

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2015  
Том 28  
Vol. 28

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology


Продолжительность жизни:  
демографические и социальные  
аспекты

Гормоны и старение

Физиологические механизмы  
старения

Клинические проявления старения

Качество жизни пожилых



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ  
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2015

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

# ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 8, N<sup>o</sup> 4

---

## Editorial Board:

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

## Editorial Advisory Board:

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

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

---

St. PETERSBURG • 2015

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 8, № 4

---

**Редакционная коллегия:**

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

**Редакционный совет:**

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

Выходит с 1997 г.  
Индексируется Index Medicus / MEDLINE, Index Copernicus и SCOPUS

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2015. Т. 28. № 4. 198 с., ил.

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

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

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

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

**Главный редактор** В. Н. Анисимов

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

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

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

Подписано в печать 30.01.2016 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Печ. л. 24,75.

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

© Успехи геронтологии, 2015  
© Геронтологическое общество, 2015

Сафарова А. А., Сафарова Г. Л., Косолапенко Н. Г., Арутюнов А. В. Демографические аспекты старения населения Санкт-Петербурга в конце XX—начале XXI в. Часть 1. Традиционные меры старения населения	605	<i>Safarova A. A., Safarova G. L., Kosolapenko N. G., Arutyunov A. V.</i> Demographic aspects of population aging in Saint-Petersburg at the end of XX — the beginning of XXI century. Part 1. Conventional aging measures
Негашева М. А., Лапшина Н. Е., Синева И. М., Григчина О. И., Харлова А. Г., Окушко Р. В. Сравнительная оценка темпов старения населения разных городов	612	<i>Negasheva M. A., Lapshina N. E., Sineva I. M., Gritchina O. I., Kharlova A. G., Okushko R. V.</i> Comparative assessment of aging rates in population from different cities
Бутов А. А., Шабалин А. С. Стохастическая имитационная модель сопоставления возраста лабораторных животных (млекопитающих) и человека	620	<i>Butov A. A., Shabalin A. S.</i> Stochastic simulation of the process of matching of the ages of the human and the experimental mammalian
Мыльников С. В., Опарина Т. И., Бычкова И. Б. О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомперца у линии <i>Canton-S</i> <i>Drosophila melanogaster</i>	624	<i>Mylnikov S. V., Oparina T. I., Bychkovskaia I. B.</i> Discontinuity of the annuity curves. I. Departures from Gompertz law in <i>Drosophila melanogaster Canton-S</i> strain
Беляков М. В. Влияние изменения репродуктивного поведения на среднюю продолжительность репродуктивного периода и продолжительность жизни	629	<i>Belyakov M. V.</i> Influence of changes in the reproductive behavior on the average duration of the reproductive period and life span
Голубева Е. Ю. Современные направления научно-практических исследований в области политики активного и здорового долголетия: опыт и перспективы	634	<i>Golubeva E. Yu.</i> Modern directions of scientific and practical research of the policy of active and healthy longevity: experience and perspectives
Архипов И. В., Рокитская И. Б., Пискарева Т. К., Звездин А. В. Социально-психологическая сортировка в геронтологии	639	<i>Arhipov I. V., Rokitskaya I. B., Piskareva T. K., Zvezdin A. V.</i> Socio-psychological grading in gerontology
Дымникова М. Физиологические аспекты музыки и долголетие	645	<i>Dymnikowa M.</i> Physiological aspects of music and longevity
Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Козина Л. С., Дьяконов М. М. Адгезивная молекула JAM-A и молекулярные механизмы возрастной патологии: обзор литературы и собственных данных	656	<i>Kuznik B. I., Khavinson V. Kh., Tarnovskaya S. I., Linkova N. S., Kozina L. S., Dyakonov M. M.</i> Adhesion molecule JAM-A, its function and mechanism of epigenetic regulation
Иловайская И. А., Лазебник Л. Б., Куликов А. В. Центральный женский гипогонадизм как модель преждевременного старения	669	<i>Ilovayskaya I. A., Lazebnik L. B., Kulikov A. V.</i> Central female hypogonadism as a model of premature aging
Разыграев А. В., Таборская К. И., Воловик К. Ю., Бунина А. А., Петросян М. А. Активность моноаминоксидазы в шишковидной железе крыс: сравнение со структурами мозга, возрастные изменения	674	<i>Razygraev A. V., Taborskaya K. I., Volovik K. Yu., Bunina A. A., Petrosyan M. A.</i> Monoamine oxidase activity in rat pineal gland: comparison with brain areas, alteration during aging
Лобов Г. И., Панькова М. Н., Абдрешов С. Н. Транспортная функция лимфатических узлов у молодых и старых животных	681	<i>Lobov G. I., Pan'kova M. N., Abdreshov S. N.</i> Transport function of the lymph nodes in young and old animals
Юрчинский В. Я. Возрастные изменения морфологии тимусных телец разной стадии зрелости у позвоночных животных и человека	687	<i>Yurchinskij V. Ja.</i> The morphological changes of Hassall corpuscles of the different maturity in vertebrate animals and human in different stages of age



<p><i>Фридман Н.В., Фетисова Н.В.</i> Обзор пептидов, применяемых в дерматокосметологии</p>	769	<p><i>Fridman N. V., Fetisova N. V.</i> The review of the peptides used in dermatocosmetology</p>
<p><i>Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Кравчук В.Н., Кусай А.И., Олексюк И.Б., Абдуллаев З.М., Лукьянов Н.Г., Дьяконов М.М.</i> Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты</p>	775	<p><i>Khbulava G. G., Kozlov K. L., Shishkevich A. N., Mikhailov S. S., Kravchuk V. N., Kusai A. I., Olexuk I. B., Abdullaev Z. M., Lukyanov N. G., Dyakonov M. M.</i> Treatment of elderly patients with combination of coronary artery disease and aortic valve pathology</p>
<p><i>Старцева О.Н.</i> Оценка удовлетворенности проживанием в стационарном учреждении социального обслуживания (на примере Ярославского областного геронтологического центра)</p>	780	<p><i>Startseva O. N.</i> The study of general satisfaction in stationary social institutions (Yaroslavl Regional Gerontology Center)</p>
<p><i>Кантемирова Р.К., Кароль Е.В., Фидарова З.Д., Дьяконов М.М.</i> Анализ показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пенсионного возраста по результатам медико-социальной экспертизы в Санкт-Петербурге</p>	783	<p><i>Kantemirova R. K., Karol E. V., Fidarova Z. D., Dyakonov M. M.</i> Analysis of indicators of primary disability due to cerebrovascular diseases in people of retirement age according to the results of medical and social examination in St. Petersburg</p>
<p><b>Авторский указатель к тому 28 (№ 1–4)</b></p>	789	<p><b>Authors' index to Vol. 28 (№ 1–4)</b></p>

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

**При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.**

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на диске CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$  объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
  - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
  - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
  - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;
  - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
  - д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
  - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
  - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
  - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
  - и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

# СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

---

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

*А. А. Сафарова<sup>1</sup>, Г. Л. Сафарова<sup>1</sup>, Н. Г. Косолапенко<sup>1</sup>, А. В. Арутюнов<sup>2</sup>*

## ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В КОНЦЕ XX — НАЧАЛЕ XXI в. ЧАСТЬ 1. ТРАДИЦИОННЫЕ МЕРЫ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН, 190013 Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, 38; e-mail: safarova@emi.nw.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Данная работа является первой частью цикла из двух статей, посвященных демографическим аспектам старения населения Санкт-Петербурга в 1990–2010 гг. в сопоставлении с ситуацией в РФ в целом. В 1-й части дан анализ состояния процесса демографического старения в Санкт-Петербурге и России на основе традиционных мер старения населения — доли пожилых в общей численности населения, индекса старения, коэффициента демографической нагрузки за счет пожилых и коэффициента поддержки родителей. Во 2-й части будет рассмотрен ряд «перспективных» (prospective) показателей старения населения, основанных не на хронологическом возрасте, а на продолжительности предстоящей жизни. В анализ также включено рассмотрение гендерного дисбаланса показателей старения населения. Ускорение темпов старения населения Санкт-Петербурга и России ведет к новой демографической ситуации, которая требует принятия адекватных мер экономической и социальной направленности.

**Ключевые слова:** старение населения, индекс старения, демографическая нагрузка, коэффициент поддержки родителей, перспективные показатели старения, гендерный дисбаланс

Общепризнанно, что в то время как XX в. был веком роста численности населения, XXI в. может оказаться веком старения населения [14]. Все страны сталкиваются с проблемами, следующими из взаимосвязи старения и почти всех сфер жизни, в особенности рынка труда и устойчивости систем социального обеспечения. Во всем мире доля пожилых людей в общей численности населения растет быстрее, чем удельный вес других возрастных групп. Такой быстрый рост потребует далеко идущих экономических и социальных изменений в большинстве стран. По мере развития старения населения увеличивается и потребность в тщательном анализе этого процесса. Для России вопросы старения также имеют большое значение. Это связано, в частности, с тем, что в России общая численность населения снижалась с начала 1990-х гг. более

15 лет (аналогично и в ее крупнейшем нестоличном мегаполисе Санкт-Петербурге — почти 15 лет), а естественный прирост оставался отрицательным не менее 20 лет для России в целом и почти 20 лет (до 2012 г.) — для Санкт-Петербурга (см. [2, 4]). В то же время, возрастная структура населения демографически стареет. Старение населения происходит за счет двух (возможно, связанных между собой) демографических процессов — увеличения продолжительности жизни и снижения рождаемости. Увеличение продолжительности жизни повышает средний возраст населения за счет увеличения доли пожилых людей. Снижение рождаемости снижает число младенцев и, как следствие, число молодых людей в целом также снижается.

Санкт-Петербург с его 4,88 млн населения (данные Всероссийской переписи 2010 г. [5]) является вторым по величине городом в России и в некоторых аспектах играет ведущую роль в стране. Город является важным не только из-за его большого размера (и, следовательно, его потенциально-го влияния на области, как непосредственно окружающие его, так и более отдаленные), но и потому, что он был в авангарде многих демографических изменений, которые происходили в России. На протяжении всей своей истории с момента его основания в 1703 г. город выступал в качестве барометра для демографических изменений, происходящих в российском обществе. Так, в то время как общая убыль населения в переходный период в России составляла около 3% за 1990–2005 гг., в Санкт-Петербурге общая численность населения сократилась более чем на 8% [2]. Тогда, в начале переходного периода, имело место резкое увеличение смертности, и оно было более выражено в Санкт-Петербурге по сравнению с Россией в целом. Так, минимальное значение ожидаемой продолжительности жизни мужчин при рождении ( $ОПЖ_0$ ) в России с 1990 г. наблюдалось в 1994 г. (57,42

года), в то время как в Санкт-Петербурге — в 1993 г. (57,67 года). Относительно 1990 г. это снижение было равно 9,9 % для России и 10,8 % для Санкт-Петербурга [2].

Исследование демографических аспектов старения населения в Санкт-Петербурге имеет как научное, так и практическое значение. Целью работы является демографический анализ развития процесса старения населения в Санкт-Петербурге в сопоставлении с ситуацией в России в целом за период с 1990 г.

Для анализа были использованы данные переписей и статистики естественного движения населения, предоставленные Федеральной службой государственной статистики (Росстат, <http://www.gks.ru/>) и ее Санкт-петербургским филиалом (Петростат, [/petrostat.gks.ru/](http://petrostat.gks.ru/)), а также Human Mortality Database (HMD) (<http://www.mortality.org>) и World Population Prospects (<http://www.un.org>). Следует отметить, что международная экспертиза признала нынешние статистические данные Федеральной службы государственной статистики надежными (<http://bujet.ru/article/82420.php>). В рамках исследования были использованы данные по следующим показателям: численность населения, возрастно-половой состав населения, суммарный коэффициент рождаемости (СКР, *total fertility rate*, *TFR*) и некоторые элементы таблиц смертности.

В расчетах применяли международную классификацию агрегированных возрастных групп: население до 15 лет — дети, 15–59 лет — население трудоспособного возраста, 60+ — население старше трудоспособного возраста или пожилые, что позволяет проводить международные сравнения. Напомним, что в России используется иное определение основных возрастных групп — возрастная группа «дети» включает население до 16, население трудоспособного возраста состоит из мужчин 16–59 лет и женщин 16–54, возрастная группа «пожилые» состоит из мужчин 60 лет и старше и женщин 55 лет и старше.

Для описания трендов старения населения рассматривали следующие традиционные меры старения [8]:

- доля пожилых людей в общей численности населения (доля населения 60 лет и старше или доля населения старше 65 лет,  $P_{60+}$  или  $P_{65+}$ );

- индекс старения (число людей 60 лет и старше на 100 детей до 15 лет);

- коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых — OADR, *old age dependency rate* (число пожилых на 100 лиц трудоспособного возраста);

- коэффициент поддержки родителей (число лиц 85 лет и старше на 100 лиц 50–64 лет).

Следует отметить, что рост среднего возраста и медианного возраста отражает развитие старения населения, и, таким образом, эти показатели являются индикаторами старения населения [6, 11, 12, 13, 16].

Для расчетов рассматриваемых показателей использована программа Excel.

### Движущие силы старения населения и изменения его возрастной структуры

Основными движущими силами старения населения являются сокращение рождаемости и снижение смертности (рост ожидаемой продолжительности жизни, ОПЖ). Снижение смертности вносит свой вклад в старение населения в том случае, когда большее число людей доживает до старшего возраста (так называемая ректангуляризация кривой дожития) и когда ОПЖ в старшем возрасте увеличивается. Рассмотрим кратко динамику основных демографических показателей, изменения которых ведут к старению населения, — СКР (*TFR*) и ОПЖ при рождении ( $ОПЖ_0$ ) и в старшем возрасте — за период 1990–2009 гг.

СКР в Санкт-Петербурге был достаточно низким и варьировал от 0,86 в 1999 г. до 1,4 рождения на одну женщину в 1990 и 2009 гг., а в течение 10 лет с 1991 по 2001 г. данный показатель не превышал 1. С 2005 г. наблюдают монотонный рост СКР. Столь низкий данный показатель является предпосылкой для старения населения Санкт-Петербурга.

В период с 1990 г. по настоящее время изменения в продолжительности жизни в России, в том числе Санкт-Петербурге, характеризуются большими колебаниями. Самые низкие значения ОПЖ в Санкт-Петербурге наблюдали в 1993 г. (для мужского населения, женского населения и обоих полов), за которым последовал пик в 1998 г. и последующее резкое снижение вплоть до 2000 г. С 2003 г. и до последнего времени отмечается монотонный рост ОПЖ. Отмеченное увеличение  $ОПЖ_0$  и в старшем возрасте будет способствовать прогрессу старения населения в Санкт-Петербурге.

Тем не менее, несмотря на наблюдаемое увеличение ОПЖ, этот показатель для Санкт-

Петербурга (и России) значительно ниже, чем для экономически развитых европейских стран. Катастрофическая ситуация со смертностью в России может быть продемонстрирована следующим фактом: ОПЖ в возрасте 60 лет в России (в 2008 г. она составляла 14,2 года у мужчин и 19,8 года у женщин) не превышает продолжительность жизни в возрасте 65 лет в странах ЕС-27 (равной 17 годам у мужчин и 20,5 года у женщин [10]). Существует большое число исследований, посвященных кризису смертности в России [1, 9].

Отметим, что в странах с низкой смертностью взрослого населения старшие возрастные группы вносят существенный вклад в увеличение ОПЖ (см., например, [17]). Это справедливо и для России — за период 2005—2007 гг. увеличение ОПЖ у мужчин составило 2,49 года, из которых 0,51 года — за счет возрастной группы 60 лет и старше, ОПЖ женской части населения увеличилась за тот же период на 1,46 года, а вклад возрастной группы 60 лет и старше составил 0,66 года [3].

Для количественной оценки этих изменений для Санкт-Петербурга произведены расчеты по методике, изложенной в монографии [15]. В табл. 1 представлен вклад агрегированных возрастных групп в изменение ОПЖ<sub>0</sub> за периоды 1990—1993, 1993—1998, 1998—2000, 2000—2005 и 2005—2009 гг. для обоих полов. Были рассмотрены три возрастные группы: дети (0—14), люди трудоспособного возраста (15—59) и пожилые (60 лет и старше).

Таким образом, можно утверждать, что увеличение ОПЖ в старших возрастных группах вно-

**Вклад агрегированных возрастных групп в изменение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении, Санкт-Петербург (оба пола), 1990—2009 гг.**

Годы	Общее увеличение ОПЖ при рождении, лет	Увеличение за счет изменений смертности в возрастных группах, лет		
		дети, 0—14	трудоспособное население, 15—59	пожилые, 60+
1990—1993	−5,70	−0,11	−4,25	−1,34
1993—1998	5,56	0,64	3,60	1,32
1998—2000	−2,89	0,11	−2,46	−0,54
2000—2005	1,06	0,34	0,18	0,54
2005—2009	3,43	0,15	2,52	0,76
1990—2009	+1,46	+1,13	−0,41	+0,74

Примечание. Источник — собственные расчеты на основе данных Петростата

сит существенный вклад в ее увеличение в Санкт-Петербурге.

Отмеченные изменения показателей рождаемости и смертности влияют на трансформацию возрастной структуры населения. Рис. 1 показывает динамику долей укрупненных возрастных групп в Санкт-Петербурге в 1990—2010 гг., наглядно демонстрируя развитие старения населения в городе. Начиная с 1994 г., доля пожилых людей превысила долю детей в общей численности населения города. За последние два десятилетия доля пожилых людей (60+) в общей численности населения города выросла с 17,5% в 1990 г. до 21,2% в 2010 г., и эти показатели выше, чем для России в целом, равные 15,8% в 1990 г. и 17,7% в 2010 г.

На рис. 2, 3 представлена динамика общей численности населения и числа пожилых лиц (60+) в России и Санкт-Петербурге в 1990—2010 гг. На фоне сокращения общей численности населения

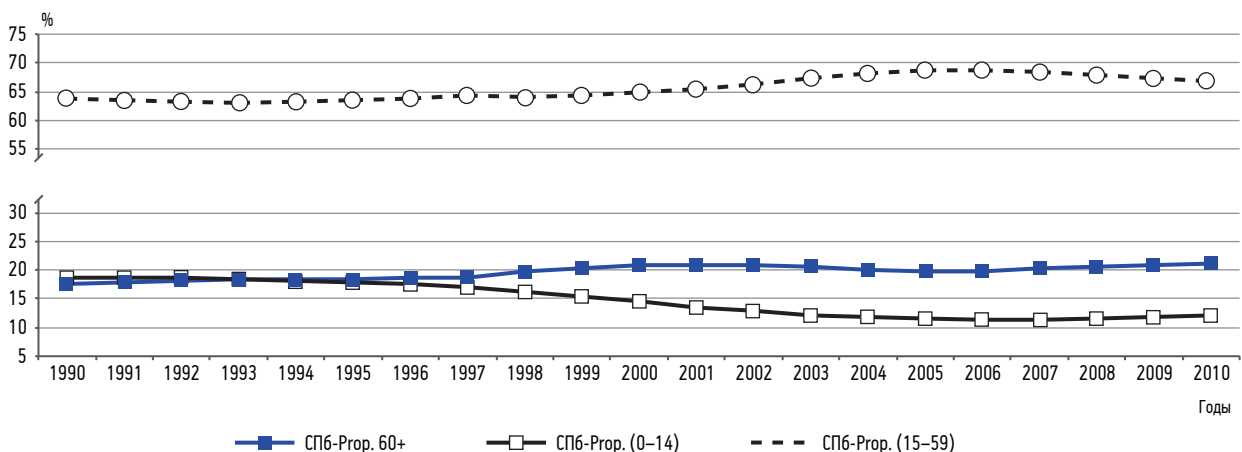


Рис. 1. Динамика доли агрегированных возрастных групп в общей численности населения Санкт-Петербурга, 1990—2010 гг.

страны и города, население старших возрастных групп увеличилось. Сокращение общей численности населения и рост числа пожилых людей в Санкт-Петербурге более выражены, чем в России в целом. Так, за 1990–2010 гг. общая численность населения России сократилась на 3,9 % по сравнению со значением в 1990 г. (на 8,3 % — по Санкт-Петербургу). В то же время, количество пожилых людей (60+) увеличилось на 8 % в России и на 11,4 % в Санкт-Петербурге (по сравнению со значениями в 1990 г.).

В целом численность и доля старших возрастных групп за период 1990–2010 гг. в Санкт-Петербурге возросли, но это увеличение происходило с разной скоростью в различных возрастных группах, что отражает кризисные явления в истории города, нарушившие нормальное развитие де-

мографических процессов и пропорции возрастных групп. Таким образом, доля долгожителей (85+) увеличилась с 0,6 % в 1990 г. до 1,4 % в 2010 г. (то есть увеличилась в 2,2 раза по сравнению с 1990 г.), в то время как доля пожилых людей (60+) за тот же период увеличилась с 17,5 до 21,2 % (то есть на 21,1%).

С увеличением доли пожилых средний возраст населения (который является обобщенной характеристикой возрастной структуры) возрастает. Хотя он не является показателем старения населения как таковым, этот индикатор отражает развитие процесса старения. Средний возраст населения в Санкт-Петербурге монотонно увеличился с 36,9 года в 1990 г. до 41,3 года в 2010 г., в то время как соответствующие значения для населения России были 34,9 и 38,5 года.

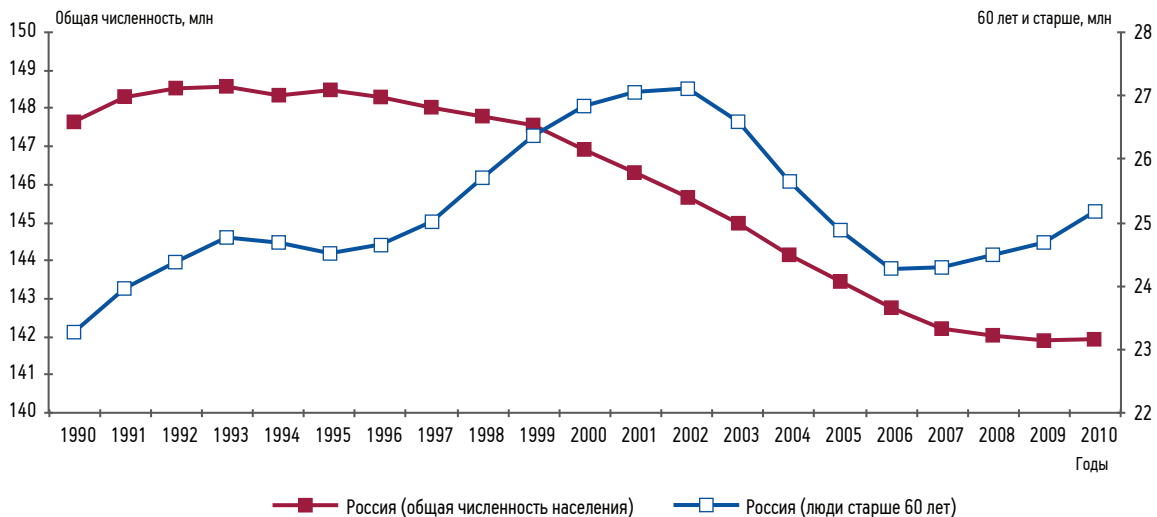


Рис. 2. Динамика общей численности населения России и численность населения 60 лет и старше, 1990–2010 гг.

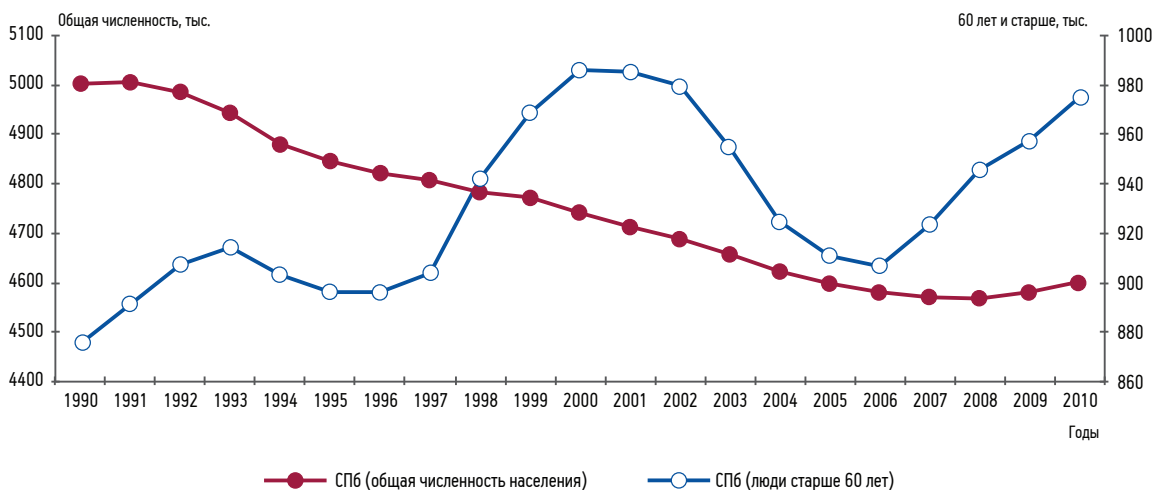


Рис. 3. Динамика общей численности населения Санкт-Петербурга и численность населения 60 лет и старше, 1990–2010 гг. (источник — собственные расчеты, основанные на данных Петростата)



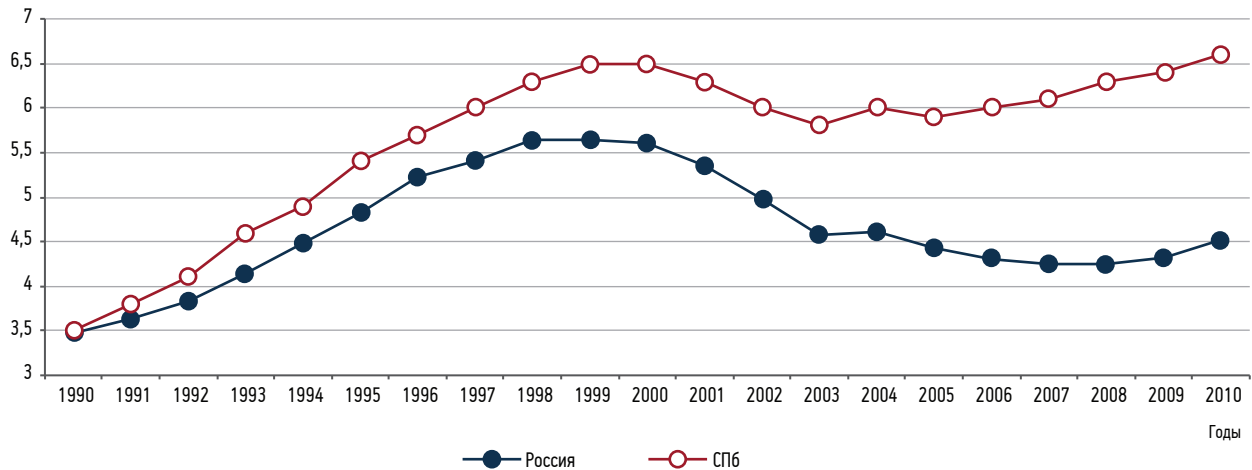


Рис. 6. Коэффициент поддержки родителей в России и Санкт-Петербурге, 1990–2010 гг.  
(источник — собственные расчеты, основанные на данных Росстата)

доля пожилых людей в общей численности населения ( $P_{гор. 60+}$ ) увеличилась в России с 15,8% в 1990 г. до 17,7% в 2010 г. (для Санкт-Петербурга — с 17,5 до 21,2%), то есть ее увеличение в Санкт-Петербурге (на 3,7% за 20 лет) было значительно выше, чем в России в целом (на 1,8%). С 2006 г. наблюдают монотонный рост этого показателя.

На рис. 3  $P_{гор. 60+}$  представлена вместе с  $OADR$ . Эти показатели имеют сходные тенденции, что вытекает из их определений. В целом для России  $OADR$  увеличился за рассмотренный период незначительно — с 25,7 до 26,4, в Санкт-Петербурге — с 27,4 до 31,8 человека в возрасте

60 лет + на 100 человек в трудоспособном возрасте. С 2006 г. также наблюдают монотонное увеличение этого показателя.

Индекс старения изменялся монотонно вплоть до 2008 г. и в целом за указанный период возрос с 68 до 118 пожилых на 100 детей в России и с 94 до 175 — в Санкт-Петербурге (см. рис. 4). Коэффициент поддержки родителей, представленный на рис. 5, колебался в пределах 3,5–5,6 и 3,5–6,6 для России и Санкт-Петербурга, соответственно. Этот показатель увеличился с 3,5 до 4,5 для России и с 3,5 до 6,6 человека в возрасте 85 лет и старше на 100 человек 50–64 лет в Санкт-Петербурге.

Табл. 2 демонстрирует традиционные показатели старения населения в Санкт-Петербурге и России, основанные на всероссийских переписях 2002 и 2010 гг.

Данные рис. 3 и 5 показывают небольшое снижение показателя старения с начала этого века до середины первого десятилетия и последующее возобновление роста. Данные в табл. 2, демонстрирующие некоторое снижение рассматриваемых показателей для России за межпереписной период (за исключением индекса старения), означают, что в Санкт-Петербурге рассмотренные показатели росли быстрее, чем в России в целом, и их значения в 2010 г. уже превысили показатели 2002 г. Следует отметить, что эти показатели для 2010 г. на рис. 3–5 и в табл. 2 несколько отличаются, так как на рис. 3–5 они были рассчитаны на основе данных Росстата и Петростата о статистике естественного движения населения на начало года (01.01.2010), в то время как в табл. 2 — на дату переписи (14.10.2010).

Таблица 2

**Традиционные показатели старения населения в Санкт-Петербурге и России, 2002 и 2010 гг.**

Население	2002 г.	2010 г.
<i>Prop.60+ (доля населения 60 лет и старше)</i>		
Санкт-Петербург	20,7	21,2
Россия	18,8	18,2
<i>OADR (коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых)</i>		
Санкт-Петербург	30,9	31,4
Россия	29,3	27,4
<i>Индекс старения</i>		
Санкт-Петербург	169	188
Россия	111	120
<i>Коэффициент поддержки родителей</i>		
Санкт-Петербург	5,9	6,4
Россия	5	4,5

Примечание. Источник — собственные расчеты, основанные на данных Росстата и Петростата

Показатели старения населения в Санкт-Петербурге (и Россия в целом), как и ряд других демографических характеристик, демонстрируют значительные гендерные различия. Это связано с соотношением мужчин и женщин в возрастной структуре населения и значительными различиями продолжительности жизни по полу. Различия показателей старения населения по полу были затронуты нами ранее [7, 16]. Результаты расчетов показывают, что в населении России гендерный дисбаланс выражен сильнее, чем в Санкт-Петербурге.

### Заключение

Результаты расчетов свидетельствуют о том, что с середины первого десятилетия XXI в. в Санкт-Петербурге наблюдается монотонный рост показателей старения населения. Прогрессирующее старение населения города потребует масштабной и разносторонней проработки адекватных мер демографической и социально-экономической политики.

Развитие старения населения нередко сопровождается опасениями возможных негативных последствий этого процесса — достаточно вспомнить дискуссии по поводу повышения пенсионного возраста. Во 2-й части данной работы будут проанализированы так называемые «перспективные» показатели старения населения, дополняющие традиционные показатели. Перспективные показатели учитывают продолжительность предстоящей жизни и, как правило, растут медленнее своих традиционных аналогов. Это дает основание не драматизировать излишне последствия старения населения для общества.

### Литература

1. Демографическая модернизация России / Под ред. А.Г.Вишневого. М.: Нов. изд., 2005.
2. Демографический ежегодник России 1995, ..., 2014: Statistical Handbook. М.: Росстат, 2014.
3. Население России 2006. Четырнадцатый ежегодный демографический доклад / Отв. ред. А.Г.Вишневский. М.: Изд. Дом ГУ ВШЭ, 2008.
4. Основные показатели демографических процессов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: Стат. сб. СПб.: Петростат, 1990, ..., 2013.
5. Результаты Всероссийской переписи населения 2010. <http://www.gks.ru>
6. Сафарова Г.Л. Демографические аспекты старения населения России // Отеч. зап. 2005. № 3. С. 110–123.
7. Сафарова Г.Л., Сафарова А.А., Лисенков А.И. Гендерные аспекты старения населения России // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 236–240.
8. Старение населения Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты / Под ред. Г.Л.Сафаровой. СПб.: Система, 2006.
9. Da Vanzo J., Farnsworth G. (Eds.) Russia's demographic «crisis». RAND, 1996.
10. European Demographic Datasheet 2010 / [www.populationeurope.org](http://www.populationeurope.org)
11. Gavrilova N.S., Gavrillov L.A. Rapidly aging populations: Russia/Eastern Europe // In: Int. Handbook Popul. Aging, 2009. P. 113–131.
12. Goldstein J.R. How populations age // Int. Handbook Popul. Aging, 2009. P. 7–18.
13. Golini A. Population aging in developed countries: Lesson learnt and to be learnt // In: Population aging / Cliquet R., Nizamuddin M. (Eds). New York: UN, 1999. P. 49–84.
14. Golini A. The changing age structure of population and its consequences for development / Challenges of the world population in the 21st Century. Panel discussion – UN. 12 October. 2006.
15. Preston S.H., Heuvelline P., Guillot M. Demography. Measuring and modeling population processes. Blackwell publishers, 2001.
16. Safarova G. Heterogeneity of population aging in Russia and policy implications // In: Population aging in Central and Eastern Europe. Societal and Policy Implications / Ed. A.Hoff. England and USA: Ashgate, 2011. P. 53–76.
17. Vallin J., Mesle F. The segmented trend line of highest life expectancies // Popul. Development Rev. 2009. Vol. 35. № 1. P. 47–51.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 605–611

*A.A.Safarova<sup>1</sup>, G.L.Safarova<sup>1</sup>, N.G.Kosolapenko<sup>1</sup>, A.V.Arutyunov<sup>2</sup>*

#### DEMOGRAPHIC ASPECTS OF POPULATION AGING IN SAINT-PETERSBURG AT THE END OF XX – THE BEGINNING OF XXI CENTURY. PART I. CONVENTIONAL AGING MEASURES

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute for Economics and Mathematics, RAS, 38, Serpukhovskaya ul., St.Petersburg 190013; e-mail: safarova@emi.nw.ru; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,

3 Dinamo pr., St.Petersburg 197110

The paper represents the first part of the series of two articles on demographic aspects of population aging in Saint-Petersburg in 1990–2010 compared to the situation in the Russian Federation as a whole. In the first part, the situation with the population aging in Saint-Petersburg and Russia is considered based on traditional aging measures — the proportion of elderly in the total population, aging index, old age dependency rate and the parents support ratio. In the second part, a number of prospective aging indicators that take account of remaining life expectancy, will be studied. The analysis also includes the consideration of gender imbalance of aging indicators. Accelerating of population aging in Saint-Petersburg and Russia leads to a new demographic situation requiring a number of economic and socially oriented measures.

**Key words:** population aging, aging index, old age dependency rate, parents support ratio, prospective aging measures, gender imbalance

*М.А.Негашева<sup>1</sup>, Н.Е.Лапина<sup>1</sup>, И.М.Синева<sup>1</sup>, О.И.Гритчина<sup>2</sup>,  
А.Г.Харлова<sup>3</sup>, Р.В.Окушко<sup>4</sup>*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РАЗНЫХ ГОРОДОВ\*

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 12;

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 1, 656056 Алтайский край, Барнаул, ул. Интернациональная, д. 62; <sup>3</sup> Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн, 656045 Алтайский край, Барнаул, Змеиногорский тракт, 112; <sup>4</sup> Приднестровский государственный университет им. Т.Г.Шевченко, Приднестровская Молдавская Республика, MD-3300 Тирасполь, ул. Карла Маркса, д. 16

Проанализированы параметры биологического возраста у населения разных городов России и Приднестровья (Москва, Барнаул, Тирасполь). Обследованы 437 человек 50–90 лет (214 мужчин и 223 женщины), выделены группы с замедленными, средними и ускоренными темпами старения. Выявлены региональные особенности в распределении частоты встречаемости разных вариантов темпов старения: у мужчин и женщин Москвы наиболее распространен замедленный вариант развития возрастных инволюционных изменений. У женщин Тирасполя по сравнению с московской группой значительно чаще (в 2 раза) встречаются ускоренные темпы старения, что может быть обусловлено влиянием комплекса биосоциальных факторов.

**Ключевые слова:** биологический возраст, темпы старения, морфофункциональные показатели организма

Неуклонный рост численности пожилого населения в большинстве стран, с одной стороны, и низкая продолжительность жизни в ряде стран (в том числе, в России), с другой, обуславливают необходимость внедрения новых высокотехнологичных подходов к созданию методов оценки здоровья, профиля и темпов старения современного населения, направленных на увеличение продолжительности жизни людей, сохранение физического и интеллектуального (творческого) долголетия. Старение — это снижение с возрастом упорядоченности структур организма и увеличение степени их износа, выражающиеся в уменьшении жизнеспособности организма, снижении функциональных возможностей и способности к адаптации, а также в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин [1, 2, 17]. Для изучения индивидуальных темпов старения было вве-

дено понятие биологического возраста, который изучается в сравнении с хронологическим (календарным, паспортным).

Биологический возраст (БВ) — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма [2, 10, 14]. БВ определяется совокупностью обменных, структурных, функциональных, регуляторных и приспособительных особенностей организма. Опережение БВ от календарного может свидетельствовать о функциональных нарушениях, снижении жизненных функций, диапазона адаптации. На сегодня существует более двух десятков способов определения БВ человека, использующих разнообразные показатели, закономерно изменяющиеся с возрастом [4, 5, 14]. Одной из наиболее современных методик определения БВ, выгодно отличающейся удобством, простотой, малыми финансовыми и временными затратами, является тестирование при помощи компьютеризованных исследовательских комплексов H-Scan и «Диагностика старения. Биовозраст» [5, 15].

Ведущую роль в ускорении процессов старения многие авторы отводят развитию некоторых заболеваний и патологических процессов в организме [6, 10], другие исследователи придают большое значение особенностям климатической обстановки и социальным факторам [3, 8, 12].

Цель данного исследования — оценка БВ с помощью разных методов и сравнительный анализ

\* Грант РФФИ № 12-06-00265а «Морфофункциональные критерии и генетические маркеры темпов старения в популяциях современного русского населения (Алтайский край, Московский регион)».

темпов старения пожилого населения в разных городах России и Приднестровья (на примере жителей Москвы, Барнаула и Тирасполя).

### Материалы и методы

В 2012–2014 гг. по комплексной медико-антропологической программе обследованы 437 человек 50–90 лет (214 мужчин и 223 женщины) в трех городах с разными экологическими и социально-экономическими условиями: 139 человек в Москве (70 мужчин и 69 женщин), 165 — в Барнауле (109 мужчин и 56 женщин) и 133 — в Тирасполе (35 мужчин и 98 женщин).

Москва — мегаполис с максимальной в России плотностью населения (более 4 800 чел./км<sup>2</sup>), высокой степенью загрязнения атмосферного воздуха и отсутствием экологического резерва. Климат Москвы — умеренно континентальный, среднегодовая температура +5,8 °. Сильные морозы и палящий зной для Москвы довольно редки. Самый холодный месяц — февраль (средняя температура –6,7 °). Продолжительность зимы в Москве около 4 мес. Из комплекса экологических и социально-экономических факторов, оказывающих влияние на темпы старения населения, наиболее существенными являются особенности образа жизни в мегаполисе. Для большинства населения Москвы характерны высокая энергетическая ценность пищевого рациона, относительная гиподинамия и повышенный уровень психоэмоционального стресса. Наряду с этим, для большинства жителей столицы характерен высокий уровень образованности и информированности, большой доход на душу населения, высокий уровень медицинского обслуживания.

Барнаул — административный центр Алтайского края, важный транспортный узел России, один из крупных промышленных, научных, медицинских и образовательных центров Западной Сибири. Климатические условия — резко континентальные, среднегодовая температура +1,2° с характерной большой разницей температур самого теплого месяца (июль +19,5°) и самого холодного (январь – 17,5°), равной 37°. Средняя продолжительность зимы около 5 мес. Численность населения Барнаула около 633 тыс. человек, плотность населения — около 1 900 чел./км<sup>2</sup>.

Тирасполь — столица Приднестровской Молдавской Республики (ПМР), важнейший политический, экономический и культурный центр Приднестровья с населением около 160 тыс.

человек (относится к большим городам — от 100 тыс. до 250 тыс. человек). Плотность населения — около 1500 чел./км<sup>2</sup>. ПМР была провозглашена 2 сентября 1990 г. За небольшой промежуток времени произошло переподчинение различных структур новому правительству, созданы собственные органы управления, независимые от Республики Молдова. Военный конфликт 1992 г. усугубил тяжелое социально-экономическое положение Приднестровья, и Тирасполя в частности. Экономический кризис, гиперинфляция, резкое падение производства привели к снижению уровня жизни населения. В последние десятилетия социально-экономические условия также нельзя назвать стабильными, что могло повлиять и на темпы старения обследованного в 2012 г. пожилого населения. Экологические особенности территории Приднестровья в целом можно охарактеризовать как благоприятные, сильного экологического загрязнения в этом регионе не обнаружено. Среднегодовая температура +9,6°, отсутствуют резкие перепады температур, зима короткая (около 2,5 мес), среднемесячная температура самого холодного месяца января –3°.

Выбор городов для проведения обследования обусловлен доминированием в этих городах одного из экологических или социально-экономических факторов в аспекте возможного влияния на темпы старения населения. Так, например, на темпы старения населения в Москве существенное влияние оказывает более высокое качество жизни и медицинского обслуживания; в Барнауле — резко континентальные климатические условия с большим перепадом сезонных температур; в Тирасполе — при относительно теплом благоприятном климате большое влияние на темпы старения могли оказать нестабильные и сложные социально-экономические условия.

Обследование населения проводили в Советах ветеранов (Московская городская общественная организация пенсионеров, ветеранов войны, труда, Вооруженных сил и правоохранительных органов); городских поликлиниках и консультативном отделении Краевого госпиталя для ветеранов войны и труда (Барнаул); домах отдыха для пенсионеров и ветеранов труда (Тирасполь). Формирование выборки основано на добровольном участии в обследовании с подписанием информированных согласий на обследование.

С помощью компьютеризированной программы «Диагностика старения. Биовозраст», разработанной на основе «киевской» методики [5] по

15 морфофункциональным показателям различных систем организма (тотальные размеры тела, АД, частота пульса, ЖЁЛ, порог слуховой чувствительности и др.), у мужчин и женщин Москвы и Тирасполя ( $n=272$ ) определен БВ и индивидуальные темпы старения организма. Для определения БВ у жителей трех городов (Москва, Барнаул, Тирасполь;  $n=437$ ) также был применен метод А. Г. Горелкина и Б. Б. Пинхасова [4], основанный на возрастной изменчивости показателей телосложения (масса тела, длина тела, окружность талии и бедер и др.).

Поскольку прямое сопоставление вычисленного БВ и действительного календарного возраста (КВ) не совсем корректно, следует сопоставлять вычисленные показатели БВ с величиной должного БВ (ДБВ) [2, 5], который определяется в виде линейной функции от КВ и вычисляется по формуле  $ДБВ=(КВ_{инд.}-КВ_{ср.})\cdot R^2+КВ_{ср.}$ , где ДБВ — должный биологический возраст,  $КВ_{инд.}$  — индивидуальный календарный возраст,  $КВ_{ср.}$  — средний календарный возраст у обследуемых,  $R$  — коэффициент множественной корреляции тестов с календарным возрастом.

Полученный для каждого человека БВ сравнивали с ДБВ: при  $БВ=ДБВ\pm 4$  года — для индивидуума характерны среднепопуляционные темпы

старения; показатели  $БВ<ДБВ-4$  года — соответствуют замедленным темпам старения; при  $БВ>ДБВ+4$  года — наблюдаются ускоренные темпы старения организма.

Для межгруппового сравнения морфофункциональных показателей у обследованных из разных городов анализировали тотальные размеры (длина и масса тела, окружность талии и бедер), функциональные показатели сердечно-сосудистой системы (САД, ДАД и ЧСС) и компонентный состав тела (количество скелетно-мышечной и жировой массы, показатели активной клеточной массы и удельного обмена веществ), полученные с помощью биоимпедансного анализатора «Медасс АВС-01» [7].

Полученные данные были обработаны с помощью пакета программ Statistica 6.0 с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий морфофункциональных показателей определяли по  $t$ -критерию Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены средние морфофункциональные показатели для женщин 50–75 лет — жительниц Москвы, Барнаула и Тирасполя. Выбор возрастного диапазона обусловлен тем, что в этот

Таблица 1

Морфофункциональные показатели у обследованных женщин 50–75 лет

Признак	Москва	Барнаул	Тирасполь
КВ	68,6±1,0	68,0±1,7	68,9±0,6
БВ (по «киевской» методике)	61,6±1,2***	—	67,8±0,9
БВ (по методу А. Г. Горелкина и Б. Б. Пинхасова)	61,4±1,7*	68,5±2,6	65,7±1,1
Масса тела, кг	77,8±2,1	82,6±2,9	81,0±1,6
Длина тела, см	158,0±0,8	159,3±1,1	158,0±0,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2±0,8	32,4±1,1	32,4±0,6
Окружность талии, см	97,2±1,7	102,0±2,5	98,4±1,3
Объём бедер, см	111,6±1,4	111,8±1,8	111,7±1,1
Индекс: окружность талии/объём бедер	0,87±0,01	0,92±0,01**	0,88±0,01
Жировая масса, кг	30,7±1,5*	32,8±1,8	33,0±1,2
Скелетно-мышечная масса, кг	18,9±0,5	19,6±0,5	19,4±0,3
Активная клеточная масса, кг	27,1±0,8	26,0±0,7	26,2±0,4
САД, мм рт. ст.	137,1±2,5	138,9±2,9	150,3±2,3***
ДАД, мм рт. ст.	85,4±1,5	78,3±2,0*	81,5±1,4
ЧСС, уд/мин	74,2±1,4	69,4±2,0	71,9±1,3
Динамометрия правой кисти, кг	22,0±0,8	19,2±1,1*	21,6±0,7
Удельный обмен веществ, ккал/ м <sup>2</sup>	832,3±9,9*	800,9±8,5	811,4±7,0

\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  — достоверные различия между группами

период по многим морфологическим показателям (например, количеству жираотложения, массе тела, ИМТ и др.) наблюдаются однонаправленные возрастные изменения: показатели, связанные с жировой массой, в этом возрастном ряду увеличиваются, а после 75 лет (при переходе от пожилого к старческому возрасту), согласно литературным данным [19] и по результатам наших исследований, наблюдается противоположная тенденция — снижение массы тела и количества жираотложения.

По тотальным размерам тела (длина и масса тела, окружность талии и бедер, ИМТ) неслучайных различий между обследованными группами женщин не выявлено, что свидетельствует об однородности групп по общему физическому развитию. Достоверно значимое увеличение показателей удельного обмена веществ у московских женщин свидетельствует о более высоком уровне метаболизма [7] и лучшей адаптивности организма в этой группе обследованных. Для женщин Тирасполя по сравнению с остальными группами отмечены высокие значения САД, свидетельствующие об артериальной гипертензии у обследованных.

Интересно отметить особенности возрастных изменений индекса, рассчитанного как соотношение окружности талии к объёму бедер (см. табл. 1) и характеризующего степень проявления полового диморфизма по особенностям телосложения. Этот индекс является условным показателем андроморфии и гинекоморфии. Для женщин наиболее гармоничными являются значения индекса в диапазоне 0,6–0,8, морфологически выражающиеся в узкой талии и широких бедрах (форма тела «груша»). Значения больше 0,8 указывают на увеличение общего количества жираотложения на корпусе (преимущественно, на животе) и на усиление признаков андроморфии — изменение топографии жираотложения от женского варианта (преобладание на бедрах) к мужскому (локализация жира на корпусе, форма тела «яблоко»). Для мужчин нормальные вариации индекса составляют 0,8–1. Полученные значения этого индекса для обследованных женщин (во всех городах) свидетельствуют о возрастном увеличении подкожного жира в области живота и склонности к андроморфному варианту телосложения, что согласуется с данными других авторов [11, 18]. При этом возрастные изменения соотношения окружности талии и бедер у московских женщин выражены в меньшей степени по сравнению с женщинами Барнаула ( $p < 0,01$ ) и Тирасполя.

Для мужчин по тотальным размерам тела отмечены аналогичные тенденции — однородность групп по общему физическому развитию. Среднее значение длины тела у мужчин во всех городах 167 см, масса тела — 78–84 кг, ИМТ — 28–30 кг/м<sup>2</sup>. Достоверно значимые межгрупповые (региональные) отличия у мужчин выявлены по САД: 136,8; 141,3 и 152,4 мм рт. ст. — для жителей Москвы, Барнаула и Тирасполя, соответственно (для мужчин Тирасполя, как и для женщин этого города, отмечены самые высокие значения САД, соответствующие артериальной гипертензии).

Высокие показатели САД у обследованных мужчин и женщин Тирасполя, возможно, обусловлены более высокими значениями жировой массы тела (см. табл. 1) или могут быть связаны с характером трудовой деятельности: по результатам анкетирования, в Тирасполе доля мужчин и женщин, занимающихся на протяжении всей жизни физическим трудом (работа на производстве, в сельском хозяйстве), существенно больше по сравнению с другими городами. В Москве подавляющее большинство обследованных на протяжении всего трудоспособного возраста занимались умственным трудом (учителя, врачи, экономисты, инженеры, научные работники и др.).

В табл. 2 приведены средние показатели БВ, полученные двумя разными методами — по комплексу морфофункциональных признаков с помощью компьютеризированной программы «Диагностика старения. Биовозраст» [5] и по особенностям телосложения (с использованием метода А. Г. Горелкина и Б. Б. Пинхасова [4]).

Как видно из данных табл. 2, средние значения КВ у жителей разных городов очень близки и достоверно не различаются. Сравнительный анализ показателей БВ (полученного с использованием разных методик) выявил региональные различия: московские женщины характеризуются меньшими значениями БВ по сравнению с обследованными женщинами из других городов ( $p < 0,05$ ). Для мужчин отмечена аналогичная тенденция: москвичи имеют меньшие показатели БВ по сравнению с другими группами.

На следующем этапе исследования для мужчин и женщин были выделены группы с замедленными, средними и ускоренными темпами старения. Интервал  $\pm 4$  года обусловлен значениями  $\pm 0,67$  СКО (среднего квадратичного отклонения) в соответствии с нормальным распределением признака, как принято в традиционных медико-антропологических исследованиях.

Средние значения биологического возраста у обследованных женщин и мужчин 50–90 лет

Возраст	Москва	Барнаул	Тирасполь
<i>Женщины, лет</i>			
Календарный	71,7±1	74,1±1,5	71,1±0,8
Биологический (по «киевской» методике)	65,1±1,3*	–	68,9±1
Биологический (по методу Горелкина и Пинхасова)	62,8±1,4*	68,7±1,7	65,8±1,2
<i>Мужчины, лет</i>			
Календарный	74,8±2	73,6±0,9	72,1±2,1
Биологический (по «киевской» методике)	70,1±2,3	–	70,3±2,3
Биологический (по методу Горелкина и Пинхасова)	60,1±1,2	62,7±0,6	61,6±1,5

\*  $p < 0,05$  — достоверные различия между группами

На рис. 1 представлено распределение вариантов темпов старения (оценка БВ проведена по методу А.Г.Горелкина и Б.Б.Пинхасова) у женщин и мужчин из разных городов России и Приднестровья. У московских женщин значительно чаще (69 %) встречаются замедленные темпы

старения, что, по всей вероятности, обусловлено лучшими социально-экономическими условиями, более высоким качеством жизни и медицинского обслуживания, что является признанным социальным фактором, способствующим сохранению здоровья [20]. У женщин из других городов

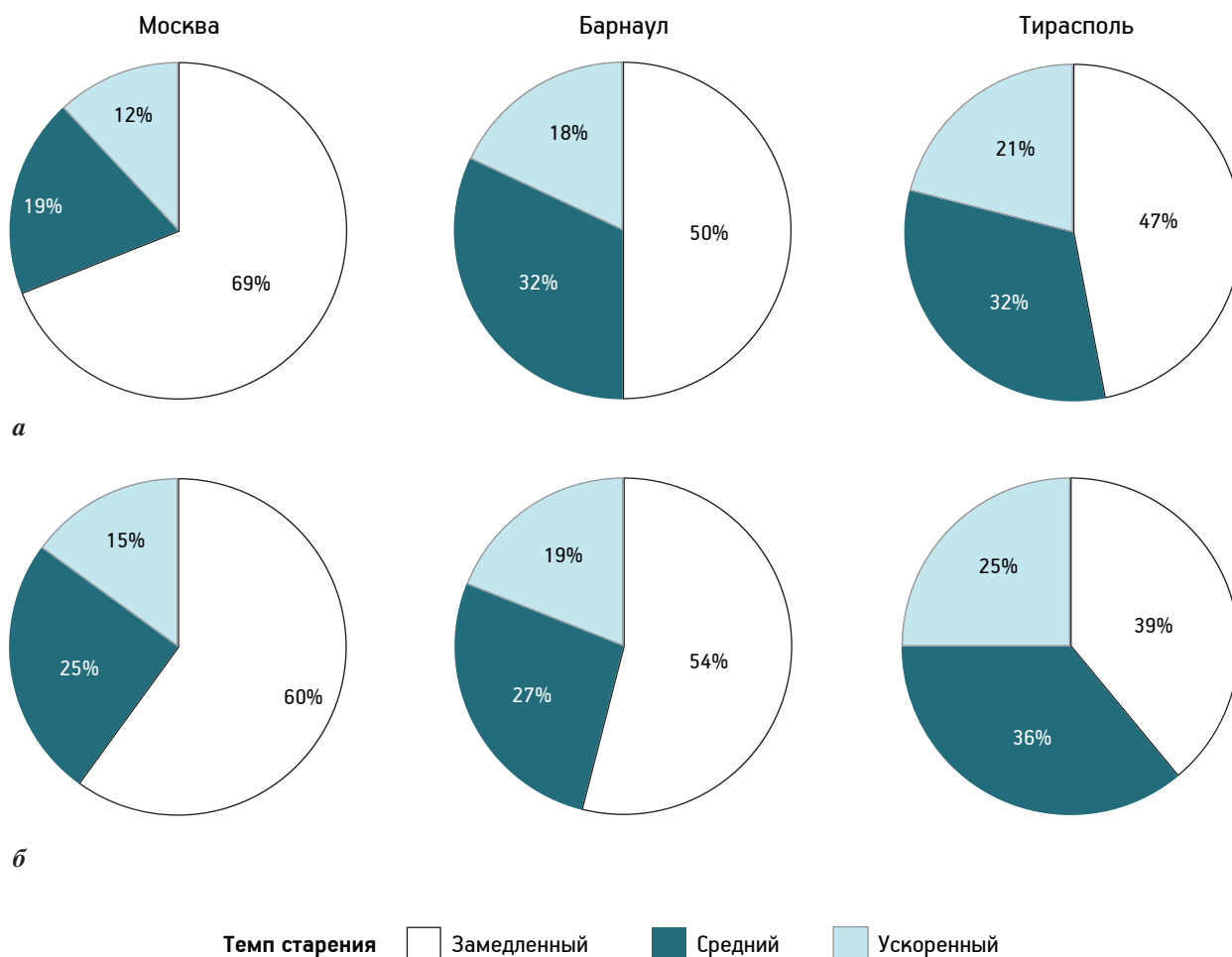


Рис. 1. Распределение вариантов темпов старения у женщин (а) и мужчин (б) 50–90 лет из разных городов России и Приднестровья (оценка биологического возраста по методу А.Г.Горелкина и Б.Б.Пинхасова)

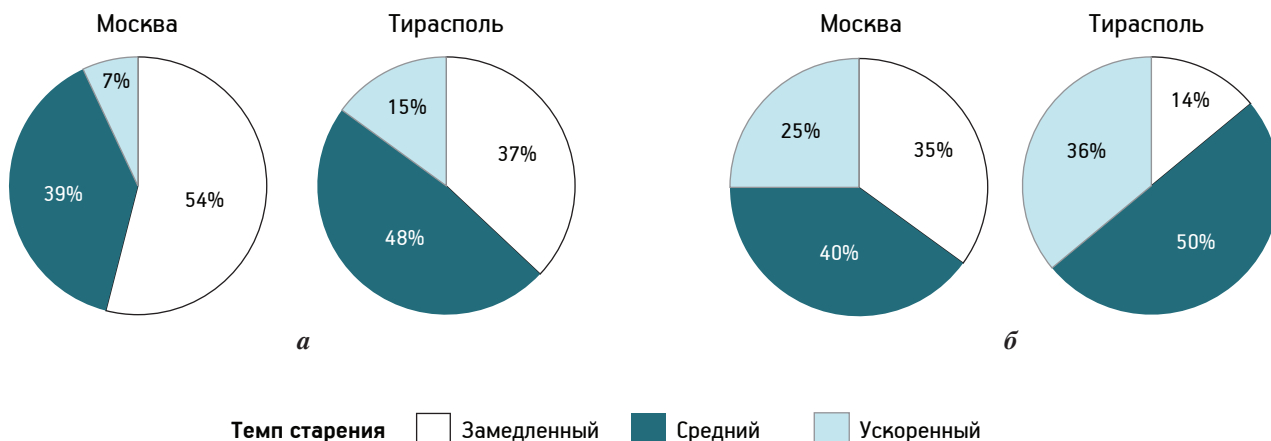


Рис. 2. Распределение вариантов темпов старения у женщин (а) и мужчин (б) 50–90 лет Москвы и Тирасполя (оценка биологического возраста по «киевской» методике с помощью компьютерной программы «Диагностика старения. Биовозраст»)

по сравнению с московской группой значительно чаще (в 1,5 раза — для Барнаула и почти в 2 раза чаще — для Тирасполя) встречается ускоренный вариант протекания процессов старения ( $p < 0,01$ ). У мужчин наблюдали аналогичные тенденции: в Москве — наибольшая частота встречаемости жителей с замедленными темпами старения и наименьшая — с ускоренными темпами инволюционных возрастных изменений по сравнению с выборками мужчин из других городов.

На рис. 2 приведена частота встречаемости разных вариантов темпов старения для женщин и мужчин Москвы и Тирасполя (оценка БВ проведена с помощью компьютерной программы «Диагностика старения. Биовозраст»). Использование этой методики для оценки БВ получило наиболее широкое распространение в отечественных медицинских и антропологических исследованиях [2, 3, 9]. Для жителей Барнаула указанный метод оценки БВ не был использован в связи с более ранним проведением антропологической экспедиции в этот регион и отсутствием в тот период соответствующего программного обеспечения.

Как видно из данных на рис. 2, в Москве более 50 % женщин с замедленными темпами старения и только 7 % — с ускоренными. Частота встречаемости женщин с ускоренными темпами старения в Тирасполе в 2 раза больше, чем в Москве ( $p < 0,01$ ). Среди московских мужчин наблюдается аналогичная тенденция: частота встречаемости представителей с ускоренными темпами старения почти в 1,5 раза меньше по сравнению с выборкой мужчин Тирасполя (25 и 36 %, соответственно). Однако для мужских выборок полученные раз-

личия статистически недостоверны, что связано с небольшой численностью мужчин, обследованных в Тирасполе.

Для женских выборок из Москвы и Тирасполя на рис. 3 приведены результаты регрессионного анализа БВ по КВ. Как видно из данных на рис. 3, после 60 лет у женщин Тирасполя инволюционные возрастные изменения протекают более интенсивно, чем у московских женщин, что, по всей вероятности, связано с влиянием комплекса социальных факторов — условия жизни, качество медицинского обслуживания.

Интересно отметить, что доля мужчин с ускоренными темпами старения как в Москве, так и в

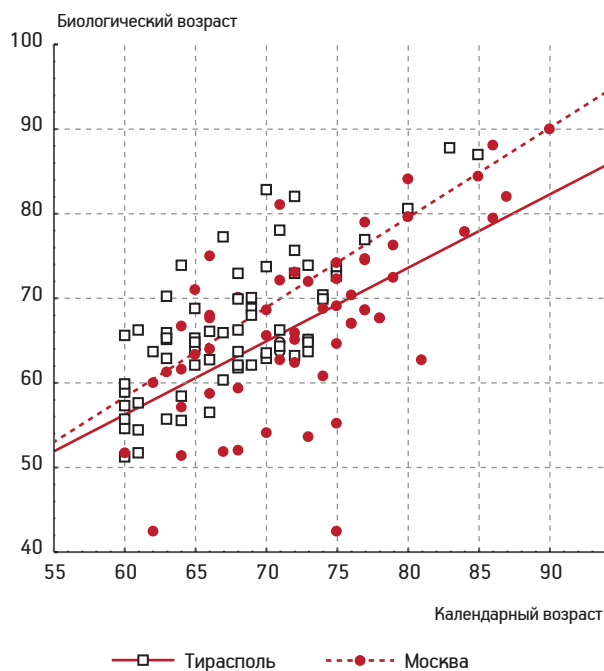


Рис. 3. Динамика возрастных изменений у женщин Москвы и Тирасполя



*M. A. Negasheva<sup>1</sup>, N. E. Lapshina<sup>1</sup>, I. M. Sineva<sup>1</sup>, O. I. Gritchina<sup>2</sup>, A. G. Kharlova<sup>3</sup>,  
R. V. Okushko<sup>4</sup>*

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF AGING RATES IN POPULATION FROM DIFFERENT CITIES**

<sup>1</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, 1, bld. 12, Leninskie Gory, Moscow 119991; <sup>2</sup> Municipal Polyclinic № 1, 62, ul. Internatsionalnaya, Barnaul, Altaysky kray 656056; <sup>3</sup> Altai Regional Hospital for Veterans of Wars, 112, Zmeinogorsky trakt, Barnaul, Altaysky kray 656045; <sup>4</sup> Pridnestrovie State University, 1b, ul. K. Marksa, Tiraspol MD-3300

437 people (214 men and 223 women) at the age of 50–90 years old, residents of different cities of Russia and Pridnestrovie (Moscow, Barnaul, Tiraspol) have been examined. Using a complex of morphofunctional characteristics, parameters of the biological age have been analyzed, and groups with delayed, moderate and accelerated aging rates have been outlined. Regional peculiarities in distribution of incidence of different variants of aging rates have been revealed. In Moscow men and women, the delayed variant of development of age involution changes is the most widespread. In Tiraspol women, compared to the Moscow group, incidence of people with accelerated aging rates is 2 times higher, which can be stipulated by influence of a complex of biosocial factors.

