицит витаминов, и особенно незаменимых аминокислот, у пожилых людей приводит к повышенному распаду белков и повышению экскреции азотистых соединений [3].

Вместе с тем, обнаружены значительные изменения липидного обмена. Так, у обследованных нами людей снижался уровень общего холестерина с 5,78 (5,03–6,45) до 5,49 (4,89–6,1) и индекса атерогенности с 2,82 (2,47–3,84) до 2,78 (2,24–3,34). Кроме того, у пациентов, которые имели уровень ЛПНП выше 3,8 ммоль/л, он достоверно снижался, а при содержании ЛПНП ниже 3,8 ммоль/л их концентрация не изменялась (рис. 6). Также отмечено положительное влияние на уровень ЛПВП: при исходном содержании в крови ниже 1,29 ммоль/л, под влиянием приема паштета их уровень достоверно повышался, а при концентрации до приема паштета выше 1,29 ммоль/л он хоть и снижался, но оставался выше 1,4 ммоль/л (см. рис. 6). Таким образом, прием геродиетического мясного паштета улучшает показатели липидного профиля в зависимости от исходного состояния, то есть оказывает нормализующее влияние на липидный обмен.

В литературе существует много сообщений о том, что увеличение распространенности дефици-

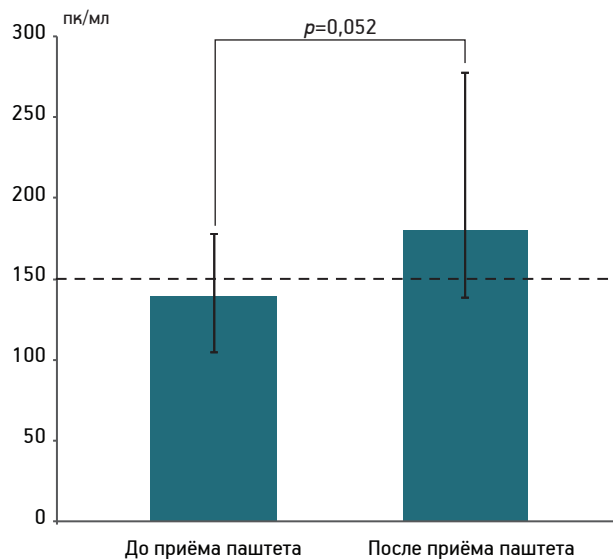


Рис. 4. Концентрация витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови у пожилых людей до и после приема геродиетического мясного паштета; пунктиром показана нижняя граница нормального уровня кобаламина в крови

та  $B_{12}$  с возрастом связано не столько с недостаточным его потреблением, сколько с нарушением эффективного его всасывания [12]. Это связано с достаточно сложным механизмом всасывания этого витамина в ЖКТ, поскольку для эффективного усвоения кобаламина из пищи необходимо несколько условий: достаточное количество соляной кислоты в желудке (для отщепления его от белков пищи), наличие специфического белка (внутреннего фактора Касла), достаточное количество кальция (для всасывания кобаламина в кишечнике) и

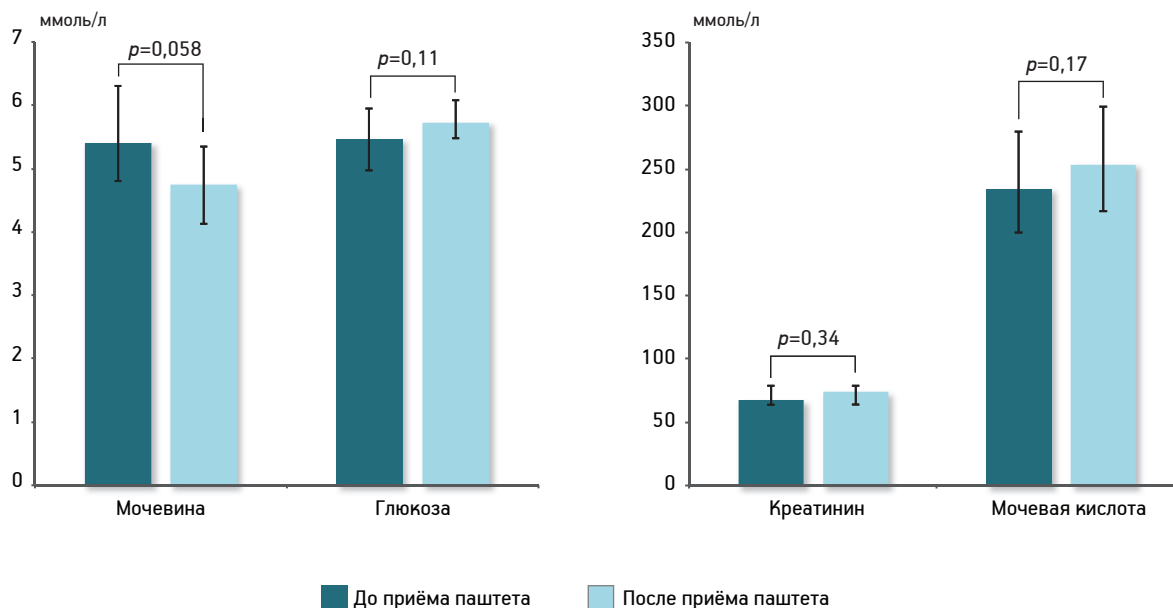


Рис. 5. Изменение концентрации мочевины, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови у пожилых людей до и после приема геродиетического мясного паштета

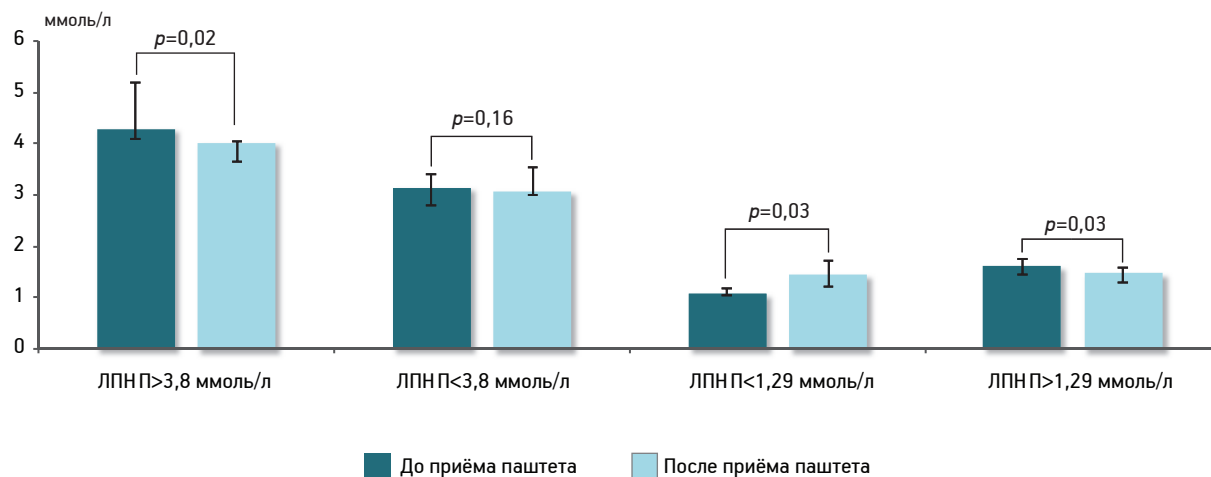


Рис. 6. Изменение концентрации ЛПНП и ЛПВП в сыворотке крови у пожилых людей до и после приема геродиетического мясного паштета в зависимости от их исходного уровня

достаточная связывающая способность транспортной системы крови [21]. Таким образом, многие заболевания ЖКТ, которые довольно часто встречаются у пожилых, могут способствовать развитию дефицита витамина  $B_{12}$ .

В нашем исследовании были проанализированы анамнестические данные пациентов относительно заболеваний желудка или кишечника (таблица). Обнаружено, что пациенты с дефицитом витамина  $B_{12}$  (ниже 150 пг/мл) имели тенденцию к увеличению частоты заболеваний желудка и сниженной желудочной кислотности, также в группе с дефи-

цитом кобаламина достоверно чаще встречались пациенты, перенесшие операции на желудке или кишечнике. В то же время, пациенты с дефицитом кобаламина чаще имели анемию в анамнезе и реже принимали витаминные препараты с профилактической целью.

Классическое описание дефицита витамина  $B_{12}$  включает два симптомокомплекса — это макроцитарная анемия и периферическая нейропатия. Однако на сегодня доказано, что дефицит  $B_{12}$  достаточно часто маскируется под самые разнообразные заболевания [11]. Особенно это актуально у

#### Особенности анамнеза и клинических симптомов у пожилых людей в зависимости от концентрации витамина $B_{12}$ в сыворотке плазмы

Показатель, %	Содержание витамина $B_{12}$ в сыворотке крови		p
	<150 пг/мл	>150 пг/мл	
<i>Анамнестические данные</i>			
Наличие заболеваний желудка сейчас или в прошлом	90,9	66,7	>0,05
Выявление сниженной кислотности желудочного содержимого	36,4	0	>0,05
Оперативные вмешательства на желудке или кишечнике	18,2	0	<0,05
Прием витаминных препаратов	36,4	60,0	>0,05
Анемия в анамнезе	36,4	0	>0,05
<i>Симптомы дефицита витамина <math>B_{12}</math></i>			
Немотивированная слабость	63,6	80,0	<0,05
Ощущение покалывания на коже	45,4	60,0	>0,05
Сложность при движении ног	63,6	60,0	>0,05
Изменение походки	45,4	60,0	>0,05
Раздражительность	72,7	80,0	>0,05
Апатия	54,6	60,0	>0,05
Сонливость	63,6	100	<0,05
Ухудшение зрения	81,8	100	<0,05
Наличие темного пятна перед глазами	54,6	60,0	>0,05

геронтологических пациентов, у которых дефицит витамина  $B_{12}$  может имитировать так называемые старческие синдромы и крайне редко проявляется анемическим синдромом, особенно при достаточном потреблении фолиевой кислоты. Например, с дефицитом  $B_{12}$  могут быть связаны старческая слабость, повышенный риск падений, когнитивные нарушения, анорексия и кахексия [8]. У здоровых пожилых людей дефицит витамина  $B_{12}$  сочетается со снижением когнитивных функций, что проявляется замедлением процесса мышления, ухудшением памяти, дефицитом внимания и слабоумием [7].

Нами были проанализированы наиболее характерные симптомы дефицита кобаламина у пожилых людей. В результате, не только не обнаружено связи между симптомами и дефицитом витамина  $B_{12}$ , но и такие проявления, как немотивированная слабость, сонливость и ухудшение зрения, чаще встречались у пациентов с содержанием витамина  $B_{12}$  в крови выше 150 пг/мл. Таким образом, дефицит витамина  $B_{12}$  в пожилом возрасте не имеет специфических проявлений, и для его выявления необходимо определение содержания кобаламина в крови.

### Выводы

У пожилых людей достаточно часто встречается низкое содержание витамина  $B_{12}$  в крови (около 65 % обследованных), чему может способствовать как его недостаточное поступление с пищей, так и нарушение всасывания вследствие патологических изменений органов пищеварения.

Обнаружена взаимосвязь избыточной массы тела, ожирения, метаболических показателей и содержания витамина  $B_{12}$  в крови у пожилых людей.

Прием геродиетического мясного паштета способствует не только устранению дефицита витамина  $B_{12}$ , но и значительно улучшает биохимические показатели белкового и, особенно, липидного обмена у пожилых людей.

Геродиетический мясной паштет может быть рекомендован для включения в рацион пожилых людей как дополнительный источник витамина  $B_{12}$  и полноценного белка для улучшения состояния здоровья.

### Литература

1. Гапаров М.Г. Функциональные продукты питания // Пищевая промышленность. 2003. Вып. 3. С. 6–7.
2. Княжев В.А., Суханов В.П., Тутельян В.А. Правильное питание. Биодобавки, которые вам необходимы. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.

3. Медовар Б.Я. Питание и особенности азотистого обмена при старении: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1989.
4. Пешук Л.В., Гащук О.И., Москалюк О.Е., Гарач И.И. Розробка м'ясних геродієтичних продуктів — пріоритетний науковий напрямок // Вісн. сумськ. Нац. аграр. ун-ту. 2014. Вип. 2/2 (25). С. 187–190.
5. Харченко Н.В., Анохіна Г.А. Дієтологія. Киев: Меридіан, 2012.
6. Baltaci D., Kutlucan A., Turker Y. et al. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study // Med. Glas. (Zenica). 2013. Vol. 10. № 2. P. 203–210.
7. Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings // Nutrients. 2013. Vol. 5. № 11. P. 4521–4539.
8. Chaparro O., Mauricio J. Vitamin B12 deficit and development of geriatric syndromes // Colombia Méd. Vol. 44. № 1. P. 42–45.
9. Doets E.L., In 't Veld P.H., Szczecińska A. et al. Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach // Ann. Nutr. Metab. 2013. Vol. 62. № 4. P. 311–322.
10. Greene C.M., Fernandez M.L. The role of nutrition in the prevention of coronary heart disease in women of the developed world // Asia Pac. J. clin. Nutr. 2007. Vol. 16. № 1. P. 1–9.
11. Haider S., Ahmad N., Anaissie E.J., Abdel Karim N. Atypical B12 deficiency with nonresolving paraesthesia // Case Rep. Oncol. Med. 2013. Vol. 2013. Article ID:823842. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/823842>
12. Haller J. The vitamin status and its adequacy in the elderly: an international overview // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1999. Vol. 69. № 3. P. 160–168.
13. Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate // Ann. Clin. Biochem. 2013. Vol. 50. P. 315–329.
14. Kaya C., Cengiz S.D., Satiroğlu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS // Reprod. Biomed. Online. 2009. Vol. 19. № 5. P. 721–726.
15. Kim W.Y., Kim J.E., Choi Y.J., Huh K.B. Nutritional risk and metabolic syndrome in Korean type 2 diabetes mellitus // Asia Pac. J. clin. Nutr. 2008. Vol. 17 (Suppl. 1). P. 47–51.
16. Kwok T., Chook P., Qiao M. et al. Vitamin B-12 supplementation improves arterial function in vegetarians with subnormal vitamin B-12 status // J. Nutr. Hlth Aging. 2012. Vol. 16. № 6. P. 569–573.
17. Lindenbaum J., Rosenberg I.H., Wilson P.W. et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population // Amer. J. clin. Nutr. 1994. Vol. 60. № 1. P. 2–11.
18. Mahalle N., Kulkarni M.V., Garg M.K., Naik S.S. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease // J. Cardiol. 2013. Vol. 61. № 4. P. 289–294.
19. Martinez Estrada K.M., Cadabal Rodriguez T., Miguens Blanco I., García Méndez L. Neurological signs due to isolated vitamin B12 deficiency // Semergen. 2013. Vol. 39. № 5. P. 8–11.
20. Motamed S., Ebrahimi M., Safarian M. et al. Micronutrient intake and the presence of the metabolic syndrome // N. Amer. J. Med. Sci. 2013. Vol. 5. № 6. P. 377–385.
21. O'Leary F., Samman S. Vitamin B<sub>12</sub> in Health and Disease // Nutrients. 2010. Vol. 2. P. 299–316.
22. Sahyoun N.R., Jacques P.F., Zhang X.L. et al. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults // Amer. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 83. P. 124–131.
23. Van Oijen M.G., Sipponen P., Laheij R.J. et al. Gastric status and vitamin B12 levels in cardiovascular patients // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52. № 9. P. 2186–2189.
24. Wynn M., Wynn A. The danger of B12 deficiency in the elderly // Nutr. Hlth. 1998. Vol. 12. № 4. P. 215–226.

*Yu. V. Cavalko<sup>1</sup>, L. V. Peshuk<sup>2</sup>, L. L. Sineok<sup>1</sup>, M. S. Romanenko<sup>1</sup>, A. I. Hashuk<sup>2</sup>*

**INFLUENCE OF GERODIETETIC MEAT PATE ON METABOLIC PARAMETERS IN THE ELDERLY:  
THE ROLE OF VITAMIN  $B_{12}$**

<sup>1</sup>D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;  
e-mail: sineok@geront.kiev.ua; <sup>2</sup>National University of Food Technologies,  
68, ul. Vladimirska, Kiev 01601, Ukraine

Many studies indicate essential nature of food in maintaining health. An important factor is the consumption of a variety of essential elements, in particular vitamins. The aim was to determine the relationship of vitamin  $B_{12}$  levels in serum with metabolic parameters and the possibility of correction using gerodietetic meat pate. A total of 23 older people (60–80 years) were surveyed. We determined index mass body, waist circumference, biochemical indicators, vitamin  $B_{12}$  concentration in serum and food consumption (by frequency method). We also measured changes in these parameters under the influence of eating gerodietetic meat pate. The older adults often demonstrate deficient in vitamin  $B_{12}$  in the blood (about 65% of the surveyed), which may be contributed both by its lack of dietary intake and malabsorption due to pathological changes in the digestive system. The content of vitamin  $B_{12}$  in the blood of the elderly has been closely linked to metabolic indicators and body mass. Using gerodietetic meat pate promoted not only the elimination of vitamin  $B_{12}$  deficiency, but also significantly improved the biochemical markers of protein, and especially lipid metabolism in the elderly (decreased low-density lipoprotein and high density lipoprotein increased).

**Key words:** *elderly, gerodiet foods, vitamin  $B_{12}$ , metabolic parameters*

Н. Д. Гончарова<sup>1</sup>, Л. Г. Иванова<sup>1</sup>, Т. Э. Оганян<sup>1</sup>, А. А. Венгерин<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>2</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ТЕТРАПЕПТИДОМ ПАНКРАГЕНОМ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У СТАРЫХ САМОК МАКАК РЕЗУСОВ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, 354376 Адлер, Сочи, Весёлое-1, Россия; e-mail: ndgoncharova@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Цель исследования — сравнительное изучение влияния препарата «Панкраген» (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург) на гормональную функцию поджелудочной железы в сравнении с широко используемым гипогликемическим препаратом — глимепиридом. В опытах использовали 9 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), пяти из которых в течение 10 дней вводили Панкраген (0,05 мг/сут внутримышечно на 1 животное), а четверым — глимепирид (4 мг/сут перорально на 1 животное). Взятые образцы крови у всех животных с последующим анализом в них уровня глюкозы, инсулина и С-пептида проводили до введения препаратов, на фоне введения и после их отмены как в начальных условиях, так и на фоне нагрузки экзогенной глюкозой. Курс Панкрагена и глимепирида приводил к снижению уровня глюкозы в крови в обеих группах старых животных в начальных условиях. Действие Панкрагена также сопровождалось нормализацией уровня инсулина и С-пептида в плазме крови, что свидетельствует о его восстанавливающем эффекте на нарушенную толерантность к глюкозе у старых животных. В то же время, курс глимепирида оказывал более выраженный и отсроченный гипогликемический эффект, а также приводил к стимуляции секреции С-пептида, существенно не влияя на секрецию инсулина. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген эффективен и безопасен в случае возрастного дисбаланса эндокринной функции поджелудочной железы и может быть применен при нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого возраста.