**Key words:** *biological age, aging rates, morphofunctional characteristics of the organism*

*А. А. Бутов, А. С. Шабалин*

## СТОХАСТИЧЕСКАЯ ИМИТАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ СОПОСТАВЛЕНИЯ ВОЗРАСТА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ (МЛЕКОПИТАЮЩИХ) И ЧЕЛОВЕКА

Ульяновский государственный университет, 423017 Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: butov.a.a@gmail.com

В работе предложен простой способ сопоставления возраста человека и млекопитающих, в качестве которых рассматриваются некоторые лабораторные животные. На основе анализа времени наступления отдельных моментов онтогенеза (таких, как появление первого коренного зуба, первая овуляция, практически полная остановка роста, менопауза для особей женского пола) построена математическая и имитационная модель. Выбор указанных выше моментов обусловлен тем, что возможна индивидуальная фиксация времени наступления у человека таких же моментов. Сопоставление возраста важно тем, что каждому человеку оказывается возможным индивидуальный выбор регламентов применения лекарственных средств, соответствующих его биологическому возрасту.

**Ключевые слова:** онтогенез, старение, онтогенетические моменты, сопоставление возраста, лабораторные животные

Возможность переноса данных различных исследований с млекопитающих на человека является актуальной задачей. Многие исследования, связанные с разработкой и испытанием новых фармакологических препаратов, проводятся на лабораторных животных [8, 11]. При лекарственных воздействиях важна доза и регламент времени использования применяемого препарата. Однако для возможных иных воздействий, связанных, например, с адаптацией к физическим нагрузкам, кроме «дозы» и времени, возможны и другие показатели, согласно которым и проводилось требуемое воздействие.

Известно, что методы экстраполяции, применяемые в фармакологии, предполагают пересчет доз на единицу массы тела или единицу поверхности тела [2]. При этом данные методы далеко не всегда учитывают возраст лабораторного животного. В настоящей работе предлагается рассмотреть один подход для сопоставления возраста человека и млекопитающих с учетом индивидуального раз-

вития организма с момента рождения, то есть с точки зрения онтогенеза.

Лабораторные животные рассматриваются в работе такие, чтобы они и человек проходили функционально близкие стадии в своем развитии. Так, выделены «ключевые» моменты развития для особей женского пола: появление первых коренных зубов, первая овуляция, практически полная остановка роста, менопауза. Выбор этих моментов обусловлен тем, что осуществима индивидуальная их фиксация для людей (как и для животных). Указанные здесь онтогенетические моменты представляют собой лишь примерный набор, который может быть существенно пересмотрен (если это необходимо в эксперименте). Отметим также, что методы, используемые в работе, также позволяют рассматривать и особей мужского пола. Для учета какого-либо момента достаточно лишь знать среднее время его наступления у человека и у рассматриваемых животных.

Индивидуализация переноса результатов исследований важна тем, что каждый человек может индивидуально подобрать для определенного лекарственного средства дозировку, регламент использования (как и для нелекарственного воздействия).

### Материалы и методы

При построении модели на основе данных, приведенных в [3, 6, 9, 10], выявлен средний возраст наступления таких моментов развития рассматриваемых млекопитающих в постнатальном онтогенезе, как появление первого коренного зуба, первая овуляция, практически полная остановка роста, менопауза. Согласно данным, приведенным в [1, 4, 5, 7], также выявляется средний возраст наступления аналогичных моментов развития у человека. Обозначим время наступления данных моментов как  $\tau_i$  (для  $i=0,1,2,3\dots$ ). На основе полученных

данных строится график сопоставления возраста человека и млекопитающих (рис. 1).

Обозначим для  $i=0, 1, 2, 3, \dots$ ,  $\alpha_i$  — значения средних видовых скоростей старения человека и млекопитающих в периоды онтогенетических стадий  $[\tau_i; \tau_{i+1})$ . Здесь  $\tau_i$  — моменты тех событий, когда происходит заметное изменение всех метаболических процессов индивидуумов и, соответственно, уровней заболеваемости и смертности. Мы предполагаем, что в промежутке между этими моментами для индивидуума характерна фаза стабильных гомеостатических показателей, интенсивности «износа» и потери ресурсов, то есть «протекает» очередная стадия старения. В этом (очень простом, даже примитивном) рассмотрении процесса старения, при сопоставлении моментов онтогенеза человека и млекопитающих, явление многостадийности может быть представлено в первом приближении единообразно, хотя и с существенно отличающимися «скоростями». Заметим, что гипотеза о постоянстве таких «скоростей» на протяжении всего времени во время прохождения каждой стадии  $[\tau_i; \tau_{i+1})$  и соответствует представлениям о многостадийном старении. Полное соответствие стадий привело бы к соотношению скоростей старения в форме ломаной для соотношений возраста прохождения онтогенетических моментов  $\tau_i$ . При этом отношении «скоростей старения» человека и лабораторных животных обозначим  $Y_t$  как ступенчатую функцию:

$$Y_t = \sum_{i \geq 0} \alpha_i \cdot I(t \in [\tau_i; \tau_{i+1})). \quad (1)$$

Заметим, что межвидовые соотношения скоростей на эквивалентных стадиях складываются из усреднения множественных индивидуальных соотношений. Это обуславливает необходимость создания имитационной модели, в которой осуществляется аппроксимация ступенчатого процесса  $Y_t$  непрерывным процессом  $y=(y_t)_{t \geq 0}$ .

При предположении неполноты информации о стабильности старения, в качестве первого допустимо гауссовское приближение в форме аддитивного винеровского процесса:

$$y_t = y_0 + \lambda \cdot \int_0^t (Y_s - y_s) ds + \delta \cdot W_t, \quad (2)$$

где начальное значение также рассматривается с «ошибкой», распределенной нормально со средним  $\bar{y}_0$  и дисперсией  $\delta_0^2$ .

В этом случае процесс (по которому осуществляется сопоставление возраста)  $x=(x_t)_{t \geq 0}$ , описы-

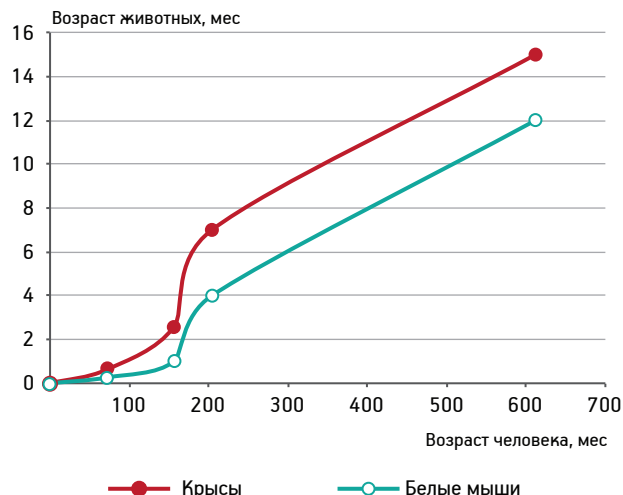


Рис. 1. Сопоставление возраста человека и лабораторных животных

вающий «соотношения скоростей» старения, имеет вид:

$$x_t = \int_0^t y_s ds, \quad (3)$$

где скорость  $y=(y_t)_{t \geq 0}$  имеет случайные возмущения.

Обозначим  $N=(N_t)_{t \geq 0}$  — точный считающий процесс числа пройденных онтогенетических стадий старения (то есть фаз стабильности метаболизма). В рассматриваемой модели для индивидуумов считающий процесс  $N=(N_t)_{t \geq 0}$  имеет скачки в моменты, не являющиеся детерминированными, а его компенсатор имеет вид:

$$\tilde{N}_t = \int_0^t \mu_s ds. \quad (4)$$

Здесь рассматривается приближение, в котором средние видовые значения онтогенетических событий  $\bar{\tau}_1, \bar{\tau}_2, \dots$  (при  $\bar{\tau}_0=0$ ) определены экспериментом с совокупностью особей, а индивидуальные могут отличаться на величину, имеющую нормальное распределение:

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{\rho_i}{\sqrt{2\pi\varepsilon_i^2}} \exp\left\{-\frac{(x_t - \bar{\tau}_i)^2}{2\varepsilon_i^2}\right\} & \text{при } t \geq 0 \\ 0 & \text{при } t \leq 0 \end{cases}, \quad (5)$$

где  $\varepsilon_i$  — среднеквадратичное отклонение моментов наступления онтогенетических событий с номерами  $i \geq 1$  в популяции человек,  $\rho_i$  — вероятность дожития индивидуумов до момента  $\tau_i$ .

### Результаты и обсуждение

Кривые сопоставления возраста человека и млекопитающих внешне близки (см. рис. 1), что позволяет описывать их единообразно с помощью математических уравнений при построении ими-

тационной модели. Методы, применяемые в настоящей работе, позволяют учитывать произвольный набор онтогенетических моментов развития человека и млекопитающего (то есть пополнять и уточнять модель). Онтогенетические события выбирали исходя из того, чтобы у каждого человека и лабораторного животного можно было фиксировать индивидуальные моменты их наступления. В модели учитывали среднее время наступления требуемого момента у животного и человека, производили расчет средней видовой скорости старения для периода. Результаты моделирования (сопоставления возраста человека и крыс) представлены на рис. 2.

Рассматриваемая модель позволяет также учитывать биологический возраст. Существенной особенностью модели является то, что она «инвариантна» к методам определения (или задания) способов определения биологического возраста. Учет индивидуального биологического возраста (установленного в соответствии с предпочтениями экспериментатора) производили следующим образом. Пусть  $t$  — календарный возраст человека в месяцах,  $B$  — биологический возраст человека в месяцах,  $B(t)$  — функция зависимости биологического возраста от календарного, выбранная по внешним для модели соображениям. При применении модели следует произвести подсчет биологического времени наступления каждого используемого онтогенетического момента и уже производить сопоставление возраста согласно подсчитанным данным. Так, пусть  $\tau$  — возраст млекопитающего

в месяцах,  $\tau(B)$  — функция сопоставления возраста человека и млекопитающего. Определение значений функции осуществляется усреднением траекторий индивидуальных соотношений возраста. При таком подходе вместо календарного далее рассматривается возраст биологический. Тогда  $\tau^{-1}(B)$  — обратная функция получения биологического возраста индивидуума на основе возраста млекопитающего. Следовательно,  $\tau^{-1}(B(t))$  — композиция функций, осуществляющая рассматриваемое в работе сопоставление возраста с учетом биологического возраста человека. Отметим также, что  $\tau(B(t))$  — композиция функций получения возраста животного по «требуемому» возрасту человека.

### Выводы

Кривые сопоставления возраста человека и рассматриваемых в работе различных млекопитающих, построенные при сопоставлении онтогенетических моментов, графически близки, что позволило описать их единообразно в математической модели. Эта модель позволяет учитывать произвольный набор онтогенетических моментов развития человека и млекопитающего (для того, чтобы рассматривать дополнительные онтогенетические события, необходимо знать только среднее время его наступления как у человека, так и у лабораторного животного). Модель позволяет также учитывать биологический возраст индивидуума, определяемый экспериментатором по его собственному выбору.

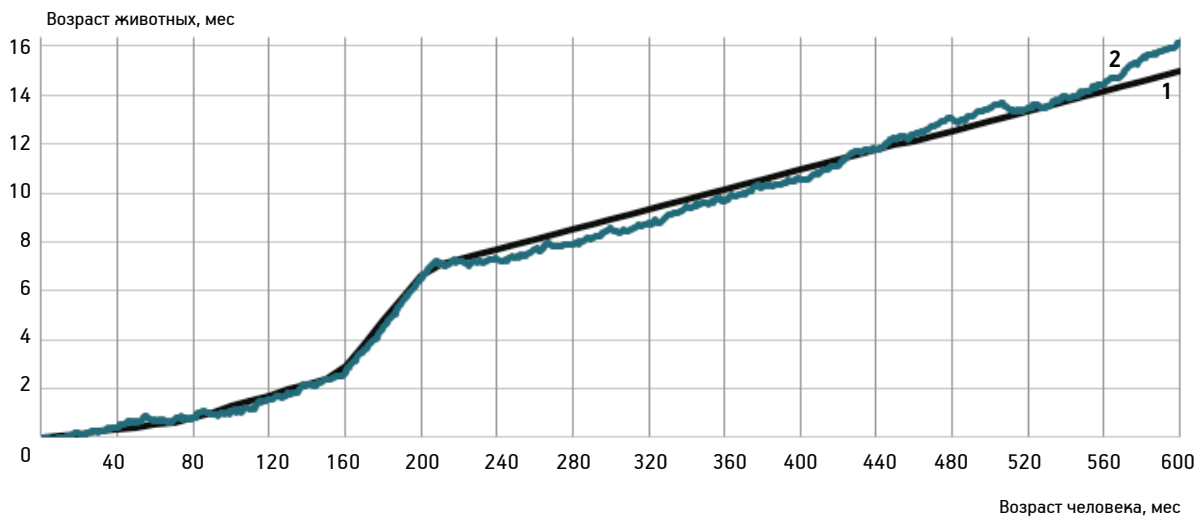


Рис. 2. Сопоставление возраста человека и белых крыс.

1 — сопоставление возраста при полном соответствии стадий  $[\tau_j; \tau_{j+1})$  для соотношений возраста прохождения онтогенетических моментов  $\tau_j$ ; 2 — график, предполагающий учет неполноты информации о стабильности старения на стадиях  $[\tau_j; \tau_{j+1})$ ; данный график строится усреднением траекторий  $E(X_{t_j})$ , где  $j$  — число животных, на которых проводили эксперимент

## Литература

1. Гайворонский И.В., Петрова Т.Б. Анатомия зубов человека. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.
2. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. М.: Медицина, 2009.
3. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища шк., 1983.
4. Col N.F., Fairfield K.M., Ewan-Whyte C., Miller H. In the clinic. Menopause // Ann. intern. Med. 2009. Vol. 150(7). P. ITC4–1-15.
5. Hamilton-Fairley D. Obstetrics and Gynaecology. Blackwell Publishing, 2001.
6. Harkness J.E., Wagner J.E. The biology and medicine of rabbits and rodents. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995.
7. Kato I., Toniolo P., Akhmedkhanov A. et al. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause // J. clin. Epidem. 1998. Vol. 51(12). P. 1271–1276.
8. Rosenthal N., Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models // Nat. Cell Biol. 2007. Vol. 9. Iss. 9. P. 993–999.
9. Rugh R. The mouse: its reproduction and development. New York: Oxford University Press, 1968.
10. Silver L.M. Mouse genetics — concepts and applications. Oxford University Press, 1995.
11. Trull F.L., Rich B.A. More regulation of rodents // Science. 1999. Vol. 284. № 5419. P. 1463.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 620–623

*A.A. Butov, A.S. Shabalin*

**STOCHASTIC SIMULATION OF THE PROCESS OF MATCHING  
OF THE AGES OF THE HUMAN AND THE EXPERIMENTAL MAMMALIAN**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, 42, ul. L. Tolstogo, Ulyanovsk 423017; e-mail: butov.a.a@gmail.com

The aim of the article is to work out the simple approach for matching of the ages of the human and mammalian. The model is based on the analysis of the counting processes of the proper ontogenetic events (such as the emergence of the first molars, the first ovulation, almost complete cessation of growth, menopause). The choice of the events is reduced to the claim of being observable. The matching (and proper concordance) are useful for the choice of the individual regimens of medical treatment.

**Key words:** *ontogenesis, aging, ontogenetic times, comparison of age, experimental animals*

С. В. Мыльников<sup>1</sup>, Т. И. Опарина<sup>2</sup>, И. Б. Бычкова

## О ДИСКРЕТНОСТИ КРИВЫХ ДОЖИТИЯ. СООБЩЕНИЕ 1. ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ЗАКОНА ГОМПЕРТЦА У ЛИНИИ *CANTON-S DROSOPHILA MELANOGASTER*\*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;<sup>2</sup> НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;  
e-mail: i.b.bychkovskaya@gmail.com

При анализе динамики возрастной смертности имаго дрозофил линии *Canton-S* зарегистрированы выраженные отклонения от закона Гомпертца. В четырех последовательных наблюдениях, проведенных на когортах дрозофил большой численности, обнаружено, что кривые дожития объектов на протяжении жизни когорт состоят из пяти дискретных участков (фаз), разделенных крутыми перегибами. Все указанные участки имеют линейный характер. Выдвинута гипотеза о жесткой генетической детерминации обнаруженного характера исследованных кривых.

**Ключевые слова:** дрозофила, кривые дожития, дискретность, линейная аппроксимация, закон Гомпертца

В соответствии с классической формулой Гомпертца [9], показатель интенсивности смертности (*mortality rate*) нарастает по экспоненциальному закону с определенной, характерной для исследуемой когорты скоростью удвоения (*mortality rate doubling time*). Интенсивность смертности в момент времени  $t$  определяют по формуле, предложенной Сачером [13, 14]. Этот показатель не ограничен сверху, в отличие от вероятности смерти или доли живых особей в когорте.

Для организмов, проживающих в естественных условиях обитания, правую часть формулы Гомпертца принято дополнять не зависящей от возраста константой Мейкема [11]. При стандартных условиях культивирования объектов используют обычно только формулу Гомпертца. При этом принято считать, что закон Гомпертца выполняется на протяжении основной части кривых дожития.

Общепризнанными являются лишь два относительно кратковременных отклонения от этого фундаментального закона. Так, у человека экспоненциальный рост смертности начинается в возрасте около 20 лет [2]. Относительно короткую

область низкой стартовой смертности (так называемые «плато» или «плечо») регулярно регистрируют в экспериментальных работах, проведенных на различных объектах (мыши, дрозофила, дрожжи, нематоды) [1, 3, 5, 10, 15]. С другой стороны, в наблюдениях за большими когортами (несколько тысяч особей) мух (*Drosophila melanogaster*, *Ceratitis capitata*) и нематод (*Caenorabditis elegans*) обнаружено, что экспоненциальный рост прекращается в поздние периоды жизни объектов [6–8, 16]. Сделан вывод о существовании кратковременного финального периода снижения возрастной гибели биологических объектов.

Нами в четырех повторных наблюдениях за дрозофилами, проведенных на когортах численностью от 800 до 1200 особей, показано, что дискретность кривых дожития этих объектов значительно выше, чем это принято считать. Указанная ситуация изменяет существующие представления о закономерностях старения дрозофилы. Рассмотрим эти материалы.

### Материалы и методы

Объектом служила линия дикого типа *Canton-S Drosophila melanogaster*. Мух культивировали на стандартной среде, содержащей сахар, дрожжи, манную крупу и изюм. Собирали мух, вылупившихся из куколок в течение суток, затем их помещали в новые пробирки, где содержали самок и самцов отдельно 2 сут. От этих родителей получали суточные кладки яиц. Вылетевших в течение суток мух рассаживали в пробирки диаметром 1 см с питательной средой, содержащей агар-агар и сахар, смазанной свежеприготовленным раствором дрожжей в дистиллированной воде. В каждую пробирку помещали 10 самцов. Питательную среду

\* Работа поддержана грантом Президента РФ по поддержке ведущих научных школ НШ-5115.2014-4. Статья печатается в порядке дискуссии.

заменяли один раз в неделю. Смертность дрозофил учитывали 3 раза в неделю, начиная с однодневного возраста.

Мух содержали при температуре 25 °С и 12-часовом режиме освещенности. В указанных условиях на протяжении двух лет было проведено четыре последовательных эксперимента, в которых использовали когорты численностью 800, 800, 1200 и 800 особей, соответственно. После гибели последней особи в когорте, строили кривые дожития и гомпертцовские графики в полулогарифмических координатах. Проводили регрессионный анализ. На первом этапе выбирали регрессионную модель с наивысшим коэффициентом детерминации. Затем проверяли выбранную модель на «ложные предсказания». Например, модель исключали из рассмотрения, если она предсказывала отрица-

тельную численность когорты в момент времени, когда реальная численность была положительной. Период времени, в который данная модель адекватна, устанавливали, отсекая последовательно по одной временной точке с правой части кривой выживания до тех пор, пока отклонения от модели становились незначимы ( $p > 0,01$ ). Проверку проводили с помощью Run test. При необходимости выбора одной модели из двух применяли информационный критерий AIC [12].

## Результаты и обсуждение

Анализ кривых дожития дрозофил показал, что во всех проведенных опытах обнаруживается принципиальное сходство их формы — многофазность (рис. 1, 2). Из данных рис. 1 видно, что в каждом

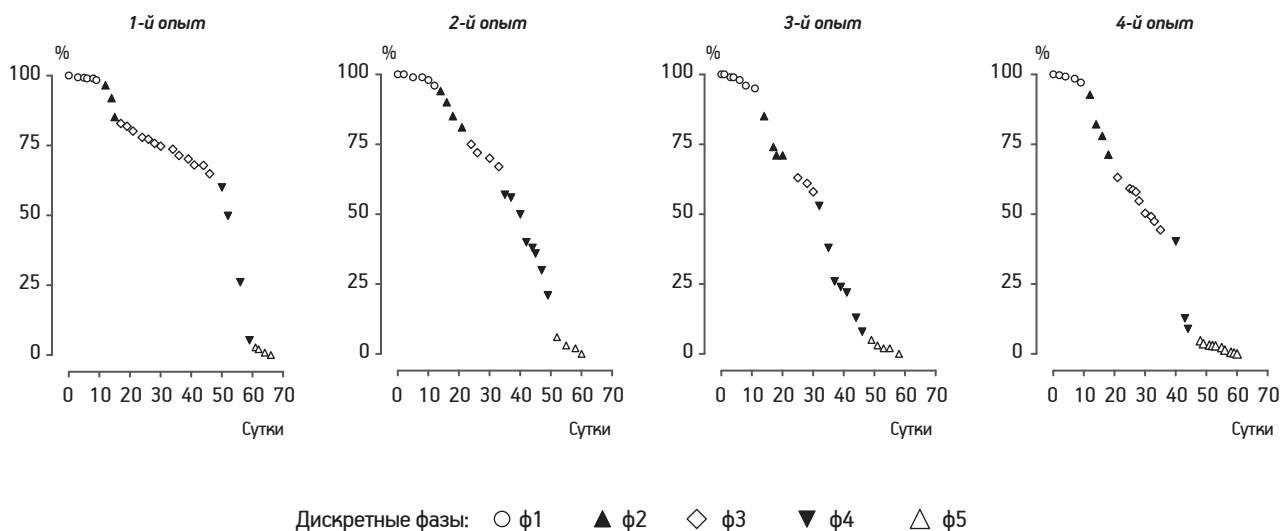


Рис. 1. Кривые дожития имаго *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* в четырех последовательных опытах

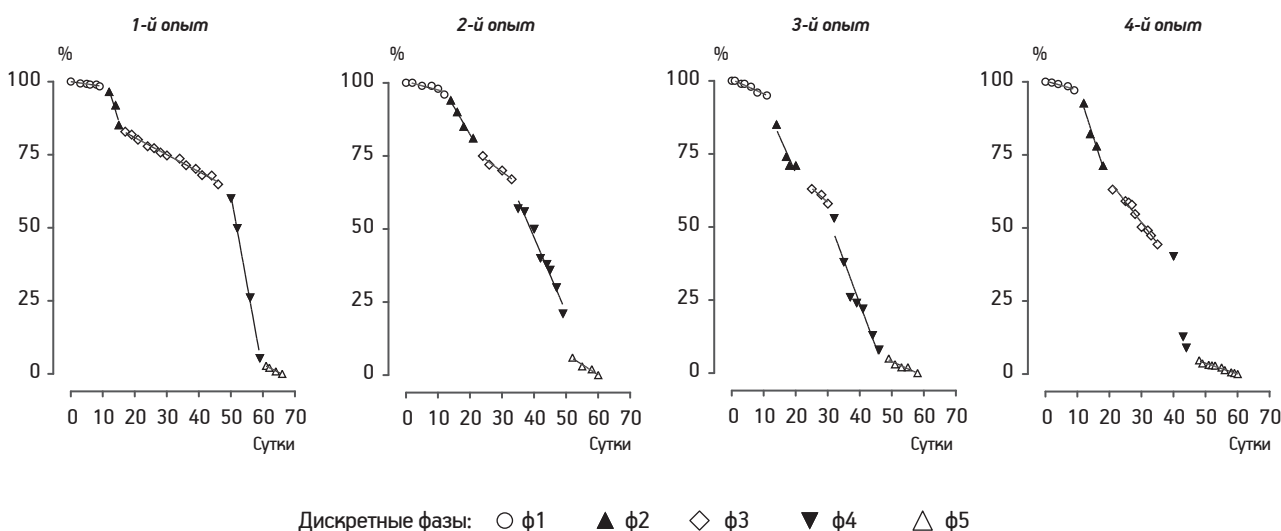


Рис. 2. Линейная аппроксимация пятифазной структуры кривых дожития имаго *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* в четырех последовательных опытах

из наблюдений можно выделить пять отдельных участков (фаз), разделенных резкими перегибами кривой. При этом каждый последующий участок отличается от предыдущего по наклону кривой дожития. Указанные фазы обозначены на рисунке различными символами.

Рассмотрим результаты линейной аппроксимации выделенных нами участков кривых (см. рис. 2). Линейная аппроксимация, как видно на рисунке, подчеркивает сходную для всех опытов высокую дискретность кривых дожития исследованных объектов. Отчетливо выявляется пять дискретных фаз, которые отделены друг от друга выраженными перегибами кривых и чередованием крутизны их наклона.

Мы нашли возможным дать обнаруженным фазам следующие характеристики:

- ф1 — стартовая фаза очень медленного нарастания смертности;
- ф2 — кратковременная переходная фаза интенсивной гибели когорт;
- ф3 — фаза относительного снижения интенсивности возрастной гибели;
- ф4 — период резкого увеличения скорости гибели когорты;
- ф5 — кратковременный финальный период снижения смертности.

Рассмотрим табл. 1, в которой представлены результаты дисперсионного анализа, позволяющего судить о допустимости проведенной нами аппроксимации.

Как видно из данных таблицы, линейная аппроксимация выделенных фаз удовлетворительна, поскольку только в двух случаях из 20 коэффициент детерминации линейной модели меньше 90 %.

Этот же вывод следует из результатов Run test, поскольку  $p$ -значение в 95 % случаев превышает 0,2.

Далее были количественно проанализированы наклоны кривых дожития в каждой из пяти обнаруженных нами фаз. В табл. 2 даны значения угловых коэффициентов наклонов. Поскольку свободный член уравнения регрессии в данном случае интереса не представляет, приведены только абсолютные значения угловых коэффициентов (наклон).

Из данных табл. 2 следует, что во всех опытах крутизна наклонов резко изменяется от фазы к фазе, что подтверждает пятифазность рассматриваемых кривых.

Итак, дискретность кривых дожития дрозофил *Canton-S* оказалась более высокой, чем это предполагается для объектов самой разной организации.

Представленные данные о пятифазном характере кривых дожития мух, линейности описанных фаз, резких межфазных перегибах и последовательном, ярко выраженном фазовом чередовании угловых коэффициентов не укладываются в принятые представления о том, что закон Гомпертца выполняется на протяжении основной части жизни биологических объектов (см. выше).

Рассмотрим гомпертцовские графики в полупологарифмических координатах, построенные для полученных данных (рис. 3). При условии экспоненциального роста смертности такие графики должны выглядеть как прямые линии.

В табл. 3 представлены результаты проверки с помощью Run test правомочности линейной аппроксимации для каждого из повторных опытов.

Таблица 1

**Результаты дисперсионного анализа линейной аппроксимации пятифазной структуры кривой выживания в четырех повторностях**

№ опыта	Параметр	Участки кривой дожития (фазы)				
		1	2	3	4	5
1-й, $n=800$	$R^2$	0,91	0,91	0,99	0,99	0,99
	$p$	1,00	1,00	0,79	0,67	0,67
2-й, $n=800$	$R^2$	0,81	0,98	0,97	0,97	0,96
	$p$	0,90	1,00	1,00	0,71	1,00
3-й, $n=1200$	$R^2$	0,96	0,86	0,95	0,94	0,92
	$p$	0,20	0,67	1,00	0,20	0,90
4-й, $n=800$	$R^2$	0,92	0,98	0,98	0,98	0,97
	$p$	0,50	1,00	0,50	1,00	0,19

Примечание.  $n$  — численность когорты (здесь и в табл. 2);  $R^2$  — коэффициент детерминации линейной модели;  $p$  — результаты Run test

Результаты оценки угловых коэффициентов наклона кривых дожития

№ опыта (n)	Параметр	Участки кривой дожития (фазы)				
		1	2	3	4	5
1-й, n=800	Наклон 95 % ДИ	0,08 <sup>0,15</sup> <sub>0,22</sub>	-10,37 <sup>3,58</sup> <sub>17,53</sub>	0,54 <sup>0,58</sup> <sub>0,62</sub>	5,06 <sup>6,07</sup> <sub>7,07</sub>	0,41 <sup>0,56</sup> <sub>0,70</sub>
2-й, n=800		0,09 <sup>0,29</sup> <sub>0,48</sub>	1,13 <sup>1,89</sup> <sub>2,65</sub>	0,34 <sup>0,82</sup> <sub>1,29</sub>	2,09 <sup>2,57</sup> <sub>3,04</sub>	0,27 <sup>0,70</sup> <sub>1,12</sub>
3-й, n=1200		0,37 <sup>0,49</sup> <sub>0,61</sub>	0,56 <sup>2,47</sup> <sub>5,50</sub>	1,92 <sup>0,97</sup> <sub>3,87</sub>	2,07 <sup>2,97</sup> <sub>3,87</sub>	0,24 <sup>0,50</sup> <sub>0,76</sub>
4-й, n=800		0,15 <sup>0,31</sup> <sub>0,47</sub>	2,33 <sup>3,16</sup> <sub>3,99</sub>	1,32 <sup>1,56</sup> <sub>1,80</sub>	5,49 <sup>8,13</sup> <sub>21,76</sub>	0,32 <sup>0,37</sup> <sub>0,42</sub>

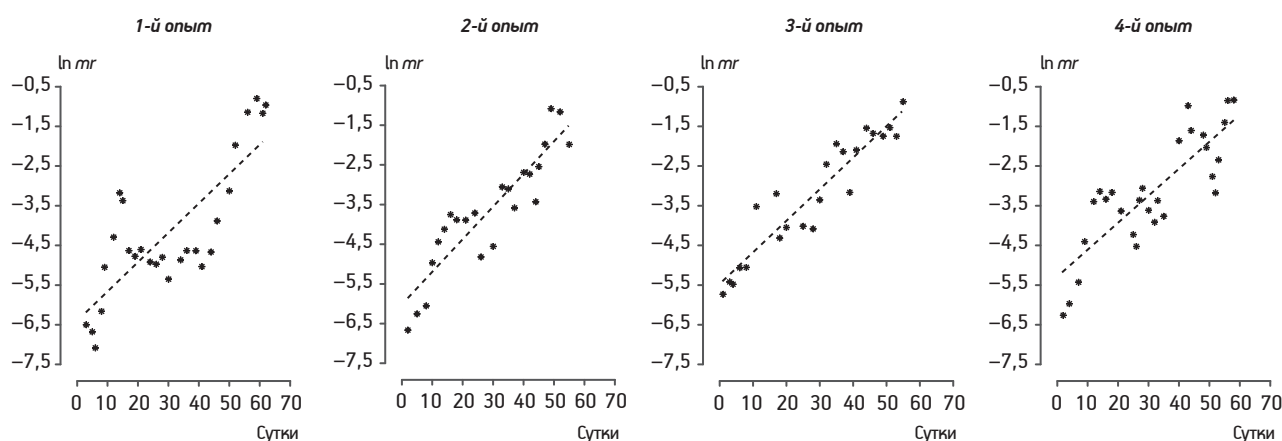


Рис. 3. Гомпертцовские графики; по оси Y — логарифм интенсивности смертности

Как видно из данных таблицы, линейная аппроксимация графика смертности, построенного в полулогарифмических координатах, неудовлетворительна, поскольку только в одном из опытов (3-м) коэффициент детерминации линейной модели близок к 90%. Этот же вывод следует из результатов Run test, поскольку в двух случаях из четырех отклонения от линейности высоко значимы ( $\rho < 0,001$ ).

В целом мы считаем возможным утверждать, что гомпертцовский анализ не пригоден для анализа динамики возрастной гибели у дрозофил линии *Canton-S*. Описанные нами закономерности могут быть выявлены с достаточной отчетливостью лишь при детальном исследовании кривых дожития — при достаточно большой численности когорт и при обязательной многократной повторности экспериментов (что обычно не практикуется). Нам представляется, что несоблюдение этих условий может быть одной из причин того, что пятифазный характер нарастания возрастной смертности у дрозофил до сих пор остается не описанным в литературе.

Таблица 3

Параметры линейной аппроксимации графиков смертности в полулогарифмических координатах

Параметр	№ опыта			
	1	2	3	4
Коэффициент детерминации ( $R^2$ )	0,6407	0,82	0,89	0,70
p-значение (Run test)	<0,0001	0,11	0,06	<0,0001

### Заключение

Итак, в наблюдениях за кривыми дожития дрозофил *Canton-S* обнаружены существенные отклонения от закона Гомпертца, а именно — пятифазный характер нарастания возрастной смертности, линейность каждой из фаз, резкие межфазовые перегибы, чередование «крутизны» наклонов кривых в разных фазах.

Важно подчеркнуть, что пятифазная форма кривых дожития со всеми указанными выше ее характеристиками обнаружена в четырех последовательных наблюдениях. В настоящее время мы располагаем дополнительными данными, полученными в еще одном (пятом по счету) опыте, в кото-

ром полностью подтвердилась реальность данной ситуации.

Чрезвычайно высокая вероятность воспроизведения столь сложной картины наводит на мысль о жесткой генетической детерминации обнаруженного нами явления.

Явление многофазности процесса старения у дрозофил *Canton-S* — имаго свидетельствует в пользу того, что на разных этапах жизни возрастная гибель объектов обусловлена разными биологическими механизмами. Вопрос об этих механизмах остается открытым. В то же время, проведенная работа намечает, как нам представляется, возможность направленного («пофазного») их исследования.

Обнаруженные закономерности требуют анализа на других линиях дрозофил. При этом особенно интересным, на наш взгляд, может быть исследование в таком отношении мутантов по генам старения [4].

### Литература

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.И. и др. Влияние пептида элифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 1. С. 125–136.
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
3. Михальский А.И., Wu D., Yashin A.I., Johnson T.E. Моделирование возрастной реакции на умеренные стрессовые воздействия // В сб.: Генетика продолжительности жизни и старения: Материалы докл. Междунар. конф. Сыктывкар, 2010. С. 61–67.
4. Москалёв А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.
5. Мыльников С.В., Смирнова А.Н. Оценка наследуемости основных параметров старения у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1997. Т. 33. № 5. С. 616–622.
6. Brooks A., Lithgow G.J., Johnson T.E. Mortality rates in a genetically heterogeneous population of *Caenorhabditis elegans* // Science. 1994. Vol. 263. P. 668–671.
7. Carey J.R., Liedo P., Orozco D. et al. Slowing of mortality rates at older ages in large medfly cohorts // Science. 1992. Vol. 258. P. 457–461.
8. Curtsinger J.W., Fukui H.H., Townsend D.R. et al. Demography of genotypes: failure of the limited life-span paradigm in *Drosophila melanogaster* // Science. 1992. Vol. 258. P. 461–463.
9. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new model of determining life contingencies // Philos. Trans. R. Soc. Lond. A. 1825. Vol. 115. P. 513–585.
10. He C., Tsuchiyama S.K., Nguyen Q.T. et al. Enhanced longevity by ibuprofen, conserved in multiple species, occurs in yeast through inhibition of tryptophan import // PLOS genet. 2014. Vol. 10. Is. 12 e1004860.
11. Makeham W.M. On the law of mortality and the construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. Vol. 8. P. 301–310.
12. Motulsky H., Christopoulos A. Fitting model to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. 2003, GraphPad Software Inc. San Diego Ca, URL: www.graphpad.com.
13. Sacher G.A. On the statistical nature of mortality with special reference to chronic radiation mortality // Radiology. 1956. Vol. 67 № 2. P. 250–258.
14. Sacher G.A. The Gompertz transformation in the study of the injury—mortality relationship: application to late radiation effects and ageing / Ed. P. J. Lindop and G.A. Sacher. Taylor and Francis, 1966. P. 411–441.
15. Shaposhnikov M., Plyusnina E., Shilova L. et al. The effects of pectins on life span and stress resistance in *Drosophila melanogaster* // Biogerontology. 2014. Т. 15. № 2. С. 113–127.
16. Vaupel J.W., Johnson T.E., Lithgow G.J. Rates of mortality in populations of *Caenorhabditis elegans* // Science. 1994. Vol. 263. № 52014147. P. 668–671.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 624–628

S. V. Mylnikov<sup>1</sup>, T. I. Oparina<sup>2</sup>, I. B. Bychkovskaia

#### DISCONTINUITY OF THE ANNUITY CURVES. I. DEPARTURES FROM GOMPERTZ LAW IN *DROSOPHILA MELANOGASTER CANTON-S* STRAIN

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; <sup>2</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; e-mail: i.b.bychkovskaya@gmail.com

Analysis of male imago mortality in *Drosophila melanogaster Canton-S* strain demonstrated deviation from Gompertz law. Annuity curves were composed of five phases divided by sharp bends. All the phases seemed to be linear. We discuss the hypotheses of strict genetic determination of the phenomenon.

**Key words:** *Drosophila*, annuity curves, Discontinuity, linear approximation, Gompertz law

*М. В. Беляков*

## ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ НА СРЕДНЮЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

e-mail: mihail-belyakov@yandex.ru

В данной статье обосновывается разработанная автором модель изменения длительности репродуктивного периода и продолжительности жизни под влиянием демографической тенденции к увеличению возраста первого рождения в современных развитых странах. Действуя как фактор искусственного отбора, увеличение возраста родителей может приводить к смещению верхней границы репродуктивного периода в последующих поколениях и, как следствие, продолжительности жизни. В статье рассматривается также влияние ряда социальных факторов на выявленную тенденцию.

**Ключевые слова:** продолжительность жизни, репродуктивное поведение, репродуктивный период, старение, демография

В настоящее время существует множество теорий, объясняющих причины и динамику процессов старения организмов. Все они могут быть разделены на две основные группы: теории, утверждающие, что деградация организма происходит из-за стохастических ошибок в процессах редупликации, транскрипции, трансляции и процессинга за счет повреждения биополимеров случайными факторами, и предполагающие наличие генетической программы старения. Согласно этим представлениям, продолжительность жизни определяется целым комплексом генов, изменение в любом из которых влияет на продолжительность жизни. Изучены процессы, влияющие на продолжительность жизни, такие как снижение общего уровня синтеза белков, прекращение клеточных делений после определенного числа удвоений (лимит Хейфлика), изменение гормонального статуса организма, ослабление репарационных механизмов и другие. Какова бы ни была истинная природа процессов старения, продолжительность жизни отдельно взятого организма определяется либо индивидуальной генетической программой, либо потенциальным запасом «устойчивости» организма и уровня случайных факторов, определяющегося условиями внешней среды. В то же время, известно, что видовая продолжительность жизни жестко контролируется

естественным отбором и не может отличаться от оптимальной величины, предопределяемой условиями среды. При изменении этих условий в ходе эволюции должна меняться и продолжительность жизни особей вида, иначе его гибель становится неизбежна [4].

Поскольку максимальная зафиксированная продолжительность жизни современных человекообразных приматов составляет около 50 лет, а максимальная зафиксированная продолжительность жизни человека — 120 лет [5], возникает вопрос, какой была максимальная продолжительность жизни нашего общего предка, поскольку есть основания полагать в таком случае, что в результате естественного отбора происходило увеличение продолжительности жизни человека до тех значений, которые имеют место в настоящее время.

Антропологические исследования показывают, что при сравнении доисторического человека и современного прослеживается тенденция увеличения продолжительности каждого из периодов онтогенеза, причем начало этого процесса можно связать с верхнепалеолитическим временем. При изучении биологического возраста современных людей и темпов созревания их костной ткани установлено, что существует несколько вариантов развития [3]: у аборигенов северных районов (лесные ненцы, саамы, чукчи и эскимосы) отмечается раннее созревание костной системы, и при высоком темпе возрастных изменений и малом половом диморфизме происходит раннее завершение этих изменений. Рано развившись, человек рано стареет. У населения с повышенным уровнем долголетия и в популяциях долгожителей фиксируется позднее созревание костной системы, и при низких темпах возрастных изменений и высоком половом диморфизме позднее завершение этих изменений.

Таким образом, каков бы ни был механизм старения, сама по себе видовая продолжительность жизни является признаком, изменяющимся в зависимости от условий среды обитания.

Продолжительность жизни человека растет, а онтогенез замедляется, что может быть объяснено возникновением искусственной, антропогенной среды обитания, поддержание которой требует более долгого периода обучения. В связи с этим возникает искусственный отбор: преимущество получают индивидуумы, позднее созревающие, и, следовательно, позднее дающие потомство, вследствие чего более длительный период «детства» может быть использован для усвоения большего объема информации и обучения навыкам, необходимым для поддержания уровня развития антропогенной среды обитания. Кроме того, у современного человека более продолжительный пострепродуктивный период, чем во времена, предшествующие верхнему палеолиту. В течение этого периода своей жизни человек остается полезен для общества, не составляя конкуренцию молодым, и даже наоборот, передавая имеющийся опыт. Таким образом, высокая продолжительность жизни становится дополнительным преимуществом в борьбе за выживание, вследствие чего наследственно закрепляется признак замедленного онтогенеза и большей продолжительности жизни.

Связь более длительного репродуктивного периода и большей продолжительности жизни, как двух ступеней процесса замедленного онтогенеза, наблюдается и в наше время не только по данным антропологии, но и согласно демографической статистике. Например, анализ данных о числе детей и возрасте их родителей в семьях британских аристократов выявил, что эти показатели коррелируют с продолжительностью жизни. Возраст первых родов был наименьшим у умерших рано и наибольшим у проживших более 80 лет. Шансы дожить до 100 лет имели больше те женщины, которые родили первенца после 40 лет [1]. Однако точного доказательства генетической связи этих признаков пока не представлено.

При дальнейшем развитии человеческого общества возрастает средний объем информации, требуемой каждому человеку, чтобы уровень развития цивилизации продолжал повышаться. Следовательно, возникает необходимость в большем времени для усвоения этой информации, что приводит к смещению возраста планируемого рождения детей в сторону увеличения. Множество демографических исследований последних десятилетий посвящены тому, что в наиболее развитых странах происходит увеличение возраста первого рождения и одновременно снижение показателей рождаемости. Поскольку скорость онтогенеза, а следовательно, и старения определяется генетически, как и возраст начала репродуктивного пе-

риода и его продолжительности, то сознательный выбор начала рождения в более позднем возрасте становится фактором искусственного отбора, происходящего в современном обществе.

На основе приведенных рассуждений строилась модель изменения репродуктивного возраста и продолжительности жизни в зависимости от изменения возраста принятия решения (как мужчинами, так и женщинами) о начале рождения.

Если отвлечься от множества факторов, влияющих на репродуктивный период, кроме наследственности, то можно построить следующую упрощенную модель, рассматривая женщин и мужчин репродуктивного возраста, еще не имеющих детей.

Примем за  $N$  средний возраст матерей, рожавших первого ребенка; пусть  $x$  — доля женщин, способных зачать, выносить и родить после возраста  $N$  живого ребенка;  $1-x$  — доля женщин, неспособных родить после возраста  $N$ ; примем за  $y$  долю женщин, принявших решение рожать после возраста  $N$ ;  $1-y$  — доля женщин, принявших решение рожать до возраста  $N$ .

Введем те же обозначения для мужчин:  $N'$  — средний возраст первого отцовства; пусть  $x'$  — доля мужчин способных зачать после возраста  $N'$  ребенка;  $1-x'$  — доля мужчин, неспособных зачать после возраста  $N'$ ; примем за  $y'$  долю мужчин, принявших решение стать отцом после возраста  $N'$ ;  $1-y'$  — доля мужчин, принявших решение стать отцом до возраста  $N'$ .

Примем для простоты, что мужчин и женщин в обществе одинаковое количество.

Общее число женщин, принимающих решение о рождении первого ребенка, будет складываться из доли «способных и желающих» родить первого ребенка после возраста  $N$ , «желающих, но не способных», «способных, но желающих рожать раньше» и «неспособных и желающих рожать раньше», соответственно:  $xy + (1-x)y + x(1-y) + (1-x) \times (1-y) = 1$ .

Для мужчин то же равенство будет выглядеть следующим образом:  $x'y' + (1-x')y' + x'(1-y') + (1-x')(1-y') = 1$ .

Пусть в нашей модели от каждой пары родителей появляется только один ребенок. Представители каждой категории мужчин и женщин равновероятно могут образовывать пары с представителями другой категории, поэтому общая вероятность образования пар (и, соответственно, рождения ребенка с определенными генами) будет равна  $(xy + (1-x)y + x(1-y) + (1-x)(1-y)) \cdot (x'y' + (1-x')y' + x'(1-y') + (1-x')(1-y')) = 1$ .

Следует отметить, что женщины, «неспособные, но желающие» иметь детей после возраст-

та  $N$ , не дадут потомства так же, как и соответствующая категория мужчин. Если исключить их из рассмотрения, то гены родителей в следующем поколении распределятся следующим образом:  $(xy + x(1-y) + (1-x)(1-y)) \cdot (x'y' + x'(1-y') + (1-x')(1-y')) = (x + (1-x)(1-y)) \cdot (x' + (1-x') \times (1-y')) = xx' + x(1-x')(1-y') + x'(1-x) \times (1-y) + (1-x')(1-y')(1-x)(1-y)$ .

Рассмотрим случай, когда генетически определяемая способность к рождению детей родителями старше порогового возраста является рецессивным признаком и проявляется только если оба родителя обладали такой способностью. Тогда доля «способных» без учета пола в следующем поколении составит:  $xx' / (1 - (1-x)y - (1-x')y' + (1-x) \times y(1-x')y')$ , тогда как в начальном поколении доля «способных» была  $(x+x')/2$ .

При увеличении доли родителей, выбирающих рождение детей в более позднем возрасте, значения  $y$  и  $y'$  растут, и выше определенного значения доля людей одного поколения с расширенным репродуктивным периодом возрастает. В настоящее время, когда современные люди все чаще откладывают рождение детей на более поздний возраст, естественным результатом может стать увеличение средней продолжительности репродуктивного периода в последующих поколениях, сопровождающееся временным падением рождаемости, тем большим, чем больше значения  $y, y', N, N'$ .

Если же генетически определяемая способность к рождению детей родителями старше порогового возраста  $N$  ( $N'$ ) является доминантным признаком и проявляется даже в том случае, когда им обладал только один из родителей, то доля «способных» в следующем поколении окажется еще выше:  $(xx' + x(1-x')(1-y') + x'(1-x)(1-y)) / (1 - (1-x) \times y - (1-x')y' + (1-x)y(1-x')y')$ . (Здесь не рассматривается влияние пола родителей-носителей генов и проявление признака у детей противоположного пола, поскольку установить подобную связь проще всего экспериментально.)

Поскольку на рождаемость влияет много факторов одновременно, полезно будет рассмотреть влияние некоторых из них на выявленную тенденцию, проявляющуюся при изменении репродуктивного поведения и росте среднего возраста родителей при рождении первого ребенка.

1. *Несчастливые случаи, травматизм, ведущий к бесплодию* (в том числе, вследствие военных конфликтов, стихийных бедствий и т. д.). Если не рассматривать связь травматизма с социальной составляющей и другими факторами, которая, безусловно, есть (например, травматизм среди алкоголезависимых и т. д.), то несчастные случаи

можно рассматривать как случайный процесс, равновероятно затрагивающий каждого, независимо от наследственности. Соотношение субъектов, способных родить первого ребенка после возраста  $N$ , и неспособных не изменится. Следовательно, тенденция к расширению среднего репродуктивного периода через несколько поколений не меняется.

2. *Негативные факторы, имеющие аддитивный характер* (алкоголизм, курение, экологически неблагоприятная среда, стресс). Постепенно возрастающее отрицательное воздействие на организм имеет следующие последствия для обозначившейся тенденции: вне зависимости от того, линейный, экспоненциальный или иной вид имеет зависимость репродуктивной функции от возраста, очевидно, что вероятность благоприятного зачатия и рождения, как для мужчин, так и для женщин, с возрастом снижается, и продолжительность репродуктивного периода зависит от заложенного изначально, при рождении, репродуктивного потенциала [2]. Таким образом, одинаковое вредное влияние какого-либо фактора сокращает репродуктивный период, однако его верхний предел будет зависеть от начального репродуктивного потенциала индивида. Поясним сказанное на примере следующей модели.

Рассмотрим две категории населения — «способных» и «неспособных» завести детей после возраста  $N$ . Средний возраст принятия решения о первом ребенке для двух категорий будет, соответственно,  $N_2$  и  $N_1$ , где  $N_2 > N > N_1$ . Возраст начала репродуктивного поведения для обеих групп одинаковый  $N_s$ . Возраст, с которого началось влияние негативного фактора, обозначим  $N_0$ . Средний возраст конца репродуктивного периода  $R_2$  и  $R_1$  (при условии отсутствия негативных факторов). Пусть  $d$  — относительный годовой негативный эффект, отражающийся на репродуктивном поведении. Тогда продолжительность репродуктивного периода снижается, и к моменту принятия решения завести ребенка уже невозможно, если:  $R_2 - N_s - (N_2 - N_0)d < N_2 - N_s$  для одной категории населения и  $R_1 - N_s - (N_1 - N_0)d < N_1 - N_s$  для другой, или  $R_2 - N_2 < (N_2 - N_0)d$ ;  $R_1 - N_1 < (N_1 - N_0)d$ .

Следовательно, чем выше уровень негативного фактора и чем дольше его продолжительность, тем выше вероятность снижения репродуктивных возможностей. Однако если окажется, что  $R_2 - N_2 > (N_2 - N_0)d$ ;  $R_1 - N_1 < (N_1 - N_0)d$ , то репродуктивные возможности одной из групп оказываются не ограниченными негативными факторами.

Таким образом, если годовой негативный фактор  $d$  превышает отношение  $(R_2 - N_2)/(N_2 - N_0)$  и  $(R_1 - N_1)/(N_1 - N_0)$ , то в данных условиях рождаемость снижается для выбранных параметров в обеих группах; если  $d$  меньше этих соотношений, то данный фактор не ставит значимого ограничения для обеих групп, при этом если  $(R_2 - N_2)/(N_2 - N_0) > (R_1 - N_1)/(N_1 - N_0)$ , то снижение репродуктивных возможностей группы населения с длинным репродуктивным периодом идет медленнее.

Если  $d$  принимает промежуточное значение:  $(R_2 - N_2)/(N_2 - N_0) > d > (R_1 - N_1)/(N_1 - N_0)$ , то происходит ограничение рождаемости только в первой группе, и процесс перехода к более продолжительному репродуктивному периоду ускоряется.

Военные конфликты, ухудшение общего экономического положения часто влекут за собой массовое явление «отложенных рождений», когда рождение детей сознательно откладывается на более поздние сроки. Хотя действие подобных факторов относительно краткосрочно, но в пределах одного поколения оно может повлиять на средний возраст матерей при рождении первого ребенка, то есть на репродуктивное поведение, следовательно, значение  $y$  возрастает, что дополнительно ускоряет процесс перехода общества к расширенному репродуктивному периоду.

3. *Социальный, региональный факторы, расслоение общества.* Влияние этих факторов неоднозначно. С одной стороны, в провинциальных районах крепки традиции репродуктивного поведения, при которых возраст рождения первого ребенка низок, а число детей в семье велико. С другой стороны, низкий уровень жизни, влекущий принятие решения отложить рождение детей, алкоголизм и другие вредные факторы действуют там значительно сильнее, чем в развитом центре. Для каждого конкретного случая необходимо внимательное рассмотрение суммарного влияния всех действующих факторов. Однако не вызывает сомнения, что для каждого конкретно взятого региона или слоя общества при изменении репродуктивного поведения выведенная тенденция будет происходить медленнее или быстрее.

4. *Миграция.* Рассмотрим случай, когда в страну с изменяющимся репродуктивным поведением происходит миграция из стран, где преобладает традиционное репродуктивное поведение. Мигранты, придерживаясь своих представлений о семье, скорее всего, увеличат долю тех, кто решает в нашей модели завести детей до возраста  $N$  ( $N'$ ), при этом значения  $y$  и  $y'$  уменьшатся. В данной модели без доказательства принимаем, что доля  $x$  и  $x'$

в населении обеих стран одна и та же, то есть соотношение генов в популяциях разных стран одинаково. В таком случае результат зависит от численности мигрантов. Если до миграции происходило увеличение средней продолжительности репродуктивного периода, то при превышении определенного значения доли мигрантов, репродуктивное поведение мигрантов «захлестнет» эффект изменения репродуктивного поведения коренного населения, и средняя продолжительность репродуктивного периода снова начнет уменьшаться. Если же миграционная политика такова, что численность мигрантов будет поддерживаться на уровне, когда значения  $y$  и  $y'$  не становятся ниже предельного значения, то тенденция к увеличению продолжительности репродуктивного периода хоть и замедлится, но сохранится.

5. *Улучшение медицинского обслуживания и профилактики репродуктивного здоровья* позволяет части населения, принявшей решение заводить детей после возраста  $N$ , сделать это, даже если при исходном уровне медицины они были на это неспособны. Этот фактор влияет больше на значение  $x$ , чем на значение  $y$  (при этом, если влияние на решение рожать позже и имеет место, то, скорее, положительное). Прогресс в медицине сам по себе расширяет границы репродуктивного периода.

При рассмотрении влияния генетических факторов важно знать, являются ли генетически закрепляемые признаки способности к рождению в более позднем возрасте доминантными или рецессивными признаками. Допустим, что способность продолжить род после возраста  $N$  — доминантный признак  $A$ , а неспособность — рецессивный признак  $a$ . Тогда каждый из двух родителей может содержать набор генов:  $AA$  — родитель передает ребенку только доминантный ген, и у ребенка также проявляется расширенный репродуктивный период;  $Aa$  — родитель с 50 % вероятностью передает ребенку доминантный либо рецессивный ген;  $aa$  — родитель передает ребенку рецессивный ген.

Тогда возможны следующие варианты:

- 1)  $AA + AA = AA$  (100 %);
- 2)  $AA + aa = Aa$  (100 %);
- 3)  $AA + Aa = AA$  (50 %) +  $Aa$  (50 %);
- 4)  $Aa + aa = Aa$  (50 %) +  $aa$  (50 %);
- 5)  $Aa + Aa = AA$  (25 %) +  $Aa$  (50 %) +  $aa$  (25 %);
- 6)  $aa + aa = aa$  (100 %).

В первых трех случаях однозначно у всего потомства проявляется доминантный признак, то есть широкий репродуктивный период. В следующих трех с разной долей вероятности может проявлять-

ся как доминантный, так и рецессивный признак. Однако в рассматриваемой ситуации, то есть при выборе родителей заводить детей после выбранного возраста  $N$ , рождение становится невозможным в случае 2, 4 и 6. Таким образом, в случае, когда оба родителя способны завести детей после возраста  $N$ , не все их потомство также способно к этому. Если предположить, что носителей генов  $AA$  и  $Aa$  в процентном соотношении одинаково, а вероятности событий 1, 3 и 5 будут, соответственно, 25; 50 и 25 %, в последнем случае  $1/4$  рожденных не имеют доминантного признака родителей, то есть в 6,25 % случаев. Тогда в выведенное уравнение для доли «способных» в новом поколении следует вводить поправочный коэффициент 0,9375.

Если репродуктивные способности в возрасте старше  $N$  являются рецессивным признаком  $a$ , а короткий репродуктивный период — доминантным признаком  $A$ , то при выборе родителями рождения детей после возраста  $N$  это становится возможным только в случае 6, когда оба родителя обладают рецессивным признаком, и их дети в 100 % случаев обладают той же способностью; дополнительных коэффициентов вводить не требуется.

Более сложная ситуация возникнет, если длительный репродуктивный период является доминантным признаком, но доминирование нестрогое, тогда носители генов, отвечающих за этот признак, имеющие различный максимальный, пороговый репродуктивный возраст, будут давать потомство с различными промежуточными значениями максимального репродуктивного возраста; в этом случае поправочные коэффициенты определить сложно.

Расширение репродуктивного периода влечет за собой увеличение общей продолжительности жизни, причем описанные внешние факторы должны будут действовать на длительность жизни точно так же, как на длительность репродуктивного периода человека.

Данная модель построена на основе начального предположения, что продолжительность репро-

дуктивного периода и продолжительность жизни определяется одним геном, что, разумеется, является упрощением. Однако то, что в реальности за каждый из названных признаков отвечает совокупность генов, не влияет кардинально на выявленную тенденцию (за исключением, возможно, численных значений поправочных коэффициентов, выведенных в данной работе исходя из ряда предположений).

Таким образом, демографическая проблема, связанная со старением населения развитых стран, может иметь путь к разрешению, заключающийся в том, что способность к рождению детей в позднем возрасте будет все более распространенной при существующей тенденции решения создавать семью и заводить детей в более позднем возрасте, но, одновременно с тем, побочным эффектом станет своеобразная «воронка отбора», проявляющаяся во временном снижении общей рождаемости, ростом бездетности и сильным «старением» и уменьшением численности населения развитых стран. Когда, спустя ряд поколений, число отсеивающихся бездетных пар станет меньше, чем число возникающих в новом поколении людей, имеющих долгий репродуктивный период (и, как следствие, более высокую продолжительность жизни), то произойдет стабилизация и рост рождаемости как минимум до уровня воспроизводства населения.

## Литература

1. Анисимов В.Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 9–27.
2. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Павловский О.М. Биологический возраст человека. М.: МГУ, 1987.
4. Трубицын А.Г. Объединенная теория старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 563–581.
5. Bogin B. Evolutionary perspective on human growth // Ann. Rev. Anthropol. 1999. Vol. 28. P. 109–153.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 629–633

*M. V. Belyakov*

### INFLUENCE OF CHANGES IN THE REPRODUCTIVE BEHAVIOR ON THE AVERAGE DURATION OF THE REPRODUCTIVE PERIOD AND LIFE SPAN

e-mail: mihail-belyakov@yandex.ru

This article explains the model of changing the duration of the reproductive period and life span under the influence of the demographic trend towards an increase in age at first birth in modern developed countries. Acting as a factor of artificial selection, increase parental age may lead to a shift of the upper boundary of the reproductive period in the new generations, and life expectancy. The article discusses the role of a number of social factors to identify trends.

**Key words:** life expectancy, reproductive behavior, reproductive period, aging, demography

*Е. Ю. Голубева*

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПОЛИТИКИ АКТИВНОГО И ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17;  
e-mail: e.golubeva@narfu.ru

Обсуждена современная терминология по активному и здоровому долголетию, применяемая в научно-проектной деятельности. На основе концепции ВОЗ проанализирована политика активного долголетия, которая не имеет точного универсально согласованного определения, ее основные детерминанты. Представлены направления научной экспертизы в крупных европейских проектах INNOVAGE по оценке потенциально рентабельных социальных инноваций, относящиеся к улучшению благосостояния и качества жизни и здоровью в старости; МОРАСТ — по изучению взаимовлияния демографического развития и основных измерений экономического и социального вклада лиц пожилого возраста. Подчеркнут подход в реализации политики активного и здорового долголетия как ценного актива современного общества.

**Ключевые слова:** лица пожилого возраста, концепция политики активного долголетия ВОЗ, здоровое долголетие, международные европейские проекты по исследованию старения

Вызовы, которые включает процесс старения населения, проявляются на глобальном, национальном и локальном уровне: увеличение числа заболеваний; увеличение риска инвалидизации; обеспечение уходом стареющего населения; феминизация старения; экономика стареющего населения [8]. Вопрос о необходимости разработки стратегии (концепции) геронтологической политики на национальном уровне неоднократно поднимался в научном экспертном сообществе на различных конференциях, в том числе на Национальных конференциях по старению (Москва — октябрь 2013 г., октябрь 2014 г.) [3]. Накопленный отечественный и зарубежный научный опыт должен являться базой для проекта национальной Стратегии совместных действий в интересах граждан пожилого возраста, основой для разработки и реализации федеральных и региональных целевых программ и мероприятий в областях, где затрагиваются интересы пожилых людей, что предусматривает координацию действий органов власти на федеральном, региональном и муниципальном уровнях [5].

В России встречаются единичные работы по исследованию и стратегиям политики активного и здорового старения согласно основным международным документам: Мадридскому международному плану действий по проблемам старения (МПД), Active Aging: Policy Framework (WHO, 2002), Европейскому инновационному партнерству по активному и здоровому старению с учетом местным условий [1, 2, 6, 9, 20].

Основанные на исследованиях стратегии здорового и активного долголетия, которые разработаны в крупных научных проектах Евросоюза и внедрены в практику ухода, практически не находят своего широкого применения в России. Недостаточное количество научных региональных исследований по прогнозам возрастной структуры старения населения, по состоянию здоровья и потребностей лиц пожилого и старческого возраста и, как следствие, необходимость изменения деятельности медико-социальных служб для лиц пожилого и старческого возраста показывают актуальность изучения зарубежного научно-практического опыта в области разработок активного и здорового старения населения стран Европы.

Целью данной работы является обзор европейских исследований и современных проектных разработок в области активного и здорового долголетия для формирования национальной (региональных) Стратегии в интересах совместных действий в отношении лиц пожилого возраста.

В исследовательских приоритетах МПД (2002) [13] особое внимание уделено темам, связанным с жизненным благополучием и системой социальной и медицинской поддержки пожилых граждан, а также как возможными средствами сделать престарелых способными правильно понимать свои собственные возможности и свой вклад в жизнь общества; необходимо выявить способы оценки здорового старения. Прежде всего, подход ВОЗ к этой проблеме состоит в том, чтобы рассматривать старение как возможный, неболезнен-

ный процесс в жизни человека. Этот подход определяется как «здоровое, или успешное, старение» [7]. Поддержание независимости и автономии в конкретной социальной микросреде становится ключевой задачей для геронтологической политики в целом. Термин «активное старение» был принят ВОЗ в конце 1990-х гг., она определяет его как «процесс оптимизации возможностей в плане здоровья, участия и безопасности в целях повышения качества жизни по мере старения людей». Активное старение — это не просто физическая активность и медицинская помощь, но и продолжающееся участие в общественных, экономических, культурных и гражданских делах [8]. Научный подход к рассмотрению активного старения основывается на признании прав людей старшего поколения и Принципах ООН: независимость, участие, достоинство, уход и самореализация [4]. Происходит смещение стратегического планирования от подхода, основанного на потребностях (который предполагает, что пожилые люди являются пассивными участниками), к подходу, основанному на правах (который признает права людей на равенство возможностей и получение терапии во всех аспектах жизни). Сложность понимания термина «активное старение» состоит еще в том, что он несет негативный оттенок во многих (славянских) языках стран СНГ. На индивидуальном уровне активное старение подразумевает «ускоренное» старение, тот, кто стареет слишком быстро из-за тяжелых условий труда и проживания. На уровне общества, ускоренное старение подразумевает быстрое увеличение числа пожилых людей. С точки зрения семантики, более приемлемым является термин «активное долголетие» [19].