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

Одной из основных задач современной диабетологии является поиск препаратов, способных эффективно снижать уровень глюкозы в крови без риска развития гипогликемических состояний, что особенно важно при их использовании в пожилом возрасте. Выбор препаратов для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также лиц с

нарушенной толерантностью к глюкозе в пожилом возрасте часто осложняется полиморбидностью заболеваний, необходимостью одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, а также высокой частотой острых сердечно-сосудистых осложнений вследствие гипогликемии, обусловленной сахароснижающей терапией [6]. В этой связи обращают на себя внимание экспериментальные и клинические данные о регулирующем влиянии пептидного препарата «Панкраген» (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии) на функцию островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ) [4, 7–9, 14]. Так, у больных сахарным диабетом 2-го типа было выявлено, что курс Панкрагена приводит к снижению уровня глюкозы и инсулина натощак и в условиях глюкозотолерантного теста, а также к снижению индекса инсулинрезистентности [7]. В эксперименте на лабораторных приматах было продемонстрировано восстанавливающее действие Панкрагена на нарушенную при старении функцию ОАПЖ [4]. Сходство клинических испытаний и экспериментальных исследований на приматах позволило сделать заключение о возможности использования Панкрагена для лечения нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого и старческого возраста [4]. Однако остается не исследованным вопрос о характере осложнений, возникающих у индивидов пожилого возраста в процессе лечения Панкрагеном, в частности возможно ли возникновение гипогликемических состояний.

С учетом вышесказанного, представляет существенный интерес сравнительная оценка функции ОАПЖ у индивидов на фоне лечения Панкрагеном и современными сахароснижающими препаратами. Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение влияния тетрапептида Панкрагена на гормональную функцию ОАПЖ в сравнении с

глимепиридом — препаратом из группы сульфонилмочевины 2-го поколения — в эксперименте на лабораторных приматах старого возраста.

### Материалы и методы

В опытах использовали 9 старых (20–25 лет) клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), содержащихся в питомнике Научно-исследовательского института медицинской приматологии (Сочи). Животных обычно содержали в вольерах или клетках группами, а на время эксперимента отсаживали в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с естественным световым и температурным режимом (свет с 6.00 ч до 18.00 ч; температура от +22 до +28 °С). Все этапы исследования проходили в летне-осеннее время (июль–сентябрь), когда для самок макак резусов не характерны овариальные циклы. Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии западногерманской фирмы «Altromin» (Германия), а также воду в неограниченном количестве и дополнительно свежие овощи и фрукты. В течение 4 нед животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия образцов крови.

После адаптации 4 раза на протяжении 14 дней у всех старых животных проводили взятие образцов крови натошак (в 9.00–9.30 утра) и однократно — глюкозотолерантный тест для оценки эндокринной функции поджелудочной железы в базальных условиях (фоновые показатели). Затем животным в течение 10 дней вводили препараты: 1-й группе старых животных (5 особей) — внутримышечно «Панкраген» (тетрапептид *Lys–Glu–Asp–Trp*, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург) в дозе 0,05 мг/сут на 1 животное в 9.00–9.30 ч утра, использовали инъекционную форму препарата (раствор в ампулах по 0,1 мг в 1 мл; серия 010206); 2-й группе старых животных (4 особи) — препарат сравнения «Глемаз» («Quimica Montpellier S.A., Vago Group Comrapu», Аргентина) в дозе 4 мг/сут перорально на 1 животное. На протяжении всего периода введения препаратов и в восстановительный период у животных обеих групп 7 раз проводили взятие образцов крови натошак, а также на 10-й день введения препаратов и спустя 3 нед после их отмены — глюкозотолерантные тесты для оценки изменений эндокринной функции поджелудочной железы под воздействием препаратов.

Глюкозотолерантный тест выполняли как описано ранее [3, 4, 11–13]. Самкам макак резусов вводили стандартную дозу глюкозы (300 мг/кг м.т. внутривенно натошак). Образцы крови брали из локтевой или бедренной вены до введения глюкозы (0 мин) и через 5, 15, 30, 60 и 120 мин после ее введения. Полученные образцы крови немедленно центрифугировали при температуре +4 °С и 2000 g, отделяли плазму, которую затем замораживали и хранили при температуре –70 °С до гормонального анализа.

Концентрацию глюкозы определяли в день взятия образцов крови глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов реактивов («ВиталДиагностикс», Санкт-Петербург). Коэффициент вариации уровня глюкозы не превышал 5%. Для оценки толерантности к глюкозе рассчитывали показатель скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после внутривенного введения стандартной дозы глюкозы, как было описано ранее [3, 4, 11–13]. Содержание инсулина и С-пептида определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих диагностических наборов («DSL», США). Коэффициент вариации значений инсулина и С-пептида в контрольной сыворотке самок макак резусов в пределах одной и разных реакций для каждого гормона не превышал, соответственно, 10 и 15%. При оценке результатов глюкозотолерантного теста рассчитывали площадь ответа под кривой изменения концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови в течение 120 мин в ответ на введение стандартной дозы глюкозы. Расчет площади ответа проводили с помощью формулы трапеции, как было описано ранее [2].

Статистическую обработку результатов анализа проводили с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). В таблицах и рисунках представлены средние арифметические значения и среднеквадратичные ошибки средних арифметических значений ( $M \pm m$ ).

### Результаты и обсуждение

До введения препаратов концентрация исходного уровня глюкозы у старых животных 1-й и 2-й групп была практически одинаковой — соответственно,  $3,4 \pm 0,4$  и  $3,9 \pm 0,3$  ммоль/л. Значения уровня глюкозы у старых животных были сопоставимы с ранее нами опубликованными для молодых животных ( $3,6 \pm 0,3$  ммоль/л), полученными в эксперименте, проходившем в идентичных условиях и с использованием таких же методик [4]. В ответ на

введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в обеих группах величина подъема глюкозы через 5 мин была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным подъемом уровня глюкозы, описанным ранее для молодых животных (соответственно,  $10,4 \pm 0,6$  ммоль/л в 1-й группе и  $11,4 \pm 0,6$  ммоль/л во 2-й группе при  $7,9 \pm 0,6$  ммоль/л у молодых животных,  $p < 0,01$ ). Кроме того, у старых животных обеих групп отмечали снижение скорости «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после введения глюкозы по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных (соответственно,  $12,1 \pm 0,5$  % в мин в 1-й группе и  $11,7 \pm 0,4$  % в мин во 2-й группе при  $14,2 \pm 0,4$  % в мин у молодых животных,  $p < 0,01$ ). Эти данные указывают на нарушение у старых животных толерантности к глюкозе, прежде всего в течение первых 5 мин после нагрузки организма глюкозой.

На фоне введения Панкрагена не отмечено значимых изменений уровня гликемии натощак ( $3,5 \pm 0,3$  ммоль/л на фоне введения препарата по отношению к  $3,4 \pm 0,4$  ммоль/л до его введения). В условиях глюкозотолерантного теста под действием Панкрагена (рис. 1, а) величина подъема концентрации глюкозы через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы была значимо ниже по сравнению с соответствующими значениями до начала курса данного препарата (соответственно,  $8,7 \pm 0,3$  ммоль/л на фоне введения Панкрагена и  $10,4 \pm 0,6$  ммоль/л до начала курса данного препарата,  $p < 0,05$ ). Скорость «исчезновения» глюкозы

при этом статистически значимо увеличивалась ( $p < 0,05$ ), табл. 1.

Введение глимепирида старым самкам макак резус приводило к снижению гликемии натощак по отношению к исходным значениям (соответственно,  $2,9 \pm 0,2$  ммоль/л на фоне введения глимепирида против  $3,5 \pm 0,3$  ммоль/л до начала курса данного препарата,  $p < 0,05$ ) и по отношению к уровню гликемии в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Динамика снижения гликемии в условиях глюкозотолерантного теста на фоне введения глимепирида (см. рис. 1, а) носила несколько иной характер, чем в группе, получавшей Панкраген: уровень глюкозы через 5 мин после нагрузки глюкозой был значимо выше по сравнению с таковым на фоне введения Панкрагена (соответственно  $10,1 \pm 1,4$  ммоль/л на фоне введения глимепирида против  $8,7 \pm 0,3$  ммоль/л на фоне введения Панкрагена,  $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечали статистически значимое снижение уровня глюкозы через 1 ч после введения стандартной дозы глюкозы (см. рис. 1, а). Статистически значимым было снижение площади под кривой изменения концентрации глюкозы на фоне введения глимепирида (табл. 2). В отличие от Панкрагена, глимепирид не оказывал влияния на скорость «исчезновения» глюкозы в течение первых 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 1).

Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация глюкозы в ответ на введение стандартной дозы глюкозы демонстрировала динамику, сходную с динамикой уровня глюкозы у этих животных на фоне введения Панкрагена (см. рис. 1, б).

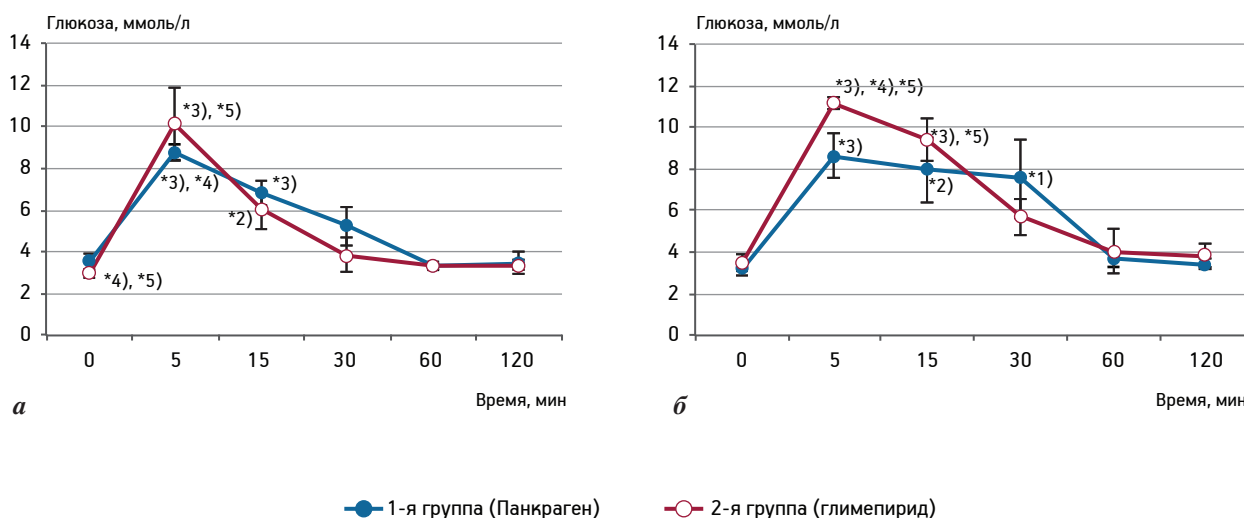


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резус обеих групп на 10-й день введения Панкрагена и глимепирида (а) и через 3 нед после отмены препаратов (б),  $M \pm m$ .

\*<sup>1</sup>)  $p < 0,05$ , \*<sup>2</sup>)  $p < 0,01$ ; \*<sup>3</sup>)  $p < 0,001$  — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; \*<sup>4</sup>)  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена или глимепирида; \*<sup>5</sup>)  $p < 0,05$ ; \*<sup>6</sup>)  $p < 0,01$  — межгрупповые различия

**Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы из периферической крови в первые 5 мин после ее введения у самок макак резусов в период наблюдения,  $M \pm m$**

Период наблюдения	Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы через 5 мин после ее введения, % в мин	
	1-я группа (Панкраген)	2-я группа (глимепирид)
До введения препаратов	12,1±0,5	11,7±0,4
На фоне введения препаратов	13,6±0,2*	12,5±1,1
Через 3 нед после отмены препаратов	13,6±0,7*	11,9±0,3

\* $p < 0,05$  — по сравнению с соответствующим значением до введения препарата

**Динамика площади ответа под кривой изменений концентрации глюкозы в плазме крови в течение 120 мин после введения стандартной дозы глюкозы у самок макак резусов,  $M \pm m$**

Период наблюдения	Площадь ответа, ммоль/л в мин	
	1-я группа (Панкраген)	2-я группа (глимепирид)
До введения препаратов	680±50	860±50
На фоне введения препаратов	670±40	510±120*
Через 3 нед после отмены препаратов	750±80	790±140

\* $p < 0,01$  — по сравнению с соответствующим значением до введения препарата

Скорость «исчезновения» глюкозы оставалась практически такой же, как и на фоне введения Панкрагена, и была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в начальный период (см. табл. 1). После отмены глимепирида все изменения в динамике глюкозотолерантных тестов, а также в начальном уровне глюкозы нивелировались (см. рис. 1, б).

До введения препаратов значения концентрации инсулина в 1-й и 2-й группах не различались и проявляли тенденцию к повышению по отношению к соответствующим значениям у молодых животных (соответственно,  $22 \pm 7$  мкМЕ/мл в 1-й группе и  $14 \pm 6$  мкМЕ/мл во 2-й группе против  $8 \pm 2$  мкМЕ/мл у молодых животных) [4]. В ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в обеих группах величина подъема инсулина через 5 мин была статистически значимо выше по сравнению с аналогичным подъемом уровня инсулина у молодых животных (соответственно,  $70 \pm 16$  мкМЕ/мл в 1-й группе и  $53 \pm 10$  мкМЕ/мл во 2-й группе против  $17 \pm 3$  мкМЕ/мл у молодых животных,  $p < 0,01$ ). Полученные данные хорошо согласуются с результатами наших ранее опубликованных работ [3, 4, 11–13] и указывают на развитие относительной резистентности периферических тканей к инсулину у старых животных, а также с данными, приводимыми для человека [1, 10].

Курс Панкрагена приводил к некоторому снижению уровня инсулина натощак. В условиях глюкозотолерантного теста (рис. 2, а) отмечали статистически значимое снижение инсулина через 5 мин и тенденцию к снижению через 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Курс глимепирида в целом по группе не приводил к существенным изменениям уровня инсулина натощак и на фоне глюкозотолерантного теста. Следует лишь отметить тенденцию к понижению уровня инсулина через 5 и 60 мин после введения стандартной дозы глюкозы.

Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация инсулина в крови носила сходный характер с аналогичными показателями на фоне введения препарата (см. рис. 2, б). После отмены глимепирида наблюдали неожиданное улучшение в ответной реакции поджелудочной железы на нагрузку глюкозой. В частности, регистрировали статистически достоверное снижение уровня инсулина через 5 мин после введения глюкозы по сравнению с аналогичным показателем у этих же животных до введения глимепирида (см. рис. 2, б).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нормализующем влиянии курса Панкрагена на уровень инсулина в плазме периферической крови у старых животных как натощак, так и в условиях нагрузки экзогенной глюкозой. Представленные результаты, в дополнение к дан-

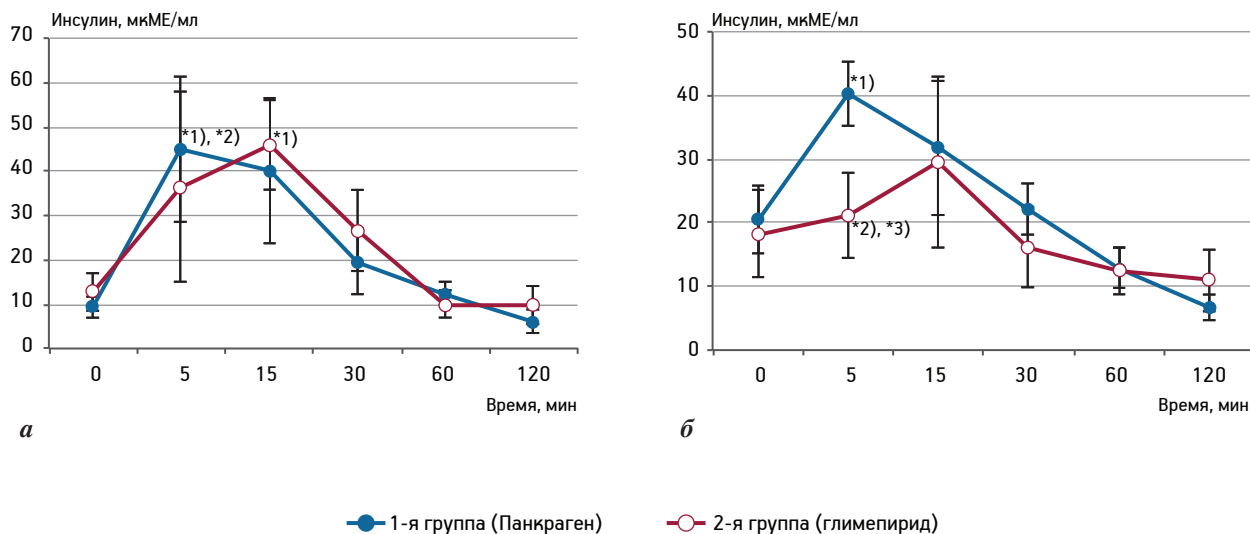


Рис. 2. Динамика уровня инсулина в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резусов обеих групп на 10-й день введения Панкрагена и глимепирида (а) и через 3 нед после отмены препаратов (б),  $M \pm m$ .

<sup>\*1)</sup>  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; <sup>\*2)</sup>  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения Панкрагена или глимепирида; <sup>\*3)</sup>  $p < 0,001$  — межгрупповые различия

ным по улучшению динамики уровня глюкозы в условиях глюкозотолерантного теста и увеличению скорости «исчезновения» глюкозы, указывают на способность Панкрагена восстанавливать развивающуюся при физиологическом старении инсулин-резистентность. По-видимому, это обусловлено, в первую очередь, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и  $\beta$ -клеток ОАПЖ к глюкозе. В отличие от Панкрагена, курс глимепирида не оказывал существенного влияния на уровень инсулина в плазме крови у старых животных, а также вызывал выраженное снижение уровня гликемии натощак и некоторое нарушение динамики уровня глюкозы.