Активное долголетие является «широким и внутренне сложным понятием, которое играет ключевую роль в глобальной стратегии для управления старением населения» [21]. Фактически, это видение политики и ее инструментов, при котором быстрорастущее население пожилого и старческого возраста может оставаться здоровым, что позволит снизить нагрузку на системы здравоохранения, социального обеспечения и занятости населения, в то же время в полной мере осуществит активное участие в жизни общества [22]. Концепция активного и здорового долголетия, которая не имеет точного универсально согласованного определения, является относительно новой в Европе, продвигаясь в последние 10 лет, в основном, благодаря усилиям ВОЗ и требует дальнейшего уточнения.

Различные толкования понятия и концепции активного долголетия были подчеркнуты в исследовании

А. Bowling (2008), которая выявила, что активное долголетие чаще всего ассоциируется у пожилых респондентов с физическим здоровьем и функционированием (43 % респондентов), и только 15 % связывают его с социальными отношениями и контактами [11]. Одно из самых последних определений активного долголетия было предложено в 2012 г. — в год «Активного долголетия и солидарности между поколениями», что означает «стареть в добром здравии и в качестве полноправного члена общества, чувствуя себя более независимым в повседневной жизни и более активным гражданином общества» [23].

R. Ranzijn [17] упоминает, что на сегодня концепция активного старения уже вошла в повсеместное использование, до сих пор не было принято общего соглашения по поводу точного значения этого термина. K. Boudiny и D. Mortelmans отмечают, что опасна пропаганда видов деятельности, которые требуют усилий (спорт, уход за кем-либо, оплачиваемая работа, волонтерство и активный отдых вне дома), как единственного способа стареть активно. Такая пропаганда подвергает политику активного долголетия риску пренебрежения потенциалом данного понятия в отношении людей очень преклонного возраста, которые могут даже испытать чувство «неудачи» и, как результат этого, снижение самооценки [10].

Так, исследование P. C. Carstairs и J. Keon (2007) указывает на положительные эффекты таких видов деятельности, как, например, спорт и участие в социокультурных мероприятиях для поддержания психического и физического здоровья и качества жизни. Такой профилактический потенциал можно использовать в двух направлениях. Во-первых, с детского возраста следует пропагандировать здоровый образ жизни. Вопреки популярному представлению, понятие активного долголетия распространяется не только на людей преклонного возраста, но и на все остальные возрастные группы. Это означает осознание жизненной перспективы, учитывающей важное влияние опыта, накопленного на ранних этапах жизни, на характер старения человека [12]. Во-вторых, следует расширить интерпретацию традиционных видов деятельности. Например, вместо введения возрастных ограничений для волонтерства следует адаптировать волонтерскую работу таким образом, чтобы ее могли выполнять люди преклонного возраста.

Основы политики ВОЗ в концепции активного долголетия предполагают действия в трех областях — здравоохранение, участие и безопасность

[16]. Предложенная модель ВОЗ состоит из шести групп детерминант, каждая из которых включает несколько аспектов (рисунк).

Научное обоснование геронтологической политики в контексте концепции активного долголетия и разработка программ по реализации стратегий может разрешить многие проблемы, обусловленные процессом старения, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, что прогнозируемо будет способствовать:

- уменьшению числа преждевременных смертей во время продуктивного этапа жизни;
- снижению уровня инвалидности, который связан с хроническими заболеваниями в преклонном возрасте;
- увеличению численности людей с положительным качеством жизни во время периода старости;
- увеличению числа пожилых людей, которые активно участвуют в социальной, культурной, экономической и политической сферах жизни общества, в оплачиваемой и неоплачиваемой занятости в домашней, семейной и общественной жизни;
- снижению затрат, связанных с лечением и уходом в системе здравоохранения.

В крупных европейских научных проектах «Социальные инновации, обеспечивающие активное и здоровое долголетие» INNOVAGE (2012–2015) и «Мобилизация потенциала активного долголетия в Европе» MORAСТ (2013–2017) под руководством известного геронтолога

проф. А. Walker [15, 24] мультидисциплинарная команда экспертов разрабатывает перспективные направления и стратегии реализации политики активного и здорового долголетия в Европе. Ранее, в проекте FUTURAGE была создана дорожная карта по европейским проблемам исследований старения, согласно которой определены фокусы исследований [18].

Проект INNOVAGE направлен на качественную научную экспертизу вместе с заинтересованными сторонами из всех областей (политика, практика, бизнес) и активным участием пожилого населения на развитие основных инновационных подходов к повышению качества жизни и благополучия при старении. В проекте разрабатываются, пилотно внедряются и приводятся оценки потенциально рентабельных социальных инноваций, относящихся к улучшению благосостояния, качества жизни и здоровью в старости (таблица) [14].

В качестве социальных инноваций в проекте рассматриваются идеи, продукты, услуги или модели, которые являются новыми или могут применяться в новых контекстах, предназначенных для улучшения качества жизни людей по мере того, как они стареют. «Социальные инновации» — не новая концепция, но в широком смысле означает новые идеи для удовлетворения социальных нужд, привязанных к целевым группам населения, создание новых отношений как средства для улучшения, расширения и диверсификации на благо общества.



Детерминанты в концепции политики активного старения ВОЗ [7]: 1) медицинские и социальные услуги (содействие сохранению здоровья и профилактике заболеваний; медицинское обслуживание; долговременный уход; психиатрическая помощь); 2) поведенческие (курение, физическая деятельность, прием пищи, гигиена полости рта, алкоголь, лекарства); 3) личные (биология, генетика и психологические факторы); 4) физическая среда (дружественная среда, безопасный дом, падения, отсутствие загрязнения); 5) социальные (социальная поддержка, отсутствие насилия и жестокого обращения, образование); 6) экономические (заработная плата, социальная безопасность, занятость). Все обозначенные детерминанты встроены в культурный и гендерный контексты

## Направления внедрения социальных инноваций в политике активного и здорового долголетия

Улучшение здоровья	Улучшение качества жизни	Увеличение участия/ социальная сплоченность
Уменьшение влияния вредных факторов (курение, алкоголь, ожирение)	Увеличение автономии и уменьшение стрессов	Увеличение социальных связей и компетенций
Увеличение мобильности, самопомощи, компенсация физических и когнитивных потерь	Увеличение возможности выбора: надомная помощь так долго, насколько это возможно	Признание ценности вклада пожилых людей в жизнь общества
Улучшение обслуживания в сельских территориях, персонализация и интеграция обслуживания	Поддержка неформальных помощников и семей	Обеспечение защитой тех, кто нуждается
Увеличение профессиональных умений персонала	Помощь в поддержании достоинства	Поддержка в саморазвитии

Например, есть большой потенциал для использования информационно-коммуникационных технологий во вспомогательных услугах по уходу на дому, технологии «умный дом», использования мобильных телефонов для профилактического здравоохранения и лечения хронических заболеваний, но не реализованный в широких масштабах.

В качестве научно-практического продукта проекта рассматриваются: инновации в области жилья («умный дом для пожилых»), создание принципиально нового социально-инновационного веб-портала «Европейские социальные инновации за здоровую продолжительность жизни» как ресурса, поддерживаемого сенсорным телефоном/планшетом, разработка руководящих принципов для включения пожилых людей в развитие соответствующих социальных инноваций, разработка базы данных геронтологических социальных инноваций с очевидным потенциалом.

Проект МОРАСТ изучает взаимовлияние демографического развития и основных измерений экономического и социального вклада: экономические и финансовые последствия старения, социальные структуры, гражданское общество и сплоченность, социальная поддержка, долгосрочный уход и качество жизни в стареющем обществе, технологическая среда, биологическое старение [15]. Реализация политики активного и здорового долголетия рассматривается как ценный актив общества. Направления научных разработок:

- экономические последствия старения: снижение нагрузки этих последствий;
- продление трудовой жизни: повышение занятости пожилых работников, опираясь на обучение в течение всей жизни;
- устойчивость пенсионных систем, сбережения и финансовое образование;
- здоровье и благополучие: продолжительность здоровой жизни и социальной активности;
- биogerонтология: позднее начало немощности, зависимости и возрастных заболеваний;

- построение технологической микросреды: жилье, мобильность, транспорт и информационно-коммуникационные технологии для поддержки старения населения;

- социальная поддержка и долгосрочный уход: спрос на долгосрочный уход при старении и социальная поддержка в пожилом возрасте;

- повышение гражданской активности: повышение политического участия граждан пожилого возраста и потенциала для адаптации к социальным изменениям.

В качестве научного продукта проекта разрабатываются: документы с технологиями, обеспечивающими внедрение политики активного долголетия; практические рекомендации, как сделать долголетие активом для социального и экономического развития стран; инновационные стратегии, направленные на уменьшение негативных последствий старения; базы данных по обеспечению устойчивости пенсионной системы при увеличении продолжительности жизни; сценарии потенциальных биogerонтологических прорывов для поддержки активного долголетия, вмешательств, направленных на отдаление процесса старения; отчеты и рекомендации для бизнеса по информационно-коммуникативным технологиям в области жилья, мобильности и транспорта; построение возможных инноваций, поддерживающих и обеспечивающих активное долголетие в контексте социальной поддержки и долгосрочного ухода.

Недостаточность разработки и внедрения новых технологий взаимодействия государственных и общественных организаций, бизнеса и пожилого населения затрудняет понимание и выработку стратегии активного и здорового старения на всех уровнях власти. Изучение нового опыта, инноваций и технологий по реализации политики активного и здорового долголетия, полученного европейскими экспертами, крайне важно для разработки и грамотного внедрения национальной Стратегии в интересах лиц пожилого возраста с учетом приме-



*И. В. Архипов, И. Б. Рокитская, Т. К. Пискарева, А. В. Звездин*

## СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ СОРТИРОВКА В ГЕРОНТОЛОГИИ

Всероссийский научно-методический геронтологический центр, 119619 Москва, ул. 7-я Лазенки, 12;  
e-mail: peredelkinogc@inbox.ru

Состав возрастных пациентов характеризуется психической, социальной и соматической неоднородностью. Для обеспечения высокого уровня качества их жизни и оптимизации работы персонала геронтологических стационаров предлагается ввести распределение пенсионеров по профильным отделениям с опорой на их психосоматический статус. По аналогии с медицинской сортировкой, авторы предлагают ввести социально-психологическую сортировку пожилых, проживающих в геронтологических центрах, с акцентом на способность к самообслуживанию, степень сохранности когнитивных функций, индивидуальные психологические характеристики. Апробация такого распределения была произведена на базе Всероссийского научно-методического геронтологического центра. В результате внедрения принципа социально-психологической сортировки наблюдали положительную динамику психического состояния пациентов, большую результативность работы персонала, повышение экономической эффективности и улучшение субъективной оценки качества жизни проживающих.

**Ключевые слова:** геронтология, качество жизни, пожилой человек

Всю жизнь свою рассматриваю как бой в три раунда: молодость, зрелость и старость...

*В. М. Шукшин*

Население Земли стареет. К 2050 г. лиц старше 60 лет будет около 2 млрд, и они составят более 20 % населения земного шара. Число пожилых людей в России — 33 млн (Расширенное заседание коллегии Министерства труда и социальной защиты РФ, М. А. Топилин, 03.04.2015 г.). Особенностью пожилого возраста является наличие множественной сочетанной патологии [2]. Возрастные изменения — неизбежный процесс, который ждет всех живущих, и к этому необходимо относиться с пониманием и терпением. Следует помнить и осознавать, что современные методы диагностики, лечения, реабилитации в геронтологии и гериатрии позволяют решить проблему уве-

личения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

По определению ВОЗ, качество жизни — это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него большое значение и на него влияющими [8].

Критерии качества жизни пожилых [9]:

- материальная обеспеченность; доступ к достаточному уровню дохода и способность использовать его самостоятельно для того, чтобы удовлетворить основные потребности в более старшем возрасте;
- состояние здоровья; наступление старости связано с физической слабостью, а также с риском плохого состояния здоровья и инвалидностью;
- образование и занятость; элементы способности к преодолению проблем и характеристики способностей пожилых людей;
- хорошие условия; пожилые люди хотят иметь свободу выбора, жить независимой и самостоятельной жизнью [6].

В настоящее время по ключевым составляющим благополучия жизни пожилого человека Россия занимает 78-е, а по средней продолжительности жизни — 129-е место в мире [10].

Онтогенез разделен на этапы, поэтому необходим и обоснован этапный подход к каждому периоду жизни, в том числе к «третьему возрасту». Старение общества — это проблема, которая требует комплексного подхода — социального, экономического и технологического [1]. Индивидуальные характерологические особенности и психический статус человека, социальное положение в обществе, с учетом его культуры и системы ценностей, обосновывают необходимость сортировки («триаж») лиц пожилого возраста. Россия является первым государством в истории

человечества, в котором были применены методы медицинской сортировки [5]. Великий русский хирург Н. И. Пирогов внедрил в военно-полевую хирургию и обосновал принцип сортировки раненых [7].

Основа сортировки — единое представление о диагностике, лечебно-профилактических мерах и прогнозе (исходе). Медицинская сортировка, или триаж, — распределение пострадавших и больных на группы, исходя из нуждаемости в первоочередных однородных мероприятиях (лечебных, профилактических, эвакуационных) в конкретной обстановке [4].

Наряду с медицинской сортировкой, мы считаем необходимым ввести социально-психологическую сортировку по степени нуждаемости в однородных мерах.

Социально-психологическая и медицинская сортировка — комплексное распределение пациентов, обоснованное их соматическим и социально-психологическим статусом, которое позволит:

- улучшить работу любой социальной службы;
- достичь положительного экономического эффекта с концентрацией сил и средств в необходимых направлениях;
- достичь социально-стабильного эффекта;
- обеспечить психологическую безопасность социума;
- избежать выполнения несвойственных функций (экспертно-диагностические функции), социально-экономических потерь.

Сортировка позволит определить жесткие показания к получению социальных услуг в стационарной форме, в специализированных учреждениях либо на дому. В законе «Об основах социального обслуживания граждан в РФ» №442 ФЗ от 28 ноября 2014 г. отсутствует понятие сортировки, единой терминологии и понимания, методологического подхода. Мы убеждены в необходимости законодательного обоснования внесения этого понятия в социальных учреждениях различного типа.

Цель работы — доказательство необходимости социально-психологической сортировки пациентов

и обеспечение своевременного оказания социально-психологической, медико-профилактической и реабилитационной помощи каждому проживающему в оптимальном объеме в соответствии с индивидуальными потребностями, а также высокого качества жизни и её продолжительности.

## Материалы и методы

Сложный и противоречивый характер старения человека связан с количественными изменениями и качественной перестройкой физиологических систем [3]. Организм адаптируется к новым условиям: развиваются приспособительные функциональные системы, активизируются различные системы организма, которые сохраняют его жизнедеятельность, позволяют преодолевать деструктивные (разрушительные, отрицательные) явления старения [12]. Все это формирует вывод, что период позднего онтогенеза является новым этапом специфического развития.

Важно понимать и учитывать, что пожилые люди имеют разную степень адаптационных функциональных расстройств, что приводит к недостаточности и несостоятельности систем и органов [11]. В связи с этим, важно учитывать тип старения, степень адаптации (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) и представлять, какие задачи стоят перед медико-социальной помощью при каждом их них. В основе оказания помощи этим людям лежит понятие основных гериатрических синдромов, которые определяют у них степень социальной несостоятельности.

Выделяют три группы основных синдромов в гериатрии (табл. 1).

Принцип социально-психологической сортировки был разработан нами и включен в работу Всероссийского научно-методического геронтологического центра.

Для определения эффективности использования сортировки, покрытия нуждаемости проживающих в адаптационных и реабилитационных мероприятиях было проведено сравнительное исследование субъективной оценки качества жизни

Таблица 1

### Основные синдромы старения

Соматические	Психологические	Социальные
Мальнутриция, пролежни, недержание мочи и кала, падения и нарушения ходьбы, головокружение и атаксия, болевой синдром, нарушения слуха и зрения	Деменция, депрессия, делирий, нарушения поведения и адаптации	Утрата самообслуживания, зависимость от помощи других, социальная изоляция, подверженность насилию, нарушение семейных связей

Характеристика медицинских отделений

Критерий	«Активное долголетие»		3-е отделение «Милосердие»
	1-е отделение	2-е отделение	
Способность к самообслуживанию	Полная/частичная	Полная/частичная	Частичная/утраченная
Когнитивные нарушения	Возрастная норма/ легкая степень выраженности	Возрастная норма/ легкая степень выраженности	Средняя/тяжелая степень выраженности
Соматический статус	Соматические заболевания, требующие частичного наблю- дения и контроля	Соматические заболевания, требующие частичного наблюде- ния и контроля	Соматические заболевания, требующие полного наблю- дения и контроля

до и после введения сортировки. В исследовании приняли участие 196 человек пожилого возраста, постоянно проживающих во Всероссийском научно-методическом геронтологическом центре, из них мужчин — 63, женщин — 133. Пациенты были разделены на три возрастные группы: 1-я — 75–80 лет, 2-я — 81–90 лет, 3-я — 91–100 лет.

Реализация принципа социально-психологической сортировки была достигнута за счет неравнозначности медицинских отделений по степени доступности среды, оснащенности реабилитационным оборудованием и персоналом. В частности, было выделено специальное отделение «Милосердие» для проживающих с выраженными нарушениями самообслуживания, грубыми когнитивными расстройствами, соматическими заболеваниями, требующими постоянного наблюдения и контроля. За счет меньшего числа койко-мест и большего числа медицинского персонала осуществляется непрерывный контроль за соматическим и психическим состоянием проживающих. Доступная среда — пандусы, поручни, инвалидные кресла, ходунки и вертикализатор — позволяет пожилым людям не выпадать из социального взаимодействия, вести активную жизнь в рамках своих физических возможностей. Отделение «Милосердие» территориально максимально приближено к зоне оказания медицинской помощи — процедурные кабинеты, ЛФК, физиотерапия, диагностическая зона (рентгеновский кабинет, кабинет УЗИ и т. д.).

Отделения «Активное долголетие» рассчитаны на проживающих с большей степенью сохранности, выражающейся в меньших нарушениях когнитивных функций и с сохранной способностью к самообслуживанию. Проживающие принимают большее участие в социальной жизни, взаимодействуют с внешней окружающей средой, ведут активный образ жизни, привлекаются к различным заняти-

ям: настольным играм, кружкам самодеятельности, общественным мероприятиям и т. д. (табл. 2).

Принцип социально-психологической сортировки проявляется не только в распределении проживающих по отделениям в соответствии с их соматическим и психологическим статусом, но и в динамическом перемещении пожилых людей между отделениями в зависимости от изменения состояния и статуса (рисунок).

Психологическая служба провела дифференциальную диагностику, круглосуточные наблюдения и определила сортировочные группы, из чего возникло понимание необходимости разработки методов и способов психологической диагностики. В результате нашего исследования были определены наиболее эффективные методы и способы социально-психологической сортировки.

*Способы социально-психологической сортировки:*

- выявление степени психической дезадаптации и ее механизмов у лиц «третьего возраста» с использованием психологических и нейропсихологических методик по показаниям;
- определение степени удовлетворенности качеством услуг в Центре, оцененных с использованием специально разработанных (с учетом выявленных психических расстройств) опросников;
- клиническая беседа для выявления характерологических особенностей, влияющих на социальную адаптацию, социальную сортировку;
- психосоциальный мониторинг возрастных изменений, приводящих к «активному долголетию» и к «социопатии».

В основу выбора методов и способов психологического обследования легли клинические критерии, определяющие интегративное состояние каждого конкретного индивидуума. При определении и выявлении степени дезадаптации, удовлетворенности социальными услугами, с учетом особенно-



Перемещение пожилых в зависимости от показаний

стей психосоматического статуса, существенным являлось соответствующее психологическое обследование проживающих для формирования групп с последующей реабилитацией.

**Методы обследования:** нейропсихологическая диагностика; патопсихологическая диагностика; диагностика и динамическое наблюдение психических расстройств, приводящих к социопатии; опросник качества жизни ВОЗ. Эти методы позволили нам конкретизировать результаты и получить критерии деления на группы.

Опираясь на результаты собственных исследований и изучив материалы исследований других гериатрических учреждений, определены и сформированы сортировочные признаки, основанные на гипердиагностике (табл. 3).

### Результаты и обсуждение

Выделение групп реабилитации позволяет четко представлять и структурировать поставленные задачи, отслеживать динамику реабилитационного процесса, формировать на основе полученных данных лечебно-диагностические и социально-реабилитационные мероприятия. Также такая модель позволяет другим специалистам эффективно использовать психологические цели и задачи лечебного процесса в зависимости от психического статуса. При этом индивидуальный подход к каждому конкретному человеку в стационарном учреждении не теряется, что достигается благодаря многообразию форм и методов работы.

В результате внедрения принципа социально-психологической сортировки в нашем Центре на-

Таблица 3

#### Сортировочные признаки

1.	Выявление острой психической реакции при первичном поступлении в социальное учреждение с режимом постоянного проживания.
2.	Психологическая совместимость проживающих с учетом социального и образовательного уровня, интересов, жизненного опыта.
3.	Психосоматические повреждения.
4.	Психические расстройства.
5.	Психолого-психиатрические расстройства, которые являются противопоказанием к пребыванию в социальном учреждении постоянного проживания и показанием к госпитализации в стационарные специализированные учреждения.
6.	Психическая адаптация, перестройка, динамика состояния в условиях проживания.
7.	Способы и методы воздействия.

блюдали положительную динамику психического состояния проживающих, отмечена экономическая эффективность, большая результативность работы персонала, повысилась субъективная оценка качества жизни проживающих и их родственниками, существенно снизилась частота возникновения конфликтных ситуаций в учреждении.

### *Принципы внутренней сортировки*

В процессе реабилитации лица старшего возраста могут и должны перемещаться из одной группы в другую, в том числе с последующим переводом в специализированное стационарное учреждение другого типа. Необходимая и обоснованная этапность перевода влияет на улучшение микроклимата отделений, динамику психологического контроля и комплекса реабилитационно-лечебных мер, а также на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Способы и методы проведения социально-психологической сортировки могут быть различными — с учетом типа учреждения, финансово-экономических возможностей и материально-технических средств, человеческих ресурсов, что требует дополнительных исследований. Мы считаем, что именно такой профессиональный подход к адаптации пожилого человека позволит избежать осложнений, улучшит качество жизни и повысит уровень предоставляемых услуг в стационарном учреждении социального обслуживания. Социально-психологическая сортировка повышает эффективность реабилитации лиц старшей возрастной группы в социальных учреждениях и способствует улучшению качества их жизни. Такое распределение улучшает психологический климат в «замкнутом» коллективе; снижает общий фон психологического напряжения; улучшает психологический климат в микросоциуме; повышает коэффициент восприятия культурных и социальных мероприятий; повышает уровень самоорганизации проживающих; упрощает оказание комплексной социальной помощи.

### **Выводы**

Социально-психологическая сортировка, наряду с медицинской сортировкой, крайне необходима в социальных учреждениях, она повышает эффективность и качество оказания социальных услуг в социальных учреждениях стационарного типа, что способствует снижению летальности и повышению качества и продолжительности жизни.

Основными принципами социально-психологической сортировки являются: всесторонний подход, гипердиагностика, бригадный принцип работы, динамическое наблюдение. Использование этих принципов позволяет специалистам составлять всеобъемлющее представление о нуждаемости ветеранов в различных видах социально-реабилитационных услуг и предоставлять необходимую помощь.

Распределение пожилых на группы, исходя из нуждаемости в первоочередных и однородных мерах (временное пребывание, адаптация, госпитализация), значительно упрощает оказание социально-психологической и реабилитационно-медицинской помощи, повышает экономическую эффективность благодаря концентрации сил и средств в необходимых направлениях.

Законодательное обоснование социально-психологической сортировки требует дальнейшей проработки этой проблемы и ее механизмов.

Использование социально-психологической сортировки во Всероссийском научно-методическом геронтологическом центре увеличило субъективную оценку качества жизни у людей старшего возраста до уровня, превосходящего предыдущий жизненный опыт.

### **Литература**

1. Архипов И.В., Ильницкий А.Н., Процаев К.И. Пожилой человек и социальная служба // В сб.: Методические рекомендации для работников системы социальной защиты и социального обеспечения по подготовке к работе с людьми пожилого и старческого возраста. М., 2014.
2. Архипова О.В. Психологические проблемы пожилых клиентов в условиях стационарного проживания и пути их решения // Психология зрелости и старения. 2013. № 2 (62). С. 102–112.
3. Дубовик Ю.Б. Исследование психологического благополучия в пожилом и старческом возрасте [Электронный ресурс] // Психологические исследования: электрон. науч. журн. 2011. № 1 (15).
4. Колб Л.И., Леонович С.И., Леонович И.И. Медицина катастроф и чрезвычайных ситуаций. Минск: Высш. шк., 2008.
5. Крымская война 1853–1856 гг. Краткая медицинская энциклопедия. М.: Сов. энциклопедия, 1989.
6. Малыхин Ф. Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) // Качественная клин. практика. 2011. № 1. С. 11–18.
7. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики о Крымской войне и Кавказской экспедиции. М., 1941. Т. 1. С. 34.
8. Погодина А.Б., Газимов А.Х. Основы геронтологии и гериатрии: Учеб. пособие. Ростов-н/Д: Феникс, 2007.
9. Пушкова Э. С. Качество жизни пожилых. Опыт Санкт-Петербургской гериатрической службы // Мир медицины. 1999. № 9. С. 1–3.

10. «Старение населения мира 1950–2050». 2002 г. Классификация ООН.

11. «Третий возраст» [Электронный ресурс] / [3vozrast.ru](http://3vozrast.ru)

12. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J. clin. Epidem.* 1998. Vol. 51 (5). P. 367–375.

*Adv. geront.* 2015. Vol. 28. № 4. P. 639–644

*I. V. Arhipov, I. B. Rokitskaya, T. K. Piskareva, A. V. Zvezdin*

#### **SOCIO-PSYCHOLOGICAL GRADING IN GERONTOLOGY**

Scientific and Methodological Gerontological Center, 12, 7th ul. Lazenki, Moscow 119619;

e-mail: [peredelkinogc@inbox.ru](mailto:peredelkinogc@inbox.ru)

Senior and senile age is characterized by psychological, social and somatic heterogeneity of patients. To ensure high level of quality of life and to optimize the functioning of staff of geriatric hospitals we propose to introduce the distribution of pensioners within departments based on their psychosomatic status. On the analogy of the medical triage, authors propose to introduce socio-psychological grading of older persons living in geriatric centers, focusing on their ability for self-care, the degree of preservation of cognitive functions, individual psychological characteristics. Testing of this grading was made on the basis of the Scientific and Methodological Gerontological Center. As a result of introduction of the principle of socio-psychological grading, positive dynamics in the psychological state of patients, better performance of the staff, and improved subjective assessment of the quality of life of older persons were registered.

**Key words:** *gerontology, quality of life, elderly people*

*М. Дымникова*

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЗЫКИ И ДОЛГОЛЕТИЕ

Ассоциация музыкальных психологов и психотерапевтов, 119602 Москва, ул. Акад. Анохина, 38; e-mail: dnmw@bk.ru

В статье представлен обзор результатов исследований влияния музыки на функцию различных физиологических систем организма, включая нервную, сердечно-сосудистую и эндокринную, а также по эффекту воздействия музыки Моцарта и позднего, зрелого барокко. Особое внимание уделено сведениям о влиянии различных видов музыки (классической, джазовой, рок-музыки), характера и степени музыкальной активности (слушатели, любители, профессиональные исполнители) на когнитивные и поведенческие функции, состояние здоровья, продолжительность жизни и долголетие. Обсуждаются возможные механизмы влияния музыки на организм, обусловленные структурными акустическими и историко-культурологическими особенностями музыки разных эпох и стилей. Описаны структурные и акустические свойства музыки, определяющие её лечебный эффект, при сравнении с влиянием в этих аспектах рока и классики. Рассмотрены также перспективы применения музыки для лечения и профилактики ассоциированных с возрастом заболеваний.

**Ключевые слова:** физиология музыки, долголетие, средний возраст смерти, музыкальная активность, физиологически лечебная музыка, эффект Моцарта

### Физиологические ритмы в музыке

Зависимость между организмом человека и музыкой определена механизмом физиологического воздействия последней, приравняваемым к эффекту резонанса, вибрации [52]. Исследования С. D. Maranto [87] выявили, что метр, ритм и темп вызывают физиологическое переживание музыки, которое ведет к синхронизации биологических ритмов организма человека, таких как ритмы дыхания, сердцебиения, АД и мозговых волн, с музыкальным ритмом. Мышечная и сосудистая система реагируют на ритм, нервная система реагирует на высоту и на тональность (гармонию). Слушание музыки в медленных темпах, в которых ритмическая пульсация проходит со скоростью около 60 уд/мин, соответствует ритму спокойного сердцебиения.

Музыка, где в одну минуту укладывается шесть четырехтактных фраз, может синхронизировать сердечно-сосудистые ритмы независимо от модуляции дыхания [53]. Прослушивание музыки с медленными темпами сопровождается снижением АД, замедлением пульса и пропорции между низкочастотными и высокочастотными факторами сменности скорости работы сердца [22]. Ритм и темп музыки «heavy metal» и «techno» способствуют развитию аритмии и сердечно-сосудистых нарушений [31]. Музыка Баха является безопасным, дешевым и легким способом преодоления бессонницы: 45 мин слушания перед отходом ко сну обеспечивает надежный ночной отдых и засыпание благодаря расслаблению мышц и отвлечению от мыслей [59]. Психофизиологические исследования D. Gamon и A. Bragdon [27] выявили, что музыка позднего барокко способствует увеличению выделения дофамина в мозге, повышает эффективность памяти, способствует лучшей межполушарной синхронизации и повышению  $\alpha$ -ритмов на ЭЭГ головного мозга. Ее медленные части наполнены звуками высоких частот и ритмами от 60 уд/мин — то есть идеальными ритмами работы человеческого сердца во время отдыха, когда синхронизируется работа тела и разума.

Прослушивание музыки в стиле зрелого барокко во время учебы улучшает память, запоминание новых иностранных слов и стихов. В исследовании N. Mammarella и соавт. [85] было показано, что прослушивание цикла «Времена года» Вивальди оказывало положительное влияние на выполнение когнитивных задач пожилыми людьми: запоминание рабочей памятью было лучше после прослушивания этой музыки, чем в условиях тишины или белого шума. Положительное влияние музыки Вивальди было отмечено также при решении задач автобиографической памяти у пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера [68, 118]. Музыка может менять ЭЭГ-состояние головного мозга, что прослеживается на протяжении ее звучания, после чего её действие затихает [80]. Умственное состоя-

ние  $\alpha$  признано оптимальным для эффективного процесса обучения при повышенной умственной концентрации внимания, оно доминирует в музыке зрелого барокко и Моцарта [93]. Это состояние естественной аутосинхронизации организмом обоих полушарий и глубокого расслабления, в диапазоне 8–12 либо 13 Гц, имеет место в течение нескольких минут обычно дважды в сутки: рано утром при пробуждении и вечером при засыпании, а также в состояниях глубокого чувственного сосредоточения или задумчивости. Оно значительно увеличивает концентрацию внимания и умственное восприятие новой информации, имеет несколько уровней умственной активности, такие как память (ускоренное усвоение и запоминание нового материала), творчество с вдохновением, позитивное мышление, отдых и покой.

#### Медицинские аспекты «эффекта Моцарта»

Представление о физиологическом воздействии музыки Моцарта («эффекте Моцарта») было сформулировано D. Campbell [35, 74]. Этот феномен был впервые подтвержден на клиническом уровне в 1993 г. как на пожилых людях с временным повышением когнитивной деятельности при прослушивании музыки Моцарта, так и на пациентах с диагнозом умеренных когнитивных нарушений MCI (*mild cognitive impairment*) при их исследовании батареями нейропсихологических тестов [33]. Опубликованы результаты клинических наблюдений, свидетельствующие о влиянии музыки Моцарта на состояние нервной системы, на динамику течения депрессий, болезней Альцгеймера и Паркинсона [63], на сенсомоторную и сердечно-сосудистую активность [81], улучшение памяти и концентрацию внимания, которые были интерпретированы как подтверждение существования «эффекта Моцарта». Исследования N. Jausoves и соавт. [70] подтвердили, что при прослушивании музыки Моцарта перед и после выполнения когнитивных задач повышается умственная активность, в том числе и в процессе обучения, по показаниям ЭЭГ происходят активация и синхронизация  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мозговых волн. Такой эффект часто наблюдается у музыкантов, что обуславливает повышение физиологической умственной бодрости [24, 25].

F. Rauscher и H. H. Li [103] наблюдали развитие новых нейронов у лиц, слушающих сонату ре-мажор для двух фортепиано Моцарта (KV 448), и обнаружили молекулярную основу «эффекта Моцарта». Пациенты, слушавшие эту музыку, бы-

стрее и вернее выполняли когнитивные задачи на запоминание, которые требовали понимания и пространственного воображения, в отличие от лиц, выполнявших задачи в тишине и не слушавших музыку. В группе пациентов, слушавших музыку, были отмечены ускорение химических и физических процессов в структурах нервных клеток, повышенная активация гипоталамуса [79, 92, 107], отвечающего на нейрофизиологическом уровне за функции обучения и памяти, и снижение синдромов когнитивного старения [17]. Магнитно-резонансные томографические исследования, выполненные на музыкантах и немужыкантах при прослушивании ими сонаты Моцарта и пьесы «К Элизе» Бетховена, выявили значительные различия в мозговой активности в областях лобной, затылочной коры и мозжечка, что было интерпретировано как свидетельство существования «эффекта Моцарта» [26].

Представляют интерес также результаты медицинского сравнительного исследования M. Bodner [72] о влиянии на показатели ЭЭГ и ЭКГ при прослушивании музыки Моцарта — сонаты ре-мажор для двух фортепиано (KV 448) продолжительностью 8,19 мин и музыки хэви-метал «Fear of The Dark» группы «Iron Maiden» продолжительностью 7,3 мин в наушниках с максимальным диапазоном громкости около 60 дБ.

Измерения были проведены в лежачем положении на молодых здоровых лицах без наличия диабета, психических заболеваний, алкогольной либо наркотической зависимости, не принимающих постоянно фармацевтические лекарства и не курящих. Обследуемые хорошо выспались в день исследования и не употребляли крепкий чай, алкоголь либо кофе накануне. Не было выявлено значимых изменений средних показателей сердечбиения и АД перед и после слушания двух видов музыки. В то же время, были выявлены существенные различия параметров  $\alpha$ -ритма на ЭЭГ мозга перед и во время слушания музыки Моцарта, а также после ее окончания. Нейропсихологические изменения во время слушания музыки Моцарта были замечены также в ЭЭГ-исследованиях. Наблюдали значительное сокращение эпилептиформной деятельности у пациентов с выявленными клиническими припадками [64–66, 82, 83], в том числе у пациентов в состоянии комы [112], чего не было выявлено во время воспроизведения музыки Гайдна, Листа, Шопена, Бетховена и Вагнера. A. Tomatis [119] выяснил, что музыкальные звуки с частотой 5000–8000 Гц способны оказывать лечебное воздействие и активизировать умственную бодрость.

В то же время, произведения Моцарта насыщены звуками высокой частоты, которые укрепляют микроскопические мышцы среднего уха, что приводит к улучшению слуха и речи. Музыка Моцарта в наибольшей степени содержит высокочастотные звуки, оказывающие лечебное воздействие и стимулирующие мозг: для нее характерно перетекание звуков «громко—тихо» в тридцатисекундном диапазоне, что соответствует характеру биотоков и биоритмам головного мозга. Резонанс в коре головного мозга вызывают регулярные 20–30-секундные секвенции медленных произведений Моцарта, приближенные к временному периоду прохождения ЭЭГ-мозговых волн и повторяющиеся у Моцарта чаще, чем в другой музыке [93]. Противоположные эффекты были получены после прослушивания музыки Альбини и Филипа Гласса [54].

### Музыка и продолжительность жизни

Г. М. Жаринов и В. Н. Анисимов [7] проанализировали биографические данные о возрасте смерти среди 8 775 музыкантов — представителей разных специализаций и о долгожительстве музыкантов разных направлений и специальностей, отдельно мужчин и женщин, полученных на основе электронной версии «Большой русской биографической энциклопедии» [4]. Анализ показал, что меньше других жили рок-музыканты — у мужчин средний возраст смерти (СВС) составил 45 лет ( $n=421$ ), у женщин — 37,7 года ( $n=37$ ). В другом исследовании СВС среди 1 489 рок-музыкантов и исполнителей поп-музыки, достигших популярности между 1956 и 2006 г., были получены близкие результаты — 45,2 года в Северной Америке и 39,6 года в странах Европейского союза [21].

Выявлены также существенные различия в характере распределения СВС у рок-музыкантов и музыкантов классических жанров. Для музыкантов-классиков этот показатель оказался близким к норме — на уровне 73 лет, зато для рок-музыкантов он составил 27 лет. Таким образом, в независимых исследованиях получено доказательство, что профессиональные музыканты — исполнители классической музыки — живут значительно дольше, чем рок-музыканты и даже джазовые музыканты [114].

Анализ двусторонней статистической значимости различия средних показателей СВС между полами для одинакового вида музыкальной деятельности не выявил влияния фактора пола как

дифференцирующего коэффициента СВС для профессиональных музыкантов, вообще, и в зависимости от инструмента, в частности. Тем самым, пол, как биологический фактор, не обуславливает предрасположенность для долголетия у профессиональных музыкантов по признакам выбора музыкального инструмента или вида исполняемой музыки. Наиболее высокие статистические значения различий для полов, на уровне  $p < 0,0001$ , получены между рок-музыкантами (мужчины = 0,45;  $n=421$ ; женщины = 0,377;  $n=37$ ;) и тремя группами профессиональных исполнителей классической музыки: скрипачи (мужчины = 0,7;  $n=753$ ; женщины = 0,774;  $n=47$ ), пианисты (мужчины = 0,686;  $n=924$ ; женщины = 0,74;  $n=231$ ) и классические певцы (мужчины = 0,676;  $n=769$ ; женщины = 0,718;  $n=582$ ). Таким образом, выявлено три вида профессиональной музыкальной деятельности, являющихся наиболее благоприятными для долголетия человека (в противоположность рок-музыкантам), которые могут быть отправной точкой для дальнейших клинических исследований по определению и выявлению динамики физиологических функций и геронтологических изменений в организме человека, обеспечивающих ускоренное ухудшение здоровья или его длительное сохранение.

### Когнитивная музыкотерапия

В музыкотерапии принято считать, что прослушивание классической музыки (как и ее воспроизведение) у здоровых людей и у больных с деменцией оказывает одинаковое умеренно-положительное действие на когнитивные функции [121]. Классическая музыка является полезной для улучшения когнитивного состояния лиц с деменцией. Выделено четыре доминирующих группы симптомов деменции, на которые положительно влияет музыка: слуховая и вербальная память [37, 50], языковые функции [20, 98, 99, 116], эмоции и настроение [95], неврозы и депрессия [102]. Слушание музыки как комплексный процесс активирует одновременно функции обоих полушарий. По мнению нейропсихологов L. Cuddy и J. Duffin [42], оно требует интеграции различных компонентов, в том числе высоты, ритма, тембра, динамики, нотного языка на основе звуковых высот, также визуальных, кинестетических и эмоциональных образов. Это активизирует связь между сведениями за поведением и неврологическими

процессами головного мозга на уровне межполушарного воздействия.

В ранних стадиях слуховой обработки музыки (как и в процессе игры на музыкальном инструменте) формируется полушарная специализация. Правая область слуховой коры специализируется на высотном анализе и визуальной записи нотного письма [39, 49, 60, 104, 105], левая область слуховой коры — в быстроте звучания. Это объясняет, почему в выполнении сложных музыкальных задач участвуют оба полушария, и эти одновременные корковые реакции частично интегрируют измененные и здоровые области мозга, что приводит к реабилитации и восстановлению познавательных процессов мозга, пораженного деменцией, во взаимозаменяемых субстратах мозга. Звуковые стимулы, воспринятые ухом во время слушания музыки, трансформируются в нейронные импульсы в слуховой нервной системе, формируют синхронизацию нейронных импульсов в мозговой коре, выравнивая их частоту, что корректирует память и внимание [45, 75], уменьшает мышечное напряжение и синдромы усталости, дополнительно улучшает координацию движений. В межполушарной синхронизации возникает объединение анализа (левое полушарие) и синтеза (правое полушарие) в обработке информации [96]. Таким образом, ослабленные компоненты могут быть поддержаны и усилены за счет процессов активации здоровых областей в интеграционном межполушарном воздействии. Дополнительно подкорковые структуры избавлены от прогрессирующего разрушения корковой ткани, тем самым они выполняют коррекционную и реабилитационную роль во время прослушивания музыки. Таким образом, сложность музыки, как информационного материала, вносит вклад в сохранение памяти на нейронном функциональном уровне и в развитие стратегий запоминания [34, 41]. Она не только поддерживает комплексные умения при деменции, но и формирует мост для реабилитации речи и языковых нарушений пожилого возраста.

Музыка часто воспринимается через инкультурацию, а не через формальное обучение, минуя музыкальную теорию, правила и умственную обработку прослушанного материала. Эти качества музыки объясняют ее важность в когнитивном, социальном, культурном, эмоциональном и коммуникативном контексте старения личности. Таким образом, классическая музыка, как средство комплексного воздействия на мозговые процессы, облегчает их сохранность и является доступным

комплексом упражнений, слухового когнитивного тренинга в профилактике деменции.

Еще одна закономерность влияния классической музыки — диссоциация между характером декларативной и процедурной памяти, наблюдаемая в анамнезе [29]. При некоторых видах деменции у музыкантов пожилого возраста хорошо сохранившаяся процедурная память и двигательные моторные навыки были отмечены наряду с нарушениями декларативной, семантической памяти — то есть они поддаются реабилитации при длительной музыкотерапии [55]. Таким образом, классическая музыка стимулирует разные виды памяти и оказывает поддерживающее когнитивную функцию влияние у лиц с деменцией, а также выполняет профилактическую роль в уменьшении и сдерживании старческих возрастных изменений в области когнитивной сферы человека. Полученные в последние годы нейропсихологические данные свидетельствуют о существенном воздействии музыкальной деятельности на человеческий мозг и качество жизни от раннего детства до поздней старости [47, 84, 97, 113], а также на билатеральную реорганизацию коры [57], на синхронную полушарную активацию, на белое вещество [111]. Это ведет к улучшению развития сенсомоторных функций у молодых музыкантов-инструменталистов [51, 88, 101, 123, 124]. Раннее музыкальное развитие способствует также более раннему развитию моторных и когнитивных функций [40, 76, 100], в том числе вербальной памяти [62]. В поисках связи между инструментальной музыкальной деятельностью и когнитивным долголетием проведено нейропсихологическое тестирование 70 пожилых людей 60—83 лет, разделенных на три группы: нем музыкантов, лиц с низким (<10 лет) и высоким ( $\geq 10$  лет) уровнем музыкальной активности. Пожилые люди с высоким уровнем музыкальной активности показали лучшие результаты по невербальной памяти и исполнительным функциям. Корреляционный анализ подтвердил, что длительная музыкальная активность на протяжении жизни ведет к сохранности когнитивной зрелости в пожилом возрасте по невербальной памяти и исполнительным функциям [18].

Музыкальная активность, включая игру на инструменте и слушание музыки, стимулирует различные когнитивные функции и, в то же время, может влиять на нейропластичность мозга, которая позволяет компенсировать старческое ухудшение когнитивных функций [91, 122]. Продолжительная музыкальная активность улучшает также когни-

тивный интеллект [109], сохраняет когнитивную зрелость и эластичность в пожилом возрасте [110] и снижает возможное развитие нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера [71]. Исполнение музыки в домашних условиях, на работе или в школе может создать динамичный баланс между более логичным левым и более интуитивным правым полушариями мозга. У исполнителей инструментальной классической музыки ментальное старение и возрастное снижение когнитивных способностей замедляется пропорционально интенсивности их занятий музыкой [28, 56, 120].

Было установлено, что у музыкантов по сравнению с немусыкантами повышен уровень мелатонина [61]. Мелатонин является основным регулятором суточных ритмов в восстановлении цикла сна [32], он замедляет процессы старения и увеличивает продолжительность жизни [106], регулирует деятельность эндокринной системы и АД. Он также оказывает отчетливое стимулирующее действие на иммунитет, в том числе противоопухолевый [36, 89], обладает антиоксидантным эффектом [117], способствует нормализации функций пищеварительного тракта, оказывает омолаживающий эффект [3]. Имеются наблюдения, свидетельствующие, что мелатонин устраняет отдельные виды головной боли [43], улучшает психическое состояние и настроение [23], способствует укреплению костей, обуславливает регуляцию массы тела и может снижать долю жира в организме в комбинации с кальцием [19]. Таким образом, у профессиональных музыкантов-исполнителей классической музыки дольше сохраняются когнитивные способности [115], а также физиологические ресурсы, обеспечивающие долголетие.

#### **Лечебная музыка: физиологические механизмы**

Музыка разных направлений, благодаря ритму и звуку, способна оказывать неоднозначное влияние на все живые организмы, в том числе и на человека [6]. Как свидетельствуют клинические наблюдения, наиболее благотворное влияние на человека оказывает классическая музыка: она успокаивает, снимает мышечное напряжение, тонизирует, способствует снижению тревожности [9]. Термин «лечебная классика» касается периода «золотого века классики» [38] и объединяет музыку от Баха и Вивальди [30] — эпохи позднего барокко (от 1710 г.) — с музыкой, созданной композиторами, которых называют «старыми

классиками» — до 1790 г. Он включает эпоху раннего классицизма и окончания жизни Моцарта, как венского классика, с периодом раннего творчества Бетховена, как позднего классика. В плане теории музыки и музыкальной медицины, музыка Баха выросла на идеальной гармонической почве, где голоса зависимы от скорости сердцебиения и дыхания [73]. В установлении темпа биологические ритмы учитывались в музыке до начала XIX в. — момента изобретения Джаном Малзелом метронома, впервые использованного Бетховеном для математически-просчитанного обозначения темпа. В эпохе барокко и раннего классицизма темп обозначался словами, итальянскими терминами и отражал субъективное понимание скорости каждым исполнителем по опыту его ритмов — сердцебиения или дыхания [48].

Классическую музыку от стилей других музыкальных эпох отличает исключительная натуральность звука, который производится механическим путем, без электронного, синтезированного звучания. Также музыка позднего барокко и раннего классицизма построена на классической гармонии, где тональность является организующим фактором [86].

Ярким примером этого стал цикл прелюдий и фуг Баха «Хорошо темперированный клавир», где при наличии полифонии и сложной эволюционирующей формы сохранено чувство слухового комфорта и ладового строения. Это цикл мажорных и минорных прелюдий и фуг для всех 12 хроматических звуков, составляющих музыкальный алфавит [78].

В равномерно темперированном музыкальном строе каждая октава делится на математически равные интервалы — на 12 полутонов. Это позволяет транспонировать (переносить) темы в отдаленные тональности, на произвольный интервал вверх или вниз, с сохранением консонанса — то есть нераздражающего, стройного для уха звучания, причем мелодия в новой тональности симметрична мелодии в исходной тональности. Каждый звук состоит из основного тона и его 15 гармонических обертонов, что образует натуральный звукоряд [8], в котором можно математически вычислить частоты для каждого отдельного музыкального тона, а частоты последовательных тонов натурального звукоряда образуют арифметическую прогрессию [1]. Натуральный звукоряд образован всеми 16 звуками, частота которых кратна частоте основного первичного нижнего тона. Частоты колебаний гармонических обертонов основного тона

соответствуют частотам колебаний его равных частей [5]. Обертоны являются акустическими призвуками, входящими в спектр музыкального звука, в котором высота обертонов выше основного тона. Наличие обертонов обусловлено физическим акустическим колебанием музыкального звука. Десять начальных обертонов сливаются друг с другом в акустически чистое единство. Остальные прослушиваются плохо или не прослушиваются вовсе [15]. Тональность является производным от ладовой системы, где центральное место занимает тоника (первый главный из семи звуков гаммы, вычлененной из 12 полутонов хроматической октавы). Остальные шесть звуков гаммы косвенно связаны с тоникой, подчинены ей, а пять не вошедших в гамму звуков являются для каждой конкретной тональности чужими (диссонантными, раздражающими слух) [67]. Родственность тональностей определяется числом общих звуков — чем их больше, тем тональности ближе друг к другу. Степень родства тональностей обуславливает возможность и характер модуляций, то есть перехода из тональности в тональность и из лада в лад — мажор (радостное звучание) в минор (грустное звучание). В музыке барокко важны консонансы [16], они проявляются в аккордах, выстраиваемых по схеме тональной функциональности.

Модуляции, переход к другим тональностям, в музыке барокко происходят по квартам или квинтам как наиболее чистым интервалам, на что тоже повлияла тональная функциональность [10]. Мелодия в музыке барокко и раннего классицизма направлена на развитие и продолжительна, ритм тяготеет к временной регулярности, музыкальная фраза — к симметричности. Звуковая динамика произведений барокко и раннего классицизма уравновешена — после фрагмента громкого звучания осуществляется переход к тихому фрагменту.

Композиторы эпохи барокко использовали такие музыкальные инструменты, как клавесин, арфа (щипковый инструмент), орган, струнные инструменты. Клавесин является клавишным инструментом с системой струн и молоточками, причем плавное увеличение или уменьшение громкости на нем невозможно, так что исполнения почти всегда были одинаковыми, а эффекты *crescendo* и *diminuendo* — то есть динамического увеличения или уменьшения громкости — исключались [77]. Именно этот недостаток клавесина впоследствии, в период соперничества его с фортепиано, оказался решающим: рояль вытеснил клавесин. Однако для физиологии человека отсутствие *crescendo* и *dimin-*

*uendo* и наличие стабильной монотонной динамической звучности, как это проявляется в большинстве пьес барокко, написанных для арфы, является ключевым.

Изобретение фортепиано (рояля) с частотным нижним диапазоном до субконтроктавы с частотой 16,352 Гц и верхним диапазоном *си* пятой октавы с частотой 7902,1 Гц привело к тому, что стали широко использовать *crescendo* и *diminuendo* и музыка потеряла равномерность динамики, что было характерным для эпохи барокко. Фортепиано является клавишным, струнным и ударным инструментом с диапазоном  $7\frac{1}{3}$  октавы и 88 полутоновыми клавишами, изобретённым итальянским мастером Бартоломео Кристофори в процессе создания молоточкового механизма для динамического усовершенствования клавесина около 1709 г. Поиски динамических возможностей объясняют суть названия — *forte* (громко) и *piano* (тихо), что и дало начало музыке с дифференцированным диапазоном громкости. Фортепиано обычно не входит в состав оркестра, а выступает в качестве сольного инструмента или солирующего в инструментальных концертах.

Ориентироваться на фортепиано, а не на клавесин, композиторы начали на 50 лет позже, во времена Гайдна и Моцарта [2]. Музыка раннего классицизма свойственна квадратность четырехтактных музыкальных фраз, в которых один голос имеет мелодию, а другие являются аккомпанирующими, гармонически соотношенными с мелодией. В связи с появлением фортепиано музыка раннего классицизма оказалась наполнена динамическими изменениями *crescendo* и *diminuendo* в диапазоне 2–3 тактов, и это циклично происходило на протяжении всей музыкальной пьесы. Музыка тональная и лишенная диссонансов (раздражительных созвучий) увеличивает уровень катехоламинов и серотонина, которые способствуют повышению умственной активности. Музыка, сыгранная на струнных инструментах по объему частот в пределах 5–8 кГц, также стимулирует мозговые ритмы, отвечающие за умственную активность головного мозга [90].

Симметричное строение фраз и выровненная ритмика, а также повторяемость и сходность мотивов способствуют выравниванию функциональных ритмов в организме слушателя. Малая громкость, регулярная ритмическая пульсация и повторяемость структур способствуют синхронизации ритмов организма с пульсацией звуковых структур музыки.

Пьесы эпохи позднего барокко и раннего классицизма могут также индуцировать состояние успокоения и психофизиологической эйфории [46, 108].

Динамически струнные инструменты имеют не-большой диапазон — в среднем 30–35 дБ, деревянные и медные духовые — в среднем 35–45 дБ, ударные — до 80 дБ. В эпоху «лечебной музыки» использовали диапазон только первой группы. Для разных типов оркестров динамические диапазоны существенно различаются — от 40 до 70 дБ. Струнные оркестры, исполняющие музыку позднего барокко, Вивальди и Баха, со струнными и легкими духовыми инструментами высоких акустических частотностей, а также музыку раннего классицизма — Моцарта, имели камерный звук в нижних областях децибел динамического диапазона. Для сравнения: частотный диапазон большого симфонического оркестра поздних эпох составляет 30–16 000 Гц. Для слушателей в зале средний уровень обычно составляет 70–90 дБ. В то же время, внутри оркестра уровни звукового давления могут быть значительно выше: в одном метре от медных инструментов уровень может достигать 130 дБ, внутри струнной группы — до 90–100 дБ. Но уже в современных джаз- и рок-ансамблях звуковое давление на сцене может быть на уровне болевых порогов (до 140 дБ), средний уровень поп-музыки достигает около 130 дБ [58]. Работа на таких звуковых уровнях должна быть строго ограничена по времени и способствует отдаленным физиологическим нарушениям здоровья человека.

Рок-музыка зародилась во второй половине XX в., в 60–70-е гг., она оказывает негативное влияние на человека, в частности, вызывает агрессию и агрессивные действия, способствует возникновению депрессивных состояний, ослабляет самоконтроль, формирует социальную отчужденность [11]. Ансамбль рок-музыки генерирует звук в 110 дБ, что может оказывать негативное воздействие на слух — у этих музыкантов он снижен на частоте 4 000 Гц [13]. Данному воздействию подвергаются как исполнители, так и слушатели в зависимости от расстояния до играющих инструментов, их модальности, акустических характеристик помещения и т. п. Под влиянием громкозвучащей музыки объективно регистрируется сначала временное, а затем постоянное смещение слуховых порогов, которое, в итоге, трансформируется в профессиональную тугоухость. Одновременно часто создается ситуация, когда эмоционально-

смысловое содержание исполняемого музыкального произведения субъективно нивелирует негативное шумовое воздействие. На этом основано использование функциональной музыки как одного из средств защиты работающих на заводах от негативного воздействия производственного шума [12].

Неврологи М. Янишевски и Т. Натансон [69, 94] при исследовании изменений в записи ЭКГ и АД под воздействием музыки выявили, что во время прослушивания музыки позднего барокко снижается АД, замедляется сердцебиение и изменяются показатели ЭКГ.

Зато во время прослушивания современной рок-музыки увеличивается ЧСС и повышается АД. Данные о влиянии музыкальных произведений различных стилей на течение заболеваний внутренних органов приводит кардиолог В. М. Успенский [14] на базе технологии информационных механизмов сердца по пути информационного анализа электрокардиологических сигналов и диагностических систем для диагностики заболеваний внутренних органов. При этом были использованы произведения классической музыки: первая часть «Лунной сонаты» Бетховена, «Маленькой ночной серенады» Моцарта, второй сонаты Шопена, а из современной музыки использованы фрагменты музыкальных стилей — джаза, тяжелого рока, нойз и поп-музыки. Результаты экспериментального исследования подтвердили широко известный факт положительного влияния на здоровье человека классических музыкальных произведений. Музыкальные произведения стилей джаз, тяжелый рок, нойз, в подавляющем большинстве случаев, оказали негативное влияние на здоровье. В период прослушивания тяжелого рока появились информационные программы гипертонической болезни, ИБС и хронического гастрита.

### Структура лечебной музыки

Имеющиеся в литературе научные данные и частично рассмотренные в обзоре научные медицинские и психологические материалы позволяют полагать, что физиологически нейтральная или лечебная музыка характеризуется наличием следующих шести структурных и акустических качеств:

- 1 — эта музыка извлечена на струнных инструментах либо духовых инструментах с высокими акустическими звуковыми частотами;
- 2 — она упорядочена: в высотной организации звуков, в темпериции, в ладовой определенности —







111. *Schmithorst V.J., Wilke M.* Differences in white matter architecture between musicians and non-musicians: A diffusion tensor imaging study // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 321 (1–2). P. 57–60.
112. *Shaw G.L.* The Mozart effect // *Epilepsy Behav.* 2001. Vol. 2. P. 611–613.
113. *Sloboda J.A.* Individual differences in music performance // *Trends Cognitive Sci.* 2000. Vol. 4. P. 397–403.
114. *Spencer F.J.* Premature death in jazz musicians: fact or fiction? // *Amer. J. publ. Hlth.* 1991. Vol. 81. P. 804–805.
115. *Staud R.* Survival in academy award-winning actors and actresses // *Ann. intern. Med.* 2003. Vol. 138. P. 77–78.
116. *Tallal P., Gaab N.* Dynamic auditory processing, musical experience and language development // *Trends Neurosci.* 2006. Vol. 29 (7). P. 382–390.
117. *Tan D.X.* Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger // *Endocr. J.* 1993. Vol. (1). P. 57–60.
118. *Thompson R.G., Moulin C.J.A., Hayre S. et al.* Music enhances category fluency in healthy older adults and Alzheimer's disease patients // *Exp. Aging Res.* 2005. Vol. 31. P. 91–99.
119. *Tomatis A.* *The Conscious Ear.* New York: Station Hill Press, 1991.
120. *Wan C. Y., Schlaug G.* Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span // *Neuroscientist.* 2010. Vol. 16. P. 566–577.
121. *Witzke J., Rhone R. A., Backhaus D. et al.* How sweet the sound – Research evidence for the use of music in Alzheimers dementia // *J. Geront. Nurs.* 2008. Vol. 34. P. 45–52.
122. *Zatorre R.J., McGill J.* Music, the food of neuroscience? // *Nature.* 2005. Vol. 434 (7031). P. 312–315.
123. *Zatorre R.J., Belin P., Penhune V.B.* Structure and function of auditory cortex: Music and speech // *Trends Cognitive Sci.* 2002. Vol. 6 (1). P. 37–46.
124. *Zatorre R.J., Chen J.L., Penhune V.B.* When the brain plays music: Auditory-motor interactions in music perception and production // *Nature Rev. Neurosci.* 2007. Vol. 8 (7). P. 547–558.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 645–655

*M. Dymnikowa*

#### PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MUSIC AND LONGEVITY

Association of Musical Psychologists and Psychotherapists, 38, ul. Akad. Anokhina, Moscow 119602;  
e-mail: dmwl@bk.ru

The article provides an overview of the results of studies on the effect of music on the function of various physiological systems of the organism including the nervous, cardiovascular and endocrine systems, also on the effect of Mozart's music and the later mature Baroque music. Particular attention is paid to information on the influence of different kinds of music (classical, jazz and rock), of the nature and of the degree of musical activity (listeners, amateurs and professional performers) on cognitive and behavioral function, on health status, life expectancy and longevity. Structural acoustical attributes of music defining its treatment effect, are described with the comparison of aspects of rock music and of classical music. The article also considers the prospects for using of music in the treatment and prevention of age-associated diseases.

**Key words:** *physiology of music, longevity, the mean age of death, musical activity, physiologically therapeutic music, Mozart effect*

Б. И. Кузник<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>2,3,4</sup>, С. И. Тарновская<sup>2,5</sup>, Н. С. Линькова<sup>2,5</sup>, Л. С. Козина<sup>2</sup>,  
М. М. Дьяконов<sup>2</sup>

## АДГЕЗИВНАЯ МОЛЕКУЛА JAM-A И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; <sup>3</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>5</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; e-mail: miayu@yandex.ru

В обзоре представлены сведения о строении, свойствах и функции адгезивной молекулы семейства *JAMs* — *JAM-A/1*. *JAM-A* является одним из основных регуляторов проницаемости сосудистой стенки и регуляции иммунной функции. Приводятся сведения о роли молекулы *JAM-A* в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний — атеросклероза, инсульта и тромбоза, гипертензивных состояний, офтальмологической патологии и др. Высказывается гипотеза о роли пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly* в эпигенетической регуляции экспрессии гена *JAM-A* и их возможном протекторном действии при возрастной патологии, связанной с нарушением синтеза *JAM-A*.

**Ключевые слова:** *JAM-A*, короткие пептиды, эпигенетика, возрастная патология

Адгезия представляет собой комплекс физиологических процессов, не только создающих контакт между клетками и обеспечивающих целостность тканей, но и способствующих пролиферации и регенерации тканей, миграции лейкоцитов и макрофагов, благодаря чему возникают оптимальные условия для иммунного ответа и эффективного гемостаза [3, 6, 13, 27, 28, 37, 55, 60]. Важная роль адгезии отводится в проявлении возрастассоциированных патологических процессов, в том числе в заболеваниях сердечно-сосудистой системы, атеросклерозе, тромбозе и злокачественном росте [1, 3, 13]. Адгезивные молекулы при взаимодействии клеток проводят стимулирующий сигнал, передающийся в двух направлениях: внутрь клетки через рецептор при его взаимосвязи с лигандом, благодаря чему индуцируется пролиферация и секреция цитокинов, и изнутри клетки (например, при её активации фарболовыми эфирами), вызывая конформационные изменения адгезивного рецептора и повышая его сродство к лиганду. Более того, модулирующие сигналы при адгезии способ-

ны получать как клетка, несущая рецептор, так и клетка, содержащая его лиганд [11, 12].

### Молекулы семейства *JAMs*

Особое положение среди адгезивных молекул занимает семейство *JAMs* (*Junctional adhesion molecules*), охватывающее три классических молекулы (*JAM-A/1*, *JAM-B/2* и *JAM-C/3*), и связанная с ними *JAM-4*. Первой из семейства связанных между собой узловых молекул адгезии была открыта *JAM-1(A)* [36]. Белки *JAM-2(B)* и *JAM-3(C)*, имеющие общие структурные последовательности, были идентифицированы позже. *JAMs* экспрессируются на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и регулируют проницаемость эндотелия и эпителия, миграцию лейкоцитов (моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов) при воспалении, их участие в иммунных реакциях, активность системы гемостаза, регенерацию и пролиферацию тканей и др. [40, 47].