Также была определена концентрация С-пептида в крови старых самок макак резусов. В пластинчатом комплексе  $\beta$ -клеток поджелудочной железы под действием эндопептидаз проинсулин расщепляется на С-пептид и собственно инсулин, которые высвобождаются в кровоток в эквивалентном количестве [5]. Клиренс С-пептида более медленный, чем инсулина, поэтому концентрация С-пептида в крови выше и стабильнее, что позволяет использовать этот показатель для оценки функции ОАПЖ [5]. До введения препаратов концентрация С-пептида в 1-й и 2-й группах значимо не различалась (табл. 3). На фоне введения Панкрагена отмечали статистически значимое снижение концентрации С-пептида через 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Через 3 нед после отмены Панкрагена концентрация С-пептида не только полностью восстанавливалась, но и несколько превышала аналогичные показатели у этих

животных в начальный период. Таким образом, на фоне введения Панкрагена динамика концентрации С-пептида носила сходный характер с динамикой концентрации инсулина в плазме крови у старых макак резусов, что также свидетельствует о нормализующем влиянии Панкрагена на функцию ОАПЖ.

Курс глимепирида приводил к повышению уровня С-пептида как натощак, так и через 5, 15 и 30 мин после введения стандартной дозы глюкозы (см. табл. 3). После отмены глимепирида концентрация С-пептида несколько понижалась как натощак, так и через 5 и 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы. Кроме того, наблюдали тенденцию к снижению площади ответа по сравнению с аналогичными показателями у этих же животных на фоне введения глимепирида (см. табл. 3). Таким образом, при отсутствии существенного влияния на уровень инсулина эти данные все же могут указывать на возможность стимулирующего влияния глимепирида на секрецию проинсулина  $\beta$ -клетками ОАПЖ при одновременном отсутствии стимулирующего влияния на активность протеолитических ферментов, расщепляющих проинсулин на инсулин и С-пептид. Выявленные изменения в концентрации гормонов и глюкозы в результате курса глимепирида можно объяснить его стимулирующим влиянием на синтез проинсулина с нарушением трансформации последнего в инсулин и С-пептид.

**Динамика уровня С-пептида в условиях глюкозотолерантного теста у самок макак резусов обеих групп  
в период наблюдения, М±m**

Группа животных	Концентрация С-пептида, мкМЕ/мл						Площадь ответа, мкМЕ/мл в мин
	до введения глюкозы	время после введения глюкозы, мин					
		5	15	30	60	120	
<i>До введения препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	58±4	86±6 <sup>*2)</sup>	75±7	53±8	58±5	41±3	7750±410
2-я группа (глимепирид)	39±6	65±17	54±20	51±4	57±14	45±5	6855±1160
<i>На фоне введения препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	46±8	66±7 <sup>*3)</sup>	68±12	70±11	58±3	35±6	7240±830
2-я группа (глимепирид)	57±9	95±46	100±33	70±15	58±8	45±8	9480±2240
<i>Через 3 нед после отмены препаратов</i>							
1-я группа (Панкраген)	57±6	94±10	95±10 <sup>*1)</sup>	69±10	73±8	45±3	9230±510
2-я группа (глимепирид)	42±11	69±17	86±33	69±12	55±11	49±8	8120±1340

<sup>\*1)</sup>  $p < 0,05$ , <sup>\*2)</sup>  $p < 0,01$  — по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы; <sup>\*3)</sup>  $p < 0,05$  — по отношению к соответствующим значениям до введения препарата

### Заключение

Полученные данные подтверждают ранее сделанное нами заключение [3, 4, 11–13] о развитии возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы у лабораторных приматов. Десятидневный курс Панкрагена приводил к восстановлению у старых животных нарушенной толерантности к глюкозе путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к глюкозе, с нормализацией уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови. В то же время, курс глимепирида оказывал более выраженный и отсроченный гипогликемический эффект, а также приводил к стимуляции секреции С-пептида, существенно не влияя на секрецию инсулина. В отличие от сбалансированного влияния Панкрагена, действие глимепирида менее физиологично в условиях возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы, что ограничивает применение глимепирида на стадии развития нарушенной толерантности к глюкозе. Полученные данные дают основание полагать, что Панкраген эффективнее и безопаснее в случае возрастного дисбаланса функции островкового аппарата поджелудочной железы и может быть применен при нарушенной толерантности к глюкозе у лиц пожилого возраста.

### Литература

1. Аметов А. С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринолог. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–37.

2. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. Полиморфизм реакции системы гипофиз–гонады на длительное введение агониста люлиберина // Пробл. эндокринолог. 1989. Т. 35. № 2. С. 62–67.

3. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.

4. Гончарова Н. Д., Иванова Л. Г., Оганян Т. Э. и др. Влияние тетрапептида Панкрагена на эндокринную функцию поджелудочной железы // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 4. С. 662–667.

5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.

6. Дедов И. И., Шестакова М. Г. Сахарный диабет в пожилом возрасте. М., 2007.

7. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. и др. Перспективы применения Панкрагена для коррекции метаболических нарушений у людей пожилого возраста // БЭБиМ. 2011. Т. 151. № 4. С. 436–438.

8. Хавинсон В. Х. Влияние тетрапептида на биосинтез инсулина у крыс аллоксановым диабетом // БЭБиМ. 2005. Т. 140. № 10. С. 453–456.

9. Хавинсон В. Х., Севостьянова Н. Н., Дурнова А. О. и др. Тетрапептид стимулирует функциональную активность клеток поджелудочной железы при старении // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 680–684.

10. DeFronzo R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

11. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Oganyan T. E., Lapin B. A. Age-associated changes in hormonal function of the pancreas and regulation of blood glucose in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004a. Vol. 137. № 3. P. 280–283.

12. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. K., Lapin B. A. Peptide correction of age-related hormonal dysfunction of the pancreas in monkeys // Bull. Exp. Biol. Med. 2004b. Vol. 138. № 1. P. 80–83.

13. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.

14. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus: US Patent N 7,491,703 17.02. 2009.

*N. D. Goncharova<sup>1</sup>, L. G. Ivanova<sup>1</sup>, T. E. Oganyan<sup>1</sup>, A. A. Vengerin<sup>1</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>2</sup>*

**CORRECTION OF IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE USING TETRAPEPTIDE (PANCRAGEN)  
IN OLD FEMALE RHESUS MONKEYS**

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Primatology, Veseloe-1, Sochi, Adler 354376; e-mail: ndgoncharova@mail.ru;

<sup>2</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110

The aim of the investigation was comparative study of the influence tetrapeptide Pancragen (St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg) on hormonal function of the pancreas compared to the effect of widely used hypoglycemic drug — glimepiride. The investigation involved 9 old (20–25 years) clinically healthy rhesus monkey females (*Macaca mulatta*). Five of them were injected with Pancragen (0,05 mg/animal per day during 10 days, intramuscularly) for 10 days; 4 animals received glimepiride (4 mg/animal per day during 10 days, *per os*). Blood samples were taken from all the animals with subsequent analysis of glucose, insulin and C-peptide levels; the manipulation was performed before administration of the drugs, on the background of their administration and after their withdrawal in basal conditions, as well as during glucose tolerance testing. Pancragen and glimepiride administration induced the decrease of blood glucose basal levels in both groups of old monkeys. Pancragen also normalized insulin and C-peptide levels suggesting its recovering effect on the disturbed tolerance to glucose in old animals. At the same time, glimepiride administration led to a more expressed and delayed hypoglycemic effect and C-peptide secretion stimulation without any significant effect on insulin secretion. The data suggest that Pancragen is effective and safe for correction of age-related imbalance of endocrine pancreatic function, and can be used for elderly patient with disturbed glucose tolerance.

**Key words:** *pancreas, aging, Pancragen, glimepiride, laboratory primates*

*Е. Р. Амиргалиев*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ГРАЖДАН В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН (НА ПРИМЕРЕ г. АСТАНА)

Академия государственного управления при Президенте Республики Казахстан, 010000 Астана, пр. Абая, 33;  
e-mail: eamirgaliyev@mail.ru

В статье приведены результаты исследования самооценки пожилыми казахстанскими гражданами качества своей жизни. Рассмотрены различия самооценки качества жизни между пожилыми людьми, проживающими в медико-социальном учреждении в условиях стационара и вне его. Результаты показывают, что пожилые люди, которые живут в медико-социальном учреждении в условиях стационара, оценивают качество своей жизни лучше, чем пожилые люди, живущие самостоятельно.

**Ключевые слова:** здоровье, качество жизни, пожилые люди

В 2014 г. численность получателей пенсии по возрасту по Республике Казахстан составляла 1 792, 3 тыс. человек [6] (более 10 % населения), из них более 35 тыс. пожилых людей проживают в домах престарелых. По расчетам Комитета по статистике Министерства национальной экономики, доля пожилых людей к 2030 г. увеличится до 11,1–11,3 %, к 2050 г. — до 14,7–15 % [5]. В свою очередь, динамика роста числа пожилых граждан в структуре населения требует от государственных органов формирования действенной социальной политики, направленной на повышение качества жизни пожилых граждан. Для этого, прежде всего, требуется оценка качества их жизни в современных условиях трансформации казахстанского общества.

Цель исследования — оценка качества жизни пожилыми людьми, проживающими самостоятельно и в условиях стационара.