*JAM-1* и *JAM-3* верифицированы в культуре эндотелия лимфатического сосуда кожи новорожденного. При этом экспрессия *JAM-1* и *JAM-3* не была зарегистрирована в культуре лимфатических сосудов, обработанных *TNF-α*. В то же время, экспрессия *JAM-1*, *JAM-2*, *JAM-3* обнаружена в лимфатических сосудах интактной тонкой кишки и десны, в собирательных лимфатических сосудах языка при воспалении. Вероятно, мРНК *JAM-2* могла быть экспрессирована в зрелом эндотелии лимфатических сосудов, но не в культуре клеток новорожденного. Не исключено, что кишечные и ротовые лимфатические сосуды человека экспрессируют *JAM-1* и *JAM-3*. Вместе с тем, в начальных отделах лимфатических сосудов слизистой обо-

лочки десны была обнаружена экспрессия *JAM-1*, *JAM-2* и *JAM-3*. Коэкспрессия на эндотелии лимфатических сосудов трех изоформ *JAM* может способствовать уплотнению межклеточных контактов либо миграции лимфоцитов из ткани в лимфатические сосуды [59].

### ***JAM-A* — строение, локализация и основные функции**

Молекула адгезии *JAM-A* первоначально была обнаружена как тромбоцитарный рецептор (*F11R*), стимулируемый моноклональными антителами против *F11* (*mAbF11*). При такой стимуляции происходило перекрестное сшивание *JAM-A* с рецептором *FcγRIIA* на поверхности тромбоцитов [36]. Другое её название — адгезивная тромбоцитарная молекула 1. *JAM-A* является сигнальной молекулой, относящейся к мембранным белкам 1-го типа суперсемейства иммуноглобулинов (*Ig-SF*). Она содержит *V*-тип и *C2*-тип иммуноглобулиноподобного домена (*Ig-like domain*) и способна взаимодействовать через цитоплазматический хвост с 9-м доменом белков *PDZ* [45]. В то же время, *C*-домен *PDZ*-комплекса может способствовать связыванию *JAM-A* с белками *ZO-1*, *AF-6*, атипичной протеинкиназой *C* (*APKIC*) и протеиназактивируемыми рецепторами-3 и 6 (*PAR-3* и *PAR-6*). Трансмембранный вариант *JAM-A* экспрессируется на эндотелиальных клетках, лейкоцитах и тромбоцитах. В плазме крови выявлена растворимая изоформа *JAM-A* (*sJAM-A*) с изменениями в строении трансмембранного домена. В эндотелии и эпителии *JAM-A* сосредоточена в межклеточных контактах, благодаря чему обеспечивается взаимосвязь гомотипичных клеток.

*JAM-A* играет важную роль в пролиферации и миграции эпителиоцитов, а также регулирует барьерные функции сосудистой стенки [66]. *JAM-A* служит адгезивной молекулой для лейкоцитов, являясь лигандом для интегрина *LFA-1* (*leukocyte function associate antigen 1*) или *CD11a/CD18*, благодаря чему принимает участие в процессе миграции лейкоцитов [52]. *JAM-A* также является рецептором тромбоцитов, вовлекая их в процесс адгезии и индуцированную антителами агрегацию. Установлено, что *JAM-1* через взаимодействие с фактором роста фибробластов (*FGF*) регулирует регенерацию сосудов [47, 50]. Кроме того, *JAM-A* экспрессируется на предшественниках гемопоэтических клеток, гепатоцитах, в клетках плаценты, легких, печени, почек, поджелудочной железы,

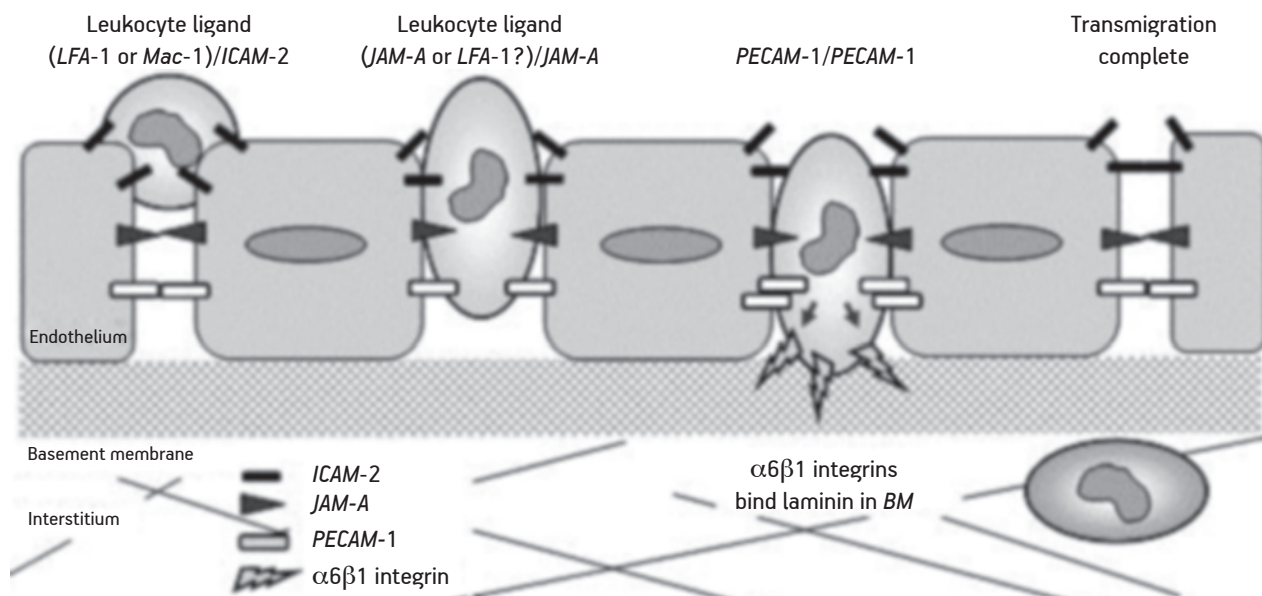
сердца, мозга, кишечника, лимфатических узлов, клетках Сертоли и сперматозоидах [24, 35, 54].

Одной из функций *JAM-A* является поддержание целостности эндотелиального слоя. В то же время, при воспалении эндотелия, сопровождаемого эндотелиальной дисфункцией, *JAM-A* приводит к релаксации апикальной поверхности эндотелиоцитов, привлекая туда лейкоциты, в том числе моноциты. При этом *JAM-A* «переходит» на апикальную поверхность, благодаря чему может вступать в контакт с различными лейкоцитами [52]. Следовательно, важнейшей функцией *JAM-A* является регуляция течения воспалительных реакций, осуществляемых в результате взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток [53, 66].

В работе А. Woodfin и соавт. (2009) установлено, что лейкоциты мышей дикого типа с фенотипом *ICAM-2* (-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1* (-/-), будучи введенными в кровотоки мышей *ICAM-2* (-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1* (-/-), в ответ на введение *TNF-α* проявляли нормальную реакцию трансмиграции, тогда как миграция лейкоцитов у мышей линии *TNFR*(-/-) была значительно ослабленной. Таким образом, если заблокировать способность *TNF-α* стимулировать нейтрофилы, то вынужденная *TNF-α*-трансмиграция нейтрофилов будет зависеть от экспрессии *ICAM-2*, *JAM-A* и *PECAM-1*. В то же время, анализ сайта ареста нейтрофилов в воспаленных тканях у *ICAM-2*(-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1*(-/-) мышей показал, что эти молекулы, стимулируя трансмиграцию, действуют последовательно, а не одновременно (*рисунк*) [68].

Известно, что эпителиальные клетки содержат мукозный слой, формирующий защитный барьер от внешних воздействий и болезнетворных агентов. Этот барьер образован плотными контактами между соседними эпителиоцитами. Трансмембранные белки, обеспечивающие плотные контакты между эпителиоцитами, включают адгезивные молекулы *JAMs*. В указанном процессе принимают участие *JAM-1*-подобный протеин, аденовирусный рецептор (*CAR*), *CAR*-подобный мембранный белок и молекула адгезии эндотелия сосудов *VCAM* [40].

Доказано, что сигнальная (первичная) бороздка играет ключевую роль в дифференциации и миграции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в онтогенезе позвоночных и создает условия для тесного контакта между клетками. Вместе с тем, лиганды сомитной бороздки, *Dlc* и *Dld*, принимают участие (играют роль в предыдущей фразе) в дифференциации ГСК. Установлено, что сигналь-



Внеклеточные молекулы ICAM-2, JAM-A, PECAM-1 последовательно способствуют миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой *in vivo*. ICAM-2 включаются в процесс миграции первыми — на этапе распознавания лейкоцитами межклеточного соединения, JAM-A опосредует миграцию лейкоцитов между клетками, а PECAM-1 поддерживает миграцию через базальную мембрану эндотелиоцитов [68]

ная бороздка отвечает на положение ГСК, когда их общие сосудистые предшественники мигрируют через вентральную поверхность сомита, и что посредниками передачи сигнала бороздки являются молекулы адгезии JAMs. Предшественники ГСК, направленные JAM-A, мигрируют в осевом направлении поперек вентральной поверхности сомитов, где расположены JAM-B и их лиганды Dlc, Dld. Даже если экспрессия лигандов к ГСК или рецепторов генов Dlc, Dld не изменена, утрата функции JAM-A приводит к потере сигналов бороздки. Таким образом, взаимодействие JAM-A и JAM-B активирует трансдукцию сигналов бороздки из сомитов на предшественников ГСК [34].

### JAM-A и тромбоциты

Мы уже отмечали, что JAM-A была идентифицирована как тромбоцитарный рецептор — F11R. Вскоре было показано, что активация этого рецептора, сопровождаемая фосфорилированием и комплексированием с интегрином  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , ведет к изменению дисковидной формы тромбоцитов и вызывает образование псевдоподий (*filopodia* и *lamellipodia*). При этом происходит взаимодействие нитей актина и миозина, благодаря чему кровяные пластинки сокращаются в размере и приобретают способность адгезировать к чужеродной (отличной от эндотелия) поверхности, а также образовывать агрегаты и секретировать в окружающую

среду гранулы. Возбуждение F11R в присутствии подпороговых концентраций тромбина, коллагена и других агонистов свидетельствует о гиперчувствительности тромбоцитов к естественным лигандам. Установленные факты говорят о том, что JAM-A играет важную роль в адгезии, агрегации и секреции кровяных пластинок, осуществляемых в результате ее возбуждения и комплексирования с  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ . Блокада активных центров рецептора F11R уменьшает интенсивность адгезии и агрегации тромбоцитов. На основании приведенных данных сделан вывод о том, что участие F11R в образовании и росте агрегатов тромбоцитов может служить основанием для разработки новых методов терапии атеросклероза, воспалительного тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта и других возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы [17, 57].

Недавно был получен рекомбинантный F11R (*rF11R*), идентичный растворимому F11R (*sF11R*). В пределах экстрацеллюлярного домена *rF11R* осуществлено фосфорилирование треонина и кислотных остатков аминокислоты тирозина. Выявленные зоны фосфорилирования оказались соизмеримыми с величиной поверхности тромбоцитов [29].

F11R принимает участие в адгезии человеческих тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, подвергнутым воздействию провоспалительных цитокинов. Области, ответственные за активацию

тромбоцитов и их адгезии к эндотелию, приводящие впоследствии к агрегации и дегрануляции кровяных пластинок, идентифицированы во внешней части *F11R* и связаны с активацией интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta3$  [36]. Под действием провоспалительных цитокинов на ламинарной поверхности эндотелиальных клеток экспрессируется рецептор *F11R/JAM-A*, благодаря чему осуществляется адгезия тромбоцитов к поврежденному воспалением эндотелию. В опытах, проведенных В. Azari и соавт. (2011), были использованы тромбоциты человека и культуры эндотелия артерий и вен, подвергнутые влиянию провоспалительных цитокинов *TNF- $\alpha$*  и *IFN- $\gamma$*  [16]. Для предотвращения функциональной активности рецептора *F11R* использовали блокаторы синтеза мРНК: актиномицин (полный ингибитор синтеза РНК) и *F11R-siRNA* (специфичный ингибитор синтеза *F11R*-мРНК). Оба ингибитора блокировали повышение экспрессии *F11R*-мРНК и синтез белка *F11R* в стимулируемых цитокинами артериальных и венозных эндотелиальных клетках. В результате супрессии *F11R*-мРНК предотвращалась адгезия тромбоцитов к эндотелиоцитам. Более того, «лечение» воспаленного эндотелия партенолидом (ингибитор *NF- $\kappa\text{B}$* ) или *AG-480* (ингибитор *JAK*-тирозинкиназы) также приводило к полной блокаде экспрессии мРНК рецептора *F11R*, осуществляемой при участии сигнального пути *NF- $\kappa\text{B}$*  и путей *JAK/STAT*. При этом не только ингибировалось действие провоспалительных цитокинов, но и наступала блокада адгезии тромбоцитов к воспаленному эндотелию. Не исключено, что блокада рецептора *F11R* на эндотелиальных клетках может оказаться терапевтической мишенью для предупреждения образования пристеночных тромбов [16].

При активации тромбоцитов интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta3$  способствует стабилизации формирующегося тромба, обеспечивая независимую от агониста обратную афферентацию импульса. В то же время, адгезивная молекула *JAM-A* в интактных кровяных пластинках является эндогенным ингибитором их функциональной активности. Установлено, что *JAM-A* предотвращает развитие тромбоза за счет блокады сигнала, исходящего от интегрина рецептора тромбоцитов  $\alpha\text{IIb}\beta3$ , стимуляция которого способствует адгезии и агрегации кровяных пластинок. *JAM-A* препятствует действию агонистов на интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta3$  и таким образом снижает интенсивность активации тромбоцитов. *Src*-киназа (*Csk*) связывается с тирозином фосфорилированной *JAM-A* через ее гомологичный

*Src* домен 2. Образованный комплекс *JAM-A Csk* с интегрином *c-Src* способствует сохранению неактивных тромбоцитов. В свою очередь, *Csk*, связанный интегрином *c-Src*, сохраняется в неактивном состоянии благодаря фосфорилированию *Y (529)* в регулирующем домене. При нарушении активности *JAM-A* снижается фосфорилирование *c-Src Y* и усиливается сигнально-зависимая *c-Src* активация. Представленные результаты свидетельствуют о том, что фосфорилированный тирозином *JAM-A-Csk*-связанный белок является эндогенным ингибитором передачи сигналов интегрином  $\alpha\text{IIb}\beta3$  внутрь тромбоцитов и препятствует тромбообразованию [44]. В то же время, блокада гена *JAM-A* у мышей приводит к усилению адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, что связано с активацией рецептора для фибриногена и усилением образования *TxA<sub>2</sub>* [45].

Инкубация *CD34<sup>+</sup>* полипотентных клеток человека с растворимой *JAM-A (sJAM-A)* сопровождается значительным снижением их адгезии к поверхности иммобилизованных тромбоцитов. Аналогичная реакция наблюдается со стороны *CD34<sup>+</sup>* полипотентных клеток в присутствии *sJAM-A* при эндотелиальной дисфункции, вызванной *in vitro*, и после лигирования сонной артерии мышей, а также при повреждении эндотелия в микроциркуляторном русле в результате ишемическо-реперфузионной травмы. Под воздействием *JAM-A* осуществляется дифференциация *CD34<sup>+</sup>* в направлении *T*-хелперов. Предварительная обработка *sJAM-A* клеток *CD34<sup>+</sup>* приводила спустя 3 нед после обнажения эндотелия в сонных артериях у нестрадающих от ожирения иммунодефицитных мышей, больных диабетом, к формированию неointимы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия *JAM-A* на *CD34<sup>+</sup>* клетках сопровождается их адгезией на иммобилизованных тромбоцитах или к поврежденной стенке сосуда, а также дифференциацией в эндотелиальные клетки, что способствует регенерации эндотелия. Следовательно, *CD34<sup>+</sup>* полипотентные клетки человека, экспрессирующие *JAM-A*, способны взаимодействовать с тромбоцитами и эндотелиоцитами, а также усиливать процесс реэндотелизации [58].

Моноциты могут взаимодействовать не только с тромбоцитами, но и с эндотелиоцитами, что также приводит к ускорению свёртывания крови [2, 21]. Последнее обусловлено тем, что при взаимосвязи микровезикул тромбоцитов с моноцитами в последних резко увеличивается со-

держание мРНК и усиливается экспрессия *TF*, *IL-1 $\beta$* , *ICAM-1*. Тромбоцитарные микровезикулы способны образовывать агрегаты с моноцитами. Установлено, что эндотелиальная направленность RANTES тромбоцитов более выражена в условиях тока жидкости, а не статике. Отсюда было сделано заключение, что Р-селектин тромбоцитов, но не *PSGL-1*, является ключевым для ориентации RANTES в качестве предшественников его закрепляющей функции на активированном эндотелии. Активация тромбоцитов приводит к образованию тромбоцитарных микровезикул. RANTES способствует взаимодействию микрочастиц с эндотелием и моноцитами. Более того, адгезивные молекулы и их рецепторы играют важную роль в выделении RANTES [41].

#### JAM-A и гипертензивные состояния

За последние годы появился цикл работ, свидетельствующий о том, что *JAM-A* участвует в патогенезе гипертензии и гипертонических кризов.

Установлено, что в плазме крови больных с гипертензией уровень *sF11R* был значительно выше, чем у людей с нормальным давлением. Оказалось, что существует корреляция между содержанием *sF11R* и величиной систолического и диастолического давления, а также концентрацией фибриногена. По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о важной роли рецептора *F11R* в патогенезе артериальной гипертензии [48].

Принимая во внимание, что *nucleus tractus solitarii* (ядро одиночного пути — *NTS*) является центральной областью, регулирующей кровяное давление, Н. Waki и соавт. [64] высказали предположение, что эта структура мозга принимает участие в развитии нейрогенной артериальной гипертензии. Одновременно было показано, что у крыс со спонтанно возникающей гипертензией (*spontaneously hypertensive rat* — *SHR*), по сравнению с нормотензивными животными (*Wistar-Kyoto*, *WKY*), в *NTS* повышена экспрессия *JAM-1*. При этом в *NTS* у крыс *SHR* по сравнению с животными линии *WKY* экспрессия белка МСР-1 была более высокой, а *IL-6* — низкой. У крыс линии *SHR*, но не *WKY*, в капиллярах *NTS* выявлялась значительная эндогенная адгезия лейкоцитов, сопровождаемая выделением провоспалительных цитокинов. Поскольку последние повреждают функции нейронов, установленные факты позволили предположить, что в микроциркуляторном русле *NTS SHR* возникает воспали-

ние. Была предложена гипотеза, согласно которой усиленная экспрессия молекул адгезии лейкоцитов и тромбоцитов — *JAM-1* — в пределах микроциркуляторного русла *NTS* приводит к воспалительной реакции, вызывающей неврогенную артериальную гипертензию [62].

Дальнейшие исследования показали, что у крыс линии *SHR*, по сравнению с крысами *WKY*, была снижена экспрессия семи генов в *NTS*, в то время как только два гена были сильнее экспрессированы у крыс *SHR*. Следовательно, патологическая экспрессия генов провоспалительных молекул, таких как *JAM-1*, вызывает у крыс линии *SHR* накопление лейкоцитов в сосудистой сети *NTS*. Исходя из этих наблюдений, был сделан вывод о том, что экспрессия генов цитокинов/хемокинов осуществляет регуляцию кровяного давления. В дальнейшем, если у крыс *SHR* не удавалось избежать сильной воспалительной реакции в *NTS*, то усиление нейронной активности автоматически приводило к развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе и гипертензионного синдрома [49, 63]. Следовательно, подавление экспрессии генов цитокинов/хемокинов позволит избежать выраженной воспалительной реакции в *NTS* у крыс со спонтанной гипертензией за счет изменения активности нейронов, ответственных за вегетативный механизм развития сердечно-сосудистой патологии.

Оказалось, что гиперэкспрессия мРНК *JAM-A* у гипертензивных крыс характерна не только для стволовой области мозга, но и других его зон [63].

Повышенная экспрессия *JAM-A* в сосудах и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии — *2K-1C* и при центральном или периферическом введении ангиотензина-II. Повышенная экспрессия *JAM-A* в обеих моделях не является вторичной к артериальной гипертензии, поскольку уровень адгезивной молекулы возрастал до повышения АД. Кроме того, в модели *2K-1C*, когда высокий уровень белка *JAM-A* сохранялся в течение 3 нед, в дальнейшем он практически не изменялся, несмотря на увеличение АД в период 3–6 нед. Точно так же у крыс, которым вводили от 50 нг/(кг в мин) ангиотензина II, экспрессия *JAM-A* увеличилась на 5-й день, тогда как АД отличалось от контрольной группы лишь к 10-му дню [26].

У крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией обнаружено повышенное содержание *JAM-A* в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердце, печени,

почках и селезенке. Особенно высока концентрация *JAM-A* в крови у крыс с гипертензией, склонных к развитию инсульта. В то же время, не обнаружено положительной корреляции между гипертензией и содержанием *JAM-A* в тромбоцитах и лейкоцитах крыс. У крыс линии 2К-1С, подверженных гипертензии, содержание *JAM-A* возрастало перед повышением АД, в том числе вызванным центральным или периферическим введением ангиотензина II. У крыс, склонных к гипертензии, блокада ангиотензин-II-рецептора 1-го типа сопровождалась снижением экспрессии *JAM-A*, но при этом не отмечалось сосудорасширяющего действия гидролизина. Уменьшение концентрации *JAM-A* у молодых крыс, склонных к гипертензии, задерживало ее развитие. В подкожной вене нижней конечности у больных с гипертензией отмечалось увеличение концентрации мРНК *JAM-A* по сравнению с людьми, у которых АД находилось в норме, но снижение у больных, применяющих антагонисты ангиотензин-рениновой системы. Вероятно, определение *JAM-A* играет существенную роль в механизме развития гипертонической болезни, а определение концентрации этой молекулы может явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития гипертензии [69].

Вероятно, *JAM-A* играет важную роль в регуляции сокращения гладкой мускулатуры не только сосудистой стенки, но и внутренних органов. *JAM-A* регулирует развитие поперечнополосатых мышц. Известно, что мышечная дистрофия — тяжелое генетическое заболевание, для которого до сих пор не найдены эффективные методы терапии. Для лечения этой патологии пробуют использовать внутриартериальное введение сосудисто-ассоциированных стволовых клеток, получивших наименование мезоангиобласты (*MABs*). Однако применение этого метода ограничено вследствие низкого приживления *MABs* в поврежденной мышечной ткани. В то же время, показано, что лейкоциты путем диапедеза способны мигрировать в воспаленные ткани, пересекая эндотелиальные межклеточные соединения, а *JAM-A* управляет этим процессом. Вместе с тем, инактивация экспрессии *JAM-A* или блокирование *JAM-A* антителами увеличивает приживление *MABs* в мышцах при дистрофии. В отсутствие *JAM-A* регуляция *EPAC-1* и *-2* (*exchange protein directly activated by cAMP*) осуществляется на сравнительно низком уровне, благодаря чему предотвращается активация ГТФ *PAR-1*-рецепторами. Торможение *PAR*-рецепторов увеличивает приживление *MABs*

в мышцах, подвергнутых дистрофии, в результате чего восстанавливается их структура и функция [23].

### ***JAM-A*, атеросклероз и тромбоз**

Изучение взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток человека позволило установить, что *F11R/JAM-A* играет существенную роль в развитии воспаления, тромбоза и атеросклероза [19]. Доказательством этого служит верификация высокого содержания мРНК и белка *F11R/JAM-A* в атеросклеротических бляшках у людей. Такие же результаты получены в опытах на склонных к атеросклерозу *apoE-/-*-мышцах, у которых выявлены атеросклеротические пятна. Усиленная экспрессия *F11R/JAM-A* обнаружена в культурах эндотелия человека, выделенных из артериальных и венозных сосудов после воздействия провоспалительных цитокинов. При этом наблюдали усиление адгезии кровяных пластинок к эндотелиальным клеткам. Следовательно, *F11R/JAM-A* принимает участие в образовании тромба. Высказывается предположение, что вещества, ингибирующие *F11R/JAM-A*, могут быть использованы как новые средства для профилактики и лечения атеросклероза, сердечных эпизодов и инсульта [17].

Белок *F11R* на 50% обеспечивает контакт между эндотелиальными клетками. *JAM-A* разрушается под воздействием дезинтегрин-металлопротеазы, концентрация которой в крови у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает. Одновременно у этих пациентов в крови повышается содержание микрочастиц тромбоцитарного и эндотелиального происхождения, несущих молекулы *F11R/JAM-A*. Таким образом, уменьшение экспрессии *F11R* за счет отрыва микрочастиц от тромбоцитарных и эндотелиальных мембран, а также действия протеаз, может отягощать течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [16].

В другом исследовании установлено, что уменьшение экспрессии *JAM-A* приводит к снижению трансмиграции мононуклеаров. Обработка эндотелиальных клеток окисленными ЛПНП или провоспалительными цитокинами сопровождалась повышением проницаемости апикальной части клеток и одновременным возрастанием презентации *JAM-A*, что усиливало адгезию лейкоцитов и их трансмиграцию. Выявленная реакция могла быть ингибирована антителами к *JAM-A* или применением ловастатина. Приведенные данные раскры-

вают новые механизмы протекторного действия статинов при атеросклерозе [53].

В дальнейшем для решения вопроса о том, какое значение принадлежит *JAM-A* в процессе развития атеросклероза, использовали липопротеид-*E*-дефицитных мышей с соматическим или атеросклеротическим дефицитом *JAM-A* и химерами костного мозга для лейкоцитов с дефицитом *JAM-A* [53]. Сниженная экспрессия *JAM-A* в эндотелиальных клетках уменьшила внедрение мононуклеаров в эндотелий артериальной стенки и ограничила формирование атеросклеротических бляшек у гиперлипидемических мышей. Напротив, дефицит *JAM-A* в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений.

В настоящее время не подлежит сомнению, что молекулы, расположенные на мембране тромбоцитов — *GP1b/IIIa*, *GP1ba*, *P*-селектин, *JAM-A* и *CD40/CD40L*, непосредственно взаимодействуют с эндотелиальными клетками, лейкоцитами и матричными структурами, имеющими отношение к атерогенезу. Тромбоциты через указанные молекулы участвуют в метаболизме холестерина, связывая и фагоцитируя ЛПНП, благодаря чему способствуют загрузке макрофагов липидами и развитию атеросклероза [61].

Следует отметить, что значительное увеличение уровня *sF11R* было найдено в сыворотке крови у пациентов с поражением коронарной артерии, наличием атеросклероза и стенокардии. При этом содержание *sF11R* коррелировало с тяжестью клинической картины. Одновременно повышенная экспрессия *F11R* выявлялась в атеросклеротических образованиях. Установлена высокая корреляционная зависимость между экспрессией *F11R* на эндотелиальных клетках и содержанием *TNF-α*. На основании выявленных фактов сделан вывод о том, что *sF11R* является важнейшим медиатором при воспалении сосудистой стенки. Препараты, блокирующие *F11R*, могут быть использованы как новый подход к терапии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Между тем, содержание *sF11R* в крови у больных рассеянным склерозом и ишемическим инсультом не выходило за пределы нормы. Эти данные позволили А. Naarmann и соавт. (2010) высказать предположение, что гематоэнцефалический барьер, несмотря на воспалительный процесс, не пропускает *sF11R* в ЦНС [26].

### ***JAM-A* и заболевания нервной системы**

Впервые способность адгезивной молекулы *JAM-A* экспрессироваться в структурах ЦНС была установлена в начале нашего века Р. Ballabh и соавт. [18]. Оказалось, что *JAM-1* выявляется уже у 16-недельных плодов в зародышевой матрице, коре и белом веществе. *Claudin-1*, *JAM-2* и *JAM-3* не были обнаружены в зародышевой матрице, коре и белом веществе. Концентрация *JAM-1* не изменялась в процессе увеличения возраста плода. Не выявлено значительного различия в экспрессии этих молекул в сосудистой сети зародышевой матрицы по сравнению с корой и белым веществом. Уже в те годы авторы пришли к выводу, что *JAM-A* должна экспрессироваться в ЦНС человека независимо от возраста [18].

В дальнейшем было показано, что субпопуляция пролиферирующих клеток мозга мыши, являющихся *NG2*-производными нейроглии, экспрессирует *JAM-A*. Эти клетки присутствуют в избытке в сером и белом веществе ЦНС взрослых особей и являются почти столь же многочисленными, как астроциты. Субпопуляция *NG2*-клеток нейроглии ЦНС может распространяться и функционировать в виде клеток-предшественников для олигодендроцитов. Немитотические *NG2*-клетки нейроглии экспрессируют на своей поверхности *JAM-A*. Следовательно, *JAM-A* является мембранным маркером в подтипе макроглии — *NG2*-глиальных клетках головного мозга. Предполагается, что *JAM-A* служит регулятором пролиферации различных клеток, в том числе макроглии. По всей видимости, её функция в ЦНС сводится к взаимодействию гомотипичных *NG2*-клеток нейроглии и гетеротипичных взаимосвязей *NG2*-клеток нейроглии и других типов клеток [51].

Установлено, что адьюдин (AF-2364), негормональное противозачаточное средство, обладающее антисперматогенным действием, способно уменьшать активацию микроглии за счет супрессии *NF-κB*. Вместе с тем, применение адьюдина после реперфузии в условиях окклюзии средней мозговой артерии привело к значительному уменьшению зоны инфаркта и торможению активации глии в коре головного мозга и стриатуме, а также к снижению экспрессии *TNF-α*, *IL-1β* и *IL-6*. Адьюдин предотвращал разрушение гематоэнцефалического барьера после ишемии и реперфузии, о чем свидетельствует уменьшение *IgG* в стриатуме и коре мозга. Полученные данные были подтверждены снижением в структурах головного мозга концен-

трации белков ZO-1, JAM-A и окклюдина. Кроме того, адьюдин уменьшал содержание матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), уровень которой возрастал во время инсульта [39].

В работе N. Sladojević и соавт. [56] исследовали вклад JAM-A в регуляцию инфильтрации лейкоцитов и постшемической воспалительной реакции в мозге в процессе развития ишемии и последующей реперфузии. Ишемию мозга у мышей вызывали окклюзией средней мозговой артерии с последующей реперфузией. На протяжении эксперимента мышам вводили пептид, являющийся антагонистом JAM-A (JAM-Ap), в результате чего подавлялось взаимодействие JAM-A и лейкоцитов, осуществляемое путем блокирования связи C2 домена JAM-A с LFA, экспрессируемой на нейтрофилах и моноцитах/макрофагах. При этом ослаблялось проникновение нейтрофилов и моноцитов в паренхиму мозга. Одновременно у мышей в зоне ишемии в 3 раза уменьшалась концентрация провоспалительных цитокинов, более чем в 2 раза сокращался размер инфаркта и улучшался неврологический статус. Полученные результаты свидетельствуют о том, что JAM-A играет важную роль в регуляции лейкоцитарной инфильтрации при ишемии мозга и последующей реперфузии.

Известно, что CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты имеют непосредственное отношение к патогенезу поражения мозга при ВИЧ-инфекции, поскольку они проникают в ЦНС и принимают участие в воспалительном процессе, который приводит к нарушениям когнитивных функций. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клетки могут проникать в мозг лишь при наличии хемокина CCL2. Поступление ВИЧ-пораженных моноцитов в ЦНС связано с экспрессией специфического для хемокина CCL2 рецептора CCR. В то же время, поступление ВИЧ-инфицированных моноцитов в мозг облегчалось при усиленной экспрессии JAM-A, ALCAM (Activated leukocyte cell adhesion molecule, CD166), CD99, PECAM-1. При внедрении ВИЧ возрастала экспрессия CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, JAM-A, ALCAM на мембране моноцитов. Антитела к JAM-A и ALCAM ингибировали переселение и ВИЧ-зараженных, и неинфицированных CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитов через гематоэнцефалический барьер, демонстрируя его важность во внедрении моноцитов в паренхиму головного мозга. Вступая во взаимодействие с рецептором CCR2, JAM-A и ALCAM презентуются на моноцитах, избирательно проникающих в ЦНС, и уменьшают зараженность мозга вирусом [67].

## JAM-A и патология глаза

Известно, что главная причина потери зрения при диабетической хориоидопатии — увеличение проницаемости эндотелия капилляров. При выраженной гипергликемии наблюдается увеличение проницаемости в ретинальных и хориоидальных слоях эндотелиальных клеток. При нормальном содержании глюкозы в культуре клеток сетчатки экспрессия генов окклюдина и клаудина-5 оказалась выше в ретинальных по сравнению с хориоидальными эндотелиальными клетками. Синтез белка клаудина-5 был более выражен в ретинальных эндотелиальных клетках, тогда как экспрессия JAM-A, JAM-C и VE-C-кадгерина была одинаковой в эндотелии обеих оболочек. В эндотелиальных клетках ретинальной оболочки, подвергнутых воздействию высоких доз глюкозы, экспрессия клаудина-5, окклюдина и JAM-A снижалась, тогда как экспрессия VE-кадгерина и JAM-C не изменялась. Таким образом, повышенная проницаемость эндотелия сетчатки вызвана уменьшением экспрессии JAM-A [51]. Увеличение проницаемости эндотелиальных клеток сетчатки, вероятно, связано с селективным уменьшением экспрессии белков плотных контактов, что приводит к увеличению трансклеточной проницаемости. Это может указывать на различия в регуляции проницаемости эндотелиоцитов в сетчатке по сравнению с эндотелиальными клетками хориоидеи.

У здоровых людей JAM-1 и JAM-2 экспрессируются на эпителиоцитах роговицы и эндотелиальных клетках лимбальных сосудов, тогда как JAM-3 представлена на кератоцитах в строме, а также на эндотелиальных клетках лимбальных сосудов и роговицы. В воспаленной васкуляризированной роговице JAM-1, JAM-2, JAM-3 выявлены на эндотелиоцитах вновь образованных в строме сосудов. Гиперэкспрессию JAM-3 отмечали на кератоцитах/фибробластах, особенно в зонах формирования рубцовой ткани или воспаления. Вероятно, JAM-1, JAM-2, JAM-3 вовлекаются в последовательные этапы переселения лейкоцитов к зонам воспаления и участвуют в образовании новых сосудов при воспалительных заболеваниях роговицы [50].

## JAM-A и онкологические заболевания

Молекулы семейства JAM-A вовлечены в метастазирование и рост опухолевых клеток. *In vitro* JAM-A способна уменьшить инвазию и подвижность раковых клеток молочной железы [46]. В то же время, экспрессия JAM-A у пациенток с раком

молочной железы отрицательно коррелировала с агрессивностью опухоли. Аналогичные данные получены и другими авторами при карциноме миометрия и раке поджелудочной железы [22]. В противоположность этим сведениям, Е. McSherry и соавт. (2009) свидетельствуют, что существует положительная корреляция между экспрессией *JAM-A* на опухолевых клетках и метастазами, а также неблагоприятным прогнозом у женщин с раком молочной железы [42]. Эти данные были подтверждены М. Murakami и соавт. (2013), проводившими исследование на 444 больных инвазивным раком молочной железы [43].

У мышей линии S180 с привитым асцитным раком под воздействием гинсеносида (вытяжка из женьшеня) на опухолевых клетках снижается экспрессия *JAM-A*. Плотность кровеносных и лимфатических сосудов в раковой опухоли, как и экспрессия на них *JAM-A*, уменьшалась в процессе терапии. На основании полученных данных сделан вывод, что гинсеносид угнетает ангиогенез и лимфоангиогенез в опухоли, снижая экспрессию адгезивной молекулы *JAM-A* [65].

У пациентов с мелкоклеточным раком легкого отмечали высокую экспрессию *JAM-A*. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее экспрессировалась *JAM-A* на мембране раковых клеток. Экспрессия *JAM-A* положительно коррелировала со стадией заболевания и метастазированием в лимфоузлы и отрицательно — с исходом заболевания и продолжительностью его течения. Для выяснения потенциальной функции *JAM-A* в раковых клетках легкого, авторы нокаутировали *siRNA* этого белка. При этом в линиях клеток H1299 и A549 экспрессия *JAM-A* снижалась при одновременном торможении пролиферации раковых клеток. Нокаут *JAM-A* опосредованно привел к уменьшению уровня белков циклина D1, CDK4, 6, и *P-Rb* [70].

Белок *P-Rb* активирует переход G1-фазы в S-фазу клеточного цикла, что обусловлено его связью с факторами *E2F* и последующей блокадой активации экспрессии генов белков S-фазы. Белковый комплекс, состоящий из циклина D1, CDK4, и CDK6, фосфорилирует *P-RB* и вызывает его инактивацию. Длительное фосфорилирование *P-RB* различными вариантами CDKs приводит к стимуляции *E2F* и способствует экспрессии генов, необходимых для прохождения S-фазы. Таким образом, *JAM-A* стимулирует пролиферацию раковых клеток, регулируя экспрессию таких пролиферативных молекул, как циклин D1, CDK4,

CDK6, и *P-Rb*. Следовательно, *JAM-A* принадлежит существенная роль в развитии рака легкого, а блокада этой молекулы может улучшить прогноз заболевания [70].

Установлено, что *JAM-A* принимает непосредственное участие в адгезии и переносе клеток глиобластомы. В то же время, *JAM-A* не участвует в функционировании нормальных клеток-предшественников нейронов. Экспрессия *JAM-A* в мозге в норме была ниже по сравнению с ее содержанием в глиобластоме. Экспрессия *JAM-A* отрицательно коррелировала с прогнозом развития глиобластомы. На основании этих исследований, J. D. Lathia и соавт. [38] приходят к заключению, что блокада рецептора для *JAM-A* явится эффективной терапевтической мерой при лечении глиобластомы и, возможно, других онкологических заболеваний [38, 59].

В другой работе исследовали экспрессию *JAM-A* в 167 образцах культуры клеток, полученных из первичных раковых опухолей желудка. В качестве контроля служила культура клеток, выделенных из смежных с раковой опухолью участков. В раковых клетках экспрессия *JAM-A* была сравнительно низкой. При этом сниженная экспрессия *JAM-A* ассоциировалась со стадией заболевания, размером опухоли, лимфатической сосудистой сетью, метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом. По мнению авторов, *JAM-A* «накладывала запрет» на инвазию и миграцию, но не влияла на пролиферацию опухолевых клеток [27].

Установлено, что клетки опухоли груди, легких и почек усиленно экспрессируют *JAM-A* по сравнению со здоровыми тканями. Подобные изменения были обнаружены не только в первичном очаге, но и в метастазах региональных лимфоузлов. Кроме того, не отмечали значительных отличий экспрессии *JAM-A* в различных клеточных линиях опухоли. Инъекции антител против *JAM-A* в брюшную полость мышам на протяжении 40 дней приводили к значительной регрессии перевиваемых опухолей. Одновременно отмечали снижение экспрессии маркера клеточной пролиферации *Ki67* и *JAM-A*. Вероятно, *JAM-A* не только влияет на распространение опухоли, но и оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток. Последнее, по всей видимости, обусловлено взаимосвязью *JAM-A* с рецепторами, управляющими ростом опухоли. Более того, *JAM-A* способна модулировать действие комплекса *PAR3/aPKC/PAR-6* и изменять трансдукцию сигнала рецеп-

торов, вовлеченных в онкогенез. Следовательно, *JAM-A* может быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия при онкологических заболеваниях [25].

Выдвигается предположение, что *JAM-A* способна подавлять рост и развитие одних и усиливать пролиферацию и дифференциацию других раковых клеток. Но как же тогда объяснить различные результаты, полученные на больных с одним и тем же диагнозом или в одной и той же культуре клеток?

Известно, что *JAM-A* может влиять на рост и развитие клеток через разные сигнальные пути [23, 25]. В частности, *JAM-A* способна, с одной стороны усиливать миграцию раковых клеток, а с другой — вызывать их апоптоз [43]. В зависимости от преобладания того или иного эффекта, *JAM-A* может или усиливать, или препятствовать росту и метастазированию опухоли.

**Эпигенетические механизмы регуляции *JAM-A***

Установлено, что пептиды *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* эпигенетически регулируют содержание цитокинов, а также белков «молодости» (*GDF*) и «старости» (*CCL11*, *GMBH-1*) [4, 5, 7–10, 14, 15, 30–33, 37]. Возможно, эти короткие пептиды имеют сайты связывания в промоторных зонах гена молекулы *JAM-A*, имеющей непосредственное отношение к различной патологии у лиц пожилого возраста.

Для изучения сайтов связывания пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* были использованы данные нуклеотидной последовательности промоторной зоны гена *JAM-A*. Промоторные участки гена *JAM-A* были найдены с использованием поисковой системы Eukaryotic Promoter Database [20] под номерами FP001714 и FP001715. Полученные данные приведены в таблице.

В промоторе 1 гена *JAM-A* находится девять сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, представленного последовательностями *GCAG* и *CGTC*, и 5 сайтов — для *Lys-Glu-Asp* в виде последовательности *GCAGG* и *CCTGC*. В то же время, в промоторном участке FP001714 не обнаружено сайтов взаимосвязи для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*. В промоторе 2 гена *JAM-A* обнаружено пять сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu* и три — для *Lys-Glu-Asp*, представленных теми же последовательностями, что и в промоторе 1. В промоторе 2 выявлен один сайт связывания для тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленного последовательностью *GTTTA*. Следует особо обратить внимание, что имеются общие сайты связывания (*GCAG*) для пептидов *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp*. В этом нет ничего удивительного, так как по своему строению они отличаются всего лишь на одну аминокислоту.

Ранее мы говорили о том, что адгезивная молекула *JAM-A* имеет непосредственное отношение к

**Возможные сайты связывания для пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly* в промоторных областях гена**

Регуляторный участок гена в диапазоне от -499 до 100 п.н. (кДНК 5'→3')	Ген, <i>Homo sapiens</i>
<p><i>TTTACTTGCCAAAGAGGCAGG***ACCAAAGTTCTGC**AGG***ACCAAAGCTGC**AGG***TGCAG**TTGCACCAAGCAACTTACATTCAAAACAACAAAACCCCAAGCCAAAGCCGGTCTCCGTAAATCCACACCACGACTGC**CTTTCCTACTTCCTCCTTAGAGGTAATTCTCAGCCCTCTAGCTCCAAGTGAACCCAGCCAGTCAGGAAGTCGCTACTTCGGGAACACCAACCAATCAGGGGCCGTC**ACCTGC**TGAAGGTGCGGAATTCGTC**TCCTGACG**CGACAGTCTCCTGGCCAATCTGAGGCAG**CTCCTGTGGGAAAGGCGCCAGTGCGCCGAGGCCGGGGAGTGGCGGGGTAACACCTGGCCGAGGTGACTCGTCTGAAGAGCAG**CGGTTCTTACACC AATCGGAACGTCAGG***GGTGGGAGCTGGCCAATCAGGCGCGGAGGGCGGGCCGGGCGGGTTCACCTGGCGGCTGGCTCTCAGTCCCCTCGCTGTAGTCGGGAGCTGTGTCTTCCCAGGAGTCTTCGGCGGCTGTTGTTCGGGAGCCTGATCGCGATGGGACAAGGC GCAAGTCGAGAGGAAAC</i></p>	JAM-A (FP001714)
<p><i>AGCTTACACAAGAAGTGAGGGAAGGATGTTA*GCAG**TGGCTGGTGGCCATGAAGAGGA GATTGGCCAGTGAGAAGCTGAGGCCTATGCAG**ACATCTCTGGAGCCAGAGAGAACAAGGCAGG***GGCCACTTGGGGCCTTCCCTTGTGGGGTTCGTTTTTTTTTTCTTTCTT TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGATAAAATTGTTCAAAGCCACAGTGTCTGTTTTCTTCTTTTGTGGGCCACGGGCTGGAAGGGAGGGGCACATTGCTCTTCGACCAGTAAGGGCTGTG CCAAGTTCAGGGTGGGGTGTGC**TCCTGC**ATTATTACCCGGAGTCTGGTTCCTGGGCCAGACCCGGTGTGCTTTTTTGGCCCAAGCTAGAGAATGTTAAGGGCTCTGC**GGTGGG TTGGTGCTAGAGGCGCCGCAACAGGTGCTGC**GGGGCGGCGCGGGAGGCGGGTGGCC TTGCTCCGGATCCGGTCTCAGCTCTGGGAGGGAACGGGAGATGTTGCAGG***CGCCGAG AGGGCGGGCCAGGGCCGCACTCCGGAGACTCGCGGTTGCTACGCGCACCATGGCTGGAG GTAC</i></p>	JAM-A (FP001715)

*Примечание.* Одной звездочкой и подчеркиванием выделены сайты связывания для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*; двумя звездочками и подчеркиванием — для пептида *Lys-Glu*; тремя звездочками и подчеркиванием — для пептида *Lys-Glu-Asp*; те фрагменты, где сайты связывания накладываются друг на друга, выделены серым цветом

регуляции АД и является предвестником возникновения гипертонических кризов. Более того, *JAM-A* принадлежит важная роль в развитии атеросклероза и тромбоза, и эта молекула имеет непосредственное отношение к развитию онкологических и других заболеваний у лиц старшей возрастной группы. В то же время, пептид *Lys-Glu-Asp* обладает атеросклеротическим свойством и является регулятором АД, также имеет геропротекторные свойства. Вероятно, что эти эффекты трипептида могут осуществляться за счет эпигенетической регуляции экспрессии гена адгезивной молекулы *JAM-A*.

В промоторах гена *JAM-A* имеется значительное число сайтов взаимодействия для пептида *Lys-Glu*, что, безусловно, связано с наличием общих аминокислот в дипептиде *Lys-Glu* и трипептиде *Lys-Glu-Asp*. Следует, однако, напомнить, что пептид *Lys-Glu* обладает значительным противоопухолевым свойством и является геропротектором в отношении иммунной системы [4, 5, 14, 15, 37]. Воздействуя на ген *JAM-A*, пептид *Lys-Glu* способен препятствовать развитию онкологических заболеваний [7, 8, 30–33].

Представленные данные позволяют заключить, что пептиды *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp* могут претендовать на роль регуляторов содержания и активности адгезивной молекулы *JAM-A* и найти применение для профилактики развития атеросклероза, терапии гипертонических состояний, онкологических и других заболеваний у лиц пожилого возраста.

### Заключение

Приведенные в обзоре сведения указывают на важную роль *JAM-A/JAM-1/F11R* в поддержании барьерной функции эндотелиальных клеток, проницаемости эпителия, осуществлении адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, миграции лейкоцитов. *JAM-A* участвует в регуляции воспалительных реакций, развития атеросклероза и тромбоза, пролиферации и миграции опухолевых клеток, атрофии мышечных волокон, АД, развития гипертонии, ретинопатии и других заболеваний, наиболее часто встречаемых в пожилом и старческом возрасте. Все это позволяет считать адгезивную молекулу *JAM-A* «белком старости». В то же время, в промоторных участках гена *JAM-A* нами обнаружены сайты связывания для пептидов *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp*. Дальнейшее изучение функции *JAM-A* открывает перспективы для создания

новых, высокоэффективных препаратов, которые могут применяться при ассоциированной с возрастом патологии.

### Литература

1. Бочарова О.А. Адгезивная концепция в биологии злокачественного роста // Бюл. экспер. биол. 2014. № 2. С. 87–93.
2. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.М. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
4. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные особенности изменения, развитие атеросклероза и тромбоцитических заболеваний (обзор собственных данных) // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 38–51.
5. Линькова Н.С., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Пептид Ala-Glu-Asp-Gly и интерферон гамма: роль в иммунном ответе при старении // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 478–482.
6. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011.
7. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 696–708.
8. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.
9. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Пептиды и молекулярные маркеры старения CCL11 и HMGB1: обзор литературы и собственных данных // Успехи геронтол. 2014. № 3. С. 397–406.
10. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. и др. Короткие пептиды стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга // Бюл. экспер. биол. 2014. № 1. С. 89–93.
11. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001.
12. Хаитов Р.М., Минько В.М., Ярилин А.А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие клетки иммунной системы // Успехи соврем. биол. 2005. № 4. С. 348–359.
13. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии врождённые и приобретённые. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
14. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I., Yashin A.I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // Mech. Ageing Develop. 2001. Vol. 122. № 1. P. 41–68.
15. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female swiss-derived SHR mice // Biogerontology. 2003. № 4. P. 193–202.
16. Azari B.M., Marmur J.D., Salifu M.O. et al. Transcription and translation of human F11R gene are required for an initial step of atherogenesis induced by inflammatory cytokines // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. P. 98–103.
17. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M. et al. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides // Biopolymers. 2014. Vol. 101. № 4. P. 322–334.
18. Ballabh P., Hu F., Kumarasiri M. et al. Development of tight junction molecules in blood vessels of germinal matrix, cerebral cortex, and white matter // Pediat. Res. 2005. Vol. 58. № 4. P. 791–798.



58. Stellos K., Langer H., Gnerlich S. et al. Junctional adhesion molecule A expressed on human CD34+ cells promotes adhesion on vascular wall and differentiation into endothelial progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1127–1136.
59. Tenan M., Aurrand-Lions M., Widmer V. et al. Cooperative expression of junctional adhesion molecule-C and -B supports growth and invasion of glioma // *Glia.* 2010. Vol. 58. P. 524–537.
60. Vitcovsky Y., Kuznik B., Solpov A., Magen E. Status of platelet-lymphocyte aggregation in circulating blood of patients type 1 diabetes with and without diabetic neuropathy // *IMAJ.* 2008. № 10. P. 691–694.
61. Von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications // *Front Physiol.* 2014. Vol. 5. P. 294.
62. Waki H., Gouraud S.S., Maeda M., Paton J.F. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: novel insight for neurogenic hypertension? // *Auton Neurosci.* 2008. Vol. 142. № 1–2. P. 25–31.
63. Waki H., Gouraud S.S., Maeda M., Paton J.F. Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats // *Exp. Physiol.* 2010. Vol. 95. № 5. P. 595–600.
64. Waki H., Liu B., Miyake M. et al. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. № 6. P. 1321–1327.
65. Wang Q., Wu M.Q., Zhao L.H. et al. Effect of ginsenoside Rh2 on transplanted-tumor and expression of JAM in mice // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2008. Vol. 33. № 18. P. 2116–2119.
66. Weber C., Fraemohs L., Dejara E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 467–477.
67. Williams D.W., Calderon T.M., Lopez L. et al. Mechanisms of HIV entry into the CNS: increased sensitivity of HIV infected CD14+CD16+ monocytes to CCL2 and key roles of CCR2, JAM-A, and ALCAM in diapedesis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e69270.
68. Woodfin A., Voisin M.B., Imhof B.A. et al. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1 // *Blood.* 2009. Vol. 113. № 24. P. 6246–6257.
69. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension // *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 96. № 3. P. 552–560.
70. Zhang M., Luo W., Huang B. et al. Overexpression of JAM-A in non-small cell lung cancer correlates with tumor progression // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 11. P. e79173.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 656–668

B.I. Kuznik<sup>1</sup>, V.Kh. Khavinson<sup>2,3,4</sup>, S.I. Tarnovskaya<sup>2,5</sup>, N.S. Linkova<sup>2,5</sup>,  
L.S. Kozina<sup>2</sup>, M.M. Dyakonov<sup>2</sup>

#### ADHESION MOLECULE JAM-A, ITS FUNCTION AND MECHANISM OF EPIGENETIC REGULATION

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39, ul. Gorkogo, Chita 672000; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; <sup>3</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; <sup>4</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; <sup>5</sup> Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnikeskaya, St. Petersburg 195251; e-mail: miayy@yandex.ru

The article represents evidence about structures, properties and functions of adhesion molecule JAM-A/1 belonging to JAM subfamily. This protein plays an important role in epithelial tight junction formation and immune function. Current article focuses on the role of JAM-A protein in pathogenesis associated to aging: atherosclerosis, apoplexy, thrombosis, hypertension, ophthalmological pathology. We propose short peptides *Lys–Glu*, *Lys–Glu–Asp*, and *Ala–Glu–Asp–Gly* could influence on *F11R* gene expression that leads to recovery of JAM-A synthesis in cells.

**Key words:** JAM-A, short peptides, epigenetics, age-related pathology

И. А. Иловайская<sup>1, 2</sup>, Л. Б. Лазебник<sup>2, 3, 4</sup>, А. В. Куликов<sup>3, 4</sup>

## ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ЖЕНСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ КАК МОДЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2; e-mail: moniki@monikiweb.ru; <sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>3</sup> Эндокринологический научный центр, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11; <sup>4</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290 Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3

Центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм у женщин, возникающий на фоне гипоталамо-гипофизарных нарушений, может быть причиной стойкой аменореи и гипозэстрогении. Цель работы — изучение признаков преждевременного старения у пациенток молодого возраста с центральным женским гипогонадизмом. Обследованы 88 пациенток (25 [21, 30] лет) с центральным гипогонадизмом (с изолированным гипогонадизмом,  $n=42$ , и с гипогонадизмом, ассоциированным с другими видами недостаточности гипофиза,  $n=46$ ), 53 здоровые женщины молодого возраста (24 [23, 28] лет) и 50 здоровых женщин в постменопаузе среднего/пожилого возраста (56 [53, 58] лет). У молодых женщин с центральным гипогонадизмом частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, урогенитальных жалоб, состояние матки и яичников, уровни периферических половых стероидов, показатели липидного и минерального обмена значительно отличались от показателей у здоровых женщин аналогичного возраста, однако во многих аспектах были сравнимы с таковыми у женщин в постменопаузе среднего/пожилого календарного возраста. Таким образом, у молодых женщин с центральным гипогонадизмом биологический возраст значительно опережает календарный и по клинической симптоматике, гормональным и биохимическим параметрам соответствует среднему/пожилому возрасту. Центральный женский гипогонадизм является моделью преждевременного старения.

**Ключевые слова:** центральный гипогонадизм, гипозэстрогения, женщины, преждевременное старение

Центральный гипогонадизм является относительно редким заболеванием, при котором отмечается снижение секреции периферических половых стероидов на фоне нарушения секреции и/или синтеза гонадотропинов. Врожденный центральный гипогонадизм у женщин встречается с частотой 1 случай на 100 тыс. женщин, что составляет примерно 10 % случаев первичной аменореи [11]. Приобретенные формы центрального гипогонадизма могут быть органическими и функциональными. Органические повреждения могут возникать как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне. Причинами ор-

ганических расстройств гипоталамо-гипофизарной области являются анатомо-функциональные нарушения при различных новообразованиях хиазмально-селлярной локализации (чаще всего — опухолях гипофиза) или других повреждениях (геморрагических или ишемических инфарктах гипофиза, лимфоцитарном гипофизите, травмах головного мозга и др.) [2, 7, 14]. Функциональная гонадотропная недостаточность является причиной примерно 30–35 % случаев вторичной аменореи [9, 12]. В этих случаях при обследовании не выявляют поражения гипоталамо-гипофизарной области, и классическими причинами заболевания называют снижение массы тела, стресс и избыточные физические нагрузки [9, 12]. Вне зависимости от этиологии заболевания, центральный женский гипогонадизм является причиной стойкой, в большинстве случаев — необратимой гипозэстрогемии, которая часто формируется у молодом календарном возрасте.

Эстрогены, помимо влияния на репродуктивную систему, оказывают разнообразные биологические эффекты протективного характера — контролируют тонус периферических сосудов и улучшают функцию эндотелия, снижают активность синтеза атерогенных фракций липидов крови, контролируют костную резорбцию, снижают печеночный глюконеогенез, повышают холинергическую и серотонинергическую активность различных отделов ЦНС и пр. [4].

При возрастном истощении овариального фолликулярного запаса снижается уровень эстрогенов, и это приводит к формированию висцерального ожирения, гиперлипидемии, потере минеральной плотности кости, прогрессированию атеросклероза и артериальной гипертензии, то есть к развитию процессов старения [3, 4, 6]. На экспериментальных моделях было показано, что длительное введение половых гормонов в сравнительно низких концентрациях приводит к увеличению продолжительности жизни и снижению, в ряде случаев, частоты разви-

тия спонтанных новообразований у животных, что представляет значительный интерес [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, физиологическая менопауза у большинства женщин европейской расы наступает в 50–52 года [4, 8]. У женщин с менопаузой в возрасте моложе 45 лет отмечаются признаки преждевременного старения, что проявляется повышением частоты возраст-ассоциированных заболеваний и общей смертности как по сравнению с женщинами аналогичного возраста с сохранным менструальным циклом, так и по сравнению с женщинами с физиологической менопаузой [13]. Однако центральный гипогонадизм у женщин с точки зрения преждевременного старения ранее не рассматривался.

Цель работы — изучение признаков преждевременного старения и оценка биологического возраста молодых пациенток с центральным гипогонадизмом.

### Материалы и методы

Были обследованы 88 пациенток 18–44 лет с центральным женским гипогонадизмом (с изолированным центральным гипогонадизмом —  $n=42$ , и с центральным гипогонадизмом в сочетании с другими видами недостаточности гормонов аденогипофиза, то есть с гипопитуитаризмом, —  $n=46$ ). В группе женщин с гипопитуитаризмом на момент исследования гипотиреоз и гипокортицизм были компенсированы, лечение препаратами гормона роста никто не получал.

Критериями включения для женщин с центральным гипогонадизмом были: установленный диагноз центрального гипогонадизма, компенсация других видов гипопиарной недостаточности (если они есть); отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов в течение предшествующих 12 мес, отсутствие тяжелых соматических заболеваний с поражением печени и почек.

Кроме того, были обследованы 53 здоровые женщины 18–43 лет (репродуктивного возраста) с регулярным менструальным циклом, не принимающие оральные контрацептивы в течение предшествующих 12 мес, без ановуляторного бесплодия в анамнезе, и 50 здоровых женщин 51–66 лет с естественной менопаузой (медиана 56 [53; 58] лет), не принимающие менопаузную гормональную терапию, без нарушений менструального цикла и/или фертильности в анамнезе.

Возраст здоровых женщин репродуктивного возраста и пациенток с центральным гипогонадизмом статистически значимо не отличался ( $p=0,93$ ). Дебют центрального гипогонадизма у обследуемых пациенток наблюдали в возрасте 13–40 лет (медиана

на 21 [18; 26] год). Возраст естественной менопаузы составил 48–55 лет (медиана 51 [50; 52] год). Длительность аменореи при центральном гипогонадизме варьировала от 1 года до 22 лет (медиана 5,6 [2,3; 10,1] года), длительность физиологической постменопаузы составила 1–20 лет (медиана 5,8 [2,1; 10,4] года), статистически значимых различий в длительности гипогонадизма не было ( $p=0,9$ ).

Общеклинический осмотр пациенток, помимо стандартного терапевтического осмотра, включал оценку психоэмоциональных, нейровегетативных, вазомоторных и урогенитальных жалоб, определение ИМТ.

Биохимические показатели исследовали при помощи анализатора «Hitachi 912» по стандартной методике. Определение концентрации холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы (ЩФ), ионизированного кальция, фосфора в сыворотке периферической крови проводили с использованием стандартных наборов фирмы «Roche» (Швейцария). Пробы крови для определения этих показателей забирала в утренние часы (8–11 ч) натощак при венепункции локтевой вены.

Определение концентрации эстрадиола (E2), общего тестостерона (Т), пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тироксина (св. Т4) и ТТГ проводили при помощи автоматизированной системы «Vitros» фирмы «Johnson and Johnson company» методом усиленной люминесценции. Определение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов у молодых здоровых женщин проводили на 5–7-й день менструального цикла.

УЗИ органов малого таза выполнено с использованием ультразвуковой диагностической системы «Philips iU22», работающей в реальном масштабе времени с использованием трансабдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5–7,5 МГц. Определяли размеры матки, толщину, эхогенность и структуру эндометрия (определение толщины срединного М-эхо). Объем яичников подсчитывали по формуле  $V=(\text{длина (см)} \cdot \text{ширина (см)} \cdot \text{высота (см)}) \cdot 0,479$ , где 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность. У менструирующих женщин исследование проводили в 1-ю фазу естественного цикла.

Минеральную плотность кости определяли на денситометре фирмы «Holodgic Discovery A» (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Оценку минеральной плотности кости проводили по  $T$ -критерию.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием статистической программы Statistica 10.0 для Windows 7.0

с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы ( $Me$ ) [интерквартильный размах  $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Для определения статистической значимости различий непрерывных переменных в независимых группах использовали метод Крускала—Уоллиса — для множественного сравнения и  $U$ -тест Манна—Уитни с поправкой Бонферони — для попарного сравнения групп. Для определения статистической значимости различий категориальных переменных в независимых группах использовали тест  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Для диагностики преждевременного старения исследовали частоту клинико-биохимических, а также гормональных изменений, характерных для женщин постменопаузального возраста: психоэмоциональные, нейровегетативные и вазомоторные нару-

шения, урогенитальные жалобы и состояние органов репродуктивной системы, уровни периферических половых стероидов, показатели липидного обмена (уровни холестерина, триглицеридов), показатели минерального обмена (уровни кальция и ЩФ), показатели минеральной плотности кости. Результаты обследования женщин приведены в таблице.

У молодых женщин с центральным гипогонадизмом частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, урогенитальных жалоб была значительно выше по сравнению со здоровыми молодыми женщинами, но была сравнима с таковой у женщин постменопаузального возраста. «Горячие приливы» и потливость встречались значительно реже при центральном гипогонадизме по сравнению с постменопаузой, в остальном клиническая картина была схожей с симптоматикой климактерического синдрома.

Медиана ИМТ у пациенток с центральным гипогонадизмом была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми женщинами молодого возраста ( $p=0,004$ ), хотя ниже по сравнению с жен-

#### Клинико-биохимические и гормональные характеристики биологического возраста у обследованных женщин

Показатель	Здоровые молодые	Женщины с центральным гипогонадизмом	Здоровые, постменопауза
Календарный возраст, годы	24 [23; 28]	25 [21; 30]	56 [53; 58]
Частота психоэмоциональных жалоб, %	12	63	58
Частота нейровегетативных жалоб, %	12	54	62
Частота урогенитальных жалоб, %	4	53	64
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,9 [20; 23,5]	22,9 [21,2; 24,9]	24,4 [23,2; 27,1]
Объем матки, см <sup>3</sup>	41 [38; 47]	18 [10; 24]	24 [22; 38]
Объем яичников, см <sup>3</sup>	8,9 [8,1; 9,6]	2,4 [1,5; 4,9]	1,3 [0,5; 1,9]
Уровень эстрогенов, пмоль/л	167 [114; 248]	37,5 [33; 58]	57 [50; 73]
Уровень тестостерона, нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	0,45 [0,1; 1,01]	0,54 [0,49; 0,6]
Уровень ДГЭАС, нмоль/л	5430 [4490; 6750]	2300 [230; 5690]	2300 [230; 5690]
Уровень холестерина, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	5,8 [5,2; 6,4]	6,07 [5,48; 6,62]
Уровень триглицеридов, ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	1,4 [0,8; 1,7]	1,57 [0,6; 1,9]
Уровень кальция, ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	1,16 [1,10; 1,19]	1,16 [1,14; 1,18]
ЩФ, Ед/л	139 [125; 150]	162 [141; 232]	183 [137; 240]
Частота $T$ -критерия $\leq -2,5$ SD в поясничных позвонках, %	Не исследована	55	24
Частота $T$ -критерия $\leq -2,5$ SD в бедре, %	Не исследована	24	8

Примечание. Показатели, выделенные серым цветом, не имеют статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ )

щинами в постменопаузе ( $p < 0,001$ ). Тенденцию к увеличению массы тела при центральном гипогонадизме можно рассматривать как показатель ускорения темпов старения.

Гипоплазия органов репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом носила ярко выраженный характер, и инволютивные изменения матки и яичников были отмечены у всех пациенток. При центральном гипогонадизме объем матки был статистически значимо меньше объема матки не только здоровых женщин ( $p < 0,001$ ), но и женщин в постменопаузе ( $p = 0,03$ ). Объем яичников был несколько больше, чем у женщин в постменопаузе ( $p = 0,02$ ), но значительно меньше по сравнению со здоровыми женщинами ( $p < 0,001$ ).

Уровни эстрогенов и андрогенов при центральном женском гипогонадизме были значительно ниже таковых у здоровых женщин аналогичного возраста, но не отличались от показателей у женщин в постменопаузе. Изменение параметров липидного и минерального обмена носило сходный характер.

Показатели  $T$ -критерия  $\leq -2,5$  SD встречались статистически значимо чаще при центральном гипогонадизме по сравнению с женщинами в постменопаузе как в поясничных позвонках ( $p < 0,001$ ), так и в бедре ( $p = 0,002$ ). Минеральная плотность кости у молодых женщин при центральном гипогонадизме страдает в большей степени, чем у женщин среднего/пожилого возраста в постменопаузе. Значительное сокращение или полное отсутствие физиологических концентраций эстрогенов в молодом возрасте приводит к ускорению процессов костной резорбции, нарушению формирования пика костной массы у большинства пациенток, что можно рассматривать как процессы преждевременного старения.

В нашем исследовании у пациенток с центральным гипогонадизмом в молодом календарном возрасте (медиана возраста — 24 года) клинические, биохимические и гормональные параметры значительно отличались от показателей у здоровых женщин аналогичного возраста, что подтверждают данные, полученные в других исследованиях [9, 12]. Однако впервые выявлено, что биологические маркеры при центральном женском гипогонадизме соответствовали показателям здоровых женщин в постменопаузе среднего/пожилого календарного возраста (медиана возраста — 56 лет), то есть биологический возраст молодых пациенток с центральным гипогонадизмом соответствует среднему/пожилому возрасту.

Постнатальный процесс биологического развития организма можно условно разделить на три основных временных периода: период роста, включающий становление и формирование морфологи-

ческих и функциональных систем; период зрелости, которому свойственно активное и стабильное функционирование сформированных в процессе роста систем; и период старения, при котором происходит постепенное ослабление всех физиологических функций, инволюция морфофункциональных систем и снижение жизнеспособности организма [5]. Если в этом аспекте рассмотреть деятельность репродуктивной системы женского организма, то в период роста происходит развитие вторичных половых признаков и становление менструального цикла, в период зрелости наблюдается стабильная менструальная и детородная функции, период старения начинается с прекращения репродуктивной функции (менопаузы).

Сопоставляя классификацию возрастных периодов ВОЗ с периодами онтогенетического развития женского организма и стадиями старения репродуктивной системы по STRAW+10 [10], можно сделать вывод, что расцвету репродуктивной функции и позднему репродуктивному периоду соответствует молодой и зрелый календарный возраст 18–44 года, переход к менопаузе и ранняя постменопауза соответствуют среднему календарному возрасту 45–60 лет, поздняя постменопауза соответствует пожилому календарному возрасту старше 60 лет. Таким образом, прекращение менструальной функции в возрасте моложе 45 лет свидетельствует о сокращении длительности расцвета как репродуктивной функции, так и общей жизнедеятельности женского организма.

В нашем исследовании заболевание начиналось у пациенток в 21 [18; 26] год. У пациенток с вторичной аменореей значительно сокращался физиологический период расцвета женского организма, для которого необходим достаточный уровень эстрогенов, и начинались биологические трансформации, характерные для среднего возрастного периода. У пациенток с первичной аменореей не наступало менархе и отмечалась задержка полового развития, а в дальнейшем состояние репродуктивной системы соответствовало постменопаузному, таким образом, отмечалось *полное выпадение репродуктивного периода*.

При центральном женском гипогонадизме биологический возраст значительно опережает календарный, что характерно для преждевременного старения. Дебют центрального гипогонадизма отмечался на 30 лет раньше, чем возраст менопаузы (51 [50; 52] год). Однако через равный временной период — длительность центрального гипогонадизма и длительность постменопаузы не отличались — биологический возраст пациенток оказался сравнимым. Это позволяет рассматривать центральный



А. В. Разыграев, К. И. Таборская, К. Ю. Воловик, А. А. Бунина, М. А. Петросян

## АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС: СРАВНЕНИЕ СО СТРУКТУРАМИ МОЗГА, ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

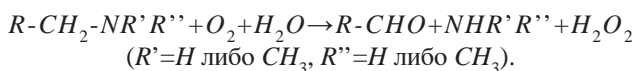
НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;  
e-mail: alexeyhr@mail.ru

Изучены уровни активности моноаминоксидазы (МАО) в шишковидной железе (эпифизе) крыс с использованием бензиламина в качестве субстрата. По уровню активности, дезаминирующей бензиламин, проведено сравнение эпифиза со структурами мозга и гипофизом. По активности МАО в эпифизах также сравнивали две возрастные группы крыс — 6–8 и 14–15 мес. Бензиламин-дезаминирующая активность в эпифизе была статистически значимо выше, чем в медиальной преоптической области, мамиллярном теле, обонятельных бугорках и гипофизе, и ниже, чем в срединном возвышении гипоталамуса. Активность МАО в эпифизах 14–15-месячных крыс значимо выше, чем у животных 6–8 мес. Активность МАО в эпифизах крыс полностью ингибируется *R*-депренилом в концентрации 0,002 мМ, что указывает на ее принадлежность моноаминоксидазе *B*-типа. Возрастное изменение активности МАО противоположно изменению глутатионпероксидазной активности, выявленному ранее в эпифизах крыс, что может способствовать усилению окислительных процессов в шишковидной железе при старении.

**Ключевые слова:** бензиламин, бензальдегид, депренил, эпифиз, старение, ферменты

Известно, что старение сопровождается снижением активности многих ферментов в различных органах и тканях. Исключением является моноаминоксидаза (МАО) типа *B* (МАО *B*). Было обнаружено, что активность и содержание этого фермента, который, как считается, окисляет, преимущественно, дофамин *in vivo*, возрастают в головном мозге млекопитающих в процессе старения. В то же время, обнаружено, что активность другой формы моноаминоксидазы, МАО типа *A*, не меняется или меняется незначительно [22].

Реакция, катализируемая МАО обоих типов, протекает по схеме [11]:



Одним из продуктов реакции является пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) — соединение, способное вы-

зывать окислительные модификации биомолекул. Известно, что в мозге и других органах происходит усиление окислительных процессов в случае, если возрастает активность МАО [31]. Следовательно, существует соответствие между повышением активности МАО *B*, увеличением окислительного стресса и развитием функциональной инволюции органов и тканей в процессе старения.

В контексте исследований, направленных на выяснение биохимических изменений, сопровождающих процесс старения организма, особенно интересны данные о функционировании шишковидной железы (эпифиза). В ткани эпифиза содержание и активность МАО, в частности ее отдельных изоформ, изучали ранее с применением гисто- и цитохимических методов [19, 24]. Также имеются данные о возрастных изменениях активности МАО, определенной с использованием кинурамина [8], из которых с определенной вероятностью следует, что общая активность МАО *B* эпифизе крыс увеличивается в процессе старения.

Сродство изоформ МАО к разным лигандам (субстратам и ингибиторам) различается [26]. В нормальных физиологических условиях общим субстратом для МАО *A* и МАО *B* является дофамин. Среди других биологических моноаминов субстраты обеих изоформ — тирамин, октопамин, триптамин [15]. Также существуют общие для обеих изоформ субстраты-ксенобиотики и искусственные субстраты (кинурамин) [30]. Среди физиологических субстратов МАО *A* — серотонин (5-гидрокситриптамин) и норадреналин. Субстратами для МАО *B* являются 2-фенилэтиламин (следовой амин, обнаруживаемый *in vivo*), *n*-пентиламин, бензиламин [15, 30]. Некоторые субстраты являются общими для МАО *A* и/или МАО *B* и нефлавиновых аминоксидаз [26, 30]: например, нефлавиновая семикарбазидчувствительная аминоксидаза (САО) метаболизирует

дофамин, тирамин, кинурамин, серотонин (САО пульпы зуба), 2-фенилэтиламин, н-пентиламин, бензиламин [30]. Производные 2-пропинамина являются специфическими ингибиторами отдельных изоферментов МАО В определенных диапазонах концентраций [3, 11]. Так, хлоргиллин в низких концентрациях избирательно тормозит активность МАО А, а при увеличении концентрации инактивирует также и МАО В. Депренил инактивирует МАО В в низких концентрациях. При повышении концентрации также ингибируется МАО А [11].

Ввиду этого, во-первых, представляют интерес новые, повторные исследования с использованием разных моноаминовых субстратов. Во-вторых, важны исследования с применением специфичного ингибирования в сочетании с использованием относительно специфичных субстратов, что повышает информативность результатов в отношении исследуемой ферментативной активности.

Отметим, что данные об уровнях активности, выявленных с применением разнообразных субстратов и ингибиторов, позволяют выбрать наиболее подходящую методику для последующей работы с той или иной анатомической структурой. Распределение аминоксидазных активностей среди различных структур головного мозга изучали с использованием разнообразных методик [7, 11], но при этом мало данных, на основании которых можно сопоставить уровни активности МАО В эпифизе с аналогичными активностями в других структурах [8].

В настоящем исследовании были поставлены задачи: 1) определение уровня активности МАО В эпифизах у крыс с использованием бензиламина в качестве субстрата и сравнение уровня активности между эпифизами и структурами мозга тех же животных; 2) сравнение крыс среднего возраста со стареющими крысами по активности МАО В эпифизе с обоснованием принадлежности данной активности определенной форме фермента.

### Материалы и методы

Для исследования возрастных изменений активности МАО использовали самцов крыс линии *Wistar* среднего возраста и стареющих (6–8 и 14–15 мес, соответственно), по семь животных в группе. Для сравнения уровней ферментативной активности между эпифизом и структурами мозга использовали половозрелых самцов (масса тела 440–510 г) — 4 животных в группе при исследовании семи анатомических структур. Необходимое

число животных определяли, исходя из разрешающей способности статистических методов сравнения групп. Животные были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН» и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта» при соблюдении всех правил содержания лабораторных животных (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения 12 ч света : 12 ч темноты) при полном исключении отрицательных воздействий. Возрастные изменения активности МАО исследовали на потомстве полученных крыс, рожденном и выращенном в вышеописанных условиях.

Были использованы следующие реактивы: бензиламин (гидрохлорид), R-депренил — «Sigma» (США);  $KH_2PO_4$ ,  $NaOH$ , сахараза, трихлорметан — «Вектон» (Россия).

Крыс декапитировали во второй половине дневной фазы суток после предварительной наркотизации трихлорметаном. Эпифиз, головной мозг и гипофиз после извлечения замораживали при  $-85\text{ }^\circ\text{C}$  и хранили при той же температуре. Предварительная заморозка ткани до гомогенизации, как было установлено при выполнении предыдущих исследований [7, 8], является необходимым условием для последующего определения моноаминоксидазной активности, если не планируется использовать детергент для солюбилизации фермента.

Идентификацию структур мозга осуществляли с использованием атласа головного мозга крыс [23]. Использовали те же структуры, в которых ранее исследовали кинураминоксидазную активность [7, 8]. Иссечение обонятельных бугорков (билатерально) проводили в соответствии с описанием в работе [6]. Для иссечения структур, частично или полностью располагающихся в глубине мозга, так же, как в работе [6], использовали трансверзальные разрезы. При этом медиальную преоптическую область (*area preoptica medialis*) гипоталамуса выделяли в виде участка треугольной формы, заключенного между двумя разрезами, проходящими через оптическую хиазму. Дорсальное ядро шва (*nucleus raphe dorsalis*) выделяли посредством разреза, проходящего через акведукт, с последующим извлечением участка ткани вентрально от каудальной части акведукта поблизости от мозжечка. Срединное возвышение (*eminencia mediana*)

с окружающей тканью и мамиллярное тело (*corpus mamillare*) выделяли в точности, как описано в работах [7, 8]. Используемые анатомические структуры и области мозга хорошо определяются в замороженной ткани, и для их правильного иссечения не требуется каких-либо дополнительных способов идентификации.

Выделенные структуры гомогенизировали в 0,25 М растворе сахарозы, приготовленном на *K-Na*-фосфатном буфере ( $pH$  8,0), с использованием стеклянного гомогенизатора. Гомогенаты объемом 40–100 мкл центрифугировали при 1000 г в течение 10 мин. Супернатант использовали для определения ферментативной активности.

Метод определения активности МАО, впервые описанный С. W. Taub и соавт. [28], был использован с предварительной проверкой параметров и модификацией. Реакционные смеси (общий объем — 1,125 мл) состояли из раствора бензиламина в *K-Na*-фосфатном буфере ( $pH$  8,0) и супернатанта гомогената ткани. Концентрация бензиламина — 3,7 мМ, за исключением предварительного исследования, в котором был использован ряд концентраций. Реакционные смеси инкубировали при 37 °С в индивидуальных кварцевых кюветах (одна кювета на один образец). Прирост оптической плотности регистрировали с помощью спектрофотометра «Beckman DU-65» при длине волны 250 нм. Периодические измерения позволяли наблюдать постоянство скорости реакции. Каждое измерение проводили сразу после недолгого, тщательного перемешивания. В предварительном исследовании, чтобы подтвердить превращение бензиламина в бензальдегид (наличие бензиламин: $O_2$ -оксидоредуктазной активности), проводили измерение оптической плотности при разной длине волны в диапазоне 240–260 нм в начале и конце инкубации, после чего начальный спектр вычитали из конечного. То, что активность целиком принадлежит МАО В, проверяли с использованием *R*-депренила, селективного ингибитора МАО В. Его концентрация в реакционной смеси составляла 2 мМ; данную концентрацию использовали ранее в наших исследованиях активности МАО в тканях крыс с использованием кинурмина в качестве субстрата [7].

Результаты определения ферментативной активности выражали в единицах [12, 28] относительно концентрации белка в перерасчете на 1 мл реакционной смеси. Одна единица была определена как количество фермента в 1 мг общего белка, обуславливающее повышение оптической плотно-

сти реакционной смеси на 0,001 за 1 мин при 250 нм (вследствие катализа окисления бензиламина в бензальдегид). Концентрация белка в реакционной смеси была определена с применением основной турбидиметрической процедуры [9, 32] с использованием трихлоруксусной кислоты и регистрацией оптической плотности при 500 нм [7].

Поскольку закон распределения изучаемых характеристик не может быть надежно определен на малочисленных выборках, результаты представляли в виде первичных данных, а также медиан и процентилей (Me [33,3–66,7 %]), что помогло избежать искажения информации о выборках и необоснованного представления данных как подчиняющихся нормальному закону [2, 4, 18]. При этом выбранные проценты в точности соответствуют определенным вариантам в выборке при  $n=7$ . Соответственно, уровень активности сравнивали с использованием непараметрических критериев. Для сравнения эпифиза с другими анатомическими структурами тех же животных использовали критерий Фридмана; *post hoc* сравнения были проведены с использованием критерия Ньюмена—Кейлса. Критерий Манна—Уитни—Вилкоксона был использован для сравнения двух независимых выборок, сделанных на основе возраста крыс. Для оценки вероятности ошибки I рода использовали как табличные значения из работы [2], так и расчет точных значений в программной среде *R* (версия 2.13.1) [25].

## Результаты и обсуждение

Предварительное исследование изменения спектра оптической плотности реакционной смеси, содержащей супернатант гомогената эпифиза и бензиламин, подтвердило превращение бензиламина в бензальдегид: максимальное изменение оптической плотности приходится на длину волны  $250 \pm 0,5$  нм (рис. 1), результат соответствует данным из работы [28]. Предварительная минимальная оценка кинетических характеристик ферментативной реакции в присутствии супернатанта гомогената эпифиза при разных концентрациях бензиламина дает значение  $K_m$  по данному субстрату, приблизительно равное 0,16 мМ, из чего следует, что концентрация 3,7 мМ является «насыщающей».

Уровень бензиламин: $O_2$ -оксидоредуктазной активности в эпифизе выше, чем в большинстве других исследованных структур (табл. 1, 2). Распределение уровня данной активности в струк-

турах мозга и гипофизе крыс сходно с результатами предыдущего исследования, в котором использовали кинурамин в качестве субстрата: наивысший уровень активности был в срединном возвышении, а наименьший — в гипофизе [7]. В срединном возвышении, сильно васкуляризованной области гипоталамуса, высокая аминоксидазная активность, по-видимому, выполняет барьерную функцию, препятствуя дальнейшему проникновению потенциально токсичных аминов из кровотока в нервную ткань [11]. Также именно для срединного возвышения гипоталамуса крыс характерна необычно высокая концентрация тирамина [17]. Можно предполагать, что высокая аминоксидазная активность в данной анатомической структуре необходима для регуляции его уровня.

Бензиламин:  $O_2$ -оксидоредуктазная активность (ед./мг белка, Me [33,3–66,7%]) в эпифизах крыс 14–15 мес выше, чем у 6–8-месячных крыс: 48,32 [45,52–65,78] и 40,81 [33,85–40,94], соответственно (рис. 2). Хотя медианы различаются умеренно, диапазоны значений *min–max* очень различны и с небольшим перекрыванием

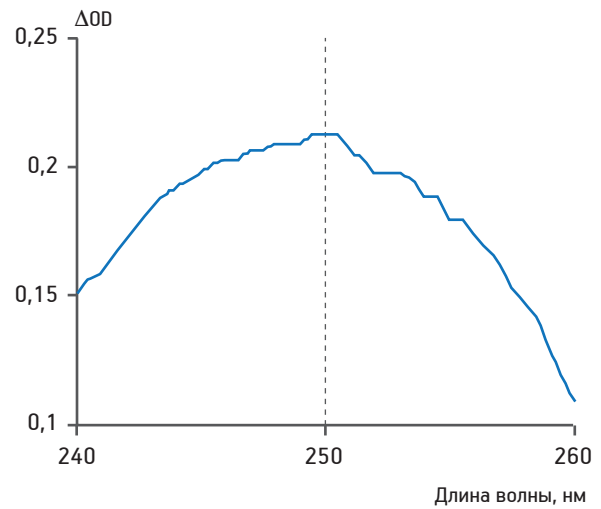


Рис. 1. Спектр изменения оптической плотности реакционной смеси, содержащей гомогенат эпифиза и бензиламин;  $\Delta OD$  — разница в оптической плотности реакционной смеси (результат вычитания начального спектра из конечного); максимальный прирост оптической плотности наблюдали при  $250 \pm 0,5$  нм, что подтверждает превращение бензиламина в бензальдегид

Таблица 1

Распределение бензиламин-дезаминирующей активности (выражена в единицах на 1 мг белка) в анатомических структурах крыс

Номер животного	Анатомическая структура						
	<i>E.m.</i>	<i>Pin.</i>	<i>D.r.</i>	<i>A.p.</i>	<i>C.m.</i>	<i>Tub.</i>	<i>Pit.</i>
1	107,2	56,7	45,5	32	22,9	31,5	5,2
2	132,9	53,5	43,5	52	46	24	5,4
3	146,7	59,7	45,5	44,7	75,1	35	9,1
4	160	61,1	24,1	39,8	35,5	30	5,8
Медиана	139,8	58,2	44,5	42,3	40,8	30,8	5,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: *E.m.* — срединное возвышение (с прилегающей тканью); *Pin.* — эпифиз; *D.r.* — дорсальное ядро шва; *A.p.* — медиальная преоптическая область; *C.m.* — мамиллярное тело; *Tub.* — обонятельные бугорки; *Pit.* — гипофиз

Таблица 2

Уровень значимости (от 1 до 5%), на котором нулевая гипотеза о случайном характере различий в бензиламин-дезаминирующей активности между анатомическими структурами отвергается как ложная (*post hoc* сравнения критерием Ньюмена–Кейлса)

Анатомические структуры	<i>E.m.</i>	<i>Pin.</i>	<i>D.r.</i>	<i>A.p.</i>	<i>C.m.</i>	<i>Tub.</i>
<i>Pin.</i>	0,05					
<i>D.r.</i>	0,05	—				
<i>A.p.</i>	0,01	0,01	—			
<i>C.m.</i>	0,01	0,05	—	—		
<i>Tub.</i>	0,01	0,05	0,05	—	—	
<i>Pit.</i>	0,01	0,01	0,01	0,05	0,01	0,01

Примечание. Прочерк означает  $p > 0,05$

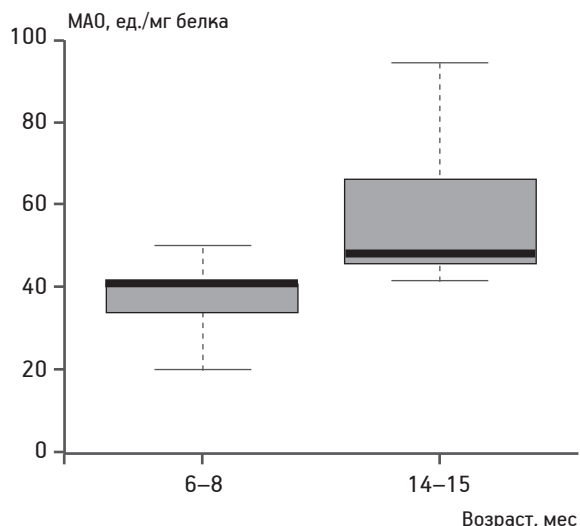


Рис. 2. Активность моноаминоксидазы типа В в эпифизе самцов крыс 6–8 и 14–15 мес; жирная линия внутри бокса обозначает медиану; нижняя и верхняя границы бокса — 33,3 и 66,7 процентиля; «усы» — наименьшее и наибольшее значения в группе; различия между двумя группами статистически значимы ( $p < 0,02$ , критерий Манна–Уитни–Вилкоксона)

(41,33–94,38 и 20,30–50,23, соответственно), что в совокупности дает различия на высоком уровне значимости (вероятность ошибки I рода составляет 0,01748). R-депренил полностью блокировал ферментативную активность в эпифизах животных обеих возрастных групп. Это подтверждает то, что регистрируемая активность полностью принадлежит MAO B без какого-либо возможного вклада других аминоксидаз, которые тоже способны окислять бензиламин [30].

Существование высокого, хорошо определяемого уровня активности MAO B в эпифизе крыс предполагает важную роль этого фермента в данном органе. Ввиду того, что преобладающим субстратом MAO B *in vivo* служит дофамин, следует рассмотреть функцию дофамина в эпифизе. В функцию шишковидной железы входит перевод сигнала об уровне освещенности, поступающего от сетчатки, в гуморальный сигнал, распространяющийся по всему организму. Гуморальный сигнал реализуется в виде продукции и секреции мелатонина эпифизом, и этот процесс носит циклический, циркадианный характер [14]. Проведенные ранее исследования указывали на то, что дофамин в шишковидной железе может быть нейротрансмиттером; при этом его содержание в железе проявляет циркадианную ритмичность с максимумом в ночное время [20, 27]. Недавно был прояснен механизм, по которому дофамин модулирует про-

дукцию и высвобождение мелатонина [14]. У крыс норадреналин является основным нейротрансмиттером, опосредующим контроль метаболической активности эпифиза со стороны главного циркадианного осциллятора — супрахиазматических ядер гипоталамуса. В ночные часы секреция норадреналина из терминалей нейронов, проецирующихся в эпифиз, приблизительно в 100 раз выше, чем в дневное время; данный трансмисмиттер оказывает активирующее действие на продукцию мелатонина железой [27]. Норадреналин выполняет свою регуляторную функцию, связываясь со своими рецепторами на мембранах пинеалоцитов. Рецепторы норадреналина способны формировать гетеромеры с D4-рецепторами дофамина. Когда дофамин связывается со своими рецепторами, при наличии гетеромеров происходит ингибирование эффектов норадреналина, и продукция мелатонина шишковидной железой снижается [14].

Следовало бы ожидать участия MAO B в регуляции уровня дофамина в эпифизе и, соответственно, в регуляции его эффекта на продукцию мелатонина. С использованием цитохимических методов ранее было показано, что в эпифизе крыс и других животных MAO A локализована, преимущественно, в норадренэргических нервных окончаниях, в то время как MAO B найдена в пинеалоцитах [19, 24]. Эти факты говорят о локализации дофамина и MAO B отдельно друг от друга, и пути их взаимодействия неясны. Если дофамин действительно подвергается метаболизму посредством MAO B в эпифизе, то обнаруженное в настоящем исследовании увеличение активности MAO B при старении может быть причиной сниженного уровня дофамина в эпифизе в ночное время у стареющих крыс по сравнению с более молодыми животными [20]. Сниженные уровни дофамина, в свою очередь, должны выразиться в менее выраженной терминации пика мелатонина и, в целом, в ослаблении ритмичной картины продукции этого гормона при старении.

Ингибиторы MAO, в частности MAO B, являются эффективными средствами в терапии ряда заболеваний нервной системы, в том числе развивающихся и/или усугубляющихся при старении [26]. Более того, имеются данные о способности ингибитора MAO B (депренила) временно восстанавливать репродуктивную цикличность у стареющих крыс [29]. У самок крыс репродуктивная цикличность находится в зависимости от режима освещения, при этом секреция гонадотропинов гипофиза приурочена к определенному времени



22. Nicotra A., Pierucci F., Parvez H., Senatori O. Monoamine oxidase expression during development and aging // *Neurotoxicology*. 2004. Vol. 25. P. 155–165.
23. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Acad. Press, 1982.
24. Przybylska-Gornowicz B., Lewczuk B., Ciesielska-Myszka L., Wyrzykowski Z. Cytochemical localization of monoamine oxidase in the pig pineal gland // *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994. Vol. 32. P. 161–166.
25. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2011. ISBN 3–900051–07–0.
26. Ramsay R.R. Monoamine oxidases: the biochemistry of the proteins as targets in medicinal chemistry and drug discovery // *Curr. topics med. chemistry*. 2012. Vol. 12. № 20. P. 2189–2209.
27. Simonneaux V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // *Pharmacol. Rev.* 2003. Vol. 55. P. 325–395.
28. Tabor C.W., Tabor H., Rosenthal S.M. Purification of amine oxidase from beef plasma // *J. biol. Chem.* 1954. Vol. 208. № 2. P. 645–661.
29. Thyagarajan S., Meites J., Quadri S.K. Deprenyl reinitiates estrous cycles, reduces serum prolactin, and decreases the incidence of mammary and pituitary tumors in old acyclic rats // *Endocrinology*. 1995. Vol. 136. № 3. P. 1103–1110.
30. Uçar G. Semicarbazide-sensitive amine oxidase: biochemical and physiological properties // *Turk. J. Biochem.* 2004. Vol. 29. № 3. P. 247–254.
31. Van der Schyf C.J., Geldenhuys W.J. Multimodal drugs and their future for Alzheimer's and Parkinson's disease // In: *International Review of Neurobiology* / Ed. M.B.H. Youdim, P. Douce. Oxford: Elsevier, 2011. Vol. 100. P. 107–125.
32. Vera J.C. Measurement of microgram quantities of protein by a generally applicable turbidimetric procedure // *Analyt. biochem.* 1988. Vol. 174. № 1. P. 187–196.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 674–680

A. V. Razygraev, K. I. Taborskaya, K. Yu. Volovik, A. A. Bunina, M. A. Petrosyan

**MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY IN RAT PINEAL GLAND: COMPARISON WITH BRAIN AREAS, ALTERATION DURING AGING**

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; e-mail: alexeyrh@mail.ru

Using benzylamine as a substrate, the amine oxidase activity was determined in the pineal gland of adult rats and compared with the same activity in brain areas and pituitary. Two groups of rats aged 6–8 and 14–15 months were also compared on the basis of this activity. Benzylamine deaminating activity in the pineal gland was significantly higher than in the *area preoptica medialis*, the *corpus mamillare*, the *tuberculum olfactorium*, and the *hypophysis*, and lower than in the *eminentia mediana*. The significant increase of the activity in the pineal gland in animals of age from 6–8 to 14–15-months was revealed. Benzylamine deaminating activity in the pineal gland was totally inhibited by 0,002 mM *R*-deprenyl, indicating the *B*-type monoamine oxidase (MAO *B*) activity. Age-associated increase of MAO *B* activity in the pineal gland accompanied by decrease of glutathione peroxidase activity, reported earlier, can promote the oxidative damage in the pineal gland during aging.

**Key words:** benzylamine, benzaldehyde, deprenyl, epiphysis, aging, enzymes

Г. И. Лобов<sup>1</sup>, М. Н. Панькова<sup>1</sup>, С. Н. Абдрешов<sup>2</sup>

## ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

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

<sup>2</sup> Институт физиологии человека и животных Комитета по науке Министерства образования и науки Республики Казахстан, 480060 Алматы, пр. Аль Фараби, 93

**В статье обсуждаются возрастные изменения сократительной активности капсулы лимфатических узлов, лежащие в основе их транспортной функции. Представлены результаты исследования, выполненные на брыжеечных лимфатических узлах молодых и старых быков. У старых животных выявлены изменения сократительной функции капсулы лимфатических узлов, проявляющиеся в снижении амплитуды и увеличении частоты фазных сокращений, в основе которых лежит замещение части гладких мышц соединительной тканью, усиление пейсмекерной активности гладкомышечных клеток и дисфункция эндотелиальных клеток лимфатических узлов.**

**Ключевые слова:** капсула лимфатических узлов, гладкие мышцы, фазные сокращения, пейсмекерная функция, оксид азота

Лимфатическая система может осуществлять свои многочисленные функции (резорбтивную, барьерную, иммунобиологическую и др.) только в случае эффективного и хорошо регулируемого транспорта лимфы от корней лимфатической системы — лимфатических капилляров до места впадения основных лимфатических коллекторов в крупные вены шеи. Известно, что лимфа, образовавшаяся в лимфатических капиллярах различных органов и тканей, транспортируется, преимущественно, за счет ритмических сокращений лимфангионов — сегментов лимфатических сосудов, имеющих мышечную манжетку с несколькими слоями гладкомышечных клеток и развитый клапанный аппарат [3, 11]. Однако по ходу лимфатических сосудов располагаются лимфатические узлы и, в соответствии с законом Маскани, лимфа обязательно проходит хотя бы через один лимфатический узел, а в большинстве случаев — через несколько. Лимфатические узлы имеют сложное строение, до 80 % объема узла составляет лимфоидная ткань. Под капсулой располагается субкапсулярный синус, а лимфоидная ткань пронизана многочисленными мозговыми синусами, ширина которых составляет 20–60 мкм. Литоральные (эндотелиальные)

клетки, выстилающие синусы, имеют множество отростков и совместно с ретикулярными клетками формируют в просвете синусов сложную трехмерную сеть, через которую медленно протекает лимфа [7]. Подобная организация путей лимфотока в лимфатических узлах свидетельствует об их высоком гидродинамическом сопротивлении.

Важнейшей функцией лимфатических узлов является участие в иммунных реакциях организма. Лимфатические узлы являются местом, где впервые осуществляется контакт антигенов и антигенпрезентирующих клеток, поступающих с лимфой, с Т-лимфоцитами, доставляемыми в узел кровью, то есть в них инициируется иммунный ответ. Здесь образуется клон антигенспецифичных дифференцированных Т-лимфоцитов, которые участвуют в развитии клеточного иммунитета и стимулируют дифференциацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Одной из важнейших функций лимфатических узлов является концентрирование лимфы посредством реабсорбции из нее воды. В эндотелиоцитах высокоэндотелиальных венул лимфатических узлов, тесно контактирующих с литоральными клетками лимфатических синусов, обнаружены в большом количестве аквапорины-1, через которые осуществляется абсорбция воды из лимфы в кровь [8].

Капсула, покрывающая лимфатический узел, состоит, преимущественно, из соединительнотканых элементов, между которыми располагаются пучки гладкомышечных клеток, ориентированные в разных направлениях [7, 8]. Установлено, что миоциты капсулы лимфатических узлов ритмически синхронно сокращаются, приводя к повышению внутриузлового давления и вытеснению лимфы из узла в выносящие лимфатические сосуды. Параметры и регуляция сократительной функции гладкомышечных клеток капсулы лимфатических узлов в последние годы интенсивно изучались [1]. Доказано, что без активных фазных сокращений

гладких мышц капсулы лимфатических узлов продвижение лимфы по ним крайне затруднено или невозможно. Изучены механизмы регуляции транспорта лимфы по лимфатическим узлам: миогенный, нервный, эндотелий-зависимый и с участием метаболитов и биологически активных веществ [5].

В литературе описаны параметры сократительной функции лимфатических узлов и механизмы ее регуляции у здоровых молодых животных [5]. Имеются также публикации с результатами исследований изменений структуры лимфатических узлов, связанных со старением животных. Показано, что у старых животных в лимфатических узлах разрастается соединительная ткань, наблюдается склерозирование узлов [2].

Иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов у старых людей позволило выявить в них фиброз и липоматоз, а также повышенное количество лимфоцитов в высокоэндотелиальных венах [6]. Старение характеризуется также значительным снижением плотности симпатической иннервации в капсуле и паренхиме лимфатических узлов [9]. Что касается данных о возрастных изменениях сократительной функции гладких мышц капсулы лимфатических узлов старых животных, то таковых крайне мало. В то же время, они необходимы, поскольку нарушения транспорта лимфы сопровождаются целым комплексом негативных изменений в тканях: отеком, накоплением метаболитов, ухудшением газообмена между кровью и тканями и замедлением скорости иммунных реакций. Актуальность исследований транспортной функции лимфатических узлов существенно возрастает в связи с введением новых клинических процедур, таких как внутриузловая вакцинация и трансплантация лимфатических узлов [6].

Данное исследование было проведено с целью изучения транспортной функции лимфатических узлов у старых животных и анализа механизмов, приводящих к нарушению продвижения лимфы по синусам лимфатических узлов. С учетом того, что изучение транспорта лимфы по лимфатическим узлам *in vivo* чрезвычайно сложно, и транспорт лимфы по лимфатическим узлам осуществляется, преимущественно, за счет активных сокращений гладких мышц капсулы, исследование было направлено на оценку параметров сократительной функции гладкомышечных клеток капсулы лимфатических узлов и изменений ее регуляторных механизмов.

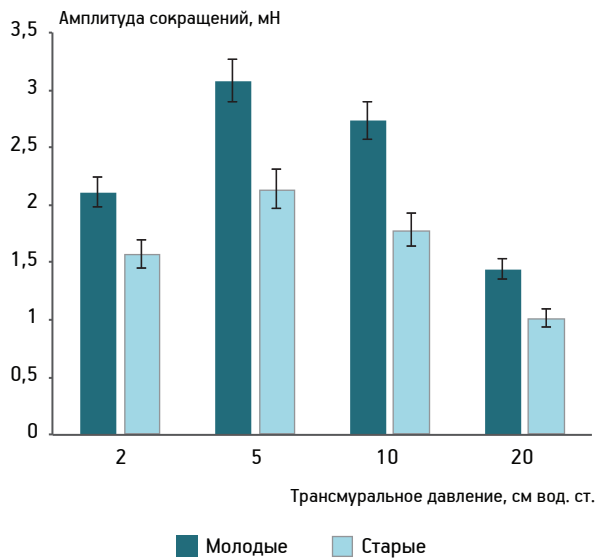
## Материалы и методы

Исследование было проведено на полосках капсулы изолированных брыжеечных лимфатических узлов быков черно-пестрой породы. Лимфатические узлы забирали через 15 мин после забоя животных в хозяйстве «Приневское». Первую группу составили лимфатические узлы, взятые у молодых животных (15–20 мес), — 34 узла от 16 животных. Вторую — узлы старых животных (8–9 лет) — 27 узлов от 13 животных. В лаборатории вырезали полоски капсулы узлов, ориентированные перпендикулярно к длинной оси узла (47 полосок — из узлов молодых животных и 42 — из узлов старых). Длина полосок составляла 15 мм, ширина 3 мм, толщина 200–300 мкм. В состав препаратов входила капсула и субкапсулярный синус. В 10 препаратах от молодых животных и 10 от старых механически удаляли субкапсулярный синус, то есть эти препараты были деэндотелизированными.

Эксперименты проводили при непрерывном протоке в камере установки физиологического солевого раствора следующего состава (в мМ/л):  $NaCl$  — 120,4;  $KCl$  — 5,9;  $CaCl_2$  — 2,5;  $MgCl_2$  — 1,2;  $NaH_2PO_4$  — 1,2;  $NaHCO_3$  — 15,5; глюкоза — 11,5. Раствор с целью оксигенации и поддержания стабильного  $pH$  (7,35–7,40) сатурировали газовой смесью, состоящей из 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ . Температуру раствора поддерживали на уровне  $37 \pm 0,2$  °C с помощью термостата ВТ-5-1 («Termex»). Сократительную деятельность гладких мышц лимфатических узлов регистрировали с помощью тензодатчика «FORT-10» (WPI), работающего в изометрическом режиме. Исходное напряжение полоски капсулы узлов соответствовало трансмуральному давлению 2 см вод. ст. ( $H_2O$ ), рассчитывали по закону Лапласа; в последующем напряжение пошагово повышали с тем, чтобы оно соответствовало трансмуральному давлению 5, 10 и 20 см  $H_2O$ . Регистрацию сокращений гладких мышц капсулы лимфатических узлов начинали через 30 мин с начала эксперимента. Данные на протяжении всего эксперимента поступали через аналого-цифровой преобразователь MD-155 на компьютер, их обрабатывали с помощью программы Labmaster.

Для максимальной стимуляции сократительной функции гладкомышечных клеток капсулы лимфатических узлов использовали деполяризующий гиперкалиевый раствор. Последний (120 мМ/л) для сохранения постоянства его осмотического давления готовили путем замены в физиологическом солевом растворе 114 мМ  $NaCl$  на соответствующее количество  $KCl$ . Для блокады синтазы оксида азота





*Рис. 2. Амплитуда максимальных тонических сокращений гладких мышц капсулы брыжеечных лимфатических узлов от старых (с) и молодых (м) быков в гиперкалиевом растворе (120 мм/л К<sup>+</sup>) при исходном напряжении, соответствующем трансмуральному давлению 2; 5; 10 и 20 см Н<sub>2</sub>О*

увеличение частоты выше оптимальной приводит к уменьшению объема транспортируемой ими лимфы. При увеличении частоты сокращений уменьшается продолжительность диастолы лимфангиона, в то время как длительность систолы изменяется слабо. Установлено, что основной причиной снижения минутного объема лимфангиона при увеличении частоты фазных сокращений является снижение объема лимфы, поступающей в лимфангион в короткий диастолический период [3]. Мы полагаем, что подобная закономерность имеет место и в лимфатических узлах. Более того, в них она должна быть выражена в большей степени по причине высокого гидродинамического сопротивления лимфатических узлов и низкой скорости их заполнения и опорожнения. Мы полагаем, что увеличение частоты фазных сокращений капсулы лимфатических узлов у старых животных вкупе с уменьшением их амплитуды существенно ухудшает активную транспортную функцию лимфатических узлов.

Одной из причин, приводящих к снижению амплитуды максимальных сокращений капсулы лимфатических узлов у старых животных, является уменьшение в ней количества гладкомышечных клеток. Имеющиеся в литературе данные морфологических исследований лимфатических узлов молодых и старых животных свидетельствуют о том, что у старых животных развивается склерозирование капсулы с замещением части гладкомышечных клеток соединительнотканными элементами [2]. Эта

же причина лежит и в основе уменьшения амплитуды спонтанных фазных сокращений гладких мышц капсулы лимфатических узлов старых животных.

Анализ амплитуды и частоты фазных сокращений капсулы лимфатических узлов старых и молодых животных свидетельствует, что у препаратов от старых животных изменена не только сократимость, но и пейсмекерная функция гладкомышечных клеток. У молодых животных в капсуле лимфатического узла функцию пейсмекера выполняет какая-то определенная группа мышц, и возбуждение от них беспрепятственно распространяется на всю мышечную массу капсулы лимфатического узла. В итоге, фазное сокращение капсулы имеет высокую амплитуду и продолжительность.

В капсуле лимфатических узлов старых животных прослеживается явное увеличение частоты фазных сокращений во всем диапазоне изменения давления (от 2 до 20 см Н<sub>2</sub>О). Кроме этого, выявляется десинхронизация в сокращениях отдельных групп гладкомышечных клеток капсулы. Функционально отдельные мышечные группы капсулы разобщены. Если у молодых животных возбуждение синхронно охватывает всю мышечную массу капсулы лимфатических узлов, приводя к развитию высокоамплитудных сокращений, то у старых животных разные группы гладких мышц в капсуле лимфатических узлов возбуждаются и сокращаются независимо от функционального состояния миоцитов соседних мышечных пучков, что приводит к появлению частых низкоамплитудных сокращений. Вероятной причиной разобщения отдельных мышечных групп является разрастание соединительной ткани и замещение ею части гладких мышц [2, 6]. Подобные изменения пейсмекерной и сократительной функций гладких мышц капсулы лимфатических узлов приводят к выраженному снижению их активной транспортной функции, застою лимфы в нижележащих отделах лимфатической системы и развитию отеков.

Параметры сократительной функции гладких мышц кровеносных и лимфатических сосудов в значительной степени определяются продукцией эндотелием вазоконстрикторов и вазодилататоров. В частности, показано, что частота и амплитуда фазных сокращений гладких мышц лимфатических сосудов и узлов у молодых здоровых животных модулируется продукцией NO эндотелиальными клетками сосудов и литоральными клетками субкапсулярного синуса узлов. Деэндотелизация препаратов и ингибирование продукции эндотелиоцитами NO сопровождается повышением частоты и снижением амплитуды фазных сокращений гладких мышц лимфатических сосудов и узлов [4, 10]. В данном исследовании





В. Я. Юрчинский

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ ТИМУСНЫХ ТЕЛЕЦ  
РАЗНОЙ СТАДИИ ЗРЕЛОСТИ У ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ  
И ЧЕЛОВЕКА**

Смоленский государственный университет, 214000 Смоленск, ул. Пржевальского, 4; e-mail: Zool72@mail.ru

Методами световой микроскопии осуществлено сравнительное морфологическое исследование тимусных телец разных стадий зрелости у позвоночных животных и человека с учетом возраста. Установлено, что число и размеры тимусных телец разных стадий зрелости зависят от возраста, а также условий окружающей среды. На основе проведенного исследования сделаны выводы о функциональной роли тимусных телец.

**Ключевые слова:** тимус, тимусные тельца, позвоночные животные

Тимусные тельца (ТТ) представляют собой неотъемлемый компонент тимуса, активно задействованный в обеспечении иммунной защиты [1]. Являясь центральными звеньями позитивной и негативной селекции, ТТ участвуют в уничтожении аутоиммунных клонов Т-лимфоцитов путем фагоцитоза и дальнейшего лизиса [8–10], а также способны синтезировать хемокины, влияющие на различные клеточные популяции мозгового вещества тимуса [12]. Старение организма сопровождается закономерными изменениями морфологии тимуса и приводит к ослаблению иммунитета [4, 7]. ТТ имеют непосредственное отношение к данным процессам, поскольку возрастное изменение эндокринной активности тимуса сопровождается увеличением их числа и объема [2, 7]. Поскольку функции ТТ окончательно не установлены, неясной оказывается также и роль этих образований в процессах возрастной инволюции тимуса. Одна из причин этого заключается в дефиците сравнительно-морфологических работ, что привело к ограничению материала исследований узкой группы позвоночных. Между тем, оценка характера возрастных изменений в строении ТТ у животных, отличающихся уровнем организации, образом жизни и условиями среды обитания, позволяет глубже понять принципы морфофункциональной организации ТТ и под новым углом зрения оценить особенности возрастных изменений тимуса.

Цель работы заключалась в изучении изменений числа и площади ТТ разных стадий зрелости в сравнительном морфологическом ряду позвоночных с учетом возраста.

**Материалы и методы**

Исследование тимуса проводили на примере 17 видов позвоночных, относящихся к четырём классам: класс земноводные (*Amphibia*): лягушка прудовая (*Rana esculenta*, n=36), лягушка травяная (*R. temporaria*, n=28), тритон обыкновенный (*Triturus vulgaris*, n=36); класс пресмыкающиеся (*Reptilia*): ящерица прыткая (*Lacerta agilis*, n=36), веретеница ломкая (*Anguis fragilis*, n=32), гадюка обыкновенная (*Vipera berus*, n=24), уж обыкновенный (*Natrix natrix*, n=36); класс птицы (*Aves*): голубь сизый (*Columba livia*, n=36), галка обыкновенная (*Corvus monedula*, n=12), мухоловка серая (*Muscicapa striata*, n=16); класс млекопитающие (*Mammalia*): бурозубка обыкновенная (*Sorex araneus*, n=36), бурозубка средняя (*S. caecutiens*, n=24), рыжая полевка (*Clethrionomys glareolus*, n=46), норка американская (*Mustela vison*, n=20), мышшь домовая (*Mus musculus*, n=24), мышшь лесная (*Apodemus uralensis*, n=32), человек (*Homo sapiens*, n=65).

Исследование проводили на примере неполовозрелых особей и особей II периода зрелого возраста. Рамки соответствующего возраста человека определяли согласно классификации, принятой на VII Всесоюзной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии в 1965 г. Возраст животных определяли по общепринятым методикам [3, 6]. Исследовали неполовозрелых животных следующего возраста: земноводные и пресмыкающиеся — 1–2 лет, птицы — 1–3 лет, насекомоядные млекопитающие — 2–6 мес, грызуны — 1–2 мес, норка американская — 1–1,5 года. На стадии второй зрелости исследовали животных следующего возраста: земноводные и

пресмыкающиеся — 4–6 лет, птицы — 4–5 лет, насекомоядные млекопитающие — 1,5–2 лет, грызуны — 2–3 лет, норка американская — 3–5 лет. Отлов животных осуществляли в экосистемах, не нарушенных антропогенным воздействием, на территории Национального парка «Смоленское Поозерье», Демидовский район, Смоленская область. Тимус норки американской набирали на базе «ООО Гагаринский звероплемхоз Центра Союза», Гагаринский район, Смоленская область. У человека изучали тимус плодов, погибших вследствие асфиксии (24–39 нед). Тимус половозрелого человека изымали у трупов людей 35–60 лет. Для исследования тимуса человека использовали материал, набранный на базе отделения клинической патологии при Смоленском областном институте патологии.

Весь секционный материал тщательно отбирали по анамнезу для исключения причин смерти, которые могли бы повлиять или резко изменить структуру тимуса. Всего изучено 265 препаратов неполовозрелых и 274 препарата половозрелых позвоночных. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой эфирным наркозом (ЗАО «Вектон») в соответствии с требованиями МЗ РФ к работе экспериментально-биологических клиник, а также «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях» (Страсбург, 1986).

Тимус, изъятый сразу после эвтаназии, взвешивали и измеряли. Доли тимуса фиксировали

10% нейтральным формалином, обезвоживали и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы тимуса (5 мкм) выполняли в сагиттальной и горизонтальной плоскостях, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, альдегид-фуксином и смесью Halmi по Габу–Дыбану. Микрофотографии препаратов, полученные при использовании цифрового аппарата «Nicon CoolPix 7900» («Nicon», Япония), экспортировали в компьютер. Измерение площади гистологических срезов тимуса проводили с помощью программы ImageJ 1.38 (National Institutes of Health, Bethesda, США, свободный доступ в Интернете). Общую площадь гистологического препарата тимуса измеряли при ув. окуляра 8, об. 2 («МБС-9», «ЛОМО», СССР). При тотальном изучении всей площади препарата подсчитывали обнаруженные ТТ разных стадий зрелости и определяли их площадь в  $\mu\text{м}^2$  при ув. ок. 15, об. 40 («МБР-3», «ЛОМО», СССР).

Для распределения телец по стадиям зрелости за основу взята классификация ТТ, предложенная О.В. Зяратьянцем и М. Raica [2, 11]. Все имеющиеся ТТ разделили на три группы — незрелые, зрелые и стареющие. К незрелым ТТ относили клеточные скопления с началом накопления кератина и формированием очагов лизиса — I фаза (рис. 1). К зрелым ТТ относили образования в виде концентрических наслоений — II фаза (рис. 2). Старыми ТТ считали скопления с некрозом и гиалинозом центральной части —

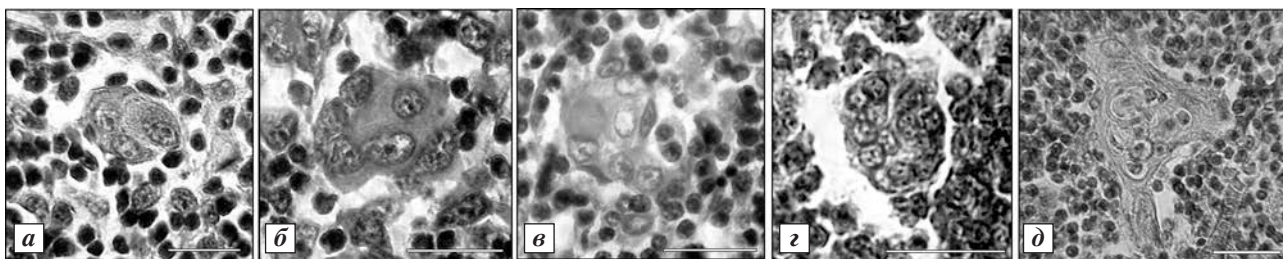


Рис. 1. Структура тимусных телец I фазы у позвоночных животных: а — тритон обыкновенный (неполовозрелая); б — лягушка травяная (половозрелая); в — ящерица прыткая (неполовозрелая); г — ящерица прыткая (половозрелая); д — человек (неполовозрелый); масштабная линейка 20 мкм

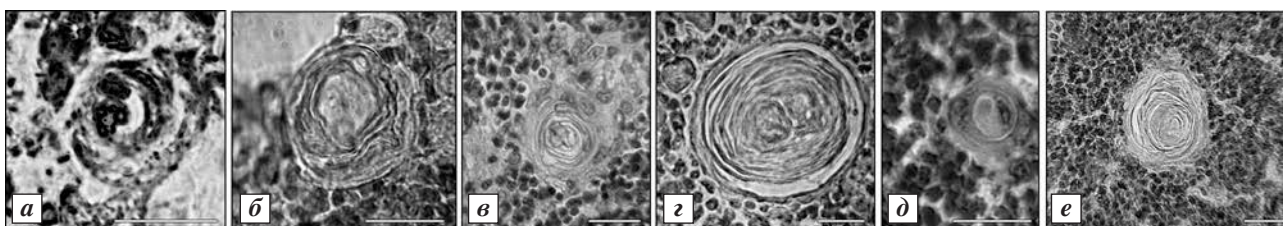


Рис. 2. Структура тимусных телец II фазы у позвоночных животных: а — лягушка травяная (неполовозрелая); б — веретеница ломкая (половозрелая); в — голубь сизый (неполовозрелая); г — голубь сизый (половозрелая); д — рыжая полевка (половозрелая); е — человек (неполовозрелый); масштабная линейка 20 мкм

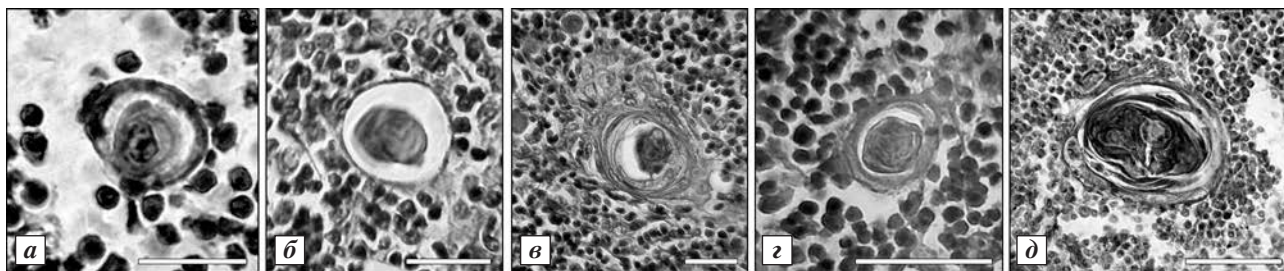


Рис. 3. Строение тимусных телец III фазы у позвоночных животных: а — лягушка прудовая (неполовозрелая); б — веретеница ломкая (половозрелая); в — голубь сизый (неполовозрелая); г — рыжая полевка (половозрелая); д — человек (половозрелый); масштабная линейка 20 мкм

III фаза (рис. 3). Для сравнения тимуса разных групп позвоночных осуществляли пересчет числа ТТ на условную единицу площади ( $1000 \text{ мкм}^2$ ). Учитывали усредненную площадь для ТТ каждого типа, показатели которой отображали в абсолютных ( $\text{мкм}^2$ ) и относительных величинах, выраженных в долях. Показатели относительной площади ТТ представляли собой средние значения соотношений площади всего среза к площади всех обнаруженных на нем телец, а также каждой группы телец в отдельности. Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали методами параметрической и непараметрической статистики (*t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна—Уитни и тест Краскелла—Уоллиса).

### Результаты и обсуждение

Принципы строения ТТ у всех позвоночных животных и человека оказываются сходными. Отличия, связанные с возрастом и уровнем организации позвоночных, обнаруживаются только в рамках отдельных морфологических характеристик. Так, у половозрелых позвоночных число клеток, формирующих незрелое ТТ, оказывается достоверно большим, чем у неполовозрелых представителей той же группы. Число клеток, принимающих участие в формировании тельца, минимально у земноводных и млекопитающих животных: 3–4 клетки — у неполовозрелых и 5–6 клеток — у половозрелых особей (см. рис. 1, а, б). У пресмыкающихся большее число клеток вовлечено в формирование ТТ. При этом с возрастом их число увеличивается: 6–8 клеток — у неполовозрелых и 8–12 клеток — у половозрелых пресмыкающихся (см. рис. 1, в, г).

Подобная ситуация характерна и для птиц — 7–10 и 10–15 клеток у птиц тех же возрастных групп. В тимусе человека независимо от возраста в формировании ТТ принимает участие 5–12 клеток

(см. рис. 1, д). У земноводных и млекопитающих животных независимо от возраста периферическая зона ТТ II состоит из 2–3 concentрических слоев, окружающих полость с клеточным инфильтратом (см. рис. 2, а, д).

У пресмыкающихся возрастные отличия строения ТТ II отсутствуют, но вокруг полости, заполненной клеточным инфильтратом, отмечается 3–4 concentрически расположенных слоя уплощенных клеток (см. рис. 2, б). ТТ II птиц похожи по строению на ТТ II пресмыкающихся, однако это характерно только для неполовозрелой стадии жизненного цикла (см. рис. 2, в), тогда как в тимусе половозрелых птиц число слоев concentрически расположенных клеток в ТТ II уже вдвое больше — 6–7 (см. рис. 2, г). У человека независимо от возраста число таких слоев в ТТ II колеблется от 4 до 6 (см. рис. 2, е).

У всех позвоночных, независимо от возраста, ТТ III имеют сходное строение — 1–2 слоя плотно упакованных уплощенных клеток, окружающих полость, заполненную обызвествленным содержимым (см. рис. 3, а, б, г). У половозрелого человека, а также птиц число таких слоев в ТТ III может достигать до 3–4 (см. рис. 3, в, д).

Отличительные особенности строения ТТ обнаружены при изучении их относительных размеров и числа. С возрастом у подавляющего большинства позвоночных происходит увеличение относительных размеров телец всех стадий зрелости. Только два вида (норка американская и человек) отличаются возрастным снижением этих показателей (рис. 4). Сравнение относительной площади ТТ разных стадий зрелости позволяет разделить всех изученных позвоночных на две группы. В первой группе объединены животные, в тимусе которых, независимо от возраста, ТТ I по величине относительной площади превосходят ТТ II и ТТ III: это земноводные, ящерицы, птицы, насекомоядные млекопитающие и грызуны (см.





ются змеи. Так, например, площадь ТТ III у половозрелых и ТТ II у половозрелых змей больше, чем у других холоднокровных, соответственно, в 2 и 1,5 раза (см. таблицу).

У всех позвоночных, независимо от возраста, относительное число ТТ I превышает соответствующие показатели ТТ II и ТТ III. Лишь только в тимусе половозрелого человека численность ТТ II и ТТ I сходна (см. таблицу). Вместе с этим, с возрастом у земноводных и ящериц не наблюдали значимых изменений числа ТТ I. Напротив, у теплокровных позвоночных и змей число ТТ I в тимусе половозрелых представителей, по сравнению с неполовозрелыми, существенно возрастает (см. таблицу). По мере старения у человека и норки американской, в отличие от других млекопитающих, число ТТ I в тимусе снижается. Изучение возрастных изменений числа зрелых ТТ показало, что у большинства позвоночных в тимусе происходит увеличение численности ТТ II и ТТ III. Наиболее сильным такое увеличение оказывается у птиц и мелких млекопитающих. Вместе с этим, как и по другим показателям, у норки американской и человека с возрастом наблюдали снижение числа зрелых групп ТТ. У холоднокровных позвоночных, в силу примитивности организации, возрастные изменения этих показателей не имеют однозначной направленности. С возрастом наблюдали увеличение числа ТТ II у земноводных и ящериц. Число ТТ III возрастает только у змей. Не зафиксировано возрастных изменений числа ТТ II у змей и ТТ III у ящериц, тогда как у земноводных численность ТТ III у половозрелых представителей и вовсе снижена (см. таблицу). Примечательно, что по размерам и числу ТТ разных стадий зрелости представители безногой жизненной формы оказались более схожими с млекопитающими и птицами, нежели с холоднокровными тетраподами (см. таблицу).

Анализ полученных результатов позволяет судить о том, что причины, приводящие к формированию ТТ, и механизмы, контролируемые этот процесс, мало зависят от уровня организации, а значит, в большей степени определяются общностью функций данных образований. Доказательством тому служат сходные принципы строения ТТ у всех позвоночных. Становится очевидным, что ТТ и выполняемые ими функции сформировались уже на самых ранних этапах филогенеза у первых групп наземных позвоночных. Однако в онтогенезе, по мере старения организма, роль ТТ существенно

возрастает, что проявляется в увеличении их числа и площади у всех позвоночных.

Результаты данной работы позволяют расценивать тимусные тельца в качестве индикаторов степени возрастной инволюции тимуса не только для млекопитающих и человека [7], но и для всех позвоночных животных. Тем самым, независимо от уровня организации хордовых, законы возрастной инволюции оказываются незыблемыми и приводят к снижению эндокринной активности тимуса и ослаблению иммунитета [2, 11]. В свою очередь, уровень обмена веществ также оказывается важнейшим фактором, способным влиять на иммунный статус организма [5]. Не случайно у теплокровных позвоночных наблюдают более масштабные возрастные изменения морфологии ТТ, тогда как у холоднокровных представителей ряда такие изменения минимальны.

Немаловажную роль во влиянии на иммунитет играют факторы внешней среды [2, 5], что подтверждается заметными отличиями в морфологии ТТ и динамике их возрастных изменений у двух неродственных видов (человек и норка американская — число клеток). Это связано с воздействием на иммунитет сходных факторов, индуцированных антропогенной средой, — гиподинамия, применение антибиотиков и использование вакцин.

Также определенное влияние на строение ТТ оказывают морфофункциональные особенности организма, возникающие в рамках той или иной жизненной формы. Обнаружено, что переход пресмыкающихся к безногой жизненной форме привел к существенному сокращению числа и снижению относительного объема ТТ. Независимо от возраста, змеи по многим показателям морфологии ТТ более сходны с теплокровными позвоночными, чем с пресмыкающимися, к которым они принадлежат. Специфическая топонимия, а также особенности передвижения птиц и человека обуславливают иной характер контакта организма с антигенными факторами окружающей среды, что оказывает влияние на строение ТТ, прежде всего повышая число клеток, составляющих тельце, и увеличивая их абсолютные размеры (в  $\mu\text{км}^2$ ).

### Заключение

Таким образом, результаты исследования дают возможность утверждать, что морфология тимусных телец зависит от целого ряда факторов: возраста, условий внешней среды, принадлежности к таксону, интенсивности обменных процессов и,

отчасти, уровня организации. Они выполняют ряд функций, значение которых усиливается по мере старения тимуса. Наиболее вероятно к таким функциям можно отнести регуляцию процессов, связанных с разрушением клеточного материала.

### Литература

1. Беловешкин А.Г. К вопросу о классификации телец Гассалля тимуса человека // Молодой ученый. 2013. № 4. С. 631–634.
2. Зайратьянц О.В., Карташева В.И., Тарасова Л.Р., Тришкина Н.В. Функциональная морфология тимуса при системной красной волчанке // Арх. патол. 1990. № 2. С. 25–31.
3. Клевезаль Г.А. Принципы и методы определения возраста млекопитающих. М.: КМК, 2007.
4. Полякова В.О., Бенберин В.В. Экспрессия ключевых регуляторных белков апоптоза и их роль в возрастной инволюции тимуса человека // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 28–32.
5. Романюха А.А. Иммунная система, норма и адаптация // Иммунология. Т. 30. № 1. 2009. С. 7–12.
6. Смирин Э.М., Сербинова И.А., Макаров А.Н. Сложные случаи определения возраста амфибий по годовым слоям в кости (на примере уссурийского безлегочного тритона *Onychodactylus fisheri* (Amphibia, Hynobidae) // Зоол. журн. 1994. № 73 (10). С. 72–81.
7. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998.
8. Bodey B., Siegel S.E. Immunological aspects of neoplasia. The role of the thymus. Springer Science, 2004.
9. Klein L. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction // Nat. Rev. Immunol. 2009. Vol. 9. P. 833–844.
10. Nedjic E., Encica S., Motoc A., Aichinger M. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance // Nature. 2008. Vol. 455. P. 396–400.
11. Raica M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus // Ann. Anat. 2006. Vol. 188(4). P. 345–352.
12. Savchenko A., Hasegawa G., Makoto N. Development and maturation of thymic dendritic cells during human ontogeny // Cell Tis. Res. 2006. Vol. 325. № 3. P. 234–238.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 687–693

*V. Ja. Yurchinskij*

#### THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF HASSALL CORPUSCLES OF THE DIFFERENT MATURITY IN VERTEBRATE ANIMALS AND HUMAN IN DIFFERENT STAGES OF AGE

Smolensk State University, 4, ul. Przhevalskogo, Smolensk 214000; e-mail: Zool72@mail.ru

With the use of methods of light microscopy we produce comparison morphological investigation of Hassall corpuscles of different maturity in animals and human with age difference. It was arranged that quantity and sizes of Hassall corpuscles in different stages of age depend on organization level, belonging to a vital form, shape and age of animal. On the base of our investigation we can make resume about functional role of Hassall corpuscles.