### Материалы и методы

Респондентами выступили пожилые люди, посещавшие с 28 января 2015 г. по 6 марта 2015 г. государственные амбулаторно-поликлинические организации Астаны, а также пожилые граждане, проживающие в Доме престарелых и инвалидов Астаны. Всего опрошены 650 человек: 310 — лица, проживающие в условиях стационара (1-я группа);

340 — посетители амбулаторно-поликлинических организаций (2-я группа).

В качестве метода исследования нами применен краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF), состоящий из 26 вопросов. В соответствии с требованиями опросника, респонденты оценивали свою жизнь за последние 4 нед.

### Результаты и обсуждение

Перед анкетированием респондентам было разъяснено, что понятие «качество жизни» подразумевает не только материальное благополучие, но и удовлетворенность личным отношением с окружающими, состоянием собственного здоровья, доступностью необходимой информации и т. д.

В целом респонденты 2-й группы оценивали качество жизни ниже (33 % — «плохо», 31 % — «хорошо», 22 % — «ни плохо, ни хорошо», 14 % — «очень плохо»), чем респонденты 1-й группы (47 % — «хорошо», 34 % — «ни плохо, ни хорошо», 19 % — «плохо»). При этом в 1-й группе вариант «очень плохо» не отмечен ни одним из респондентов, тогда как во 2-й группе данный вариант отметили 14 % респондентов. Данные результаты можно объяснить низкими потребностями пожилых граждан, проживающих в условиях стационара; чувством благодарности пожилых по отношению к дому престарелых и его представителям; отсутствием стрессорных ситуаций в условиях стационара; большим вниманием, уделяемым со стороны активистов города и страны к пожилым людям данного дома престарелых, и иными причинами. Данное предположение частично основано на исследовании психологического аспекта качества жизни пожилого населения, проведенного российскими учеными: «Большинство респондентов имеют низкий уровень агрессивности и фрустрированности. При этом в группе про-

живающих вне условий стационарного учреждения уровень фрустрации значительно выше, так же как и уровень тревожности. Вероятно, это связано с тем, что пенсионерам, проживающим в геронтологических стационарах, нет необходимости решать ежедневные бытовые проблемы, и они чувствуют себя более защищенно» [4]. Низкий уровень фрустрированности респондентов 1-й группы также подтверждают нижеуказанные ответы на вопрос: «Как часто у Вас были отрицательные переживания, например плохое настроение, отчаяние, тревога, депрессия?» (табл. 1).

Состоянием своего здоровья также были удовлетворены больше респонденты 1-й группы, чем 2-й. Например, большинство респондентов 2-й группы (38 %) отметили состояние своего здоровья как неудовлетворительное, во 1-й группе — 27 %. Вместе с тем, процентное соотношение лиц, неудовлетворенных состоянием своего здоровья, в совокупности преобладает в обеих группах («очень неудовлетворительное» в 1-й группе — 23 %, во 2-й — 31 %). Такой показатель, на наш взгляд, обусловлен, с одной стороны, местом (поликлиника и медико-социальное учреждение) и временем проведения анкетирования (известно, что весной и осенью все болезни у людей обостряются) и, с другой стороны, тем, что в нашей стране все еще непопулярен здоровый образ жизни и самосохранное поведение граждан.

С данными результатами сочетаются результаты ответов на вопрос «По Вашему мнению, в какой степени физические боли мешают Вам выполнять свои обязанности?» Так, в значительной степени физические боли мешают 20 % респондентов 2-й группы и 9 % респондентов 1-й группы. Ответы респондентов по данному вопросу условно можно объяснить тем, что опрошенным 2-й группы приходится в повседневной жизни больше двигаться, чем респондентам 1-й группы. При этом следует отметить, что респондентов, отметивших состояние своего здоровья как «очень неудовлетворитель-

ное» в предыдущем вопросе, больше, чем людей, которым физические боли в значительной степени мешают выполнять обязанности. Например, в 1-й группе состояние своего здоровья как «очень неудовлетворительное» отметили 23 %, а в ответе на последующий вопрос только 9 % респондентов из этой группы указали, что физические боли в значительной степени мешают выполнять обязанности.

На вопрос: «В какой степени Вы нуждаетесь в какой-либо медицинской помощи для нормального функционирования в своей повседневной жизни?» респонденты ответили следующим образом (табл. 2).

В этой связи представляет интерес опыт европейских стран, которые предпринимают попытки решить вопрос социальной реабилитации пожилых граждан. Так, «социальные работники и педагоги в Германии в союзе с профессионалами из Испании разработали и активно внедряют программы пост-трудового образования. Для обучения создаются специальные группы, в основном в них входят «интеллектуально сохранные» пожилые люди в возрасте от 60 до 75 лет, преимущественно бывшие работники интеллектуального труда. Проблему занятости пожилых людей подобные организации не решают, но решают проблему социальной реабилитации» [2]. На наш взгляд, такое нововведение будет способствовать укреплению физического и психического здоровья как пожилых людей, проживающих самостоятельно, так и в условиях стационара, а также избавиться от иждивенческого настроения и определенной их зависимости от окружающих.

Аналогичная позиция была также высказана нашими казахстанскими коллегами по поводу адаптации лиц пожилого возраста к условиям социальной действительности: «Каждая из стадий жизни человека имеет свои институты социализации (дошкольные учреждения, школа, университет, трудовой коллектив и др.), выполняющие роль передачи социально-позитивного опыта. Послетрудовая ста-

Таблица 1

**Распределение ответов респондентов на вопрос: «Как часто у Вас были отрицательные переживания, например плохое настроение, отчаяние, тревога, депрессия?», %**

Группа	Никогда	Изредка	Довольно часто	Очень часто	Всегда
1-я	0	53	26	8	13
2-я	2	19	50	13	16

Таблица 2

**Распределение ответов респондентов на вопрос: «В какой степени Вы нуждаетесь в какой-либо медицинской помощи для нормального функционирования в своей повседневной жизни?», %**

Группа	Вовсе нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезмерно
1-я	0	43	2	31	14
2-я	0	61	11	19	9

дия социализации не имеет своего института. В нашей стране социальная политика не предполагает наличия послетрудовой стадии социализации» [3].

В этой связи также вызывают интерес ответы респондентов на вопрос об удовлетворенности своей трудоспособностью, согласно которым большинство пожилых как 1-й группы (53) %, так и 2-й (48 %) ею удовлетворены. Следовательно, в Казахстане пожилые люди обладают большим трудовым потенциалом. Кроме того, такая практика имеет направленность на повышение качества жизни, прежде всего, самих пожилых людей. Так, представители медицинской науки еще раз доказали, что «показатели качества жизни у пожилых людей, сохранивших свою трудоспособность и выполняющих профессиональную деятельность, ... значительно выше, чем у неработающих лиц пожилого возраста» [1].

### Заключение

Проведенное исследование показало, что качество жизни пожилых людей требует оптимизации предоставления специальных социальных услуг, в том числе путем применения методов трудотерапии, активизируя, тем самым, ресурсные возможности пожилых людей.

В целом качество жизни в области физического, психического здоровья, социальных отношений и окружающей среды пожилых людей, проживающих в условиях стационара, оцениваются ими выше, чем пожилыми, проживающими самостоятельно.

В данном случае необходимо учесть, что пожилые люди из медико-социального учреждения, которое было выбрано в качестве базы исследования, по словам самих постояльцев, всегда находятся под постоянным вниманием представителей власти и гражданского общества. Следовательно, оценка качества своей жизни пожилыми людьми, проживающими в рассматриваемом учреждении, и постояльцев аналогичных учреждений, находящихся в других регионах, может быть разной.

### Литература

1. Агранович Н.В., Анопченко А.С., Агранович В.О. Медико-социальные аспекты занятий умеренной физической активностью в пожилом возрасте // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10. С. 13–17.
2. Мосина О.А. Социологический анализ моделей социальной политики в отношении пожилых: принципы и механизмы реализации // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 11. С. 1746–1750.
3. Тезекбаева З.С., Нуркатова Л.Т. Теоретические аспекты адаптации лиц пожилого возраста к условиям социальной действительности // *Успехи геронтолог.* 2014. № 1. С. 190–194.
4. Тихонова Н.В., Добрецова Е.А., Астанина Н.Г., Илюшенко В.М. Психологический аспект качества жизни пожилого населения Красноярского края // *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 4. URL: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/archive/index.php?number=55> (дата обращения 03.03.2015).
5. *Казахстан в 2013 году* // В сб.: Статистический ежегодник. Астана, 2014. С. 87.
6. *О стратегическом плане* Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан на 2014–2018 гг. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 5 декабря 2014 г. № 299. URL: <https://www.mzs.gov.kz/taxonomy/term/217> (дата обращения 01.03.2015).

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 586–588

Y.R. Amirgaliyev

#### THE QUALITY OF LIFE OF ELDERLY CITIZENS IN KAZAKHSTAN (BY THE EXAMPLE OF ASTANA)

Academy of Public Administration under the President of the Republic of Kazakhstan,  
33 ul. Abaya, Astana 010000, Kazakhstan; e-mail: eamirgaliyev@mail.ru

The article presents the results of the study of self-assessment of quality of life of older Kazakhstan citizens. The differences between the self-assessment of quality of life of older people living in institutional care in the hospital and outside the hospital are discussed. The results show that elderly people who live in institutional care in a hospital, assess the quality of life is better than older people living independently.