**Key words:** *thymus, Hassall corpuscles, vertebrate animals*





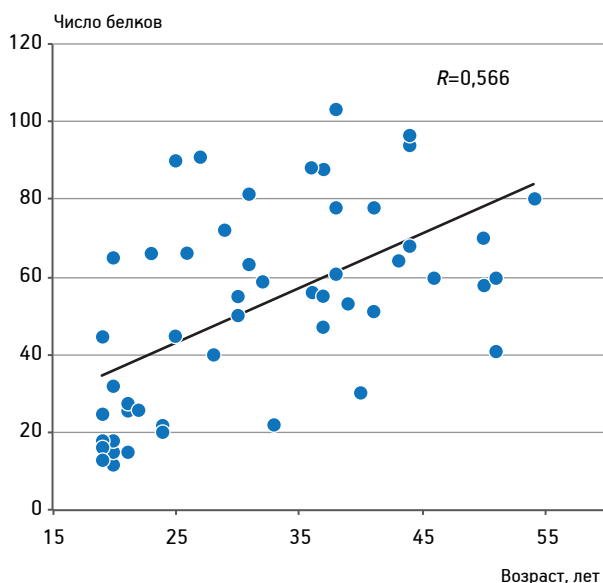


Рис. 1. Зависимость числа белков от возраста испытуемых

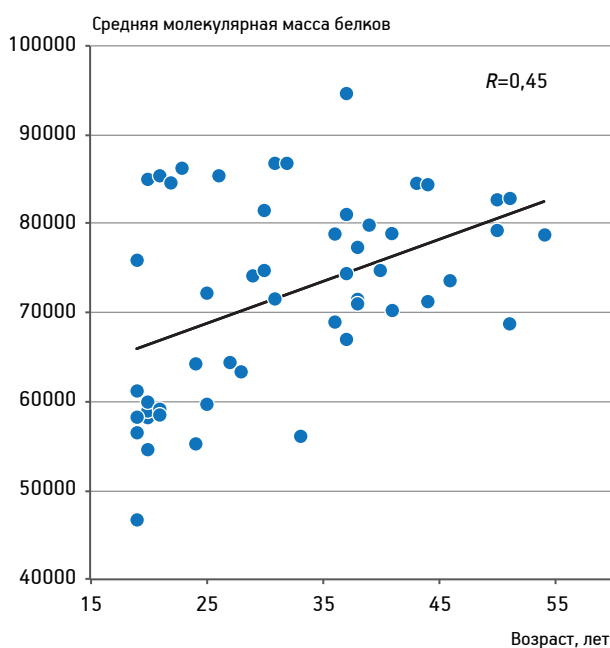


Рис. 2. Зависимость средней молекулярной массы белков от возраста добровольцев

ответственно [16]. При старении органа клубочки приобретают ишемический внешний вид, происходит утолщение базальной мембраны, интракапсулярный фиброз, что свидетельствует о сосудистом происхождении поражения. Со временем происходит отложение коллагена в капсуле клубочка, медиальная гипертрофия и гиалиноз артериол [12].

Некоторые авторы сообщают о снижении поверхности клубочков или объема гломерул с возрастом [13], другие не находят возрастной зависимости этих морфологических параметров [9] или

отмечают увеличение объема гломерул с возрастом [6]. Так, сообщают, что в процессе старения после 40 лет отмечается нарастание размеров площадей почечных телец и сосудистых клубочков с последующим снижением этих показателей после 56–60-летнего возраста. После 60 лет отмечается тенденция снижения размеров почечных телец и сосудистых клубочков всех генераций нефронов, которое сменяется относительным подъемом этих величин после 70 лет, что связано со значительным снижением числа почечных телец в корковом и мозговом веществе почек [2].

По мере снижения числа функционирующих почечных клубочков, оставшиеся подвергаются нагрузке в виде гиперфльтрации и гиперперфузии, что приводит к повреждению структуры и нарушению функций гломерул. Это отражается на скорости клубочковой фильтрации, которая с возрастом постепенно падает, — с 20–25 % от 40 до 80 лет [20].

Увеличение с возрастом как числа белков, так и их средней молекулярной массы свидетельствует о том, что описанные выше возрастные изменения в почках приводят к повышению проницаемости гломерулярного фильтра для белков с большей молекулярной массой.

Среди анализируемых белков были выделены 23 белка, которые достоверно чаще встречаются в моче с увеличением возраста обследуемых ( $p < 0,05$ ). Оказалось, только один белок — регулятор передачи сигналов через рецепторы, сопряженные с G-белком (*RGS11*) (*MD 125,69*), достоверно исчезает с возрастом. Достоверность связи встречаемости белков и возраста испытуемых оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для коэффициента корреляции Пирсона ( $R$  package, функция `cor.test`) с поправкой Бенджамин Хохберга на множественное сравнение ( $R$  package, функция `p.adjust`). Коэффициент корреляции рассчитывали по динамике появления/исчезновения белков (табл. 1).

Интересно, что молекулярная масса этих белков от 29,1 (у связывающего белка инсулиноподобный фактор роста) до 521,958 (у рецептора низкой плотности, связанного с белком липопротеида 2), то есть с возрастом в мочу попадают не только легкие, но и тяжелые белки, что подтверждает наши предыдущие заключения.

Среди идентифицированных белков, частота появления которых в моче увеличивается с возрастом (23), для 21 тканевая принадлежность известна согласно базе TiGER (табл. 2).



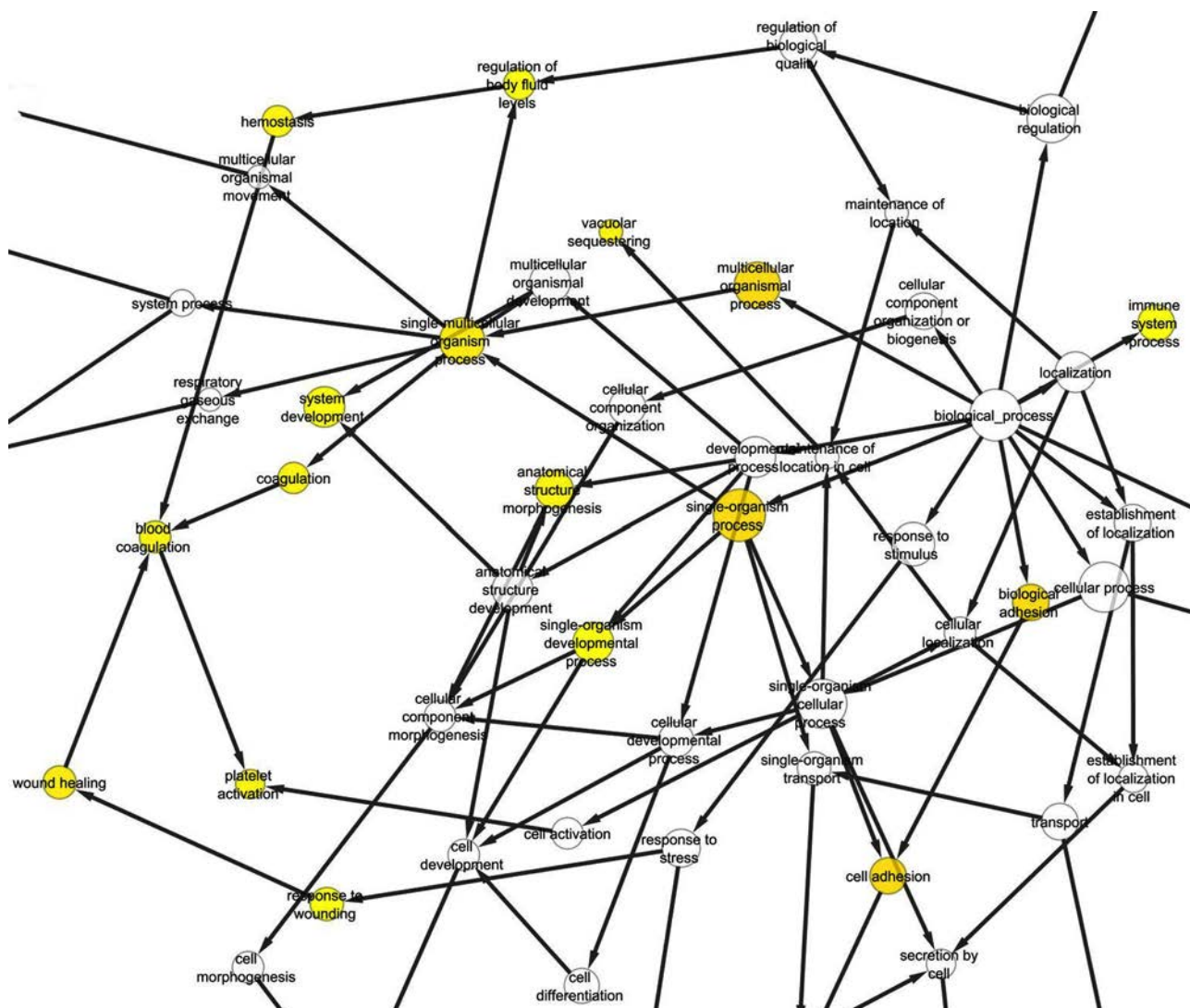


Рис. 3. Расположение значимо коррелирующих с возрастом сверхпредставленных процессов в Gene Ontology; закрашенные кружки — значимо сверхпредставленные процессы; белые кружки — информирующее положение найденных процессов на общем дереве процессов; граф получен с помощью программы BiNGO (фрагмент сети)

Таблица 3

## Сверхпредставленные процессы

Группы процессов	Число процессов
Клеточная адгезия и взаимодействия	4
Метаболизм и каскады, сигнальные пути молекул	4
Регуляция на организменном уровне	7
Гемостаз	5
Внутриклеточные процессы	5
Развитие и рост органов и тканей	1
Иммунная система	2
Развитие и рост организма	1
Ответ на стимул	1
<i>Всего</i> процессов	30

деле «Биологический процесс», термин «blood coagulation» является дочерним термином по отношению к понятиям «coagulation». GO можно условно разделить на две части: первая — контролируемый словарь терминов, включающий набор онтологий по трем разделам: клеточные компоненты, молекулярные функции и биологические процессы. Вторая часть GO содержит аннотации генов или их продуктов (РНК и белков). В качестве примера использования сети GO можно привести моделирование регуляторных путей человека на основании 1 600 белков, отобранных по базе данных KEGG [8]. Для отобранных белков были проанализированы аннотации по всем трем разделам GO. При сравнении белков мерой семантического сходства полагали количество совпадающих для двух белков аннотаций GO. Было показано,



*L. Kh. Pastushkova<sup>1</sup>, A. S. Kononikhin<sup>1,2</sup>, E. S. Tiys<sup>3</sup>, I. V. Dobrokhotov<sup>1</sup>, V. A. Ivanisenko<sup>3</sup>,  
E. N. Nikolaev<sup>2,4</sup>, I. M. Larina<sup>1</sup>, I. A. Popov<sup>2,4</sup>*

**URINE PROTEOME STUDY FOR THE EVALUATION OF AGE DYNAMICS IN HEALTHY MEN**

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Problems, SSC RAS, 76A, Khoroshevskoe shosse, Moscow 123007;  
e-mail: lpastushkova@mail.ru; <sup>2</sup>N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, SSC RAS, 4, ul. Kosygina,  
Moscow 119334; <sup>3</sup>Institute for Cytology and Genetics, RAS, 10, ul. Akad. Lavrentieva, Novosibirsk 630090;  
<sup>4</sup>Institute for Energy Problems of Chemical Physics, SSC RAS, 38 bld. 2, Leninsky pr., Moscow 119334

We investigated the age dynamics of proteomic profile of urine in 52 healthy men aged 18 to 51 years. A special sample preparation was performed, followed by liquid chromatography-mass spectrometry. Liquid chromatography-mass spectrometry of the minor proteins was performed on a nano-HPLC Agilent 1100 system («Agilent Technologies Inc.», USA) in combination with a LTQ-FT Ultra mass spectrometer («Thermo Electron», Germany). A total of 259 proteins were identified. According to the TIGER database, a tissue origin was established for 141 proteins and identified 715 processes in which they participate. We found a significant positive correlation with age, the number of proteins ( $R=0,566$ ;  $p\text{-value}=1,24E-05$ ) and the weight of proteins ( $R=0,45$ ;  $p\text{-value}=8,17E-04$ ). Identified 23 proteins were significantly more frequent in the urine of subjects with increasing age ( $p<0,05$ ), and only one protein — *RGSL*, Regulator of G-protein signaling protein-like ( $MW\ 125.69$ ) — less frequently.

**Key words:** *urine proteomics, proteins, aging, mass-spectrometry, healthy people*

Е. Н. Усольцева<sup>1</sup>, Е. В. Брюхина<sup>1</sup>, М. В. Данилова<sup>2</sup>

## МЕЛАТОНИН В ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ: ОТ РОЖДЕНИЯ ДО МЕНОПАУЗЫ

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64; e-mail: elena-usoltseva@yandex.ru; <sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1, Женская консультация № 2, 454048 Челябинск, ул. Доватора, 26, к. 3

Проведен обзор литературных данных основных российских публикаций и базы данных PubMed/Medline за последние 7 лет. В представленной статье рассмотрены вопросы физиологии секреции гормона эпифиза мелатонина, его роль в процессах жизнедеятельности организма. Основное внимание уделено влиянию мелатонина на женскую репродуктивную систему, участие в процессе старения и формирования патологического климактерия. Кроме того, приведены данные исследований, посвященных эффективности лекарственного препарата мелатонина при климактерическом синдроме. Выявлено, что до настоящего времени, по литературным данным, нет информации о нормах секреции мелатонина для женщин разных возрастных групп, поэтому о недостатке секреции мелатонина можно судить по клиническим проявлениям и при сравнении с группами здоровых женщин. Недостаточно ясными остаются вопросы применения лекарственных препаратов мелатонина при различных осложнениях беременности и гинекологических заболеваниях. При патологически протекающем климактерии длительный прием мелатонина остается дискуссионным.

**Ключевые слова:** женщины, эпифиз, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин

Мелатонин является основным гормоном, продуцируемым пинеалоцитами в эпифизе, расположенном в центре мозга, позади третьего желудочка. Эта эндокринная железа состоит из клеток двух видов: пинеалоцитов (которые доминируют и продуцируют индоламины, главным образом мелатонин, и пептиды, такие как аргининвазотонин) и нейроглиальных клеток. В эпифизе информация от нейронов, модифицированная дневной и ночной яркостью света, превращается в химические сигналы. Получая информацию о динамике освещения, эпифиз трансформирует ее в эндокринный ответ, вырабатывая мелатонин. По своей химической структуре последний является биогенным амином, относящимся к классу индолов. Мелатонин является производным биогенного амина — серотонина, который, в свою очередь, синтезируется из

аминокислоты триптофана, поступающей с пищей. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением — вот почему производство этого гормона происходит в темное время суток [1].

Мелатонин секретируется, преимущественно, в цереброспинальную жидкость (ликвор) и лишь оттуда поступает в кровоток, в последующем, в силу хорошей липофильности, легко распределяясь в разных органах и тканях [3]. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы — *MT1* и *MT2*. Они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Эти рецепторы отвечают за хронобиологические эффекты и регуляцию циркадного ритма, широко распределены в различных органах и тканях организма.

Представленность мелатониновых рецепторов в репродуктивных органах и рецепторов к половым гормонам в шишковидной железе позволяет сделать вывод, что мелатонин играет важную роль в регуляции репродуктивной сферы.

Также были открыты ядерные рецепторы мелатонина *ROR-α/RZR-β*. Видимо, через них опосредуются многие иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты. Антиоксидантная функция мелатонина частично основана на рецепторном воздействии, но этот гормон способен к прямому выведению свободных радикалов, что не требует включения рецепторов [4].

Отечественными учеными обнаружено, что в организме, помимо эпифизарного, присутствует и экстрапинеальный мелатонин, который образуется в различных отделах ЖКТ и других органах: печени, почках, надпочечниках, желчном пузыре, яичниках, эндометрии, плаценте, тимусе, лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелии. Биологическое действие экстрапинеального мелатонина реализуется непосредственно там, где он синтезируется [1].

## Основные физиологические функции мелатонина и его роль в сохранении здоровья человека

В последние годы получены новые данные о механизмах, обеспечивающих комплексное взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем. Предполагается, что интегратором этого взаимодействия является эпифиз, а его основной гормон — мелатонин — участвует в регуляции деятельности центральной и вегетативной нервной систем, эндокринных органов и иммунной системы.

Проведенные исследования показали, что мелатонин обладает чрезвычайно широким спектром физиологических функций: биоритмологической, иммуномоделирующей, а также обеспечивает терморегуляцию и наступление сна, антиоксидантный и антистрессорный эффекты [4]. Секретция гормона начинается на 3-м месяце развития ребенка, и его концентрация достигает максимума в первые годы жизни (не позднее 5 лет). До наступления половой зрелости синтез мелатонина остаётся на постоянном и высоком уровне [2]. В 11–14 лет снижение продукции мелатонина эпифизом «запускает» гормональные механизмы полового созревания. Следующее значимое снижение активности железы совпадает по времени с наступлением менопаузы — в возрастном периоде 45–60 лет. По мере старения снижается не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [1]. Днём концентрация мелатонина в сыворотке крови остаётся низкой (10–20 пг/мл), но в ночное время она заметно растёт (80–120 пг/мл) и достигает своего максимума между полуночью и 3–5 ч утра. Секретция мелатонина обычно начинается в 9 ч вечера и прекращается в 7–9 ч утра. В моче обнаруживают метаболиты мелатонина: 6-сульфатоксимелатонин, 6-СОМТ (80–90%), и 6-гидроксиглюкуронид (10–20%), которые соответствуют циркадному ритму, очень близкому ритму секреции самого мелатонина [16].

Новая наука — биоритмология ввела важное в клиническом плане понятие «десинхроноз», под которым понимают неблагополучие организма, патологический синдром, сопровождающий рассогласованность циркадных ритмов. Маркером степени десинхроноза служит количество и ритм продукции мелатонина в течение суток. Установлено, что чем тяжелее протекает какое-либо соматическое заболевание или наступает его обострение, тем меньше становится продукция мелатонина, тем больше сглаживается разница между его ночной и дневной

продукцией [7]. Нарушение секреции мелатонина клинически проявляется усталостью, недомоганием, нарушением сна, нередко обострением хронических заболеваний или даже их возникновением. Примером возникшего десинхроноза может служить состояние *джетлаг*, вызываемое перелетом на дальние расстояния со сменой часовых поясов [34].

Известно, что мелатонин обладает антидепрессантным свойством, однако зарубежные коллеги установили нарушение циркадности ритма секреции мелатонина при депрессии у больных в постменопаузе с его повышением в утренние часы по сравнению со здоровыми женщинами, что также влияет на сон, уровень фолликулостимулирующего гормона и ИМТ [23]. Установлена связь между наличием расстройства сна и уменьшением уровня мелатонина в слюне у женщин в периоде перименопаузы, в то время как у женщин в постменопаузе такой закономерности выявлено не было [18].

Таким образом, функции мелатонина в организме человека весьма разнообразны и его нормальная секреция крайне важна для сохранения здоровья человека в современном обществе.

## Участие мелатонина в гормональной регуляции функций женской репродуктивной системы и ее старения

В 1963 г. R. J. Wurtman и соавт. впервые сообщили, что экзогенное введение мелатонина уменьшает вес яичников самок крыс. С тех пор было получено множество доказательств, что шишковидная железа и ее основной гормон мелатонин влияет на репродуктивную функцию. Исследования показали, что нейроны в преоптической и медиобазальной областях гипоталамуса и в гипофизе являются основными точками приложения, через которые мелатонин оказывает свое репродуктивное действие. Основным физиологическим эффектом мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов, причем мелатонин в большей степени подавляет лютеинизирующий гормон (ЛГ), чем фолликулостимулирующий. Зарегистрирована отрицательная корреляция между ночным уровнем мелатонина и концентрацией лютеинизирующего гормона. Кроме того, снижается, но в меньшей степени, секреция других тропных гормонов передней доли гипофиза — кортикотропина, тиротропина, соматотропина. Мелатонин можно назвать универсальным ингибитором эндокринной функции женского организма [11].

Мелатонин участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, таких как созревание и развитие половых органов, менструальный цикл, старение репродуктивной системы. Высокий уровень ночного мелатонина был выявлен у детей с задержкой полового развития, тогда как у детей с преждевременным половым развитием отмечали снижение секреции мелатонина ночью. Высокие уровни мелатонина, выявленные у детей, имеют подавляющий эффект на пульсирующую секрецию гонадолиберина, функцию яичников и половое развитие [2].

Аномальные уровни мелатонина в крови связаны с рядом нарушений системы гипоталамус—гипофиз—яичники, что способствует преждевременному половому созреванию или его задержке, формированию гипогонадотропного или гипергонадотропного гипогонадизма, аменореи. Следовательно, мелатонин может косвенно оказывать влияние на функцию половых желез через его воздействие на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и/или секрецию гонадотропинов. Некоторые данные показывают, что мелатонин может быть синтезирован и в половых железах. Снижение секреции мелатонина в летнее время сопровождается повышением фертильности женщин, живущих в Северном полушарии [9].

На основании этих данных было предположено, что мелатонин может быть частью каскада событий, предшествующих активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в период полового созревания [10]. С помощью одномоментной МРТ области головы у женщин выявлено достоверное снижение объема эпифиза в овуляторную фазу, а также на протяжении периода перименопаузы, что свидетельствует об участии эпифиза в «выключении» репродуктивной функции у женщин [5].

Мелатонин может оказывать также прямое действие на яичники. Высокий уровень мелатонина был обнаружен в преовуляторной фолликулярной жидкости в концентрации, в 3 раза превышающей в крови. Связывающие участки йодомелатонина были идентифицированы в человеческих клетках гранулезы и преовуляторных фолликулах.

Одним из ведущих эффектов мелатонина является антиоксидантный. Установлено, что мелатонин связывает свободные радикалы кислорода, при этом одновременно стимулирует ферментативные системы и СОД, обладает протективными свойствами в отношении свободнорадикального повреждения ДНК [14].

Как известно, макрофаги, нейтрофилы и клетки эндотелия сосудов, находящиеся в фолликулах, продуцируют АФК во время овуляции. Хотя АФК играют роль в разрыве фолликула, они потенциально могут повредить яйцеклетку и лютеиновые клетки гранулезы. АФК ингибируют продукцию прогестерона лютеиновыми клетками за счет ингибирования ферментов стероидогенеза и транспортных внутриклеточных белков. Мелатонин является важным антиоксидантом в фолликулах яичников и способствует синтезу прогестерона лютеиновыми клетками [32]. Результаты исследования показали, что прием мелатонина увеличивал концентрацию данного гормона в фолликулярной жидкости и снижал окислительное повреждение внутри фолликулов, повышая вероятность оплодотворения и наступления беременности [29, 31]. Прием мелатонина улучшал также синтез прогестерона у женщин с бесплодием, вызванным недостаточностью лютеиновой фазы цикла [28].

Беременность и роды сопровождаются очень глубокими изменениями в эндокринном профиле организма женщины, в том числе и в функционировании эпифиза. При физиологически протекающей беременности отмечают повышение экскреции мелатонина с мочой, однако перед родами его уровень резко снижается. Установлено снижение уровня мелатонина при угрозе преждевременного прерывания беременности [2].

Вместе с тем, многие исследователи отмечают большое значение мелатонина в старении организма. Так, было отмечено, что с 45 лет мелатонин начинает неуклонно снижаться, и этот процесс продолжается до конца жизни человека. Многочисленными исследованиями показано наличие взаимосвязи снижения синтеза мелатонина и наступления менопаузы [12]. Второе снижение уровня мелатонина может быть связано с инволютивными процессами в эпифизе [5].

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании установлено, что существует связь между сниженным содержанием ночного мелатонина в слюне и началом менопаузы, а назначение женщинам в период перименопаузы мелатонина в дозе 3 мг ежедневно в течение 6 мес ликвидирует гормональные и нейровегетативные расстройства, восстанавливает менструальный цикл и функцию щитовидной железы [8].

Женщины в постменопаузе имели более низкие концентрации мелатонина в сыворотке крови, чем женщины в перименопаузе, причем продолжительность секреции мелатонина, как правило,

короче в постменопаузе, в то время как пиковое время синтеза мелатонина (акрофаза) не отличаются друг от друга. Установлена закономерность, что чем позже наступает пик секреции мелатонина у женщин в перименопаузе, тем выше уровень тревожности ( $\rho=0,022$ ), и чем длительнее секреция мелатонина, тем лучше качество жизни пациенток ( $\rho<0,001$ ) [33].

Некоторые исследователи предлагают использовать препараты мелатонина как первую ступень лечения климактерических расстройств еще до начала гормональной терапии менопаузы [2]. Тем более, что в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что назначение гормональной терапии менопаузы женщинам в постменопаузе изменяет пиковое время секреции мелатонина, но не меняет уровень мелатонина в сыворотке крови, что требует дальнейших исследований [33]. Другие авторы при анализе исследований, посвященных альтернативной терапии климактерических расстройств, не обнаружили убедительных данных о купировании приливов лекарственным препаратом мелатонина [17].

В исследовании, проведенном под руководством Л. И. Мальцевой (2007), изучали роль мелатонина в развитии климактерического синдрома и эффективности его использования для лечения проявлений патологического климакса. Отечественными учеными установлено, что уровень 6-СОМТ в суточной моче у больных с тяжелым климактерическим синдромом составляет  $35,09 \pm 3,5$  нг/мл, при средней степени тяжести —  $44,01 \pm 7,92$  нг/мл, а при легком течении климактерического синдрома значения мелатонина равнялись  $45,91 \pm 12,42$  нг/мл (в 1,7 раза ниже значений, полученных у здоровых женщин). Соответственно, по-разному менялась и секреторная функция гипофиза. У женщин с низким уровнем 6-СОМТ в суточной моче установлено значительное повышение гонадотропных гормонов, как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего, причем гормоны повышались пропорционально друг другу. Исследование выявило у женщин повышенное содержание катехоламинов (адреналина и норадреналина), степень которого также зависела от степени тяжести климактерического синдрома. Было установлено также, что у женщин в возрасте перименопаузы на фоне сниженного уровня мелатонина определяется повышенный уровень атерогенных фракций липидов крови. Исследователями сделан вывод, что мелатонин выступает как модулятор изменений,

возникающих при развитии климактерических расстройств, влияя на гормональные, медиаторные и биохимические показатели организма женщины. У женщин с легкой формой климактерического синдрома, получавших мелатонин 3 мг/сут как монотерапию, повторная оценка клинических, гормональных и биохимических показателей уже через 1 мес выявила положительную динамику всех показателей. Уровень гормонов крови приблизился к контрольным показателям, уровень фолликулостимулирующего гормона снизился в 2,29 раза, лютеинизирующего — в 2,1 раза. Значения мелатонина сульфата в суточной моче повысились в 2,64 раза и максимально приблизились к контрольным цифрам  $27,95 \pm 7,92 \dots 73,95 \pm 24,85$  нг/мл. Однако наиболее значительные изменения при тяжелом климактерическом синдроме, без проявления побочных эффектов, наблюдали именно при совместном использовании мелатонина и гормональной терапии менопаузы [6].

Появляется все больше доказательств, указывающих на вовлеченность мелатонина в метаболизм липидов. В исследовании Н. Тамура (2008) было изучено влияние мелатонина на липидный метаболизм у женщин в пери- и постменопаузе. Выявлена отрицательная корреляция между ночным уровнем мелатонина и уровнем общего холестерина, ЛПНП и положительная корреляция с ЛПВП. Не было найдено корреляции между ночным уровнем мелатонина и значением триглицеридов в крови. Эти результаты показывают, что назначение препаратов мелатонина может стать новым подходом коррективы липидного обмена и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в пери- и постменопаузе [30]. Другими исследователями также установлено, что мелатонин улучшает липидный профиль (снижает уровень ЛПНП) и оказывает антиоксидантную защиту [20].

Японские ученые установили, что уровень эстрадиола был достоверно выше у женщин, которые работали в ночную смену или отходили ко сну позже часа ночи, по сравнению с женщинами, которые ночью отдыхали, при этом уровень сывороточного тестостерона и ДГЭА-сульфата не изменялись, в то время как концентрация 6-СОМТ в моче обследованных первой группы снижалась. Подобные гормональные нарушения у женщин в постменопаузе, испытывающих недостаток сна, являются серьезными факторами риска рака молочной железы [21]. Singapore Chinese Health Study (2008) также установило, что среди женщин в постменопаузе риск рака молочной железы уменьшается с увеличением продолжительности

сна ( $\rho=0,047$ ). При длительности сна более 9 ч относительный риск составляет 0,67 (95 % доверительный интервал 0,4–1,1) по сравнению с женщинами, которые имели продолжительность сна 6 ч и менее. При этом уровень мелатонина был на 42 % выше при продолжительности сна 9 ч и более. Такая закономерность была выявлена у женщин с нормальной массой тела ( $ИМТ=23,2$  кг/м),  $\rho=0,024$  [35]. Американские ученые в крупномасштабном проспективном исследовании доказали, что женщины со значениями 6-СОМТ мочи в пределах верхнего квартиля имели инвазивный рак молочной железы реже, чем больные со значениями в пределах нижнего квартиля [26]. Установлено, что повышение концентрации уровня 6-СОМТ в утренней порции мочи был статистически значимо связан с уменьшением риска рака молочной железы (отношение шансов для верхнего по сравнению с нижним квартилем уровня 6-СОМТ 0,62; 95 % доверительный интервал 0,41–0,95;  $\rho=0,004$ ) [25].

С. G. Harrod и его коллеги предположили, что увеличение риска цереброваскулярной болезни, наблюдаемое у женщин в период менопаузы, может быть отчасти из-за изменений в уровне циркулирующего мелатонина и эстрогенов и их модулирующего влияния на биологическую активность эндотелиальных клеток, в том числе на регуляцию сосудистого тонуса, адгезию лейкоцитов и ангиогенез. Эта гипотеза подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими тормозящее влияние мелатонина и эстрогенов на тонус сосудов, нейропротекцию и экспрессию рецепторов [15].

Увеличение секреции мелатонина утром характеризует больных депрессией в менопаузе по сравнению со здоровыми пациентками. Кроме того, длительность менопаузы, уровень фолликулостимулирующего гормона, время окончания сна и ИМТ могут влиять на изменение секреции мелатонина при депрессии в менопаузе [23].

В настоящее время известна взаимосвязь мелатонина и костной системы. Влияние мелатонина на костную ткань может обеспечиваться, способствуя формированию костной ткани остеобластами и /или препятствуя резорбции кости остеокластами. В исследовании K. Satomura и соавт. (2007) подтверждена экспрессия рецепторов мелатонина (*Mel1*) в остеобластах человека и тенденция к снижению уровня экспрессии с возрастом. Показано также, что мелатонин оказывает усиливающее действие на пролиферацию и дифференциацию остеобластов человека [22]. В контролируемом рандомизиро-

ванном исследовании (2012) показано влияние экзогенного мелатонина на плотность костной ткани. Состояние костной ткани контролировали двумя способами — оценкой плотности костной ткани и определением уровня костных маркеров. Не наблюдали значительного улучшения плотности костной ткани в *T*-баллах или по сравнению с плацебо. Среднее изменение активности маркера костной резорбции *N*-телопептида (*NTX*) в этом исследовании существенно не различалось внутри групп и между группами. Аналогично, среднее изменение активности маркера образования костной ткани остеокальцина существенно не отличалось внутри групп и между группами. Однако отношение *NTX* к остеокальцину имело тенденцию к снижению у женщин, принимающих мелатонин, по сравнению с плацебо. Это имеет важное значение, поскольку у женщин в период менопаузы это отношение, как известно, увеличивается таким образом, что активность остеокластов опережает активность остеобластов, что приводит к потере костной массы. Возможно, снижение ночного уровня мелатонина, которое происходит в течение периода менопаузы, приводит к гормональному дисбалансу и симптомам перименопаузы, в том числе потере костной массы. Эти данные свидетельствуют, что прием мелатонина может сбалансировать механизмы костной резорбции и формирования кости, потенциально препятствуя быстрой потере костной массы, связанной с периодом менопаузы [19].

Мелатонин ингибирует резорбционный деятельность, уменьшая *RANKL*-опосредованный остеокластогенез, а следовательно, вызывает уменьшение костной резорбции. Мелатонин также защищает от потери костной массы, индуцированной свободными радикалами, которая возникает при чрезмерной костной резорбции, за счет своих мощных антиоксидантных свойств [13, 24]. Помимо прямого влияния на костную ткань, мелатонин может влиять на костный метаболизм косвенно через гипоталамо-гипофизарную ось, подавляя уровни фолликулостимулирующего гормона и эстрогена и увеличивая уровень прогестерона. В отличие от фолликулостимулирующего гормона, мелатонин имеет положительную корреляцию с уровнем прогестерона. Прогестерон, как известно, влияет на минеральную плотность костной ткани, особенно на дифференциацию остеобластов [27]. Снижение уровня прогестерона в период перименопаузы может уменьшить плотность костной ткани из-за потери остеобластов.

Таким образом, роль мелатонина в женском организме весьма значима с момента рождения до



*E. N. Usoltseva<sup>1</sup>, E. V. Bruhina<sup>1</sup>, M. V. Danilova<sup>2</sup>*

**MELATONIN IN A WOMAN'S LIFE: FROM BIRTH TO MENOPAUSE**

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, 64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk 454092;  
e-mail: elena-usoltseva@yandex.ru; <sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No.1, Women's consultation No. 2, 26,  
bld. 3, ul. Dovatora, Chelyabinsk, 454048

We did a review of the literature data of main Russian publications and databases PubMed/Medline for the last 7 years. In the present article we examine the physiology of secretion of pineal hormone melatonin and its role in the vital processes of the body. The study was focused on the influence of melatonin on the female reproductive system, participation in the aging process and the formation of pathological menopause. The article presents research data on the effectiveness of the drug melatonin in the climacteric syndrome. It is revealed that up to the present time according to the literature data there is no information about the standards of secretion of melatonin for women of different age groups, and the lack of secretion of melatonin can be judged by clinical manifestations, and also when compared with groups of healthy women. Remain unclear issues in the application of drugs melatonin at various complications of pregnancy and gynecological diseases. Long-term use of melatonin is still open in climacteric syndrome.

**Key words:** *women, pineal gland, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin*

*М. М. Петрова, Е. А. Пронина*

## СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого;  
660022 Красноярск, ул. П. Железняка, 1; e-mail: stk99@yandex.ru

**В статье рассмотрены клинические особенности течения субклинического гипотиреоза у пациентов пожилого возраста. Рассмотрены современные критерии его диагностики и принципы лечения у лиц данной возрастной группы.**

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, пожилой возраст

Демографические изменения в современном обществе характеризуются увеличением продолжительности жизни и доли пожилых людей. Одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого и старческого возраста является субклинический гипотиреоз. Прогрессирующее постарение населения в дальнейшем приведет к увеличению распространенности и частоты новых случаев гипотиреоза и другой патологии щитовидной железы.

Субклинический гипотиреоз (СГ) — лабораторный феномен, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ. Это обусловлено тем, что даже небольшое снижение уровня свободного Т4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ (по принципу обратной связи) [11, 13]. СГ встречается чаще, чем манифестный, как в общей популяции, так и среди пожилых людей [22]. D. A. Vembel и соавт. [19] обнаружили СГ у 14,6 % женщин и у 15,4 % мужчин 60–97 лет.

При отсутствии лечения в течение года у 5–15 % лиц СГ переходит в явный, причем при наличии антитиреоидных антител — значительно быстрее (через 4 года у 80 % лиц старше 65 лет) [6]. В ряде случаев СГ у пожилых пациентов может иметь транзиторный характер и в 37,4 % случаев может быть спонтанная нормализация уровня ТТГ [24]. При выявлении СГ необходимо повторное определение уровня ТТГ через 3–6 мес для исключения транзиторного характера изменений или лабораторной ошибки.

Причины СГ у лиц пожилого возраста те же, что и манифестного гипотиреоза. Это, в основном, аутоиммунный тиреоидит, хирургические вмешательства на щитовидной железе или радиойодтерапия. Рост заболеваемости гипотиреозом с возрастом принято объяснять тем, что аутоиммунный тиреоидит (АИТ) приводит к деструкции щитовидной железы спустя многие годы после его начала [13]. Причиной развития СГ в пожилом возрасте может быть также прием различных препаратов с антииреодным действием (амиодорон, препараты лития, интерферон- $\alpha$  и др.).

*Диагностика.* В физиологических условиях в процессе старения организма происходят определенные сдвиги в тиреоидном статусе. С возрастом секреция Т4 снижается, одновременно замедляются его метаболизм и клиренс; в итоге, концентрация Т4 в сыворотке существенно не изменяется. У части людей преклонного возраста уровень Т3 постепенно снижается, однако имеются основания связывать это, скорее, с развитием различной нетиреоидной патологии (синдром низкого Т3), чем с гипофункцией щитовидной железы. И лишь в старческом возрасте уровень Т3 закономерно снижается, вероятно, вследствие торможения периферической конверсии йодтиронинов. Описанные изменения, вопреки ожиданиям, не сопровождаются увеличением содержания ТТГ, более того, наблюдают даже противоположную тенденцию, хотя средний уровень ТТГ не выходит за пределы референтного диапазона. Таким образом, в настоящее время стандартные критерии функционального состояния щитовидной железы можно считать информативными и у людей пожилого возраста.

Лабораторное исследование уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в сыворотке крови является основным в диагностике снижения функции щитовидной железы. Основная роль отводится определению ТТГ высокочувствительными методами и свободного Т4. Определение общего Т4 не имеет диагностического значения, так как его уровень за-

висит от содержания белков-транспортёров. Также нецелесообразно определение уровня ТЗ, так как при гипотиреозе ускоряется периферическая конверсия Т4 в ТЗ, вследствие чего уровень ТЗ в сыворотке крови может быть нормальным [1, 10].

*Клиническая картина.* Термин «субклинический» предполагает отсутствие клинических проявлений. Тем не менее, СГ может сопровождаться рядом изменений, свойственных манифестному гипотиреозу.

Головной мозг очень чувствителен к недостатку тиреоидных гормонов. При СГ, несмотря на отсутствие клинических признаков гипотиреоза, страдает эмоциональная сфера и снижается интеллектуальная работоспособность и внимание [7, 11, 17]. Интеллектуальные нарушения и тревожно-депрессивный синдром являются самыми ранними проявлениями СГ у больных АИТ и не отличаются от таковых при манифестном гипотиреозе. Почти у 50 % больных СГ наблюдают психические нарушения, иногда достигающие выраженной депрессии [29, 30]. В одном из исследований было показано, что в половине случаев у больных с рефрактерной депрессией встречался СГ [32]. К настоящему времени не изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов на психологический статус. Многие авторы считают, что СГ не столько является самостоятельной причиной развития депрессии, сколько способен снижать порог развития депрессивных состояний.

Ряд неврологических симптомов может быть более выражен у пациентов с СГ по сравнению с более тяжелыми формами заболевания. Такие неспецифические проявления, как головная боль, неврозоподобный синдром, легкая раздражительность чаще встречаются у пациентов с СГ. Несмотря на «мягкое» течение, неврологические нарушения могут ухудшать качество жизни пациентов [9].

Заместительной терапией L-тироксин (L-T4) не всегда удается устранить тревожно-депрессивное состояние. У 1/3 больных как СГ, так и манифестным гипотиреозом нарушения в эмоциональной сфере сохраняются, несмотря на достижение нормального уровня ТТГ [12].

СГ может приводить к развитию негрубой, преимущественно чувствительной, полиневропатии, в первую очередь с поражением верхних конечностей с признаками туннельных синдромов. В клинической картине могут встречаться боли, парестезии, онемение, более выраженные в руках [9].

В то же время, ряд исследований показал, что у пожилых людей старше 65 лет СГ не приводит к нарушению повседневной активности, развитию когнитивных нарушений и депрессии [23, 34].

Влияние тиреоидных гормонов на деятельность сердечно-сосудистой системы очень велико. Триiodтиронин (ТЗ) снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, что вызывает рефлекторный положительный хронотропный и инотропный эффекты. В результате прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки и повышения синтеза оксида азота эндотелиальными клетками происходит снижение среднего АД и ДАД (после нагрузки на левый желудочек) [20]. Таким образом, ТЗ, за счет значимого снижения периферического сосудистого сопротивления (до 50 % от исходного уровня), с одной стороны, и увеличения венозного возврата к сердцу, с другой, — повышает сердечный выброс. При гипотиреозе возможно снижение сердечного выброса, повышение сосудистого сопротивления, что приводит к повышению ДАД [2, 3].

Ассоциация СГ и артериальной гипертензии (АГ) показана в целом ряде исследований [39]. Стоит отметить, что в литературе описаны исследования, в которых не было обнаружено связи между наличием у пациентов СГ и АГ [25]. Тем не менее, в проведенном в 2010 г. китайскими исследователями метаанализе семь перекрестных исследований, посвященных изучению влияния СГ на АД, было продемонстрировано, что он ассоциируется с повышенным уровнем как САД, так и ДАД [21]. В двух норвежских исследованиях Tromso и HUNT выявлено, что повышение уровня ТТГ даже в пределах нормальных значений ассоциируется с увеличением АД [16, 31].

Возраст пациентов, вероятно, может влиять на выраженность характерных для СГ кардиоваскулярных сдвигов. У молодых женщин (20–40 лет) СГ ассоциируется с нарушениями глобальной и сегментарной диастолической функции и эластичности артерий. У лиц более старшего возраста (40–50 лет) кардиоваскулярные и метаболические нарушения проявляются в меньшей степени, и роль СГ как фактора сердечно-сосудистого риска, по видимому, менее значительна [8].

Дислипидемия при СГ носит атерогенный характер. В крупных исследованиях было показано, что дислипидемия, связанная с гипотиреозом, повышает риск развития атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда [16, 40].

СГ у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения связан с более тяжелым течением заболевания, которое проявляется в достоверно более высоком ДАД, числе эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST и числе эпизодов болевой ишемии с длительным снижением сегмента ST, более длительной продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии со снижением сегмента ST, а также достоверно более низкой ФВ ЛЖ и толерантностью к физическим нагрузкам [14].

У больных с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий повышение уровня ТТГ выше референсных значений встречается чаще [4].

В ряде работ было продемонстрировано снижение толерантности к физической нагрузке в группе пациентов с ИБС и СГ. У пациентов с исходным уровнем ТТГ  $\geq 10$  мЕд/л на фоне гормонотерапии левотироксином уменьшились на 26,7% объективные проявления одышки во время теста шестиминутной ходьбы, но ЭКГ-критерии ишемии миокарда ЛЖ стали встречаться на 6,8% чаще [15].

Наличие СГ у больных сахарным диабетом 2-го типа служит дополнительным фактором риска дисфункции эндотелия [5].

Результаты крупных исследований демонстрируют, что СГ ассоциируется с повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда и ХСН [35].

В то же время, у очень пожилых пациентов (85–89 лет) СГ не сопровождается когнитивными нарушениями, депрессией и снижением ежедневной физической активности. Более того, у этой категории пациентов СГ ассоциировался с более низким уровнем смертности [28, 37]. G. Atzmon и соавт. (2009) показали, что у долгожителей отмечается более высокий уровень ТТГ, и высказали предположение, что долголетие ассоциируется с повышенным уровнем ТТГ [18]; R. T. de Jongh и соавт. в своей работе также показали, что СГ не сопровождается увеличением смертности среди пожилых пациентов [23]. Поэтому, вероятно, нужно избегать назначения заместительной терапии левотироксином пациентам старше 85 лет, уровень ТТГ у которых находится в интервале 4–10 мкЕД/мл [27].

Таким образом, гипотиреоз уже на ранней (субклинической) стадии может оказывать влияние на формирование и развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Однако целесообразность лечения СГ у пожилых пациентов до настоящего времени остается предметом дискуссий, особенно если уровень

ТТГ не превышает 10 мЕд/л. С одной стороны, не вполне понятно, повлияет ли она на отдаленный прогноз пациентов с уже реализованным риском ИБС, а с другой стороны — если речь идет о пациентах пожилого возраста (например, старше 70 лет) с СГ без ИБС — успеет ли у них развиться клинически значимый гипотиреоз в течение оставшейся жизни [13].

Результаты обзора рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности заместительной терапии тироксином у больных СГ показали, что терапия левотироксином у таких пациентов не оказывала значимого влияния на симптомы гипотиреоза, качество жизни, содержание липидов в сыворотке крови, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность по сравнению с таковыми в группе пациентов, принимавших плацебо. При этом авторами анализа отмечено, что имеются доказательства улучшения некоторых параметров диастолической функции у пациентов с СГ, принимавших заместительную терапию левотироксином [26, 33, 38].

Скорее всего, обнаруженные ассоциации СГ и ИБС у пожилых нужно рассматривать как аргумент в пользу заместительной терапии СГ в молодом возрасте, чтобы предотвратить развитие атеросклероза. Так, недавние исследования показали, что у пациентов 40–70 лет, страдающих СГ с небольшим повышением уровня ТТГ, терапия левотироксином снижает риск развития сердечно-сосудистых событий, в то время как у пациентов старше 70 лет таких данных не выявлено [36].

*Лечение.* Таким образом, для пожилых пациентов с ТТГ выше референсных значений, но меньше 10 мЕд/л решение о заместительной терапии левотироксином должно приниматься индивидуально. У пациентов с СГ потребность в левотироксине значительно ниже и составляет обычно 25–75 мкг в зависимости от исходного уровня ТТГ. Если принято решение о заместительной терапии, не следует сразу назначать полную дозу, а начинать титрование с 12,5–25 мкг/сут [10]. Нужно также помнить о том, что передозировка L-4, кроме потенциальной опасности ухудшения течения ИБС, может также приводить к уменьшению минеральной плотности костной ткани, увеличению риска переломов и развитию фибрилляции предсердий [10]. На практике вопрос о лечении СГ у пациентов пожилого возраста при уровне ТТГ 4–10 мЕд/л решается, в большинстве случаев, скорее отрицательно [13].



37. Van den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A. et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. P. 6403–6409.

38. Villar H.C., Saconato H., Valente O., Atallah A.N. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 3. CD003419.

39. Velkoska Nakova V., Krstevska B., Bosevski M. et al. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism // Prilozi. 2009. Vol. 30(2). P. 93–102.

40. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease // Arch. intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 708–712

*M.M. Petrova, E.A. Pronina*

#### **SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN ELDERLY PEOPLE**

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, 1, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022;  
e-mail: stk99@yandex.ru

In this review, we discuss clinical features of subclinical hypothyroidism in the elderly. The article describes the current diagnosis and treatment modalities of subclinical thyroid dysfunction in the older age group.

**Key words:** *subclinical hypothyroidism, elderly people*

*Е. В. Типисова<sup>1,2</sup>, К. Е. Киприянова<sup>1,2</sup>, А. Э. Елфимова<sup>1</sup>, И. Н. Горенко<sup>1</sup>*

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКА В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ С УЧЕТОМ ПОЛА

<sup>1</sup> Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, 163000 Архангельск, пр. Ломоносова, 249; e-mail: tipisova@rambler.ru;

<sup>2</sup> Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17

Методами иммуноферментного и радиоиммунологического анализа исследован уровень гормонов в сыворотке крови у жителей пожилого и старческого возраста Архангельска. Регистрировали значительное нарастание концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов у мужчин в старческом возрасте при более высоких их концентрациях у женщин. У женщин выявлена статистическая тенденция снижения уровня тестостерона в старческом возрасте по сравнению с пожилым. Понижение содержания дегидроэпиандростерон-сульфата наблюдали в старческом возрасте по сравнению с пожилым независимо от пола. Критериями снижения функциональной активности щитовидной железы могут служить уменьшение содержания свободных фракций тироксина в крови у женщин в старческом возрасте и низкие концентрации общих фракций трийодтиронина у мужчин пожилого возраста, проживающих в Архангельске. Показатели кортизола, инсулина, эстрадиола, соматотропного гормона в сыворотке крови не имели значимых возрастных и половых отличий в рассматриваемых группах лиц. Число корреляционных связей было больше у лиц старческого возраста по сравнению с пожилым, особенно у женщин.

**Ключевые слова:** *пожилой и старческий возраст, мужчины, женщины, гормоны, Север*

Исходя из современной концепции продления жизни и улучшения ее качества у населения Арктических регионов, выяснение изменения эндокринного статуса у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих на данной территории, является крайне актуальным. Известно, что для жителей Севера характерными особенностями функциональной активности эндокринной системы является напряжение систем гипофиз—кора надпочечников, гипофиз—щитовидная железа, гипофиз—гонады, а также раннее старение эндокринной системы [12]. В то же время, возрастные аспекты изменения функциональной активности различных звеньев эндокринной системы, особенно в пожилом и старческом возрасте, у жителей Севера изучены недостаточно. В основном, при

изучении возрастных аспектов изменения уровня гормонов авторы акцентировали свое внимание либо на изучении эндокринного профиля детей и подростков [5, 6], либо на изменениях эндокринного профиля в зрелом возрасте [2, 8, 10]. Имеются лишь единичные работы, где авторами рассмотрен эндокринный профиль у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих на Европейском Севере [7, 9, 11]. В связи с этим, изучение возрастной динамики уровня гормонов систем гипофиз—щитовидная железа, гипофиз—гонады, уровня инсулина и гормона роста, дегидроэпиандростерон-сульфата и кортизола в крови у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в Архангельске, с учетом пола представляет как фундаментальную, так и прикладную задачу в целях сохранения здоровья населения Арктики.

### Материалы и методы

Всего были обследованы 52 жителя Архангельска: 19 мужчин, из них 9 — пожилого (61–74 года, средний возраст 67,7 года) и 10 — старческого возраста (75–90 лет, средний возраст 85,3 года), и 33 женщины, из них 12 — пожилого (56–74 года, средний возраст 62,5 года) и 21 — старческого возраста (75–89 лет, средний возраст 84 года). Значимых различий между показателями среднего возраста в группах лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от пола не выявлено. Забор крови проводили в утренние часы натощак из локтевой вены. С помощью радиоиммунометрического анализа наборами фирмы «Immunotech» (Чехия, Франция) в сыворотке крови было измерено содержание следующих гормонов: кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), свободных фракций тироксина (св. Т4) и трийодтиронина (св. Т3), инсулина, соматотропного гормона (СТГ); с помощью иммуноферментного анализа наборами

фирмы «Human GmbH» (Германия) — лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Для измерения уровня гормонов использовали планшетный автоанализатор для иммуноферментного анализа («ELISYS Upo») фирмы «Human GmbH» (Германия), радиоиммунологический анализ проводили с помощью установок «Наркотест» и «Ариан» (ООО «ВИТАКО», Москва, автор-разработчик проф. А. С. Кауфман). За норму принимали предлагаемые нормативы для соответствующих тест-наборов. Статистическую обработку проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.1. В связи с тем, что была выявлена частичная асимметрия рядов распределения, для статистического анализа использовали непараметрические методы. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05. Достоверность различий между выборками определяли с помощью *U*-теста Манна–Уитни. Вычислены медианы и процентиля интервалом 25–75 % с целью исключения более редких и выпадающих из общей массы значений. Для оценки линейной связи между количественными признаками использовали коэффициент *r* ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Наибольшие половые различия в возрастном изменении функциональной активности эндокринной системы, как и следовало ожидать, касаются системы гипофиз–гонады (таблица). У мужчин старческого возраста по сравнению с пожилым показано возрастание уровня ЛГ и ФСГ в 2,8 и в 4,5 раза, соответственно, а также снижение уровня ДГЭА-С в 4 раза. У женщин в старческом возрасте показано лишь достоверное снижение уровня ДГЭА-С (в 2,5 раза) и статистическая тенденция снижения уровня тестостерона в 2 раза в сыворотке крови по сравнению с женщинами пожилого возраста. Относительно содержания ЛГ и ФСГ выявлено некоторое сужение пределов их колебаний у женщин старческого возраста по сравнению с пожилым. Кроме того, физиологически обоснованным являются более высокие показатели ЛГ и ФСГ и более низкие концентрации тестостерона у женщин пожилого и старческого возраста по сравнению с мужчинами того же возраста. В то же время, концентрация эстрадиола у мужчин и женщин данных возрастных групп практически не имеет половых различий.

Относительно системы гипофиз–щитовидная железа показаны более отчетливые изменения ее

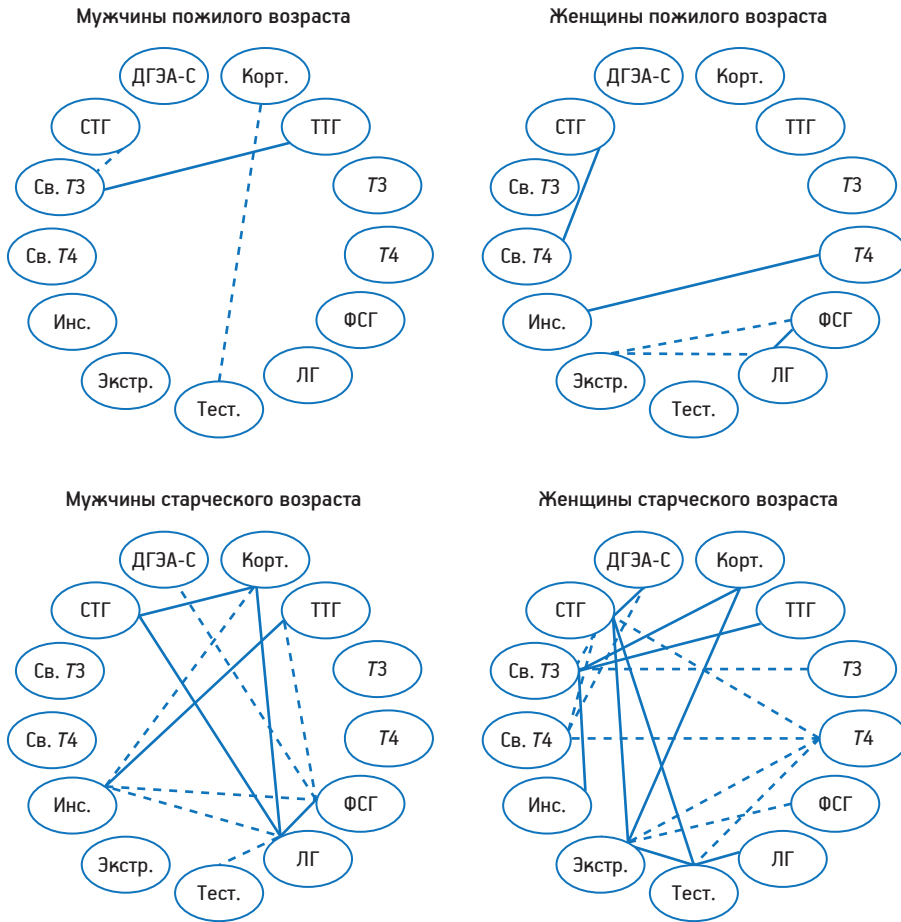
функциональной активности с возрастом у женщин. Так, отмечено, что у женщин в старческом возрасте по сравнению с пожилым значимо снижается содержание свободного тироксина — в 1,2 раза. Кроме того, у женщин пожилого возраста наблюдали более высокое содержание в крови уровня общего трийодтиронина по сравнению с мужчинами, где у 33 % его концентрация находилась ниже нормативов. Остальные изменения уровня гормонов системы гипофиз–щитовидная железа носили недостоверный характер и отличались лишь смещением пределов колебаний указанных параметров. С возрастом концентрации кортизола, эстрадиола, инсулина и СТГ у лиц обоего пола достоверно не изменялись, кроме расширения пределов колебаний инсулина в сторону наибольших значений.

Показано, что независимо от пола число корреляционных связей было наибольшим в старческом возрасте, а наименьшим — в пожилом (рисунки), причем коэффициент корреляции Спирмена *r* принимал значения 0,92–0,44 у положительных и –0,83...–0,39 у отрицательных связей.

Число корреляционных взаимодействий уровня гормонов возрастает от трех у мужчин и от пяти у женщин в пожилом возрасте до 11 и 18 в старческом возрасте, соответственно. У мужчин старческого возраста основными системообразующими факторами в корреляционных взаимосвязях выступает содержание ЛГ и ФСГ, значительно увеличивающееся в этом возрасте и имеющее связи с пятью и четырьмя гормонами, соответственно, а также инсулина, пределы колебаний которого расширяются и который образует взаимосвязи с четырьмя гормонами. В корреляционных взаимоотношениях концентрации гормонов у женщин старческого возраста системообразующими факторами являются уровень эстрадиола, образующий связи с пятью гормонами, уровень СТГ — с пятью гормонами и уровень гормонов щитовидной железы (Т4 имеет корреляционные взаимодействия с четырьмя гормонами, св. Т3 — с пятью гормонами).

Одним из признаков угасания репродуктивной функции женщин является снижение уровня эстрогенов в крови. Нами показано, что значения эстрадиола в пожилом и старческом возрасте у женщин практически приближались к его уровню у мужчин. В ответ на снижение уровня эстрогенов у женщин изменяется и синтез гонадотропинов [4], уровень которых значительно превышал их содержание у мужчин в пожилом (ЛГ — в 7,6 раза, ФСГ — в 7,9 раза, соответственно) и в старческом возрасте (в 3 и 2,1 раза, соответственно). Данная взаимосвязь уровня эстрадиола и гонадотропинов отчетливо прослеживается в корреляционных





Корреляционные взаимодействия уровней гормонов у жителей пожилого и старческого возраста Архангельска с учетом пола

Нами было показано снижение уровня тестостерона с возрастом у женщин при отсутствии подобных проявлений у мужчин в старческом возрасте по сравнению с пожилым. Кроме того, не было выявлено значимых возрастных изменений уровня эстрадиола у мужчин и женщин в старческом возрасте по сравнению с пожилым.

В работах других авторов прослеживаются сходные изменения содержания в крови гонадотропинов и ДГЭА-С, однако данные исследования касаются, в основном, лиц зрелого и пожилого возраста [2, 13]. Незначительное число работ посвящено изменению уровня половых гормонов у лиц старческого возраста (мужчин), где показано снижение общих фракций тестостерона и эстрадиола, а также отмечена высоко значимая корреляция между эстрадиолом и тестостероном [14].

Известно о более высокой функциональной активности щитовидной железы у женщин по сравнению с мужчинами [12], что в нашем исследовании сохраняется также в пожилом возрасте и проявляется более высоким содержанием общего Т3 у женщин. В старческом возрасте у женщин наблюдали снижение уровня св. Т4, который может

выступать как маркер снижения функциональной активности щитовидной железы. Схема корреляционных связей показывает большое число взаимодействий содержания гормонов щитовидной железы и уровня других гормонов у женщин старческого возраста, вероятно, ввиду того, что снижение активности щитовидной железы влечет за собой изменение активности других звеньев эндокринной регуляции гомеостаза.

Относительно изменений концентрации кортизола, инсулина, СТГ в зависимости от пола значимых отличий выявлено не было. Пределы колебаний уровня инсулина у обоих полов смещены в сторону нижней границы принятых нормативов, что в целом характерно для жителей Севера [1]. В старческом возрасте у обоих полов происходит расширение диапазона колебаний инсулина

в сторону наибольших значений, что может быть связано с возрастным снижением толерантности к глюкозе, кроме того, наблюдали смещение пределов колебаний уровня СТГ в сторону наибольших величин.

Увеличение числа корреляционных связей в старческом возрасте, на наш взгляд, свидетельствует о возрастающем напряжении эндокринной системы, связанном со значительным изменением гормонального профиля, особенно у женщин. Наиболее значимыми показателями, задействованными в корреляционных взаимодействиях, выступают гормоны, изменяющиеся с возрастом, а именно эстрадиол, гормоны щитовидной железы и СТГ у женщин и гонадотропные гормоны и инсулин — у мужчин, которые приводят к модификации функциональной активности других звеньев эндокринной системы.

## Выводы

Отличительными возрастными признаками изменения уровня гонадотропинов в крови в за-



В. С. Мякотных<sup>1</sup>, В. В. Емельянов<sup>2</sup>, И. В. Гаврилов<sup>1</sup>, Е. Ю. Ермакова<sup>3</sup>, Р. В. Соловьёв<sup>3</sup>,  
Т. А. Боровкова<sup>1</sup>, Ю. Е. Катырева<sup>3</sup>, Д. А. Березина<sup>1</sup>, М. Н. Торгашов<sup>1</sup>, К. В. Мякотных<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;  
e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru; <sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19; <sup>3</sup> Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь  
для ветеранов войн, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25

В процессе обследования 1 136 лиц разного возраста и пола получены данные о динамике основных составляющих липидного спектра, концентрации мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) в плазме крови и показателей содержания свободного кортизола, мелатонина сульфата, метанефрина и норметанефрина в суточной моче. Выявлены отчетливые возрастные и половые различия, касающиеся как содержания атерогенных фракций липидов в крови, так и типов дислипидемии. Определены принципиальные отличия в возрастной динамике показателей стресс-реализующих систем у мужчин и женщин и корреляции указанных показателей с уровнем ЛПНП и коэффициентом атерогенности. Полученные данные могут свидетельствовать о разных механизмах развития атеросклероза и связанного с ним патологического старения у представителей разного пола и возраста. Не исключается возможность практического использования результатов исследования для наиболее ранней диагностики и прогнозирования ряда ассоциированных с возрастом патологических состояний.