**Key words:** health, quality of life, elderly people

*А. Н. Ильницкий<sup>1</sup>, К. И. Прощаев<sup>2</sup>, С. В. Трофимова<sup>3</sup>, И. В. Бирюкова<sup>3</sup>*

## ПРЕВЕНТИВНАЯ ГЕРИАТРИЯ, или АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА\*

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; e-mail: a-ilynitski@yandex.ru; <sup>2</sup> Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 126000 МО, Химки, мрн. Планерная, вл. 14; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В статье даны основные современные представления о новом междисциплинарном направлении на стыке эстетической медицины, гериатрии и валеологии — превентивной гериатрии, или антивозрастной медицине. Описана ее цель — проведение эффективных индивидуальных программ профилактики развития и прогрессирования хронических заболеваний и возраст-ассоциированных состояний, сделан обзор применяемых в превентивной гериатрии диагностических методов, индивидуализированных профилактических программ. Обоснована значимость превентивной гериатрии (антивозрастной медицины) как дисциплины с собственным научным методическим аппаратом, точками приложения, представлены перспективы научного изучения.

**Ключевые слова:** превентивная гериатрия, антивозрастная медицина, гериатрия, эстетическая медицина, валеология

В последнее время наблюдается интенсивное развитие нового междисциплинарного направления медицинской науки и практики — антивозрастной медицины, которая по своей сути должна быть основана на подходах доказательной медицины и включать индивидуализированное раннее выявление, профилактику, лечение и реабилитацию клинических состояний и заболеваний, ассоциированных с возрастом. Наиболее близкими областями клинической медицины по отношению к рассматриваемому являются эстетическая медицина и валеология, однако по совокупности набора диагностических методов, лечебно-реабилитационных мер, объекта воздействия — возрастные изменения и профилактика их ранних и патологических форм, можно утверждать, что антивозрастная медицина представляет собой синоним важной и пока малоизученной части гериатрии — профилактическая, или превентивная, гериатрия [15].

Известно, что гериатрия является направлением науки и клинической специальностью, кото-

рая ориентирована на оказание преимущественно синдромальной помощи пациентам старших возрастных групп с возраст-зависимыми клиническими синдромами, такими, например, как падения, снижение слуха и зрения, саркопения, старческая астения и др. В последние годы объектом внимания специалистов в области гериатрии стали пациенты средних возрастных групп с высоким риском развития гериатрических синдромов, в том числе тех, которые потенциально оказывают влияние не только на качество жизни, но и внешний вид, например возрастной андрогенный дефицит. Большое внимание в этой связи стало уделяться своевременному выявлению подобных факторов риска и разработке программ вторичной профилактики, которые основаны не только на популяционных методах, но в высокой степени индивидуализированы и обладают высокой степенью эффективности в отношении конкретного пациента [8, 11, 12].

Валеология представляет собой учение о профилактике, которая подразделяется на первичную — формирование здорового образа жизни и предупреждение, таким образом, острых и хронических заболеваний; вторичную — предупреждение посредством применения комплекса немедикаментозных и лекарственных методов прогрессирования имеющихся хронических заболеваний; третичную — предупреждение развития инвалидизирующих последствий хронической патологии; четвертичную — профилактика прогрессирования инвалидности. В наибольшей степени к настоящему времени разработаны, научно обоснованы с точки зрения доказательной медицины и достаточно широко применяются программы первичной и вторичной профилактики, которые носят популяционный характер и не вполне учитывают индивидуальные особенности пациента. Новым развивающимся направлением профилактической

\* Статья печатается в порядке дискуссии.

медицины является индивидуализированная профилактика, то есть своевременное выявление риска развития патологии, в том числе ассоциированной с возрастом, у данного конкретного пациента и применение строго индивидуальной профилактической программы, которая ориентирована на формирование продолжительного активного долголетия [16].

Наконец, в настоящее время превентивная гериатрия в высокой степени востребована в области эстетической медицины, так как последняя ставит своей целью эстетическую коррекцию в широком смысле не только возрастных изменений лица, но и раннее выявление возрастных соматических изменений и воздействие на них с целью повышения качества жизни [7].

Таким образом, появление такого междисциплинарного направления, как превентивная гериатрия обусловлено высокой потребностью в развитии вторичной профилактики возраст-зависимых синдромов для обеспечения длительного активного долголетия, с другой стороны — совершенствованием эстетической медицины, специалисты в области которой пришли к пониманию того, что обеспечение высокой эффективности местных эстетических корригирующих программ возможно лишь при условии проведения индивидуальных и профилактических общемедицинских мер, с третьей стороны — валеологией, в рамках которой происходит смещение акцентов от популяционной к индивидуальной профилактике. Важно заметить, что наиболее адекватным термином является «превентивная гериатрия», а не антивозрастная медицина, так как он более адекватно описывает суть подходов, принятых в данной специальности.

**Содержание дисциплины.** Содержание превентивной гериатрии можно разделить на четыре части: общие вопросы; ранняя диагностика возраст-зависимых факторов риска развития и прогрессирования заболеваний; индивидуальная профилактика гериатрических синдромов; оценка эффективности индивидуальных превентивных программ.

Содержанием общей части являются: общие принципы доказательной медицины в области первичной и вторичной профилактики, вопросы биомедицинской статистики и в целом проведения клинических исследований в области индивидуальной профилактики, правила внедрения полученных доказательных данных в клиническую практику. Данный раздел является, с нашей точки зрения, чрезвычайно важным, так как само расхожее словосочетание «антивозрастная медицина» является

привлекательным для потребителя широкого спектра медицинских услуг, что может быть использовано недобросовестными их поставщиками в корыстных целях и породить спекуляции вокруг данного направления медицинской науки и практики, которое, по своей сути, ориентировано на современные научно-обоснованные клинические технологии.

Кроме того, общие вопросы превентивной гериатрии включают представления о фундаментальной геронтологии и процессах старения, например о старении иммунной системы (*inflammaging*), об оксидативном стрессе как об одном из важных доказанных механизмов старения, генетические и эпигенетические аспекты регуляции старения, пептидная и другие формы регуляции старения, представления о факторах риска развития и сути возраст-ассоциированных заболеваний, гериатрических синдромов, их клинические проявления, вопросы активного долголетия и их обеспечения [6].

Вопросы индивидуализированной оценки факторов риска и прогрессирования заболеваний (диагностика в превентивной гериатрии) заключаются в оценке следующих моментов: оценка средовых факторов, ухудшающих процессы старения (качество воздуха, питьевой воды, питания, режим инсоляции); оценка питания (применение специальных тестов, которые позволяют диагностировать синдром избыточного или недостаточного питания); определение уровня физической активности (применение специальных тестов, которые позволяют выявить уровень и степень достаточности физической активности); оценка психического статуса (выявление при помощи опросников и шкал факторов риска и наиболее распространенной патологии психической сферы — тревожно-депрессивный синдром, деменция, нарушения сна и прочие); оценка состояния кожи (диагностика синдрома преждевременного старения кожи — *skinaging* и синдрома фотостарения кожи — *fotoaging*) [5].

При этом следует помнить, что важнейшим и первостепенным компонентом индивидуализированной оценки факторов риска и прогрессирования заболеваний, в том числе возраст-ассоциированных, является традиционный клинический осмотр и применение рутинных и специальных (генетические, лабораторные, опросники и шкалы) методов диагностики, принятых в общеклинической практике.

Следует отметить, что спектр методов диагностики в превентивной гериатрии аналогичен таковому в гериатрии как традиционной клинической

специальности и включает следующие основные позиции:

- оценка антропометрических данных: рост стоя, рост сидя, масса тела, толщина кожной складки в области трицепса, денситометрия кистей для выявления остеопороза;
- оценка функциональных показателей состояния органов и систем: пульс, АД, частота дыхания, ЖЁЛ, максимальная задержка дыхания на вдохе и выдохе, мышечная сила кистей (динамометрия), рентгеноскопия органов грудной клетки, острота зрения, простой тест на память, скорость распространения пульсовой волны, реоэнцефалография;
- определение лабораторных параметров, например общего анализа крови, мочи, биохимические исследования крови (холестерин и его фракции — ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, глюкоза и пр.);
- применение разных опросников и шкал, например шкала оценки мышечной силы, шкала тревоги Спилберга, шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии, шкала для оценки индекса общего психологического благополучия, самоопросник модифицированной самооценки социальной приспособляемости, шкала для оценки статуса питания и другие [10].

Вместе с тем, в настоящее время во многих клиниках антивозрастной медицины применяют более сложные диагностические технологии. К таковым относится измерение длины теломер, что позволяет с большой долей точности определить биологический возраст человека. Теломера — это район хромосомы, локализованный на ее конце, каждая хромосома имеет две теломеры — специальные последовательности ДНК, обеспечивающие точную репликацию хромосом. Считается, что длина теломер связана со старением, наличием сердечно-сосудистых заболеваний, снижением памяти, умственной работоспособности, хроническим стрессом и другими патологическими процессами, которые должны являться объектом профилактики. Современным клиникам антивозрастной медицины доступны два метода измерения длины теломер — метод *FISH* (*Fluorescence In Situ Hybridization* — флюоресцентная гибридизация) и ПЦР, при этом метод *FISH* позволяет определять как среднюю длину теломер клеточного образца, так и число наиболее коротких теломер в образце.

Указанные методы измерения длины теломер имеют свои достоинства и недостатки. С одной стороны, они обеспечивают высокую воспроизводимость результатов, легкость забора материала (можно использовать образец слюны),

с другой — сложны в интерпретации (возможны ложноположительные результаты, например после алкогольного эксцесса), для их проведения нужна сертифицированная лаборатория, эти методы имеют высокую стоимость [16].

В настоящее время доступны и другие объективные методы оценки биологического возраста. Прежде всего, это методы, основанные на оценке уровня мелатонина, так как он достоверно сопряжен с возрастом: чем меньше по сравнению со среднепопуляционными показателями уровень мелатонина в организме человека, тем больше его биологический возраст [1, 2]. Также перспективным является оценка биологического возраста путем измерения уровня экспрессии различных сигнальных молекул, так как степень экспрессии ряда сигнальных молекул сопряжена с биологическим возрастом человека и наличием/отсутствием определенной возраст-ассоциированной патологии [3, 4].

Наконец, в превентивной гериатрии широкое распространение нашли комплексные диагностические методики. К числу наиболее простых и часто употребляемых для диагностики синдрома преждевременного старения как объекта индивидуальных профилактических программ относят следующие методы:

- метод В.П. Войтенко: определение САД и ДАД, продолжительности задержки дыхания, статической балансировки, массы тела и индекса самооценки здоровья и пр.;
- по диаметру общей сонной артерии: по мере старения соотношение внутренней и средней оболочек общей сонной артерии в соответствии с их измерениями в участках, свободных от атеросклеротических бляшек, линейно увеличивается от 0,48 в возрасте до 40 лет до 1,02 к 100 годам и в норме описывается формулой:  $(0,009 \cdot \text{возраст}) + 0,116$ ;
- шкала SCORE, которая разработана для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет; основой для широкого внедрения шкалы послужили данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы (включая Россию), с общей численностью 205 178 человек; скрининговыми клиническими критериями при применении шкалы SCORE являются: наличие курения и/или ХОБЛ ( $50\% \leq \text{объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1)} \leq 80\%$  от должных величин,  $\text{ОФВ1/форсированная ЖЁЛ} \leq 70\%$ ); сахарный диабет (концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л; через 2 ч после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л); артери-

альная гипертензия (уровень САД > 139 мм рт. ст.; уровень ДАД > 89 мм рт. ст.); дислипидемия (уровень общего холестерина > 5 ммоль/л; уровень холестерина ЛПВП < 1 ммоль/л (для мужчин); < 1,2 ммоль/л (для женщин)) [9, 13].

В превентивной гериатрии применяют комплексные немедикаментозные и медикаментозные технологии индивидуальной первичной и вторичной профилактики, основанные на принципах доказательной медицины в разных медицинских специальностях, в частности кардиологии, пульмонологии, эндокринологии (включая гендерные аспекты, то есть половые отличия старения), урологии, гинекологии, онкологии, профилактика в возможных рамках нейродегенеративных заболеваний и когнитивного дефицита, профилактика саркопении. Важными являются программы превентивной остеологии, профилактика в области офтальмологии, фониатрии, стоматологии, профилактика синдрома преждевременного старения кожи [7, 8].

Оценка эффективности индивидуальных антивозрастных профилактических программ носит традиционный клинический характер, заключается в оценке динамики состояния пациента по клиническому состоянию на основе данных применения опросников и шкал [14, 15].

*Перспективы.* В связи с тем, что превентивная гериатрия является новым направлением клинической практики, все еще остается немало вопросов, которые требуют детализации и научного обоснования. Из представленных выше материалов понятно, что целью превентивной гериатрии является индивидуальная профилактика возраст-зависимых отклонений состояния здоровья, проведение которой требует, прежде всего, тщательной диагностики факторов риска развития подобных ситуаций. Несмотря на то, что в основе такой диагностики находится общеклинический осмотр и применение рутинных диагностических методов, все же в качестве дополнительных методов выступают опросники и шкалы, требующие временных затрат для врача и пациента, а нередко — достаточно сложные и дорогостоящие диагностические манипуляции, например определение длины теломер. Таким образом, превентивная гериатрия, которая довольна громоздка по сути и нередко дорогостояща, в основном, не является уделом лечебно-профилактических учреждений общелечебной сети, которые ориентированы на популяционную профилактику. С другой стороны, антивозрастной медициной все больше интересуются клиники кра-

соты и эстетики, которые нуждаются в стандартизации данного вида помощи, создании стандартов управления антивозрастной услугой на основе международных принципов. В данном случае важно упорядочение их деятельности, в том числе за счет обучения специалистов вопросам гериатрии.

Важным направлением дальнейших исследований в области превентивной гериатрии является стандартизация алгоритма и объема обследования пациента для наиболее точной диагностики индивидуальных факторов риска и прогрессирования хронических заболеваний, возраст-ассоциированных состояний. Вероятно, данный вопрос должен решаться в плоскости отдельных клинических специальностей и на основе принципов доказательной медицины.

В любой ситуации чрезвычайно важным является обучение врачей разных специальностей, особенно работающих в сфере эстетической медицины, основам превентивной гериатрии, что в значительной степени повысит ее уровень и будет способствовать повышению уровня здоровья граждан [16].

## Заключение

Превентивная гериатрия (антивозрастная медицина) является новым междисциплинарным направлением медицинской науки и клинической практики, которое возникло на стыке эстетической медицины, гериатрии и валеологии. Целью превентивной гериатрии является проведение эффективных индивидуальных программ профилактики развития и прогрессирования хронических заболеваний и возраст-ассоциированных состояний, что, в конечном итоге, будет способствовать формированию активного долголетия, эстетической удовлетворенности пациента своим внешним видом и, в целом, повышению качества жизни. Таким образом, превентивная гериатрия имеет собственный четко очерченный научный методический аппарат, точки приложения, что делает данное направление обоснованным и перспективным с точки зрения широкого внедрения.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 4. С. 269–273.
2. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Сов. спорт, 2000.

3. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 2005. С. 106–107.
4. Полякова В.О., Пальцева Е.М., Крулевский В.В. Буккальный эпителий: новые подходы к молекулярной диагностике социально значимой патологии / Под ред. М.А. Пальцева. СПб.: Н-Л, 2015.
5. Biein B. An older person as a subject of comprehensive geriatric approach // Rocz. Akad. Med. Bialymst. 2005. № 50. P. 89–92.
6. Fry C.L. Globalization and the experiences of aging // Geront. Geriat. Educ. 2005. Vol. 26. № 1. P. 9–22.
7. Nordam A., Sorlie V., Forde R. Integrity in the care of elderly people, as narrated by female physicians // Nurs. Ethics. 2003. Vol. 10. № 4. P. 388–403.
8. Partridge J., Harari D., Dhese J. Frailty in the older surgical patient: a review // Age and Ageing. 2012. № 41. P. 142–147.
9. Rejeski W.J., Brawley L.R. Functional health: innovations in research on physical activity with older adults // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. Vol. 38. № 1. P. 93–99.
10. Rosin A.J., van Dijk Y. Subtle ethical dilemmas in geriatric management and clinical research // J. Med. Ethics. 2005. Vol. 31. № 6. P. 355–359.
11. Story D.A., Leslie K., Myles P.S. et al. Complications and mortality in older surgical patients in Australia and New Zealand (the REASON study): a multicentre, prospective, observational study // Anaesthesia. 2010. № 65. P. 1022–1030.
12. Tinetti M. Identifying mobility dysfunctions in elderly patients // J.A.M.A. 1988. № 259. P. 1058.
13. Tinetti M. Performance oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J. Amer. Geriat. Soc. 1986. № 34. P. 119–126.
14. Tomasovic N. Geriatric-palliative care units model for improvement of elderly care // Coll. Antropol. 2004. Vol. 29. № 1. P. 277–282.
15. Weiss R.A. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities // Dermatol. Surg. 2007. Vol. 33. № 3. P. 263–268.
16. Williams B.C., Remington T.L., Foulk M.A. Teaching interdisciplinary geriatrics ambulatory care: a case study // Geront. Geriat. Educ. 2006. Vol. 26. № 3. P. 29–45.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 3. P. 589–593

*A.N. Il'nitski<sup>1</sup>, K.I. Prashchayeu<sup>2</sup>, S.V. Trofimova<sup>3</sup>, I.V. Birjukova<sup>3</sup>*

#### PREVENTIVE GERIATRICS VS ANTI-AGING MEDICINE

<sup>1</sup> Institute of qualification improvement of Federal medico-biological agency, 91, Volokolamskoe sh., Moscow 125371; e-mail: a-ilmitski@yandex.ru; <sup>2</sup> Research Medical Center «Gerontology», 14 distr., Planernaya, Khimki, Moscow region 126000; <sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110

The article presents the main modern ideas of the new interdisciplinary direction at the junction of aesthetic medicine, geriatrics and valeology — preventive geriatrics, or the anti-aging medicine. Describes its purpose, namely effective individual programs of prevention of the development and progression of chronic diseases and age-related conditions; the overview of the diagnostic methods used in preventive geriatrics, individualized prevention programs with proven efficacy is given. Substantiates the importance of preventive geriatrics (anti-aging medicine) as a discipline with its own scientific methodological tools, points of application, and presents prospects of scientific study.

**Key words:** *preventive geriatrics, anti-aging medicine, geriatrics, aesthetic medicine, valeology*

# **КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2015 г.**

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2015 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего работу на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в выполнении работы (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2015 г. на имя президента Общества по адресу:

**197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,  
ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова –  
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».**

**Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2016 г.**