**Ключевые слова:** старение, атеросклероз, липиды, стресс-реализующие системы

Процессы старения и формирования атеросклероза в значительной степени связаны между собой. Атеросклероз, являясь по существу отчетливо возраст-ассоциированной патологией, в свою очередь, потенцирует процесс старения, переводя его из категории физиологического в категорию патологического. В связи с этим, возникает необходимость изучения общих для старения и развития атеросклероза механизмов. Это представляется важным также с точки зрения накапливающихся данных об интеграции сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем в патогенезе основных возраст-ассоциированных заболеваний,

в том числе обусловленных атеросклерозом [3, 5, 11, 12].

В патогенезе атеросклероза обсуждается роль целого ряда патогенетических факторов — биомаркеров атеросклероза, среди которых называются С-РБ, гомоцистеин, липопротеин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза  $A_2$ , миелопероксидаза, апопротеин *B100*, *IL-6* и *IL-18*, натрийуретические пептиды, матриксные металлопротеиназы-9 и их тканевые ингибиторы, фибриноген, тканевый активатор и ингибитор активатора плазминогена [10, 11]. В свою очередь, многие белки острой фазы воспаления и прооксидантные ферменты, участвующие в механизмах старения, в частности апоптоза, в том числе в нервной ткани, запускают каскад событий, ведущий к цереброваскулярной патологии [1, 3, 9], в частности обусловленной атеросклерозом. Развивающееся на этом фоне снижение экспрессии ключевых нейротрофинов (*BDNF* и *BNF*) затрудняет реализацию их плейотропных эффектов [9, 14], снижает способность регулировать свободнорадикальные процессы и скорость апоптоза [1, 15], модулировать активность норадренергических систем головного мозга за счет редукции норадренергических аксонов [9, 15].

Показана связь между содержанием *BDNF* в сыворотке крови, функцией коры надпочечников и психоэмоциональным и соматическим статусом человека при стрессе [1, 15]. Установлено, что *BDNF*, реализуя медленный путь воздействия, связывается с двумя типами мембранных рецепторов — низкоаффинным рецептором к *NGF*, или  $\rho75$ , и высокоаффинным рецептором *B-TrkB* с тирозинкиназной активностью [1, 9, 15]. Комплекс нейротрофин—рецептор к *NGF* запу-

скает внутриклеточные механизмы, активирующие транскрипционный ядерный фактор *NF-κB*, стресс-активируемые протеинкиназы и реакцию гидролиза сфингомиелина [9]. Также *NF-κB* участвует в регуляции иммунного ответа, экспрессии генов клеточного цикла, апоптоза. Быстрый путь регуляции *BDNF* реализуется за счет прямого открытия ионных каналов, что изменяет потенциал клеточных мембран.

Гипотетически глюкокортикоиды при реализации стресс-реакции используют те же рецепторы с тирозинкиназной активностью, что указывает на возможные конкурентные взаимоотношения нейротрофинов и глюкокортикоидов не только на уровне мембранных рецепторов, но и на пострецепторных этапах передачи сигнала. Это позволяет говорить о нейротрофинах как о звеньях стресс-реализующей системы [7, 15]. Кроме того, универсальным модулятором физиологических и патологических процессов, а также активным участником стресс-реакции, способным демпфировать невротизацию, является мелатонин [2, 4], который участвует также в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, оказывая влияние на ЧСС и сосудистый тонус [2], ингибируя агрегацию тромбоцитов [4] и изменяя концентрацию ЛПНП. Наконец, отмечено как антиоксидантное, так и прооксидантное действие мелатонина и его геропротекторная активность в эксперименте на животных [2, 3]. С учетом гетерокатефтенности и гетерокинетичности возрастных изменений и сопутствующего вклада стресс-реализующих систем в процесс формирования и развития атеросклероза [12, 13] представилось интересным изучить динамику и взаимоотношения показателей липидного спектра крови и некоторых составляющих стресс-реализующей системы в возрастном и гендерном аспектах.

Цель исследования — определение закономерностей динамики показателей липидного спектра и ряда составляющих стресс-реализующей системы по отношению к возрасту и полу в процессе старения.

### Материалы и методы

У 1 136 лиц (738 мужчин, 398 женщин) 20–98 лет определяли состояние липидного обмена и стресс-реализующих систем. Исследуемые лица в зависимости от возраста были разделены на восемь групп: 20–29 лет ( $n=96$ ), 30–39 лет ( $n=123$ ), 40–49 лет ( $n=148$ ), 50–59 лет ( $n=263$ ), 60–

69 лет ( $n=183$ ), 70–79 лет ( $n=185$ ), 80–89 лет ( $n=106$ ), 90 лет и более ( $n=32$ ). В дальнейшем для усиления статистической значимости полученных сравнительных результатов общее число наблюдений было подразделено в зависимости от возраста обследуемых на три группы: 20–39 лет ( $n=219$ ), 40–59 лет ( $n=411$ ) и 60 лет и старше ( $n=506$ ). В период проведения исследования все пациенты имели обычный режим труда и отдыха в соответствии с возрастом и состоянием здоровья, не соблюдали какой-либо жесткой диеты, не подвергались стрессам и хирургическим вмешательствам. Наряду с практически здоровыми, среди них были лица, страдавшие клинически легко и умеренно выраженными формами артериальной гипертензии, ИБС, хронической цереброваскулярной болезни, хронических болезней органов дыхания, пищеварения и почек вне обострения.

Критериями исключения из исследуемых групп наблюдений послужили практически все варианты клинически выраженной, остро и хронически протекающей патологии, в том числе наследственная дислипидемия (ДЛП), недостаточность кровообращения и дыхательная недостаточность выше I стадии, хронические болезни почек выше II стадии, тяжелые неврологические и психические расстройства.

Показатели липидного спектра определяли унифицированными энзиматическими методами. Для оценки концентрации общего холестерина (ХС), ЛПВП, триглицеридов (ТГ) использовали реагенты и калибраторы фирмы «SPINREACT» (Испания). На основании полученных значений рассчитывали концентрацию ЛПНП по формуле Friedvald и коэффициент атерогенности плазмы (КА) по А. Н. Климову, оценивали фенотип ДЛП по классификации Фредериксона (ВОЗ). Для оценки состояния стресс-реализующих систем исследовали суточную экскрецию с мочой ряда гормонов и их метаболитов. Концентрацию свободного кортизола, мелатонина сульфата (6-сульфатоксимелатонина), метанефрина и норметанефрина в моче, а также мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «DRG» на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Chemwell» (модель 2910, «Awareness Technology, Inc», США).

Статистическую обработку полученных результатов производили методами вариационной статистики с применением программ Biostatistica и MS Excel. Описательная статистика данных, выражен-



более ( $n=156$ ). Подобное подразделение, на наш взгляд, наиболее полно отвечало требованиям статистического анализа, так как, с одной стороны, увеличивало число наблюдений в каждой из сравниваемых групп, с другой — исключало «близкие» значения усредненных показателей, нередко имевшие место при подразделении на исходные восемь групп.

Показатели нарушенного липидного спектра крови были фенотипированы как 2a, 2b, 4 типы по классификации Фредериксона (ВОЗ) либо как изолированное снижение уровня ЛПВП (гипо- $\alpha$ -холестеринемия). Фенотипы ДЛП 1, 3, 5 у обследованных пациентов не зарегистрированы. В итоге, была выявлена различная частота присутствия ряда типов ДЛП у лиц разного возраста и пола (рис. 1).

При сравнении показателей, представленных в табл. 1 и на рис. 1, были выявлены следующие тенденции. У женщин 20–39 лет ( $n=19$ ) наблюдали статистически значимое преобладание доли лиц с 2a типом ДЛП и изолированным снижением ЛПВП ( $p_{\chi^2}=0,025$ ) по сравнению с женщинами старше 40 лет. У женщин старше 40 лет ( $n=88$ ) отчетливо увеличивалась доля лиц с гипертриглицеридемией, что позволяло чаще диагностировать у них 2b и 4 типы ДЛП. И в этом отношении убедительных различий между женщинами 40–59 лет ( $n=36$ ) и старше 60 лет ( $n=52$ ), имеющими признаки ДЛП, не выявлялось, хотя наиболее высокие средние показатели ЛПВП определяли среди всех женщин 60–69 лет ( $n=53$ ) независи-

мо от присутствия или отсутствия у них признаков ДЛП —  $3,51 \pm 0,042$  ммоль/л (см. табл. 1).

Распределение мужчин по типам ДЛП оказалось иным. Во всех выделенных возрастных группах у них преобладал 2b тип ДЛП, в особенности среди лиц 40–59 лет ( $n=70$ ). В то же время, после 60 лет ( $n=104$ ) среди мужчин отчетливо увеличивалась доля лиц с 2a типом ДЛП, а доля лиц с гипертриглицеридемией сокращалась ( $p_{\chi^2}=0,001$ ).

В конечном счете, оказалось, что в отношении присутствия различных типов ДЛП у представителей разного возраста и пола отчетливые половые различия имеют место у лиц до 60 лет, то есть в молодом и среднем возрасте, в котором как раз и происходят основные процессы формирования и развития атеросклероза. Именно в эти периоды выявляется отчетливое преобладание 2a типа ДЛП у женщин ( $p_{\chi^2}<0,001$ ) и 2b и 4 типа ДЛП у мужчин ( $p_{\chi^2}<0,001$ ). В пожилом и старческом возрасте подобные половые различия уже не обнаруживаются, и в отношении частоты присутствия отдельных вариантов ДЛП оба пола «сближаются» между собой. Возможно, обнаруженные половозрастные различия в определенной степени связаны с теми «мишенями» атеросклероза, которые представляются различными у мужчин и женщин, и с возрастом манифестации клинических проявлений поражения указанных «мишеней», также различном у представителей разного пола [6, 8]. Не исключено также значение и фундаментальных механизмов старения, проявляющихся, в том числе,

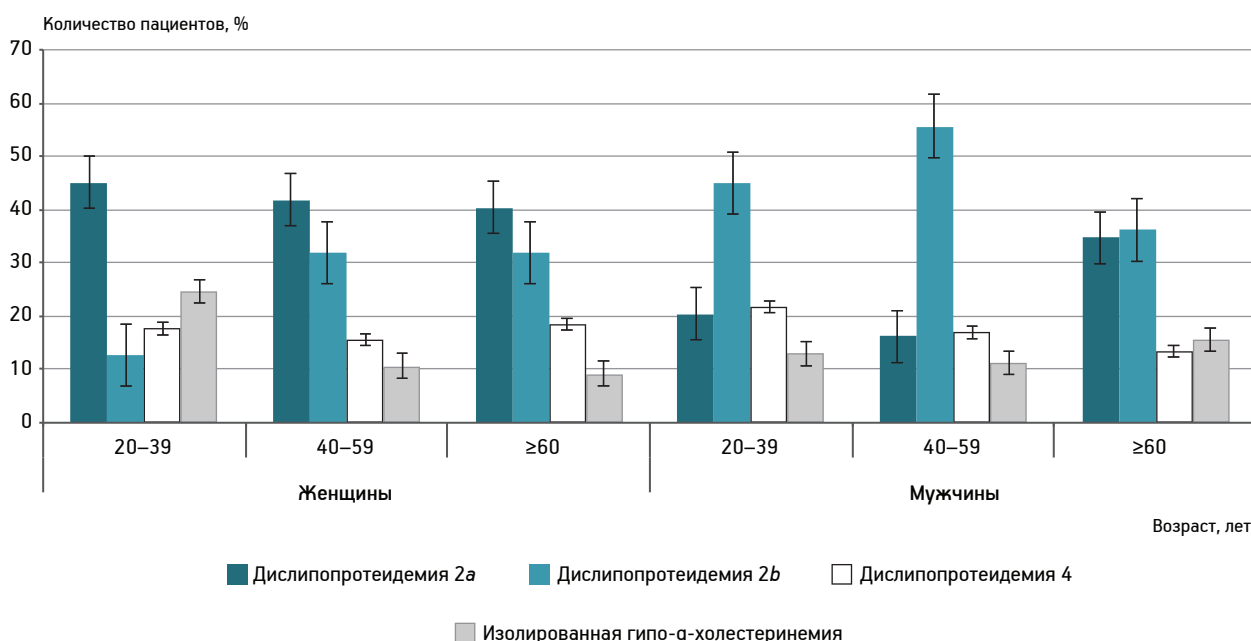


Рис. 1. Варианты типов дислипидемии в зависимости от пола и возраста

Усредненные показатели состояния стресс-реализующих систем в зависимости от возраста обследуемых

Показатель	Возрастные группы, лет		
	20–39	40–59	60 и более
<i>BDNF</i> , пг/мл сыворотки крови	95,20±17,01 (n=21)	101,84±14,02 (n=56)	84,18±16,02 (n=32)
Свободный кортизол, мкг/24 ч	91,09±8,68 (n=50)	96,52±7,92 (n=68)	85,47±22,0 (n=14)
Мелатонина сульфат, мкг/24 ч	10,37±3,06 (n=28)	7,27±2,38 (n=29)	8,62±3,92 (n=7)
Метанефрин, мкг/24 ч	5,1±0,45 (n=29)	4,37±0,37 (n=43)	4,8±1,16 (n=7)
Норметанефрин, мкг/24 ч	7,1±0,48 (n=92)	7,4±0,65 (n=166)	5,1±0,5 (n=111)

в разнонаправленных нарушениях липидного обмена по отношению к полу и возрасту.

В процессе определения состояния стресс-реализующих систем у разного количества пациентов вне зависимости от присутствия или отсутствия у них признаков ДЛП получены следующие показатели (табл. 2).

Выявлено, что в период 40–59 лет происходит некоторое повышение содержания в крови *BDNF*, в среднем на 6,97%, а затем, после 60-летнего возраста, — снижение данного показателя на 17,34%. Подобного же рода динамика наблюдается и в отношении экскреции свободного кортизола с суточной мочой. Экскреция же мелатонина сульфата и метанефрина, наоборот, снижается у лиц 40–59 лет по отношению к лицам 20–39 лет, соответственно, на 29,89 и 14,31%, а затем, после 60 лет, вновь несколько повышается — соответственно, на 18,57 и 9,84%, хотя и не достигает уровня молодого возраста. Уровень экскреции с мочой норметанефрина в значительной степени снижается после 60 лет, в среднем на 31,08% от соответствующего уровня в возрастном диапазоне 40–59 лет.

При анализе полученных данных по отношению к полу обследуемых не было выявлено существенных гендерных различий в отношении суточной экскреции метанефрина и норметанефрина у представителей разного возраста. Что же касается концентрации *BDNF* в сыворотке крови, а также суточной экскреции свободного кортизола и мелатонина сульфата с мочой у пациентов разного возраста и пола, то здесь были очевидными не только возрастные, но и половые различия (рис. 2–4).

Возрастные изменения концентрации *BDNF* в сыворотке крови у мужчин в определенной степени повторяли общую динамику вне зависимости

от пола обследуемых, но снижение данной концентрации после 60 лет представлялось очень значительным — с 94,55±16,70 пг/мл у лиц 40–59 лет до 51,29±5,40 пг/мл у представителей пожилого и старческого возраста, то есть на 45,75% ( $p < 0,01$ ). У женщин снижение концентрации *BDNF* происходило очень постепенно, плавно и незначительно — с 115,28±37,50 пг/мл у лиц 20–39 лет до 97,05±21,72 пг/мл у лиц старше 60 лет ( $p > 0,05$ ).

У мужчин во всех выделенных возрастных категориях оказалась в значительной степени более высокой суточная экскреция свободного кортизола с мочой — в диапазоне 92,57±9,18...100,70±8,43 мкг/24 ч при незначительном увеличении показателей, на 8,78%, в возрасте после 40 лет ( $p > 0,05$ ). У женщин же показатели суточной экскреции свободного кортизола колебались в разные возрастные периоды от 67,91±9,05 до 53,36±12,10 мкг/24 ч при их снижении в возрасте после 40 лет на 21,43% от исходных в возрасте 20–39 лет ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие гендерные различия выявлены в отношении суточной экскреции мелатонина сульфата с мочой. У мужчин данный показатель уже в 20–39 лет оказался значительно ниже, чем у женщин той же возрастной категории, — соответственно, 6,99±2,10 и 38,49±17,20 мкг/24 ч ( $p < 0,001$ ). Но в дальнейшем после некоторого снижения в 40–59 лет у мужчин, преодолевших 60-летний рубеж, суточная экскреция мелатонина сульфата возросла до 12,51±6,44 мкг/24 ч, то есть на 78,97% по отношению к исходной в 20–39 лет ( $p < 0,01$ ). У женщин снижение уровня экскреции мелатонина сульфата по отношению к выделенным возрастным категориям происходило плавно, без «скачков», и в возрасте старше 60 лет уровень данной экскреции оказался 3,42±0,92 мкг/24 ч,

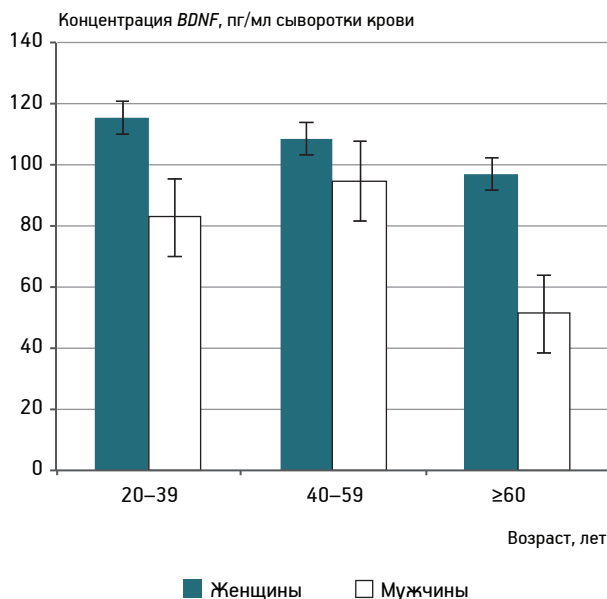


Рис. 2. Концентрация BDNF в сыворотке крови у пациентов разного пола и возраста

что в 3,66 раза ниже ( $p < 0,01$ ) аналогичного показателя у мужчин.

При подразделении наших наблюдений на подгруппы в зависимости от присутствия или же, наоборот, отсутствия у исследуемых лиц признаков ДЛП некоторые различия выявлены только в отношении концентрации BDNF в сыворотке крови. При отсутствии признаков ДЛП ( $n=73$ ) данный усредненный показатель, вне зависимости от возрастной категории, оказался равным  $90,83 \pm 19,87$  пг/мл, при наличии признаков ДЛП ( $n=36$ ), вне зависимости от типа ДЛП, —  $76,33 \pm 10,46$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Убедительных гендерных различий также не получено. Тем не менее, при корреляционном анализе суточная экскреция метанефрина в целом обнаружила прямую корреляцию с уровнем BDNF ( $r=0,75$ ;  $p < 0,05$ ) при обратной корреляции с возрастом ( $r = -0,93$ ;  $p < 0,01$ ) вне зависимости от пола. Также обнаружены достаточно сильные корреляционные связи между суточной экскрецией свободного кортизола с мочой и концентрацией ЛПНП ( $r=0,95$ ,  $p < 0,05$ ) и показателями КА ( $r=0,99$ ,  $p < 0,05$ ); между суточной экскрецией метанефрина и показателями КА ( $r=0,75$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном влиянии возрастных различий нейрогуморального «фона» на скорость процессов атерогенеза. Это не противоречит тому, что глюкокортикоиды и катехоламины обладают сходным проатерогенным свойством, реализующимся на уровне регуляции липидного обмена и сосудистой стенки [7, 12]. Возможно, возрастное

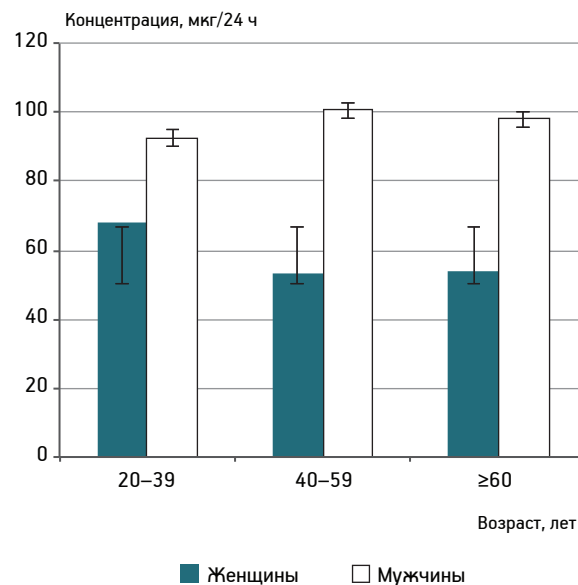


Рис. 3. Суточная экскреция свободного кортизола с мочой у пациентов разного пола и возраста

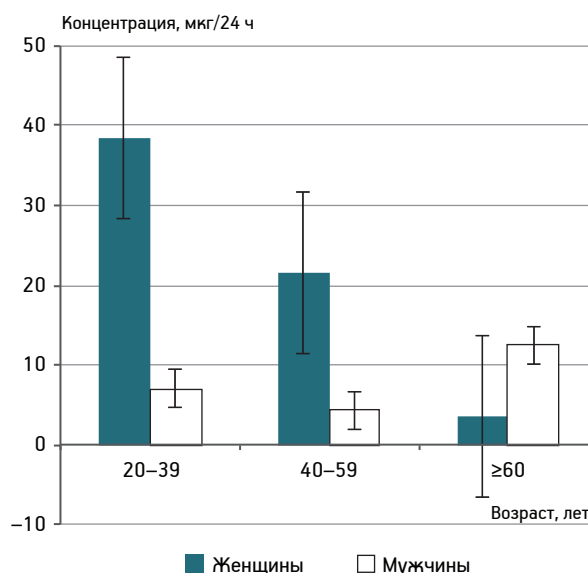


Рис. 4. Суточная экскреция мелатонина сульфата с мочой у пациентов разного пола и возраста

снижение реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем в сочетании с некоторым повышением продукции мелатонина, в том числе экстрапинеального, в особенности у мужчин, может играть адаптивную роль, снижая темпы прогрессирования атеросклероза после 60 лет даже при существующей ДЛП.

Кроме того, полученные данные могут указывать на взаимосвязь BDNF и стресс-реализующих систем, и именно поэтому BDNF, как уже указывалось, можно рассматривать в качестве одного из звеньев указанных стресс-реализующих систем. С учетом возможной физиологической протек-

торной роли *BDNF* в отношении миокарда и сосудистой стенки [16, 17] становится вполне вероятным, что высокий уровень защитного *BDNF* в молодости компенсирует проатерогенное влияние глюкокортикоидов и катехоламинов. В то же время, в пожилом и старческом возрасте «равновесие» достигается при более низких уровнях как тех, так и других показателей.

### Выводы

Имеются отчетливые возрастные и половые различия не только в динамике показателей липидного спектра, но и в плане частоты встречаемости различных типов ДЛП, что может определять разные пути формирования и развития атеросклероза у мужчин и женщин в разные возрастные периоды, в том числе и по отношению к атеросклеротическому поражению разных органов-«мишеней».

Разная динамика ряда показателей состояния стресс-реализующих систем по отношению к возрасту и полу может свидетельствовать о принципиальных различиях в степени защищенности, адаптации организма мужчин и женщин разного возраста, в том числе в плане темпов прогрессирования атеросклероза и процесса старения.

Имеющиеся корреляции между некоторыми показателями состояния стресс-реализующих систем и концентрации атерогенных фракций липидов заставляют предположить возможность практического использования полученных данных для наиболее ранней, доклинической диагностики и прогнозирования атеросклероза и патологического старения.

### Литература

1. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: Икар, 2011.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновский Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и при патологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2004.
3. Коновалов С.С., Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Кветной И.М. Профилактическая нейроиммуногеронтология. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008.
4. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
5. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014.
6. Липовецкий Б.М. Наследственные дислипидемии: Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2010.
7. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные расстройства. СПб.: Моби Дик, 2015.
8. Мякотных В.С., Березина Д.А., Боровкова Т.А., Гаврилов И.В. Сравнительная биохимия процесса старения мужчин и женщин // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 4. С. 612–620.
9. Сахарнова Т.А., Ведунова М.В., Мухина И.В. Нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) и его роль в функционировании центральной нервной системы // Нейрохимия. 2012. Т. 29. № 4. С. 269–277.
10. Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Ковальчук Л.В. Иммуногеронтология. М.: Медицина, 2005.
11. Тот П.П., Мэки К.К. Нарушения липидного обмена (пер. с англ.). М.: Гэотар-медиа, 2010.
12. Фокин А.С. Нейрогенная гиперхолестеринемия. СПб.: Элби-СПб., 2001.
13. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Богуть С.Б. Биохимия филогенеза и онтогенеза. Минск: Новое знание, 2012.
14. Chaldakov G.N. The metabotropic NGF and *BDNF*: an emerging concept // *Achiv. Ital. biol.* 2011. Vol. 149 P. 257–263.
15. Jeanneteau F., Chao M.V. Are *BDNF* and glucocorticoid activities calibrated? // *Neuroscience.* 2013. Vol. 239. P. 173–195.
16. Jiang H., Liu Y., Zhang Y., Chen Z. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris // *Biochem. biophys. res. commun.* 2011. Vol. 415. P. 99–103.
17. Marion A., Bowman H., McWally M. Genetic Pathways of vascular calcification // *Trends Cardiovasc. Med.* 2012. Vol. 22. № 4. P. 93–98.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 718–724

V.S. Myakotnykh<sup>1</sup>, V.V. Emelyanov<sup>2</sup>, V.I. Gavrillov<sup>1</sup>, E.Y. Ermakova<sup>3</sup>, R.V. Soloviev<sup>3</sup>,  
T.A. Borovkova<sup>1</sup>, Y.E. Kutyreva<sup>3</sup>, D.A. Berezina<sup>1</sup>, M.N. Torgashov<sup>1</sup>, K.V. Myakotnykh<sup>1</sup>

#### AGE AND GENDER ASPECTS OF THE STATUS OF LIPID PROFILE AND STRESS-REALIZING SYSTEMS OF THE HUMAN BODY IN THE AGING PROCESS

<sup>1</sup> Ural State Medical University, 3, ul. Repina, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru;

<sup>2</sup> B.N. Yeltsin Ural Federal University, 19, ul. Mira, Ekaterinburg 620002; <sup>3</sup> Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars, 25, ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036

In the course of inspection 1136 persons of different age and sex data on dynamics of the main components of lipid profile, the concentration of brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) in blood plasma and indicators of levels of free cortisol, melatonin sulfate, metanephrine and normetanephrine in urine daily were obtained. Clear age and gender differences related both to the content of atherogenic fractions of lipids in the blood, and types of dyslipidemia were revealed. Fundamental differences in the age dynamics of indicators of stress-realizing systems in men and women and the correlation of these indicators with the level of low density lipoproteins and atherogenic coefficient were identified. The data obtained may indicate different mechanisms of development of atherosclerosis and its associated pathological aging in people of different sex and age, which enables the practical use of research results for the earliest diagnosis and prognosis of a number of associated with age and pathological conditions.

**Key words:** aging, atherosclerosis, lipids, stress-realizing system

И. А. Злобина<sup>1</sup>, А. Н. Кривцунов<sup>2</sup>, С. В. Богат<sup>1</sup>, К. И. Прощаев<sup>2</sup>

## КОСТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ПРОЦЕССОВ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125319 Москва, ул. 1-я Аэропортовская, 6, пом. VI;  
e-mail: prashchayeu@yandex.ru

Патология костно-мышечной системы широко распространена в популяции и относится к числу наиболее частых заболеваний пациентов старших возрастных групп. Наиболее значимые из них — остеопороз, остеоартроз и саркопения. Все три составляющие изолированно, безусловно, приводят к снижению качества жизни. В нашей работе рассмотрены механизмы взаимовлияния этих состояний друг на друга, а также их совместное влияние на костно-мышечную систему как на орган-мишень процессов старческой астении. И остеоартроз, и остеопороз, и саркопения, особенно в сочетании, приводят к гипомобильности. Гипомобильность под воздействием внешних факторов является одним из ведущих синдромов, потенцирующих усугубление процессов старческой астении. Тем самым запускается механизм *re-entry* и формируется порочный круг, приводящий к фатальным медико-социальным и социальным последствиям. При этом показано, что изменения в костно-мышечной системе должны рассматриваться как единая проблема старения в рамках старческой астении, а все используемые и вновь созданные медико-социальные реабилитационные и профилактические программы должны носить интегрированный характер.

**Ключевые слова:** костно-мышечная система, остеопороз, остеоартроз, саркопения, старческая астения

Заболевания костно-мышечной системы сегодня широко распространены в мире. Последние десятилетия XX в. показали, что болезни костей и суставов занимают все больший удельный вес среди заболеваний людей старше 50 лет. В условиях продолжающегося старения населения планеты и роста частоты этих состояний ВОЗ провозгласила первое десятилетие XXI в. Декадой костей и суставов (Bone and Joint Decade, 2000–2010 гг.) и выделила наиболее распространенные для общества костно-мышечные заболевания. Наиболее значимые из них — остеоартроз, остеопороз и саркопения [3, 12, 17].

Сегодня известно, что остеоартроз и остеопороз являются очень распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста. Остеоартрозом болеет 10–12 % населения Земли. Заболевания коррелируют с возрастом, так среди лиц старше 50 лет остеоартроз и остеопороз встречаются у каждого четвертого (27 %), а старше 60 лет — практически у всех (97 %) [5]. Женщины страдают остеоартрозом почти в 2 раза чаще, чем мужчины. Частота остеоартроза в семьях больных в 2 раза выше, чем во всей популяции, причем риск развития заболевания у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательной системы повышен в 7,7 раза, а у лиц с избыточной массой тела — в 2 раза [14].

В мире насчитывается более 200 млн больных остеопорозом, однако диагностируется заболевание лишь у 25 % пациентов [16]. О важности проблемы свидетельствует еще и тот факт, что к 2025 г. прогнозируют увеличение общего количества переломов, обусловленных остеопорозом, в 1,5 раза, в то время как у людей 65–74 лет эта цифра достигнет 87 % [15]. Данные эпидемиологических исследований, проведенных в городах России, показали, что в нашей стране остеопорозом страдают 28 % мужчин и женщин старше 50 лет [2].

Саркопения определяется как генерализованная потеря массы скелетной мускулатуры в процессе старения. Она наблюдается как у мужчин, так и у женщин. В исследовании NHAMES частота саркопии у населения Нью-Мексико составила среди мужчин 15 %, среди женщин — 24 %. У лиц старше 80 лет данный показатель составил более 50 %. У жителей Великобритании европеоидной расы саркопения встречалась в 53 % случаев у мужчин, в 31 % — у женщин. Меньшую частоту саркопии наблюдали у датских женщин старше 70 лет — 12 %, а также у женщин и мужчин старше 80 лет, проживающих в Тайване, — 26 %

у мужчин, 19 % у женщин. В России данные об эпидемиологии саркопении практически отсутствуют [13, 18].

И остеoarтроз, и остеопороз, и саркопении изолированно, безусловно, приводят к снижению качества жизни. Однако на сегодня остается малоизученной проблема взаимодействия этих состояний, а также их совместное влияние на костно-мышечную систему как на орган-мишень.

Цель исследования — рассмотрение костно-мышечной системы как органа-мишени в течении процессов старческой астении.

### Материалы и методы

Проанализирована научная медицинская литература (статьи, монографии, диссертации, отчеты по НИР) за период с 2001 по 2014 г.

### Результаты и обсуждение

Костно-мышечная система выполняет важную функцию перемещения тела человека в пространстве, однако с возрастом она претерпевает ряд физиологических изменений. Так, после 60 лет уменьшаются размер и количество мышечных волокон. Если в период 20–50 лет мышечная масса уменьшается в среднем на 10 %, то старше 50 лет ее потеря в каждое десятилетие составляет 10 % от оставшейся массы. В мышечной ткани происходит нарушение процессов гиперплазии, то есть формирования нового мышечного волокна [19].

Связки и сухожилия также подвергаются возрастным изменениям за счет изменений в самой структуре соединительной ткани, отложения солей кальция и структурных изменений в синтезе белка. Кроме того, общая масса тела у пожилого человека уменьшается за счет снижения мышечной массы, несмотря на увеличение подкожно-жировой клетчатки [18].

В суставах истончается синовиальная оболочка, происходит гиалинизация, включение элементов соединительной ткани, уменьшение объема синовиальной жидкости, развитие дистрофических изменений суставных хрящей, субхондральный склероз, формирование субхондральных кист, изменение пространственных взаимоотношений костей, уменьшение степени конгруэнтности суставных поверхностей. При этом важную роль имеет хроническая микротравматизация сустава, дегенерация и деструкция суставного хряща, сопровождающаяся воспалением с формированием синовита с

очаговой гипоксией и ишемией кости, что приводит к развитию и прогрессированию остеоarтроза [15].

С возрастом происходит уменьшение общей костной массы от 30 до 50 %, это обусловлено потерей воды, а также замещением органических веществ (уменьшение синтеза белка оссеина) на неорганические (увеличение солей кальция). Изменения костей основаны на остеопенических явлениях. Их материальным субстратом является уменьшение костного вещества, снижение массы костей при преобладании резорбции кости над ее образованием, изменение кальциевого гомеостаза (снижение всасывания кальция в кишечнике и замедление конверсии витамина *D* в активный метаболит), повышение активности паращитовидных желез и дефицит эстрогенов с активным вымыванием кальция из костей. Высокая активность остеокластов вызывает перфорацию трабекул в месте резорбции, что ведет к нарушениям микроархитектоники кости, снижению ее плотности, а следовательно — развитию остеопоротических изменений [6, 11].

Следствием этого является не только снижение прочностных характеристик костной ткани, выражающееся в снижении её толерантности к внешнему воздействию, но и появление нарушений в функционировании костно-мышечной системы, проявляющееся в развитии и нарастании синдрома гипомобильности [1].

Немаловажным является тот факт, что миогенные факторы, способствуя дегенерации и атрофии мышечных волокон, уменьшают мышечный объем и массу тела пациента, тем самым уменьшая мышечный каркас периартикулярных тканей, что еще больше усугубляет гипомобильность суставов и нарастание инволютивных изменений в них. При этом развившаяся саркопения дает толчок процессам, формирующим контрактуры суставов, которые, в свою очередь, увеличивают процессы резорбции и разрежения кости, увеличивая остеопоротические изменения. В свою очередь, остеопороз и остеоarтроз изолированно, и особенно в сочетании, увеличивают дистрофические изменения мышечных волокон, стимулируя процессы развития саркопении [5].

В пожилом возрасте происходит прерывание саногенного пути увеличения силы и объема мышц под влиянием физической активности (за счет увеличения оксидативного стресса, изменения гормонального фона — снижение уровня соматотропного гормона, соматомедина-*C*, эстрогенов и тестостерона; гиперлептинемии) и снижение, таким

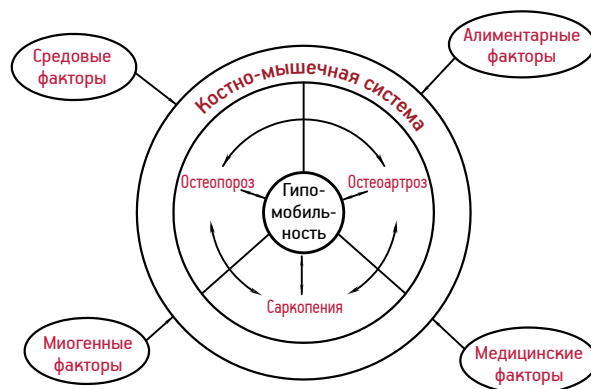
образом, способности мышечной ткани к гипертрофическим процессам, что способствует развитию и нарастанию процессов остеопороза и остеоартроза [4]. Тем самым, запускается механизм *re-entry*, формируется порочный круг, инициирующий таргетную цепочку *frailty*.

Наряду с запуском внутренних факторов, прогрессированию данных процессов способствуют и внешние. В первую очередь, это средовые факторы — скользкие покрытия внутри и вне дома, отсутствие вспомогательных приспособлений в ванной комнате и коридорах (поручней), неприкрепленные ковровые покрытия, загроможденность проходов, слабое освещение; во вторую — медицинские факторы — перенесенные в прошлом травмы, длительная иммобилизация и др. [8, 9].

Определенную значимость имеют алиментарные факторы, такие как феномен быстрого насыщения и синдром мальабсорбции, гиперлептинемия при саркопении, в результате которых снижается потребление белка, что приводит к снижению поступления веществ, необходимых для обеспечения мышц, например креатина. Что касается синдрома мальнутриции, то его роль как непосредственного предиктора остеопороза и остеоартроза заключается в том, что снижение абсорбции кальция в кишечнике приводит к уменьшению его содержания в костной ткани и, как следствие, к повышению порозности костей [4, 8] (рисунки).

И остеоартроз, и остеопороз, и саркопения обуславливают возникновение и прогрессирование хронического болевого синдрома. При этом основным механизмом развития боли является ноцицептивный. Именно болевой синдром становится фактором, ограничивающим активность пациентов и приводящим к формированию «болезненного поведения» [7].

Развившиеся дегенеративно-дистрофические и атрофические изменения костно-мышечной системы имеют необратимый характер и могут привести к фатальным физическим, психологическим и экономическим последствиям. Масштабность проблемы определяется неблагоприятными как медико-социальными — нарушением походки, равновесия и силы, нарушением функции передвижения, приводящим к повышенному риску последующих падений и переломов, — так и социальными последствиями — снижением жизненной активности, увеличением зависимости от посторонней помощи, увеличением общего уровня нетрудоспособности [9, 10].



Костно-мышечная система как орган-мишень процессов старческой астении

Недостаточность идентификации риска пациентов, их обучения и принятия превентивных мер приводят к нарушению способности к самообслуживанию, возрастанию инвалидизации, утрате независимости и, тем самым, повышению риска смерти.

## Заключение

Остеоартроз, остеопороз и саркопения, взаимовлияя и взаимоусугубляя друг друга по механизму *re-entry*, приводят к необратимым дегенеративно-дистрофическим и атрофическим изменениям, что определяется фатальными медико-социальными и социальными последствиями, а также экономическими потерями. Помимо этого, масштабность проблемы увеличивается с увеличением влияния внешних факторов на эти процессы — как медицинских и алиментарных, так и средовых. Исходя из этого, изменения в костно-мышечной системе с возрастом (остеоартроз + остеопороз + саркопения) должны рассматриваться как единая проблема старения в рамках старческой астении. При этом создание и использование интегрированных медико-социальных реабилитационных и профилактических программ, а также внедрение их в клиническую практику поможет не только устранить факторы риска, видоизменить свой образ жизни, повысить физическую активность, уменьшить риск сопутствующих падений и переломов, но и способствовать инициации лечения и увеличения приверженности ему, а также станет важнейшим предиктором для повышения эффективности диагностического поиска этих заболеваний. Тем самым пролонгируется период активного долголетия и улучшается качество жизни пациентов старших возрастных групп.

**Литература**

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Науч.-практич. ревматол. 2005. № 1. С. 4–7.
2. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. Лаборатория базовых знаний. М.: Бином, 2003.
3. Волков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б. и др. Основные задачи международной декады в совершенствовании борьбы с наиболее распространёнными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Науч.-практич. ревматол. 2001. № 2. С. 4–8.
4. Ильницкий А.Н. Синдром старческой астении // Мед. сестра. 2014. № 5. С. 11–13.
5. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Электронный научный журнал «Геронтология». 2013. № 1. URL: <http://gerontology.esrae.ru/1-2> (дата обращения: 18.02.14).
6. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. Киев: МОРИОН, 2006.
7. Проблема падений среди пожилых людей: что можно считать основными факторами риска и наиболее профилактическими мерами? ВОЗ. Копенгаген, 2004. С. 5, 8–14.
8. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии. СПб: Прайм-Еврознак, 2008. С. 369–371, 392–394.
9. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Жернакова Н.И. Основные гериатрические синдромы. Белгород: АНО «НИМЦ «Геронтология», 2012. С. 125–135.
10. Терапевтическая среда в домах-интернатах для пожилых граждан и инвалидов / Под ред. К.И. Прощаева и др. М.–Белгород, 2012. С. 106–110.
11. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз: современные аспекты диагностики и лечения // Рус. мед. журн. 2010. № 6. С. 389.
12. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз: современный взгляд на проблему // Леч. врач. 2008. № 4. С. 38–40.
13. Шабалин В.Н. Руководство по геронтологии. М.: Цитадель-Трейд, 2005.
14. Arden N., Nevitt M. C. Osteoarthritis: Epidemiology // Best Practice & Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. № 1. P. 3–25.
15. Chevalley T., Guilley E., Herrmann F.R. et al. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991–2000): reversal of a secular trend // Bone. 2007. № 140. P. 1284–1289.
16. Koh L. K., Sedrine W.B., Torralba T.P. et al. Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis // Osteoporosis. Int. 2001. № 12. P. 699–705.
17. Marcus R., Feldman D., Nelson D.A., Rosen C.J. Fundamentals of Osteoporosis. Academic press of Elsevier, 2010.
18. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.
19. Thompson J. P. Ideal perioperative management of patients with cardiovascular disease: the quest continues // Anaesthesia. 2004. Vol. 59. № 5. P. 417–421.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 725–728

I. A. Zlobina<sup>1</sup>, A. N. Krivtsunov<sup>2</sup>, S. V. Bogal<sup>1</sup>, K. I. Prashchayev<sup>2</sup>**MUSCULOSKELETAL SYSTEM AS A TARGET ORGAN OF A FRAILTY PROCESSES**

<sup>1</sup> Belgorod National Research University, 85, ul. Pobedy, Belgorod 308015; <sup>2</sup> Research Medical Center «Gerontology», 6, bld. VI, 1-ya Aeroportovskaja ul., Moscow 125319; e-mail: prashchayev@yandex.ru

Pathology of the musculoskeletal system is widespread in the population and is one of the most common diseases of patients in older age groups. The most significant of them are osteoporosis, osteoarthritis and sarcopenia. All three components separately, of course, lead to lower quality of life. In our work we show the mechanisms of interference of these states at each other, and their combined impact on the musculoskeletal system as a target organ processes senile asthenia. Osteoarthritis, osteoporosis, and sarcopenia, and especially their combination lead to hypomobility. Hypomobility under the influence of external factors is one of the leading syndromes potentiating aggravation processes senile asthenia. Thus, the mechanism of re-entry is triggered, and a vicious circle leading to fatal medical-social and social consequences. It is shown that changes in the musculoskeletal system should be considered as a single aging within senile asthenia, and all used and newly created medical and social rehabilitation and prevention programs should be integrated in nature.

**Key words:** musculoskeletal system, osteoporosis, osteoarthritis, sarcopenia, frailty

А. А. Кастанаян, А. К. Хагуш, Е. И. Железняк, И. А. Демидов

## КРАТКОСРОЧНАЯ И СРЕДНЕСРОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;  
e-mail alald@inbox.ru

Цель работы — выявление особенностей краткосрочной и среднесрочной вариабельности АД у больных с артериальной гипертензией (АГ) в пожилом возрасте и оценка прогностической значимости выраженности колебаний АД для развития почечной дисфункции. Обследованы 64 пациента с АГ: основная группа — 33 пациента с началом АГ в возрасте старше 60 лет, контрольная группа — 31 пациент с неосложненной АГ и началом заболевания в возрасте до 60 лет. Оценивали вариабельность дневного, ночного и суточного САД и ДАД по результатам суточного мониторинга АД, а также внутривизитную (краткосрочную) вариабельность АД и вариабельность АД в течение семи последовательных дней (среднесрочную). Изучали взаимосвязь параметров вариабельности АД и характеристик хронической болезни почек (ХБП). Установлено, что у больных пожилого возраста с АГ краткосрочная и среднесрочная вариабельность АД повышена. У пациентов пожилого возраста с АГ с развитием ХБП ассоциировано повышение среднесрочной вариабельности САД. При превышении среднесрочной вариабельности САД уровня 9,7 мм рт. ст., риск развития ХБП повышается с диагностической чувствительностью 77,1% и диагностической специфичностью 80,8%.

**Ключевые слова:** вариабельность артериального давления, пожилой возраст, хроническая болезнь почек

Краткосрочная и долгосрочная вариабельность клинического АД относится к показателям, вызывающим большой интерес широкого круга терапевтов и кардиологов. Данное обстоятельство обусловлено растущими по количеству сведениями о независимом прогностическом значении вариабельности АД в отношении сердечно-сосудистого риска, развития инсульта, инфаркта миокарда [2, 5, 13]. К настоящему времени сформирована доказательная база о взаимосвязи высокой вариабельности АД и поражений органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) [4, 7, 8]. Несмотря

на значительное число исследований, посвященных изучению межвизитной вариабельности АД, четкие ответы на многие вопросы до сих пор не найдены. Большинство проведенных исследований касается пациентов высокого риска [6], тогда как при среднем и низком риске, а также в узких группах больных, в частности пожилого возраста, значение высокой вариабельности АД практически не изучено. У больных АГ не определены пороговые значения разных типов вариабельности АД в отношении прогноза развития почечной дисфункции. Между тем, почечная дисфункция имеет немаловажное значение в течении АГ, существенно усугубляет возможности контроля АД и профилактики кардиоваскулярных осложнений [1].

До сих пор не найден тот «идеальный» индекс, который был бы независим от среднего уровня АД, доступен для расчета любому врачу-клиницисту и обладал бы высокой прогностической значимостью в отношении поражения органов-мишеней, включая почки, у больных АГ. Метаанализ, проведенный K. Diaz и соавт., показал, что расчет стандартного отклонения ( $SD$ ) и коэффициентов вариации ( $KB$ ) являются чаще всего используемыми параметрами при изучении вариабельности АД:  $SD$  использовали в 23 из 41 анализируемой когорты, а  $KB$  — в 21 когорте больных [12]. На основании полученных результатов авторы рекомендуют использовать для характеристики разных типов вариабельности АД три группы индексов —  $SD$ ,  $KB$  и  $VIM$  (*variation independent of mean*, коэффициент вариации, независимый от средних значений) [12]. Если последний показатель требует специальных знаний по математическому моделированию, то первые два параметра легко доступны для расчета колебаний АД [3, 9].

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось выявление особенностей краткосрочной и среднесрочной вариабельности АД у больных АГ в пожилом возрасте и оценка прогностической значимости выраженности колебаний АД для развития почечной дисфункции.

### Материалы и методы

В работе были обследованы 64 пациента с АГ: основная группа — 33 пациента с началом АГ в возрасте старше 60 лет, контрольная группа — 31 пациент с неосложненной АГ и началом заболевания в возрасте до 60 лет. С учетом данных Европейского регионального бюро ВОЗ, возраст 60–74 года относят к пожилому.

Критерии включения больных в основную группу были следующие: наличие АГ с АД >160/100 мм рт. ст. на фоне отсутствия непрерывного антигипертензивного лечения; возраст больных старше 60 и моложе 75 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании и проведение самоконтроля АД.

В основной группе было 20 (61%) женщин и 13 (39%) мужчин, средний возраст —  $66,7 \pm 1,2$  года. Контрольную группу составили 19 (61%) женщин и 12 (39%) мужчин, средний возраст —  $58,4 \pm 1,1$  года. Медиана продолжительности АГ в основной и контрольной группах — 4,4 и 3,8 года, соответственно.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием аппарата «VPlab» (Россия). Применяли стандартную методику, при которой автоматическую регистрацию АД осуществляли с интервалом 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). Мониторирование начиналось в 8–10 ч утра и продолжалось в течение 23–25 ч. Манжету подбирали с учетом окружности плеча пациента. С учетом дневниковых записей пациентов индивидуально устанавливали периоды «дня» и «ночи», которые соответствовали периодам бодрствования и сна. Оценивали вариабельность дневного, ночного и суточного САД и ДАД по стандартному отклонению и коэффициенту вариации. Вариабельность АД считали повышенной, если она превышала норму хотя бы за один период времени.

Внутривизитную (краткосрочную) вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение трех измерений АД на каждом визите [10]. Вариабельность АД в течение семи последовательных дней (*day-to-day*) расценивали как средне-

срочную и определяли методом самоконтроля АД [11].

По современным представлениям, показателем ранней диагностики почечной дисфункции и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. В работе СКФ была рассчитана по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):  $СКФ_{MDRD} = 186 \cdot [Cr: 88,4]^{-1,154} \times K \cdot A^{-0,203}$ , где  $K=0,742$  для женщин и  $K=1$  для мужчин,  $Cr$  — креатинин сыворотки крови (мкмоль/л),  $A$  — возраст в годах.

Нормальные показатели СКФ для мужчин зрелого возраста составляют 97–137 мл/мин в  $1,73 \text{ м}^2$ , для женщин того же возраста — 88–128 мл/мин в  $1,73 \text{ м}^2$ . После 40 лет этот показатель уменьшается на 1% ежегодно [1].

Критерием постановки диагноза хронической болезни почек (ХБП) явилось повреждение почки более 3 мес со снижением СКФ менее 90 мл/мин в  $1,73 \text{ м}^2$  или СКФ менее 60 мл/мин в  $1,73 \text{ м}^2$  с наличием повреждения почки или без него [1].

Наличие данных об уровне креатинина и СКФ<sub>MDRD</sub>, по крайней мере, на четырех визитах позволило рассчитать вариабельность этих показателей как стандартное отклонение значений. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft) и методов описательной статистики, ROC-анализа, нелинейной аппроксимации данных, логистической регрессии.

### Результаты и обсуждение

По данным СМАД, у пациентов основной группы исходное АД в среднем составило  $162,7 \pm 2,9 / 102,4 \pm 2,6$  (минимальное САД — 150 мм рт. ст., минимальное ДАД — 92 мм рт. ст.; максимальное САД — 179 мм рт. ст., максимальное ДАД — 111 мм рт. ст.). У больных контрольной группы средняя величина АД была  $161,8 \pm 2,6 / 103,4 \pm 2,3$  (минимальное САД — 151 мм рт. ст., минимальное ДАД — 92 мм рт. ст.; максимальное САД — 181 мм рт. ст., максимальное ДАД — 112 мм рт. ст.). Параметры суточной, внутривизитной и среднесрочной вариабельности АД в течение семи последовательных дней представлены в *табл. 1*.

У больных основной группы, в отличие от контрольной, большинство параметров колебания АД были статистически значимо выше. Достоверное различие отсутствовало лишь при сравнении КВ

САД и параметров ДАД в дневное время, среднесрочной вариальности ДАД. Следовательно, с возрастом у больных АГ краткосрочная вариальность САД и ДАД, а также среднесрочная вариальность САД повышались.

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ между вариальностью АД, возрастом и параметрами функционального состояния почек. Соответствующие результаты анализа представлены в табл. 2.

В контрольной группе у больных среднего возраста с АГ связь между величинами как краткосрочной, так и среднесрочной вариальности АД и возрастом была статистически значимой и прямой. В этой же группе достоверных взаимосвязей колебаний АД и СКФ, а также ее вариальности

установлено не было. Исключение составила лишь прямая зависимость между суточной вариальностью САД и стандартным отклонением СКФ ( $r=0,38, \rho=0,047$ ). Обращало на себя внимание, что в основной группе у больных пожилого возраста с АГ структура корреляционных связей была иной. Если закономерность зависимости вариальности АД и возраста повторилась, то принципиально новым оказался факт наличия статистически значимой обратной связи между среднесрочной вариальностью САД и ДАД, с одной стороны, и СКФ, с другой. В основной группе по тесноте наиболее выраженной была связь между вариальностью АД и разбросом СКФ. Так, прямая достоверная корреляция была установлена между суточной вариальностью САД и стандартным

Таблица 1

Параметры краткосрочной и среднесрочной вариальности АД у больных артериальной гипертензией

Показатель	Основная группа, n=33	Контрольная группа, n=31	p
Вариальность САД 24, мм рт. ст.	16,8±1,0	14,4±0,8	0,043
ДАД 24, мм рт. ст.	15,1±0,9	12,6±0,7	0,048
КВ САД 24, %	15,2±0,5	13,4±0,4	0,042
ДАД 24, %	14,3±0,7	11,2±0,5	0,037
Вариальность САД дн., мм рт. ст.	17,2±0,8	14,6±0,5	0,049
ДАД дн., мм рт. ст.	13,8±0,7	12,8±0,6	0,13
КВ САД дн., %	10,9±0,6	9,4±0,8	0,064
ДАД дн., %	12,7±0,8	11,6±0,5	0,073
Вариальность САД н., мм рт. ст.	15,1±0,6	13,9±0,4	0,044
ДАД н., мм рт. ст.	13,2±0,5	11,4±0,7	0,041
КВ САД н., %	11,9±0,4	10,2±0,3	0,039
ДАД н., %	13,7±0,7	11,9±0,5	0,047
Внутригрупповая вариальность САД, мм рт. ст.	4,6±0,2	3,7±0,3	0,035
ДАД, мм рт. ст.	4,2±0,3	3,4±0,4	0,049
Среднесрочная вариальность САД, мм рт. ст.	13,9±0,5	11,4±0,3	0,036
ДАД, мм рт. ст.	10,5±0,4	9,9±0,5	0,083

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между вариальностью АД, возрастом и функциональным состоянием почек

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	возраст	СКФ	SD СКФ	возраст	СКФ	SD СКФ
Вариальность САД 24	0,54*	-0,35	0,42*	0,60*	-0,28	0,38*
ДАД 24	0,52*	-0,30	0,39	0,57*	-0,25	0,32
Внутригрупповая вариальность САД	0,56*	-0,33	0,45	0,46*	-0,32	0,37
ДАД	0,51*	-0,28	0,40	0,42*	-0,27	0,31
Среднесрочная вариальность САД	0,75*	-0,62*	0,82*	0,57*	-0,35	0,41
ДАД	0,71*	-0,55*	0,68*	0,46*	-0,30	0,38

\* Статистически значимая корреляционная связь при  $p < 0,05$

отклонением СКФ ( $r=0,42$ ,  $\rho=0,02$ ), среднесрочной вариабельностью САД и стандартным отклонением СКФ ( $r=0,82$ ,  $\rho=0,001$ ), среднесрочной вариабельностью ДАД и колебанием СКФ ( $r=68$ ,  $\rho=0,01$ ). Следовательно, в пожилом возрасте у больных АГ среднесрочная вариабельность САД имела значимое влияние на развитие дисфункции почек со снижением СКФ и увеличением ее вариабельности. Для доказательства этой гипотезы было предпринято несколько этапов от описательной статистики до логистической регрессии и ROC-анализа.

При анализе распределения величин среднесрочной вариабельности САД в основной группе было установлено, что медиана ряда составила 14 мм рт. ст., межквартильный диапазон 13–15,1 мм рт. ст. Соответственно, были выделены терцили вариационного ряда соответствующего показателя — менее 13 мм рт. ст., 13–15,1 мм рт. ст. и более 15,1 мм рт. ст. для последующей оценки зависимости параметров деятельности почек (табл. 3).

Анализ результатов табл. 3 позволил установить, что с повышением среднесрочной вариабельности САД у больных пожилого возраста с АГ величина СКФ снижалась, а вариабельность СКФ повышалась. Вариабельность СКФ в общем по группе варьировала от 2,9 до 31 мл/мин в 1,73 м<sup>2</sup>. Значения креатинина крови и его вариабельности были сопоставимы в подгруппах, выделенных в зависимости от среднесрочной вариабельности САД.

Методом логистической регрессии было получено математическое выражение, описывающее зависимость между прогнозом развития ХБП у больных АГ и возрастом, а также величиной среднесрочной вариабельности САД:

$$K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot x + (-0,7) \cdot y) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot x + (-0,7) \cdot y)),$$

где  $K$  — коэффициент прогноза развития хронической болезни почек в долях единицы,  $x$  — ва-

риабельность САД семи последовательных дней (*day-to-day*) в мм рт. ст.,  $y$  — возраст в годах.

Учитывая ошибки первого и второго рода, было определено, что при  $K \geq 0,75$  риск развития ХБП высокий, а при  $K < 0,75$  — низкий.

На рис. 1 дан график зависимости между прогнозом развития ХБП и возрастом больных, вариабельностью САД после оценки колебаний АД в течение семи последовательных дней. Чем выше возраст и среднесрочная вариабельность САД, тем выше прогноз развития почечной дисфункции.

Подставляя в разработанную нами формулу индивидуальные значения возраста больного и среднесрочной вариабельности САД, можно рассчитать коэффициент прогноза развития дисфункции почек у конкретного пациента. Например, у больного 55 лет с АГ и среднесрочной вариабельностью САД 9 мм рт. ст. прогноз развития ХБП равен 0,41:  $K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 9 + (-0,7) \cdot 55) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 9 + (-0,7) \cdot 55)) = 0,41$ . Риск почечной дисфункции был низким.

Если у больного 70 лет среднесрочная вариабельность САД имела значение 12 мм рт. ст., то прогноз развития ХБП повышался и был равен 0,89:  $K = \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 12 + (-0,7) \cdot 70) / (1 + \exp(-0,55 + (4,3) \cdot 12 + (-0,7) \cdot 70)) = 0,89$ . Риск почечной дисфункции у больного был высоким.

Для оценки чувствительности и специфичности прогностического значения среднесрочной вариабельности САД в отношении развития ХБП у больных пожилого возраста с АГ был проведен ROC-анализ. На рис. 2 дана ROC-кривая, характеризующая зависимость числа верно классифицированных положительных примеров от числа неверно классифицированных отрицательных примеров либо чувствительности и специфичности для разных уровней среднесрочной вариабельности САД в отношении развития ХБП у больных пожилого возраста с АГ.

Таблица 3

Параметры функционального состояния почек в зависимости от терция среднесрочной вариабельности САД у больных основной группы

Параметр	SD САД < 13 мм рт. ст.	SD САД 13–15,1 мм рт. ст.	SD САД > 15,1 мм рт. ст.
СКФ, мл/мин в 1,73 м <sup>2</sup>	91,3±2,13	82,4±2,94*	69,4±3,71*. **
SD СКФ, мл/мин в 1,73 м <sup>2</sup>	12,2±0,9	16,9±1,1*	21,5±1,6*. **
Креатинин, мкмоль/л	79,3±2,42	82,5±2,55	89,1±2,37
SD креатинина, мкмоль/л	13,9±1,1	14,6±1,5	13,6±1,4

\* Достоверные отличия по сравнению с первым терцилем при  $p < 0,05$ ; \*\* по сравнению со вторым терцилем при  $p < 0,05$

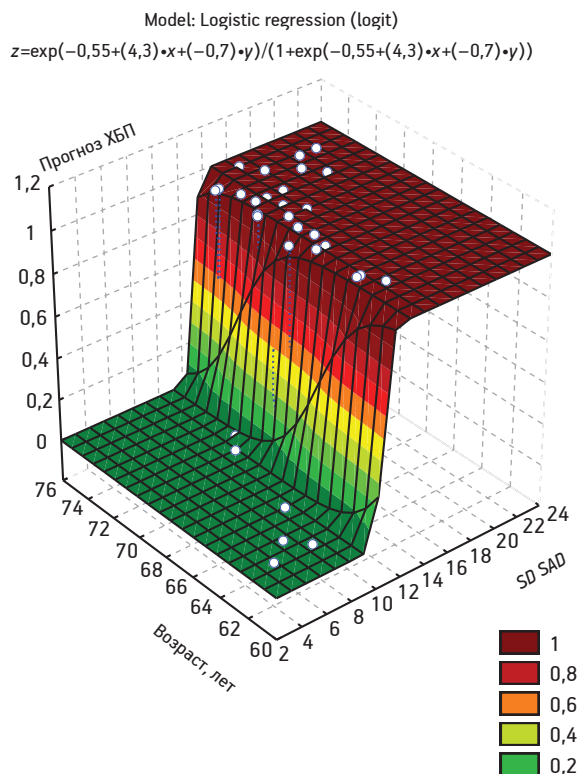


Рис. 1. График логистической аппроксимации связи между прогнозом развития хронической болезни почек (ХБП) и возрастом больных артериальной гипертензией, вариабельностью САД после оценки колебаний АД в течение семи последовательных дней

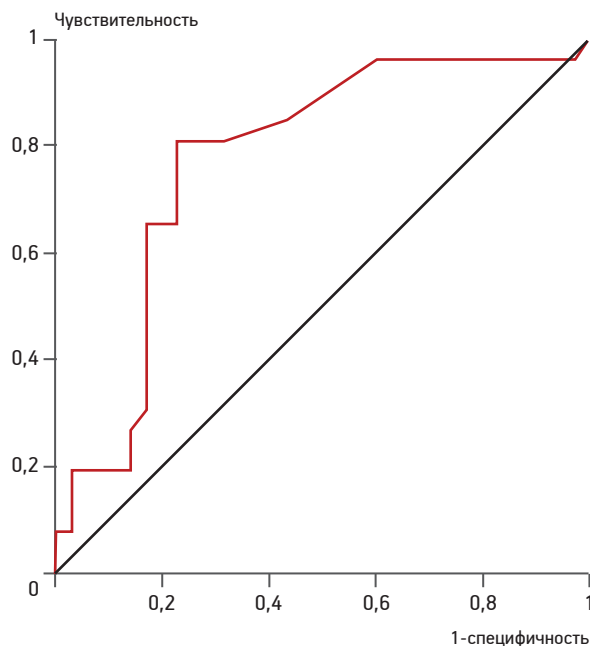


Рис. 2. ROC-кривая для величин среднесрочной вариабельности САД в отношении развития хронической болезни почек у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

Таблица 4

**Соотношение чувствительности и специфичности уровня среднесрочной вариабельности САД (*day-to-day*) с определением диагностической точки разделения для выделения больных пожилого возраста с АГ и риском развития ХБП**

Уровень SD САД	ДЧ	ДИ ДЧ	ДС	ДИ ДС
≥5	2,86	0,07–14,9	96,15	80,4–99,9
≥7,26	40,00	23,9–57,9	96,15	80,4–99,9
≥8	51,43	34,0–68,6	88,46	69,8–97,6
≥8,47	57,14	39,4–73,7	84,62	65,1–95,6
≥9	68,57	50,7–83,1	80,77	60,6–93,4
≥9,68 *	77,14	59,9–89,6	80,77	60,6–93,4
≥10	77,14	59,9–89,6	65,38	44,3–82,8
≥10,89	82,86	66,4–93,4	65,38	44,3–82,8
≥12	82,86	66,4–93,4	30,77	14,3–51,8
≥12,1	85,71	69,7–95,2	26,92	11,6–47,8
≥13	85,71	69,7–95,2	19,23	6,6–39,4
≥13,31	97,14	85,1–99,9	19,23	6,6–39,4
≥14	97,14	85,1–99,9	7,69	0,9–25,1
≥16	100,00	90,0–100,0	7,69	0,9–25,1

\* Дифференциальная точка разделения

Примечание. ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, ДИ — доверительный интервал

Площадь под ROC-кривой (*AUC*, *Area Under Curve*) имела высокое значение ( $AUC = 0,774 \pm 0,063$ ) со статистической значимостью  $p = 0,0001$  ( $z = 4,36$ ), что подтверждало прогностическую значимость вариабельности АД для оценки риска ХБП.

Дифференциальной точкой разделения среднесрочной вариабельности САД (*day-to-day*) или точкой «cut-off» была величина 9,7 мм рт. ст. (табл. 4). При превышении среднесрочной вариабельности САД уровня 9,7 мм рт. ст. риск развития ХБП повышался с наибольшей диагностической чувствительностью (77,1%) и диагностической специфичностью 80,8%.

Таким образом, прогностическая ценность среднесрочной вариабельности САД в отношении определения риска развития ХБП была установлена для больных пожилого возраста с АГ. Установленный факт требует дальнейшего изучения патогенетического механизма связи между вариабельностью АД и повреждением органов-мишеней у больных АГ с возрастом.

## Выводы

У больных пожилого возраста с артериальной гипертензией краткосрочная и среднесрочная вариабельность АД повышена. У больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и развитием хронической болезни почек ассоциировано повышение среднесрочной вариабельности САД. При превышении среднесрочной вариабельности САД уровня 9,7 мм рт. ст., риск развития хронической болезни почек повышается с диагностической чувствительностью 77,1% и диагностической специфичностью 80,8%.

## Литература

1. Батюшин М.М., Повилайте П.Е. Клиническая нефрология. Элиста: Джангар, 2009.
2. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин // Рос. кардиол. журн. 2012. № 5. С. 98–104.
3. Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение // Кардиология. 2014. № 1. С. 73–79.
4. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии // Тер. арх. 2012. № 10. С. 91–97.
5. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 10. С. 45–50.
6. Blacher J., Safar M.E., Ly C. et al. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? // J. Hum. Hypertens. 2014. doi: 10.1038/jhh.2014.44.
7. Chen S.H., Liu Y.H., Cai J. et al. Impact of systolic blood pressure on visit-to-visit blood pressure variability in middle-aged and elderly people // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2013. № 41(3). P. 219–223.
8. Chang T.I., Flythe J.E., Brunelli S.M. et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis // J. Hum. Hypertens. 2014. № 28(1). P. 18–24.
9. Chowdhury E.K., Owen A., Krum H. et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients // J. Hypertens. 2014. № 32(3). P. 525–533.
10. Di Iorio B., Micco L., Di Torraca S. et al. Variability of blood pressure in dialysis patients: a new marker of cardiovascular risk // J. Nephrol. 2013. № 26(1). P. 173–182.
11. Di Iorio B., Pota A., Sirico M.L. et al. Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. № 27(12). P. 4404–4410.
12. Diaz K.M., Muntner P., Levitan E.B. et al. The effects of weight loss and salt reduction on visit-to-visit blood pressure variability: results from a multicenter randomized controlled trial // J. Hypertens. 2014. № 32(4). P. 840–848.
13. Dolan E., Brien E.O. Blood pressure variability. Clarity for clinical practice // Hypertension. 2010. № 56(2). P. 179–181.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 729–734

A.A. Kastanajan, A.K. Hagush, E.I. Zheleznyak, I.A. Demidov

### SHORT AND MEDIUM-TERM VARIABILITY OF BLOOD PRESSURE IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND PREDICTING THE RISK OF RENAL DYSFUNCTION

Rostov State Medical University, 29, per. Nakhichevskiy, Rostov-on-Don 344022; e-mail alald@inbox.ru

The aim of the work was to specifically identify short and medium variability of blood pressure (BP) in elderly patients with arterial hypertension and to evaluate the prognostic value of fluctuation of BP for the development of renal dysfunction. 64 patients with hypertension were surveyed: a core group of 33 patients with start-AG over the age of 60 years, the control group — 31 patients with uncomplicated hypertension and onset before the age of 60 years. Variability was evaluated by day, night and diurnal SBP and DBP according to the results of daily monitoring of blood pressure, as well as intra-individual (short-term) and visit-to-visit blood pressure variability (seven consecutive days) (medium-term). The relationship between the parameters of variability of BP and the characteristics of chronic kidney disease was studied. The elderly hypertension patients demonstrated a higher short-term and medium-term variability of BP. Increasing medium variability of systolic BP in advanced aged patients is associated with the development of chronic kidney disease. When the medium-term variability of systolic BP exceeds the level of 9,7 mm Hg, the risk of developing chronic kidney disease increases with a diagnostic sensitivity of 77,1% and diagnostic specificity of 80,8%.

**Key words:** variability of blood pressure, old age, chronic kidney disease

Т. В. Емельянова<sup>1</sup>, Л. В. Соколова<sup>2</sup>, Ю. С. Джос<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ МНЕСТИКО-ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗНОЙ ПРОДУКТИВНОСТЬЮ ЧТЕНИЯ\*

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова: <sup>1</sup> Институт медико-биологических исследований, 163045 Архангельск, проезд Бадигина, 3; e-mail: agarova82@mail.ru; <sup>2</sup> Институт естественных наук и технологий, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17

Целью настоящей работы было исследование показателей мнестико-интеллектуальной деятельности у людей пожилого возраста с разной продуктивностью чтения. Результаты исследования показали, что люди пожилого возраста отличались большим количеством ошибок при выполнении заданий на слухоречевую, зрительную память и зрительно-пространственную деятельность. Ошибки, допущенные обследуемыми с низкой продуктивностью чтения, могут свидетельствовать о нарушении регуляции тонуса и бодрствования, приема, переработки и хранения информации, а также об ослаблении межполушарного взаимодействия.

**Ключевые слова:** продуктивность чтения, пожилой возраст, мнестико-интеллектуальная деятельность, функциональные блоки мозга

Чтение — сложная познавательная деятельность, направленная на смысловое восприятие графически зафиксированного текста. Для осуществления процесса чтения необходимо обязательное взаимодействие двух компонентов. Первый — сенсомоторный, обеспечивающий технику чтения (скорость восприятия, точность) и включающий звуко-буквенный анализ; удержание в памяти получаемой информации; смысловые догадки, возникающие на основе этой информации; сличение, то есть контроль возникающих гипотез. Второй — семантический, который обеспечивает понимание значения и смысла информации и складывается не только из вербальных, но и невербальных элементов. Другими словами, чтение как познавательная деятельность включает комплекс взаимосвязанных когнитивных процессов, таких как зрительно-пространственное восприятие, зрительно-моторная координация, слухоречевая и зрительная память, вербальное мышление, произвольное внимание.

Чтение формируется в результате специального обучения и до конца жизни человека остается одним из основных способов получения информации. Взрослый человек XXI в. достаточно уверенно обладает навыком чтения, но, к сожалению, с возрастом использует его весьма ограниченно, поэтому возникает так называемая «функциональная безграмотность». По определению ЮНЕСКО, этот термин применим к любому лицу, в значительной мере утратившему навыки чтения и письма и неспособного к восприятию короткого и несложного текста, имеющего отношение к повседневной жизни. Далеко не всякий человек осознает то, что со временем он становится «слабым читателем», поскольку техническая сторона навыка не утрачивается, а угасает смысловая составляющая процесса чтения, что снижает его продуктивность. Проблема функциональной безграмотности становится особенно актуальной на поздних этапах онтогенеза.

Снижение продуктивности чтения в пожилом и старческом возрасте можно объяснить, с одной стороны, возрастными изменениями системы высших психических функций: в результате процессов старения замедляется темп деятельности, сужается объем рабочей памяти, внимания, возникают сложности в переработке пространственной информации [9]. С другой стороны, следует учитывать, что в современной науке взгляды на старение когнитивных процессов претерпевают изменения. На смену общепринятому взгляду на старение как на процесс угасания приходят представления о сложности, противоречивости и нелинейности изменений, происходящих во всех системах жизнедеятельности, в том числе и в высших психических

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Правительства Архангельской области «Русский Север: история, современность, перспективы» в рамках научного проекта № 15-16-29012 а(р) «Семейное чтение как способ ресоциализации и активизации когнитивных процессов у северян при старении».

функциях. Так, речемыслительные функции не согласуются с общим процессом старения и претерпевают инволюционные сдвиги значительно позже других когнитивных функций. К тому же, постоянная тренировка высших психических функций на поздних этапах онтогенеза может приводить к выраженным прогрессивным сдвигам, эволюции когнитивных процессов, и наоборот [1]. У человека, ведущего плодотворную жизнь, умственные и эмоциональные качества, развитые в процессе жизни, сохраняются, несмотря на то, что физическая сила слабеет [3, 5, 10].

В связи с вышесказанным, можно предположить, что снижение продуктивности чтения в пожилом возрасте сопряжено с изменениями когнитивных процессов, обеспечивающих данную деятельность. Целью работы было исследование показателей мнестико-интеллектуальной деятельности у людей пожилого возраста с разной продуктивностью чтения.

### Материалы и методы

Обследованы 78 человек 60–74 лет (средний возраст  $64,22 \pm 4,49$  года), постоянно проживающих на территории Архангельской области. Обследование проводили в первой половине дня с письменного согласия исследуемых. Все они на момент обследования были психически здоровы, без черепно-мозговых травм и других нарушений ЦНС, имели нормальное или скорректированное до нормального зрение. Исследование проводили с соблюдением всех принципов Хельсинкской декларации 2013 г. Для оценки продуктивности навыка чтения использовали методику В. А. Бородиной, С. М. Бородина [2]. Обследуемые читали вслух рассказ А. П. Чехова «О брэнности». Объем текста — 236 слов. После чтения рассказа обследуемые кратко записывали впечатления от прочитанного текста, отвечали на вопросы к тексту. Правильность ответа на вопрос оценивали в долях. Если ответ был частичным, то показатель уменьшался в зависимости от точности ответа на конкретный вопрос. Сумма полученных показателей за каждый ответ на вопрос отражала качество усвоения содержания прочитанного текста. Скорость чтения была определена делением объема текста (236 слов) на время, за которое был прочитан текст. Соответственно, произведение скорости чтения на суммарный коэффициент усвоения содержания прочитанного текста составляло показатель продуктивности чтения.

Согласно полученным данным определяли класс (тип) чтения: низкопродуктивный, поверхностный, нерациональный, стандартно-типичный или высокопродуктивный. Названия классов условны и характеризуют стиль чтения каждого читателя в зависимости от двух показателей — скорости чтения и коэффициента усвоения прочитанного текста. Мнестико-интеллектуальную сферу оценивали с помощью экспресс-методики Н. К. Корсаковой, Е. Ю. Балашовой, И. Ф. Рожиной [6], которая включает 12 заданий, направленных на исследование разных аспектов мнестической и интеллектуальной деятельности. Задания 1, 4, 8, 10 позволяют оценить объем и скорость запоминания слухоречевого материала с разной степенью смысловой организации, а также прочность его сохранения в памяти. Задания 2 и 6 направлены на исследование зрительно-пространственной деятельности, задание 5 — на оценку зрительно-пространственной памяти. Задания 9 и 11 направлены на изучение возможности избирательной актуализации из памяти слов, связанных общим смысловым признаком, и знаний, упроченных в прошлом опыте. Задания 3, 7, 12 адресованы к процессам вербального мышления. Оценки выставляли согласно правилам: баллы начисляли за ошибки и невыполненные задания, то есть меньшее число полученных баллов свидетельствовало об успешном выполнении задания. Предварительное анкетирование обследованных взрослых позволило выявить уровень их образования (начальное, среднее, среднее профессиональное, высшее профессиональное).

Обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ SPSS 22.0 for Windows. Полученные выборки проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's test). В статистическую обработку результатов входил кластерный анализ (иерархическая кластеризация с использованием метрики Чебышева). Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). В случае, когда количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания использовали медиану ( $Me$ ) и интервал значения от первого ( $Q_1$ ) до третьего ( $Q_3$ ) квартиля. В случае нормального распределения применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента ( $t$  — значение критерия,  $df$  — число степеней свободы,  $p$  — уровень значимости). В случае, когда распределение значений признака не соответствовало нормальному

Таблица 1

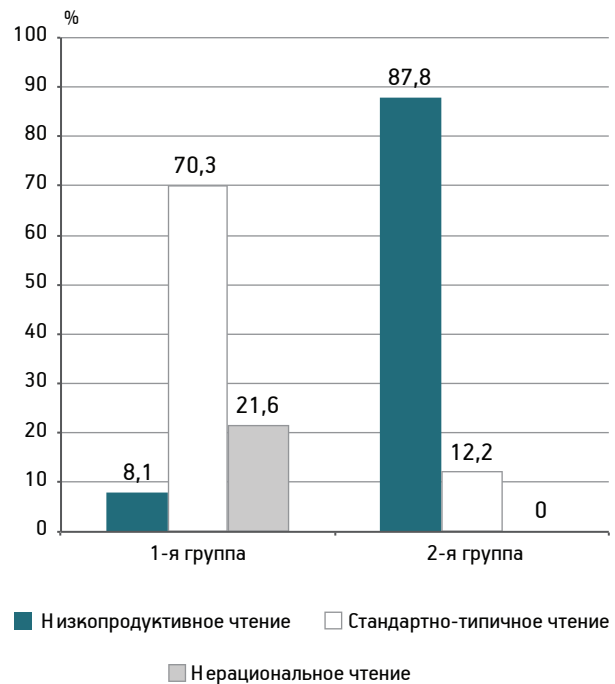
**Характеристика навыка чтения выделенных групп, M±SD**

Группа	Показатели чтения		
	скорость чтения, слов/мин	коэффициент усвоения прочитанного текста, %	продуктивность чтения, слов/мин
1-я, n=37	120,40±14,52	62,03±11,45	74,74±17,07
2-я, n=41	101,88±20,49	38,66±11,78	38,62±11,47

**Результаты и обсуждение**

Согласно результатам кластерного анализа, обследуемые были разделены на две группы. Для 1-й группы (37 человек) были выявлены более высокие показатели навыка чтения (табл. 1). 2-я группа (41 человек) отличалась значимо низкими результатами: средний показатель скорости чтения составил 101,88±20,49 слов/мин (t=4,558, df=76, p<0,001), средний показатель коэффициента усвоения — 38,66±11,78% (t=5,155, df=76, p<0,001), средний показатель продуктивности чтения — 38,62±11,47 слов/мин (t=6,805, df=76, p<0,001). Качественный анализ навыка чтения показал, что 8,1% обследуемых 1-й группы характеризовались низкопродуктивным чтением: с «медленной» скоростью чтения — 110,54±19,96 слов/мин и показателем усвоения — 56,66±10,40%, характеризующимся как «хороший» (рисунок). Во 2-й группе низкопродуктивное чтение продемонстрировали 87,8% пожилых людей: средний по группе показатель скорости чтения — 101,74±21,89 слов/мин (медленная скорость); средний по группе показатель усвоения — 37,08±11,73%, характеризующийся как «плохое» усвоение прочитанного материала. Среди обследуемых 1-й группы 70,3% продемонстрировали стандартно-типичный тип чтения со средним значением скорости чтения 121,16±15,02 слов/мин и «хорошим» уровнем усвоения — 57,31±6,20%.

Во 2-й группе стандартно-типичный тип чтения был характерен для 12,2% обследуемых: скорость чтения — 102,92±1,46 слов/мин (медленная скорость); коэффициент усвоения — 50±0%. Нерациональное чтение отмечено только у пожилых людей 1-й группы — 21,6%: при медленной скорости чтения 121,60±10,96 слов/мин «очень хороший» коэффициент усвоения — 79,38±8,21%. Статистический анализ показал значимость различий по представленности разных типов чтения сре-



*Распределение обследованных обеих групп по классам (типам) чтения*

ди обследованных групп людей пожилого возраста (χ<sup>2</sup>=50,075; p<0,000). Опытный читатель должен уметь не только извлекать необходимую информацию из текста, понимать и выделять главное, тему, цель, воспроизводить прочитанное, но также для него характерно глубокое понимание сложных текстов, анализ и комбинирование информации, понимание нюансов языка и логики, критическая оценка прочитанного и т. д. Следует отметить, что для представителей 1-й группы было характерно более успешное воспроизведение, понимание прочитанного текста. Но в то же время, респонденты как 1-й, так и 2-й группы испытывали затруднения при анализе прочитанного текста, рассуждении о смысле рассказа.

Понимание смысла прочитанного зависит от фактических знаний читающего, его социального опыта и логических способностей, то есть от свя-

занных между собой процессов мышления, памяти и речи. В настоящем исследовании по уровню образования между группами значимых различий не выявлено ( $p=0,871$ ). Анкетирование показало, что 18 % обследованных 1-й группы имели высшее профессиональное образование, остальные 82 % — среднее профессиональное образование. В свою очередь, 15 % пожилых людей 2-й группы имели высшее профессиональное образование и 85 % — среднее профессиональное образование. Анализ предикатов чтения — мнестико-интеллектуальной деятельности — обследуемых людей пожилого возраста показывает, что представители 2-й группы по серии заданий экспресс-методики допускали значимо большее число ошибок (на что указывают более высокие баллы) по сравнению с 1-й группой (табл. 2). Пожилые 1-й группы отличались значимо высокой успешностью в выполнении задания на запоминание и воспроизведение девяти слов — субтест 1, оценивающего состояние слухоречевой памяти: 16 % пожилых 1-й группы смогли воспроизвести 7–8 слов из 9 предъявленных, 51 % — 5–6 слов, 30 % — вспомнили только 3–4 слова и для 3 % выполнение задания было практически

недоступно, они смогли воспроизвести только одно слово.

У обследуемых 2-й группы запоминание и воспроизведение девяти слов вызвало особые затруднения: только 2 % смогли вспомнить 7–8 слов, 49 % — воспроизвели 5–6 слов, 41 % — 3–4 слова и 7 % — только 1 слово. Также представители 2-й группы отличались большим количеством ошибок при выполнении теста зрительной памяти А. Бентона. Наиболее часто встречающиеся ошибки при выполнении этого задания: опущение малой фигуры, транслокация, деформация, пропуск фигуры, персеверация. Как отмечают исследователи, пожилой возраст сопряжен с ограничениями в текущем запоминании, обусловленными повышенной тормозимостью следов памяти под влиянием вновь поступающей информации, снижением помехоустойчивости текущего запоминания к отвлекающим факторам памяти [13, 14, 16, 18]. Такие изменения обычно связывают с функциональной дефицитностью первого блока мозга [7], снижением уровня энергетического обеспечения психической деятельности и преобладанием тормозных процессов, а также с уменьшением числа и плотности дофаминовых рецепторов в структуре

Таблица 2

Показатели мнестико-интеллектуальной деятельности у людей пожилого возраста с разной продуктивностью навыка чтения

Показатель	Me (Q1–Q3)		Эмпирическое значение критерия Манна–Уитни (U), уровень значимости (p)
	1-я группа, n=37	2-я группа, n=41	
Запоминание девяти слов	1,00 (1,00–2,00)	2,00 (1,00–2,00)	$U=576,000$ , $p=0,04475^*$
Рисунок трех геометрических фигур	0,00 (0,00–1,00)	1,00 (1,00–2,00)	$U=596,500$ , $p=0,07037$
Серийное вычитание «от 100 по 7»	0,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–4,00)	$U=627,500$ $p=0,13203$
Отсроченное воспроизведение девяти слов	2,00 (1,00–2,00)	2,00 (1,00–2,00)	$U=743,000$ $p=0,86341$
Тест зрительной памяти А. Бентона	4,00 (3,00–6,00)	6,00 (4,00–7,00)	$U=458,000$ $p=0,00232^*$
Расстановка стрелок на часах без циферблата – «слепые часы» (7 ч 25 мин)	2,00 (0,00–2,00)	2,00 (2,00–2,00)	$U=567,500$ $p=0,04320^*$
Решение арифметической задачи	0,00 (0,00–4,00)	0,00 (0,00–5,00)	$U=671,000$ $p=0,31248$
Заучивание 10 слов	3,00 (2,00–3,00)	3,00 (3,00–3,00)	$U=640,000$ $p=0,09211$
Избирательная актуализация из памяти слов, связанных общим смысловым признаком	0,00 (0,00–1,00)	1,00 (0,00–1,00)	$U=601,500$ $p=0,07936$
Запоминание девяти слов, имеющих общий смысловой признак (мебель)	0,00 (0,00–1,00)	1,00 (0,00–1,00)	$U=650,000$ $p=0,20988$
Актуализация знаний, упроченных в прошлом опыте	0,00 (0,00–1,00)	0,00(0,00–1,00)	$U=679,500$ $p=0,36789$
Выбор утверждения, соответствующего смыслу пословицы	0,00 (0,00–1,00)	0,00(0,00–2,00)	$U=637,500$ $p=0,15967$
Общий балл	16,00 (11,00–20,50)	21,00 (15,00–24,75)	$U=432,000$ $p=0,00106^*$

\* Жирным шрифтом выделены значимые различия

мозга и сокращением содержания дофамина в подкорковых образованиях головного мозга [11, 12]. Именно такой подход может объяснить ошибки в воспроизведении слов и геометрических фигур у пожилых обеих групп. Известно также, что при расстройствах вербальной деятельности наблюдаются соответствующие нарушения высших психических функций, включающих в свой состав речь [4], чем, по всей вероятности, и вызвано значимо большее число ошибок при выполнении тестов на слухоречевую память у пожилых с низкой продуктивностью чтения.

Дефицит зрительно-пространственной памяти у пожилых с низкой продуктивностью чтения может свидетельствовать о снижении степени участия правого полушария, а именно височно-теменно-затылочной области, в когнитивных процессах [17]. На дисфункцию этой области правой гемисферы у обследованных пожилых людей 2-й группы также указывает значимо большее число ошибок при выполнении теста «слепые часы» — расстановка стрелок на часах без циферблата. Исследуемые с низкой продуктивностью чтения продемонстрировали дефицит координатных представлений, вызывающий затруднения в обращении к образам памяти. Все пожилые 2-й группы прописывали цифры на циферблате, обосновывая, что в противном случае выполнение задания будет недоступно. Нередко обследованные ставили одну стрелку вместо двух, рисовали стрелки одинакового размера или делали «зеркальные ошибки», которые привлекают к себе особое внимание.

Следует отметить, что в пожилом возрасте в связи с процессами старения могут наблюдаться изменения межполушарного взаимодействия, связанные со структурными и функциональными изменениями в комиссуральных системах, о чем и свидетельствуют ошибки зеркального характера. Комиссуральные структуры представляют собой межполушарные интеграторы, через которые происходит синхронизация работы полушарий, обменивающихся информацией. При старении ослабляется подвижность нервных процессов, поэтому для оптимального функционирования когнитивных процессов формируются относительно жесткие синхронизированные системы, которые позволяют при необходимости активизировать и оптимально включать в обработку информации уже готовые нейронные объединения [8]. Ослабление межполушарного взаимодействия связывают с недостаточностью процессов избирательной активации полушарий мозга, обеспечивающей направление

внимания, и, соответственно, взгляда к правой половине пространства при восприятии вербальной информации [15, 16]. В процессе овладения чтением формируется лево-правое направление движений глаз, которое затем переходит в навык. Но изменения межполушарного взаимодействия могут привести к ослаблению нормальной тенденции сканирования печатного текста и к ее реверсии, что может объяснять «зеркальные ошибки» у обследованных пожилых людей с низкой продуктивностью чтения.

### Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что пожилые люди с низкой продуктивностью чтения испытывали особые затруднения при выполнении заданий на слухоречевую и зрительную память, а также зрительно-пространственную деятельность. Такие особенности когнитивной сферы могут свидетельствовать о выраженных возрастных симптомах старения, связанных с функциональной дефицитностью первого и второго функционального блока мозга (при участии которых реализуется энергетическое обеспечение оптимального уровня психической деятельности, прием, переработка и хранение информации), а также с ослаблением межполушарного взаимодействия у пожилых людей с низкой продуктивностью чтения.

### Литература

1. Ананьев Б.Г. О проблемах современного человекознания. СПб.: Питер, 2001.
2. Бородин В.А., Бородин С.М. Мониторинг качества чтения в образовании // Человек читающий: Homo legens. 2013. № 5. С. 185–197.
3. Величковский Б.Б. Возможности когнитивной тренировки как метода коррекции возрастных нарушений когнитивного контроля // Эксперим. психол. 2009. Т. 2. № 3. С. 78–91.
4. Волковская Т.Н. К вопросу о концептуальных основах логопсихологии // Культурно-историческая психол. 2008. № 3. С. 3–10.
5. Захарова И.А. Компенсаторный потенциал при нормальном и патологическом старении // Системная психология и социология. 2013. № 7 (I). С. 65–74.
6. Корсакова Н.К. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при старении // Журн. неврол. и психиатр. 2009. № 2. С. 44–50.
7. Корсакова Н.К., Рощина И.Ф. Нейропсихологический подход к исследованию нормального и патологического старения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. Вып. № 3–4. С. 4–8.
8. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Павлова О.А. и др. Анализ корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем гормона стресса кортизола при нормальном старении // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 46–49.

9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Нейрофизиологические предикторы смерти // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 61–65.
10. Франкл В. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990.
11. Backman L., Ginovart N., Dixon R. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system // Amer. J. Psychiat. 2000. Vol. 157. P. 635–637.
12. Daveya M.P., Victorb J.D., Schiff N.D. Power spectra and coherence in the EEG of a vegetative patient with // Clin. Neurophysiol. 2000. Vol. 111. P. 1949–1954.
13. De Magalhães J.P., Sandberg A. Cognitive aging as an extension of brain development: A model linking learning, brain plasticity, and neurodegeneration // Mech. Age. Develop. 2005. Vol. 126. P. 1026–1033.
14. Federmeier K.D., Kutas M. A rose by any other name: Long-term memory structure and sentence processing // J. Memory Language. 1999. Vol. 41. P. 469–495.
15. Federmeier K.D., Kutas M. Right words and left words: Electrophysiological evidence for hemispheric differences in meaning processing // Cognitive Brain Res. 1999. Vol. 8. P. 373–392.
16. Federmeier K.D., Mai H., Kutas M. Both sides get the point: Hemispheric sensitivities to sentential constraint // Memory & Cognition. 2005. Vol. 33. P. 871–886.
17. Grady C. The cognitive neuroscience of ageing // Nature Rev. Neurosci. 2012. Vol. 13. P. 491–505.
18. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization // Int. J. Psychophysiol. 1996. Vol. 24. P. 61–100.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 735–740

T. V. Yemelianova<sup>1</sup>, L. V. Sokolova<sup>2</sup>, Yu. S. Dzhos<sup>1</sup>

**FEATURES OF MEMORY AND INTELLECTUAL ACTIVITY AMONG THE ELDERLY  
WITH DIFFERENT READING PRODUCTIVITY**

M. V. Lomonosov Northern Arctic Federal University: <sup>1</sup> Institute of Medical and Biological Research;  
e-mail: arapova82@mail.ru; <sup>2</sup> Institute of natural Sciences and Technology, 17, Nab. Severnoy Dviny,  
Arkhangelsk 163002

The aim of this work was the study of indicators of memory and intellectual activity among the elderly with different reading productivity. The results of the study showed that the elderly were distinguished by a greater number of errors when performing tasks on oral-aural, visual memory and visual-spatial activities. The mistakes made by subjects with low reading productivity may indicate dysfunction of tone and wakefulness, of receiving, processing and storing information, as well as weakening of hemispheric interaction.

**Key words:** productivity of reading, old age, cognitive activity, functional units of brain

*A. A. Akanova<sup>1,2</sup>, S. U. Kamenova<sup>1</sup>, A. K. Yeshmanova<sup>2</sup>, A. G. Beltenova<sup>1,2</sup>, A. M. Kondybayeva<sup>1</sup>*

## THE EVALUATION OF COGNITIVE SKILLS AND THE QUALITY OF LIFE BETWEEN PARKINSON DISEASE PATIENTS AND HEALTHY AGED PEOPLE ABOVE 60 YEARS OLD

<sup>1</sup> S. D. Asfendiayrov Kazakh National Medical University, 94, ul. Tole Bi, Almaty, 050000; <sup>2</sup> Innovative Research School of Gerontology and Geriatrics, 50a, pr. Raymbeka, Almaty 050044; Kazakhstan; e-mail: a.a.akanova@gmail.com

In the 21<sup>st</sup> century mankind has made a huge progress in the health care system, so the average life expectancy has increased significantly compared to the previous centuries. The managing of healthy ageing of the population represents one of the main actual problems of the national health care systems around the world as the aged population is increasing, so, for instance, it is estimated that there will be over 2 billion people worldwide over the age of 65 by the year 2050 [36]. In particular, the age-related neurological diseases such as Parkinson Disease (PD) have seen a dramatic increase in international prevalence. Projections suggest that the neurodegenerative diseases like PD will surpass cancer as the leading cause of death by the year 2040 [36]; thus presenting an ever-growing challenge to maintain an optimal quality of life of the patients. In healthy ageing, cognitive skills impair naturally due to natural brain atrophy; in PD these processes are rather accelerated, so that, overwhelming clinical studies showed that dementia eventually develops in up to 80–85% of patients with PD [1, 39]. This article is focuses on evaluating the health related quality of life measurements of PD patients such as cognitive status, anxiety and stress levels as well as it aims to suggest a possible future strategy to improve the quality of life of the patients.

**Key words:** *cognitive skills, Parkinson Disease, neuropsychological tests, anxiety and stress levels, quality of life, rehabilitation*

In the 21<sup>st</sup> century mankind has made a huge progress in the health care system, so the average life expectancy has increased significantly compared to the previous centuries. The managing of healthy ageing of the population represents one of the main actual problems of the national health care systems around the world as the aged population is increasing, so, for instance, it is estimated that there will be over 2 billion people worldwide over the age of 65 by the year 2050 [36]. In particular, the age-related neurological diseases such as Parkinson Disease (PD) have seen a dramatic increase in international prevalence. Projections suggest that the neurodegenerative diseases like PD will surpass cancer as the leading cause of

death by the year 2040 [36]; Parkinson's disease is an age-associated progressive neurodegenerative disorder characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the brain, and affects 1% of the population over 60 years old [61]. There is little knowledge on the exact etiology of Parkinson's disease [18] as 90–95% of cases are sporadic, whereas just 5–10% of cases are genetically-linked [42, 57]. PD was thought to be an exceptionally motor disorder, but the latest research showed that there are also non-motor symptoms [10, 12, 32]. Approximately 25% of cognitively intact patients with Parkinson's disease meet neuropsychological test criteria for mild cognitive impairment (MCI) [2, 27] and most of them develop dementia as the disease progresses [1, 31]. MCI is an intermediate stage between normal ageing and dementia that was initially conceptualized as a prodrome of severe dementia. Overwhelming clinical studies showed that dementia eventually develops in up to 80–85% of patients with PD, so PD patients are at higher risk of developing dementia [1, 29, 30, 39]. Unfortunately, there is no well-understood biochemical or anatomical mechanisms underlining these cognitive changes in patients with neurodegenerative diseases [24, 40]. The latest research shows that metabolic deficits as well as diffused toxic Lewy body deposition can lead to the brain atrophy resulting in pathological changes in the neural circuits between basal ganglia and different cortical regions such as prefrontal cortex, which in its turn leads to cognitive and executive skills decline in the patients [18, 42, 55]. On the other hand, some studies showed that pre-frontal changes were not obligatorily associated with cognitive decline in the patients [34, 60]. It is worth noting that clinical features of the neurodegenerative diseases are overlapping particularly, autopsy showed that more than a half of the patients with PD had both AD-associated amyloid plaques and tau-protein accumulations in their brain [24, 50]. The most recent clinic pathological studies also showed

that both AD and PD pathologies both contribute to cognitive impairment in PD [25, 32, 40, 59]. However, very little is known about clinically-reliable bio-markers for preclinical cognitive changes for PD or AD-associated MCI or dementia [1]. Some studies showed that olfactory dysfunction may be one of early signs of cortical hypo-metabolism, particularly, PD patients with severe hyposmia suffered from severe cognitive decline compared to the patients without severe hyposmia [5]. In addition, some studies claim that basic oculomotor metrics and eye tracking strategies could be potentially used as early stages cognitive changes indicators in cognitively intact and in the patients with PD-associated dementia [5].

Unfortunately, in Kazakhstan the problem of PD is not well-studied and thereby this study is one of the very early ones. This study was mainly aimed to evaluate the quality of life as well as the cognitive status changes of the PD patients in Almaty in comparison with healthy age-matched control group.

### Methods of the clinical assessment

We assessed 78 patients in total, 39 for Parkinson's disease (PD) group and age-matched control group (CG) patients. The patients were initially examined using a standardized clinical protocol and followed prospectively. Features of Parkinsonism (e.g. tremor, rigidity, bradykinesia, postural instability, shuffling gait, mask-like facies) were noted when present, and Parkinson's disease was diagnosed if the patient fulfilled United Kingdom Brain Bank criteria for the disorder [23]. We defined cases with Parkinson's disease as individuals with any diagnosis of Parkinson's disease in the Almaty outpatient hospitals considering both primary and secondary diagnoses and by random sampling we chose 39 patients. The exclusion criteria for the PD and age-matched control group (CG) were the absence the stroke followed by neurological deficits, patients with vascular or drug-induced parkinsonism, patients with severe cognitive changes, patients with brain tumors, patients with severe heart, liver or kidney diseases. The patients were diagnosed with Parkinson Disease if they fulfilled the ICD-10 criteria, WHO 1992. In this work we used different neuropsychological tools such as Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS [28], Hoehn—Yahr scaling, the scaling that assesses the PD progression stage with 1 for unilateral hand shaking and 5 for the almost complete disablement [28]. We also assessed the activity of the daily living that reflects the quality of life [53], Visual Analogue Scale EuroQoL-5D, descriptive self-rating system for the pain intensity [47]. For the cognitive

status assessment we used MMSE (Mini Mental State Examination), 6 tasks based neuropsychological tool to reflect the status of cognitive functioning [20], Clock-drawing test that reflects visual-spacious disturbances [38]; FAB (Frontal Assessment Battery, 6 neurophysiological task test that reflects frontal lobe dysfunctioning [17]. For the detection of the anxiety levels we used Spielberger Trait Anxiety Test that differentiates anxiety from depression [56]. The normality of the observations was verified by the Kolmogorov—Smirnov, Shapiro—Wilk tests. Statistics was calculated by Mann—Whitney U-test, Anova. The level of statistical significance was  $\rho < 0,05$ ; ANOVA  $\rho = 0,001$ . All procedures were approved by the local ethical committees following the procedures at Kazakh National S.D. Asfendiyarov Medical University named after), all patients agreed and signed the written consent before filling the questionnaires at the neurology department at the City Central Hospital № 12, Almaty, Kazakhstan.

### Results

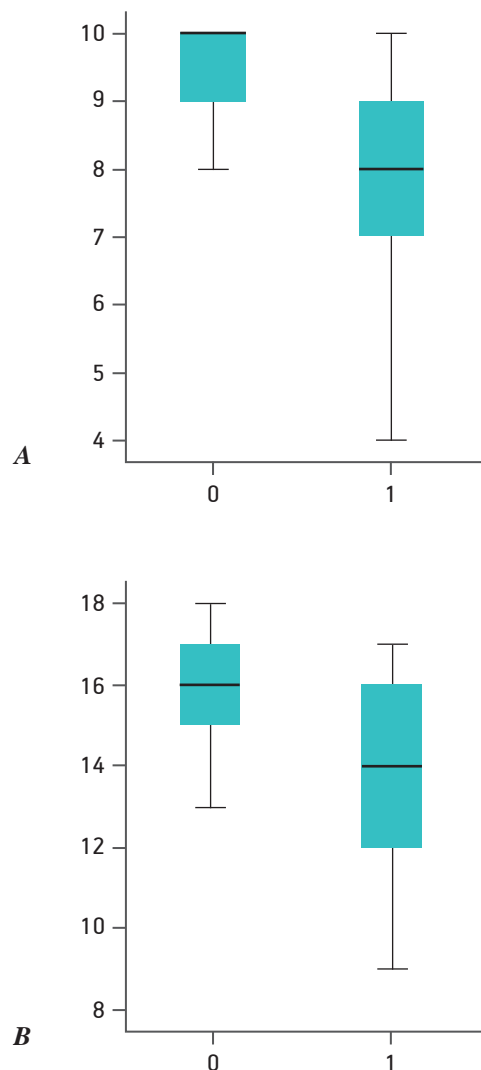
*Cognitive status of the patients.* As can be seen from the figure A, the control group had an average 10 scores on the clock-drawing test with the mean  $9,44 \pm 0,821$ ; whereas the patients with Parkinson Disease demonstrated the average mean  $7,72 \pm 1,572$ ; from our results there was a significant difference between the groups (Anova,  $\rho = 0,001$ ) (tabl. 1). As can be seen from the figure A, the results of the clock-drawing test, the were big deviation from 4 scores up to 10, however the average of PD group was 7,72 saying that the majority of the patients made significant mistakes while drawing the clock. In contrast, the control group results varied from 8 to 10 scores with the mean of 9,44 suggesting that the control group showed better visuospatial abilities compared to the PD group. The clock-drawing test defines the visuospatial abilities of the patient, however it should be used in complex with other neuropsychiatric tests to be more informative and sensitive. Thus, we applied FAB test that detects frontal lobe dysfunction. As figure B shows, the results showed that the control group had the mean  $15,77 \pm 1,530$ ; whereas the patients with Parkinson Disease had the mean  $13,85 \pm 2,289$ . The FAB results also showed that there was a significant difference between the groups (Anova,  $\rho = 0,001$ ). The average means of the tests are shown in the tabl. 1. The tabl. 2 shows more detailed results among the groups. According to our results, 51,3 % of the control group patients were cognitively intact in contrast to only 23,1 % in the PD group; furthermore, there were

higher percentage of the mild cognitive impairment amongst patients in the PD group compared to the control group, particularly, 23,1 and 7,7 % respectively. Notably, there were 5,1 and 2,6 % of the moderate cognitive impairment and severe dementia respectively amongst the PD group; in contrast there were no moderate CI or severe dementia in the control group. Interestingly, that in the pre-dementia group, the percentage was similar in both groups particularly, 46,2 and 41,0 % in the PD and the control group respectively (tabl. 2).

*Anxiety and pain intensity assessments.* Next, we assessed the timing for daily activity and the anxiety level amongst the groups. As can be seen from the tabl. 3, there were 25,6 and 23,1 % of the patients in the PD group who indicated that these people were able to self-serve themselves but they had to spend 2 or 3–4 times more on the daily activities than before. On the contrast in the CG, 38,5 % indicated that they did not have any problems in daily life; whereas in the PD group, only 5,1 % indicated full independence. It should also be noted that in the CG 48,7 % indicated that they need slightly more time than usually on daily living performance such as housekeeping or self-service. The Spielberger daily stress activity showed that there were similar percentage of the patients who had low level of anxiety; furthermore, slightly higher percentage in the CG patients indicated medium level of the stress than in the PD group 69,2 and 64,1 %, respectively. However, there were almost 3 times higher percentage of the PD patients, who indicated experiencing high level of stress, compared to the CG 15,4 and 5,1 %, respectively. The Visual Analogue Scale EuroQoL-5D scale assessing showed that the majority of the patients (41,0 and 10,3 % indicated 5 and 6, respectively) in the PD group indicated experiencing moderate pain, whereas 38,4 % indicated mild pain levels (12,8 % for 2, 3 and 4 scores). Furthermore, 10,3 % of the PD group indicated experiencing unbearable pain compared to 7,7 % in the CG. In contrast, the majority of the patients in CG indicated mild pain levels (20,5; 25,6; 7,7 % for 4, 3 and 2 scores, respectively). It also should be noted that in the PD there were 0 % for score 1 which stood for the mildest or no pain, but in the CG there were 10,3 % who indicated the absence of the pain (see tabl. 3).

### Discussion

*The cognitive status of the patients.* Patients with Parkinson's disease experience not only motor but also non-motor symptoms such as cognitive impairment, behavioral changes, autonomic and somatosensory



*The Clock-drawing results and FAB.*

*A — Clock-drawing results. 0 represents the control group, i.e. on the right, 1 represent the results of the PD patients, i.e. on the left (n control=39; mean=9,44±0,821; n (PD)=39, mean=7,72±1,572, ANOVA  $p=0,001$ );*  
*B — Frontal Assessment Battery test results. 0 represents the control group, i.e. on the left, 1 represent the results of the PD patients, i.e. on the right (n control=39, mean=15,77±1,530; n (PD)=39, mean=13,85±2,289 ANOVA  $p=0,001$ )*

disturbances. MRI investigation showed that mild cognitive impairment can be linked with faster rate of grey matter thinning in cortical regions [6] as well as diminishment of limbic subcortical structure in PD patients which in turn could serve as marker for further dementia development [11, 27]. Immunohistological studies showed that patients with PD dementia were differentiated by a significant reduction in hippocampal cholinergic activity suggesting hippocampal dysfunction in patients [16, 26, 30, 48]. The frontal lobe contains most of the dopamine-sensitive neurons in the cerebral cortex. The dopamine system is associated with reward,

**Demographic and clinical characteristics of matched PD and CG. Neurocognitive tests summary for the Parkinson Disease group and the control group**

Index	PD Group, <i>n</i> =39	Control Group, <i>n</i> =39	Probability ( <i>p</i> )
Age, years	67,225±11,779	64,026±12,193	0,95
Education, years	8,712±6,604	10,609±3,012	0,11
Sex	17 male/22 female	17 male/22 female	
PD duration	8,564±5,266	–	–
Hoehn–Yahr stage	–	–	–
1	3%	–	–
1,5	13%	–	–
2	13%	–	–
2,5	23%	–	–
3	30%	–	–
3,5	5%	–	–
4	8%	–	–
5	8%	–	–
UPDRS-III	25,7±13	–	–
Levo-dopa, mg/day	609,7±6,408	–	–
MMSE	23,44±3,11	27,18±2,448	–
FAB	13,85±2,289	15,77±1,530	–
Clock-drawing test	7,72±1,572	9,44±0,821	–

Note. The values are expressed as mean±SD and percentage of subjects (%). UPDRS stands for Unified Parkinson's disease rating scale

Table 2

**Detailed MMSE, FAB and clock drawing tests scores between the groups**

Score	PD group		Control group	
	frequency	%	frequency	%
<i>MMSE</i>				
28–30	9	23,1	20	51,3
24–27	18	46,2	16	41,0
20–23	9	23,1	3	7,7
11–19	2	5,1	0	0
0–10	1	2,6	0	0
<i>FAB</i>				
16–18	11	28,21	24	61,54
12–15	21	53,85	15	38,46
<11	7	17,95	0	0
<i>Clock-drawing Test</i>				
10	7	17,95	25	64,10
9	4	10,26	6	15,39
8	11	28,21	8	20,51
7	10	25,64	0	0
6	3	7,69	0	0
5	3	7,69	0	0
4	1	2,56	0	0
3	0	0	0	0
2	0	0	0	0
1	0	0	0	0
Total	39	100	39	100

attention, short-term memory tasks, planning, and motivation. Dopamine tends to limit and select sensory information arriving from the thalamus to the forebrain. In human-beings the frontal lobe reaches full maturity around the late 20s, and there is gradual age-associated volumetric decline associated with atrophy [7, 19]. Several studies showed that degenerative processes take place not only in the healthy ageing but it might be accelerated in patients with neurodegenerative diseases [6, 11, 12, 19]. It is believed that the main function of the frontal lobe is to make us able to project future consequences resulting from current actions, to make choice between different actions so that either favor or suppress socially unacceptable responses as well as to determine to define similarities and differences between things, events and people. As can be seen from our results, the PD patients showed significantly lower emotional level and social functioning, apathy and they were depressed compared to the healthy age-matched control group. This partially could be explained by the chronic ongoing neurodegenerative processes that effect on the limbic system as well as the psychological state of the patients diagnosed with untreatable disabling condition. MMSE results showed that were more obvious cognitive deficits in the PD group compared to the control age-matched people. FAB is a simple test that is sensitive to the frontal lobe dysfunctioning, although it is not specific to PD there were significant

differences amongst the groups in FAB results suggesting that PD patients have more prominent frontal lobe dysfunctions compared to healthy aged matched people. Parkinson Disease has been thought as exclusively motor disorder; however, as the research shows there are also non-motor symptoms at later stages [55]. Unfortunately, the average delay between the onset of symptoms and an established diagnosis is 2–2,5 years thereby the problems of early stage indicators is still one of the most challenging questions in the clinics. According to the Braak staging, the PD starts a first by accumulating Lewy bodies in the olfactory bulb, medulla oblongata and pontine tegmentum; at this stage the patients are asymptomatic [7]. However, when the neurodegeneration evolves, Lewy bodies accumulate in the substantianigra, midbrain and basal forebrain, finally reaching neocortex [7]; only at these stages the clinical debut of the disease takes place. In this survey the majority of the patients assessed were of 2,5–3 Hoehn–Yahr stage. At this stage of the disease neurodegeneration might have affected on certain areas involved in higher analytical brain centers, which might explain why the cognitive status of the PD group was lower compared to the healthy age-matched control. Thereby, the results above suggest that there are cognitive changes in both groups; however, in PD patients they are more prominent and accelerated probably due to neurodegeneration processes. In this survey we also assessed the quality of life of the patients, based on our results it might be concluded that the quality of life of the PD group was significantly lower compared to the control group. Particularly, in the PD group more people experienced high levels of stress, probably, because these patients were worried about their future prospective and their quality of life later as the disease progresses. It was also seen that these patients required more time on self-service and daily living performance; although the control group patients also noted that they were highly stressed and needed more time than usually on their daily activities. Thereby, the PD patients had lower quality of life and higher stress and pain levels compared to the age-matched control group. However, it should also be noted that the control group results showed results of pre-dementia and some cognitive decline, which might be explained by natural brain ageing as well as highly stressed daily life. It should be underlined that although the FAB, MMSE results did not show that significant cognitive skills worsening as seen in PD group there were a strong tendency in the aged matched control group. Moreover, the stress levels were even higher in

The anxiety level assessment between the control and PD groups

Percentage of physical ability of the patient	PD group		Control group	
	frequency	%	frequency	%
<i>Schwab-England scale for the assessment of activity of the daily living</i>				
10	1	2,6	0	0
20	1	2,6	0	0
30	1	2,6	0	0
40	2	5,1	0	0
50	5	12,8	0	0
60	4	10,3	1	2,6
70	9	23,1	1	2,6
80	10	25,6	3	7,7
90	4	10,3	19	48,7
100	2	5,1	15	38,5
<i>Spielberg Trait Anxiety Test</i>				
<30 scores	8	20,5	10	25,6
31–45 scores	25	64,1	27	69,2
>46	6	15,4	2	5,1
<i>Visual Analogue Scale EuroQoL-5D</i>				
<i>Pain intensity scale</i>				
1	0	0	4	10,3
2	5	12,8	3	7,7
3	5	12,8	10	25,6
4	5	12,8	8	20,5
5	16	41,0	5	12,8
6	4	10,3	6	15,4
7	1	2,6	2	5,1
8	2	5,1	1	2,6
9	1	2,6	0	0
Total	39	100	39	100

the CG that might be explained by hectic city life and highly stressful work.

*Future prospective.* The golden standard for PD therapy is dopamine replacement strategy and recently emerging neurosurgery method such as deep brain stimulation that ameliorates symptoms; however, neither of the methods prevents further progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantianigra leading to severe motor dysfunction and further disease progression. Currently, cell replacement therapy such as transplantation of human foetal ventral mesencephalic stem cells into caudate or putamen is emerging as a potential cure [16, 22, 40, 41, 43] however there are some serious disadvantages such as graft induced dyskinesias and brain tumors [8, 35, 44]

as well as poor grafts survival [33], immune response require further research before using them in the real life on the daily basis [8, 22, 43]. Some research also shows that smoking has neuroprotective effect [15, 21, 61]. There are an overwhelming data showing that physical exercises are associated with neuroprotective effects in the nigrostriatal dopaminergic system in animals [4, 45], but there were epidemiological studies with conflicting results [9, 37, 52]. On the other hand, several prospective studies investigated different levels from moderate to vigorous physical activity on the risk of Parkinson's disease development [9, 48–50, 58, 62], on addition, recent prospective study of 43 368 people for 12,6 years showed that a medium level of daily total physical activity lowers Parkinson's disease risk [63]. Accumulating amount of research shows that physical exercising, social activity and performing activities that stimulates brain help to ameliorate cognitive decline [54]; thus, applying not only pharmaceutical but also non-pharmaceutical approaches such as moderate physical and mental exercising, diet and pro-active social life might help to ameliorate and even preserve cognitive functions in the PD. Moreover, the psychological help not only to the patient but also to their families should also be very helpful. Many individuals with PD are lack of socialization opportunities and could benefit from rehabilitation support along with education to families about the importance of staying active. Negatively affecting the ability to socialize is apathy which has been determined as a common feature of PD — as opposed to a psychological response to a physical disability. Symptoms of apathy include the lack of interest in activities and a general lack of motivation. People with PD will often prefer passive pursuits such as watching TV or doing nothing and are at risk of de-socialization and deprivation of stimulation [51] found that patients with PD were 29% less active than a control group which places the individual at an increased risk of muscle atrophy and frailty. Treatment for apathy continues to rely primarily on dopaminergic therapy although individual outcomes remain mixed. Another study showed that studied 45 PD who were defined as having apathy and found a correlation between apathy and executive dysfunction consistent with the descriptors of frontal-cortical dementia [46]. Rehabilitation support may also offer some benefit in treating apathy. Several studies have found that cognitive training of executive tasks resulted in improved executive function among individuals with PD [48, 51, 54]. In addition, research on cognitive training has found that depression and anxiety can be decreased which also could affect one's motivation to

participate in activities. As this study is one of the very first ones, it might be said that establishing a supportive rehabilitation center not only for the PD patients but also for the people over 65 years might improve the quality of life of both groups to a great extent. Patients could benefit from performing different cognitive exercising, doing personal physical training activities as well as from socializing and thereby having more active communication with other people.

*Future strategy for the PD rehabilitation therapy.* Having avenues for social support would also be of benefit for people with PD. One example is the growth of adult day-care programs would provide the person with Parkinson's disease with the opportunity to be with others while also receiving medical supervision. A unique model used in the United States is a program in Dexter, Michigan called «Generations Together» which has both an adult and children's day-care within the same facility. Another promising innovative program Connect.Parkinson's [3] is currently undergoing study trials. This program provides telemedicine and social outreach for those that cannot physically access more traditional social and medical establishments. Because many individuals with PD live outside areas where resources are provided, innovative programs like Connect.Parkinson will help meet both medical and social needs of the patients.

### Limitations

Some research shows that dopamine replacement therapy such as L-DOPA treatment can influence on the cognition of the patients [13, 14]. Unfortunately, this research is one of the very first ones in Kazakhstan, therefore, we had a limitation such as small sizing of the groups. Therefore, future studies should be of bigger sizes, probably have longer follow-up periods and apply more specific neuropsychological tests to distinguish clinical features of PD with MCI, PD with dementia and cognitively intact patients, for instance, MoCa-test as well as applying altered perfusion using fluorodeoxyglucose-PET to detect neuronal dysfunction.

### Summary

The assesment of the FAB, MMSE and Clock-drawing scale showed that there was a significant impairment in the cognitive status of the PD patients compared to the control age-matched subjects ( $n$  control=39,  $n$  PD =39; Anova,  $\rho=0,001$ ). The quality of life of the control group was significantly higher in several aspects compared to the PD group,

so for instance The Schwab-England scale for the assessment of activity of the daily living, Spielberg Trait Anxiety Test and Visual Analogue Scale EuroQoL-5D showed that there higher frequency of highly stressed and disabled people in the PD group in the CG, but it should be underlined that the CG also showed mild cognitive declining, high stress and pain levels as well as lowering the daily quality of life. The establishment of a rehabilitation center that could provide with different programs that preserves and even improves cognitive skills of not only healthy aged people but also people with special needs as well as helps to relieve stress would be of a great benefit for our patients.

### References

1. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. P. 387–392.
2. Aarsland D., Bronnick K., Williams-Gray C.H. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A multicentre pooled analysis // *Neurology.* 2010. Vol. 75. P. 1062–1969.
3. Achey M. Virtual house calls for Parkinson's disease (Connect.Parkinson): study protocol for a randomized, controlled trial // *Trials.* 2014. Vol. 15. P. 465.
4. Ahlskog J.E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? // *Neurology.* 2011. Vol. 77. P. 288–294.
5. Archibald N.K., Hutton S.B., Clarke M. P. et al. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // *Brain.* 2013. Vol. 136. P. 739–750.
6. Beyer M.K., Janvin C.C., Larsen J. P. et al. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2007. Vol. 78. P. 254–259.
7. Braak H., Del Tredici K. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2003. Vol. 24 № 2. P. 197–211.
8. Brederlau A., Correia A.S., Anisimov S.V. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of in vitro differentiation on graft survival and teratoma formation // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24. P. 1433–1440.
9. Chen H., Zhang S.M., Schwarzschild M.A. et al. Physical activity and the risk of Parkinson disease // *Neurology.* 2005. Vol. 64. P. 664–669.
10. Christopher L., Koshimori Y., Lang A. et al. Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Brain.* 2014. Vol. 137. P. 2143–2154.
11. Coffey C.E., Wilkinson W.E., Parashos I.A. et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging // *Neurology.* 1992. Vol. 42. № 3. P. 527–536.
12. Compta Y., Parkkinen L., O'Sullivan S.S. et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? // *Brain.* 2011. Vol. 134. P. 1493–1505.
13. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. Vol. 30. P. 1–23.
14. Cools R., Barker R.A., Sahakian B.J. et al. L-Dopa medication remedies cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease // *Neuropsychology.* 2003. Vol. 41. P. 1431–1441.
15. Costa J., Lunet N., Santos C. et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 20 (Suppl. 1). P. 221–238.
16. Cui Yi-F., Hargus G., Xu J.C. et al. Embryonic stem cell-derived L1 overexpressing neural aggregates enhance recovery in Parkinsonian mice // *Brain.* 2010. Vol. 133. P. 189–204.
17. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside // *Neurology.* 2000. Vol. 55. № 11. P. 1621–1626.
18. Duda J.E., Lee V.M.-Y., Trojanowski J. Q. Neuropathology of Synuclein aggregates: new insights into mechanisms of neurodegenerative diseases // *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 61 № 2. P. 121–127.
19. Fjell A.M., Walhovd K.B., Fennema-Notestine C. et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 29. № 48. P. 15223–15231.
20. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini Mental State A practical method for grading for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* Vol. 12 № 3. P. 189–198.
21. Francardo V., Bez F., Wieloch T. et al. Pharmacological stimulation of sigma-1 receptors has neurorestorative effects in experimental Parkinsonism // *Brain.* 2014. Vol. 137. P. 1998–2014.
22. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 710–719.
23. Gibb W.R., Lee A.J. The relevance of Lewy Body to the aetiology of idiopathic Parkinson's Disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1988. Vol. 51. P. 745–752.
24. Gomperts S.N., Rentz D.M., Moran E. et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases // *Neurology.* 2008. Vol. 71. P. 903–910.
25. Hall H., Reyes S., Landeck N. et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease // *Brain.* 2014. Vol. 137. P. 2493–2508.
26. Hanganu A., Bedetti C., Degroot C.B.-M. et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally // *Brain.* 2014. Vol. 137. P. 1120–1129.
27. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A. et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years // *MovDisord.* 2008. Vol. 23. P. 837–844.
28. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology.* 1967. Vol. 17. P. 427–442.
29. Ibarretxe-Bilbao N., Ramirez-Ruiz B., Tolosa E. et al. Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 9. P. 1324–1331.
30. Janvin C.C., Larsen J.P., Aarsland D. et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia // *MovDisord.* 2006. Vol. 21. P. 1343–1349.
31. Jellinger K.A., Seppi K., Wenning G.K. et al. Impact of co-existent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* 2002. Vol. 109. P. 329–339.
32. Kehagia A.A., Barker R.A., Robbins T.W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. P. 1200–1213.
33. Kordower J.H., Chu Y., Hauser R.A. et al. Lewybodylike pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 504–506.
34. Kotzbauer P.T., Cairns N.J., Campbell M.C. et al. Accumulation of α-Synuclein and Aβ in Parkinson disease patients with dementia // *Arch. Neurol.* 2012. Vol. 69. № 10. P. 1326–1331.
35. Li J. Y., Englund E., Holton J.L. et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 501–503.
36. Lilienfeld D., Perl D. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990–2040 // *Neuroepidemiology.* 1993. Vol. 12 P. 219–228.

37. Logroscino G., Sesso H.D., Paffenbarger R.S. Jr. *et al.* Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2006. Vol. 77. P. 1318–1322.
38. Lovenstone S., Gauthier S. *Management of dementia*. London: Martin Dunitz Ltd., 2000. P. 145.
39. Lyoo C.H., Ryu Y.H., Lee M.S. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia // *MovDisord.* 2010. Vol. 15. № 24. P. 496–499.
40. Maetzler W., Liepelt I., Reimold M. *et al.* Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics // *Neurobiol. Dis.* 2009. Vol. 34. P. 107–112.
41. Mendez I., Vinuela A., Astradsson A. *et al.* Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 507–509.
42. Moore D. J., West A. B., Dawson T.M. *Molecular Pathophysiology of Parkinson's Disease* // *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 61. P. 121–127.
43. Nishimura F., Yoshikawa M., Kanda S. *et al.* Potential use of embryonic stem cells for the treatment of mouse parkinsonian models: improved behavior by transplantation of in vitro differentiated dopaminergic neurons from embryonic stem cells // *Stem Cells.* 2003. Vol. 21. P. 171–180.
44. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. *et al.* A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 54. P. 403–414.
45. Petzinger G.M., Walsh J.P., Akopian G. *et al.* Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. P. 5291–5300.
46. Pluck G., Brown R. Apathy in Parkinson's disease // *J. Neurosurg. Psychol.* 2002. Vol. 73. P. 636–642.
47. Rabin R., De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQolGroip // *Ann. Med.* 2001. Vol. 33. № 5. P. 337–343.
48. Rochester L., Yarnall A., Baker M.R. *et al.* Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease // *Brain.* 2012. Vol. 135. P. 2779–2788.
49. Saaksjarvi K., Knekt P., Mannisto S. *et al.* Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity // *Europ. J. Epidem.* 2014. Vol. 29. P. 285–292.
50. Sabbagh M., Adler C.H., Lahti T.J. *et al.* Parkinson's disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology // *Alzheimer Dis. Ass. Disord.* 2009. Vol. 23. P. 295–297.
51. Sammer G., Reuter I., Hullmann K. *et al.* Training of executive functions in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2006. Vol. 248 P. 115–119.
52. Sasco A.J., Paffenbarger R.S. Jr., Gendre I. *et al.* The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. P. 360–365.
53. Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's Disease. Third Symposium on Parkinson Disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1969. P. 152–157.
54. Sinforiana E., Banchieri L., Zucchella C. *et al.* Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease // *Arch. Geront. (Geriat. Suppl.)*. 2004. Vol. 9. P. 387–391.
55. Song S.K., Lee J.E., Park H.-J. *et al.* The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status // *MovDisord.* 2011. Vol. 26. P. 289–296.
56. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R. *et al.* Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
57. Thacker E.L., Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis // *MovDisord.* 2008. Vol. 23. P. 1174–1183.
58. Thacker E.L., Chen H., Patel A.V. *et al.* Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease // *MovDisord.* 2008. Vol. 23. P. 69–74.
59. Weintraub D., Dietz N., Duda J.E. *et al.* Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease // *Brain.* 2012. Vol. 135. P.170–180.
60. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. *et al.* The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaLGN cohort // *Brain.* 2009. Vol. 132. P. 2958–2969.
61. Wirdefeldt K., Gatz M., Pawitan Y. *et al.* Risk and protective factors for Parkinson's disease: a study in Swedish twins // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57. P. 27–33.
62. Xu Q., Park Y., Huang X. *et al.* Physical activities and future risk of Parkinson disease // *Neurology.* 2010. Vol. 75. P. 341–348.
63. Yang F., Lagerros Y.L., Bellocco R. *et al.* Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort // *Brain.* 2015. Vol. 138. P. 269–275.

Успехи геронтолог. 2015. Т. 28. № 4. С. 741–748

А.А.Аканова<sup>1,2</sup>, С.У.Каменова<sup>1</sup>, А.К.Ешманова<sup>2</sup>, А.Г.Белтеннова<sup>1,2</sup>, А.М.Кондыбаева<sup>1</sup>

#### ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЗДОРОВОГО КОНТИНГЕНТА

<sup>1</sup> Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
050000 Алматы, ул. Толе Би, 94; <sup>2</sup> Инновационная научная школа геронтологии и гериатрии,  
050044 Алматы, 50а, пр. Раймбака; Казахстан; e-mail: a.a.akanova@gmail.com

В XXI в. человечество сделало огромный прогресс в системе здравоохранения, что, в свою очередь, привело к значительному увеличению средней продолжительности жизни, в частности, к 2050 г. ожидается 2 млрд людей старше 65 лет. К сожалению, выросла и международная распространённость нейродегенеративных заболеваний, где наиболее важным риск-фактором является возраст. Ожидается, что болезнь Паркинсона превзойдет рак по распространённости к 2040 г. Вследствие этого вопрос качественного старения является наиболее актуальным и открытым, к примеру, качество жизни и эффективной терапии при возрастных нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, а также при когнитивных ухудшениях, связанных с процессами естественного старения. Как показывают исследования, больные с болезнью Паркинсона имеют на 85% выше риск развития деменции. Цель работы — оценка нескольких показателей качества жизни, таких как когнитивный статус, уровень тревожности и стресса, у данной категории больных, а также предложение потенциальной стратегии для улучшения их качества жизни.

**Ключевые слова:** когнитивные способности, болезнь Паркинсона, нейропсихологические тесты, уровень тревожности и стресса, качество жизни, реабилитация

*И. С. Депутат, А. В. Грибанов, А. Н. Нехорошкова, Т. П. Мороз*

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПОСТУРАЛЬНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ \*

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163045 Архангельск, пр. Бадигина, 3;  
e-mail: i.deputat@narfu.ru

В статье представлены результаты исследования распределения уровня постоянного потенциала у женщин пожилого возраста при постуральной нестабильности. Анализ проводили путем картирования полученных с помощью монополярного измерения значений постоянных потенциалов и расчета отклонений в каждом из отведений от средних значений, зарегистрированных по всем областям головы. Выявлено, что у пожилых женщин с постуральной нестабильностью распределение уровня постоянного потенциала характеризуется увеличением фоновых показателей и жесткой структурой взаимосвязи мозговых отделов. Обнаружено нарушение принципа куполообразности распределения уровня постоянного потенциала, обусловленное выравниванием значений по отделам мозга. Факторная модель распределения уровня постоянного потенциала при постуральной нестабильности отражает усиление контроля над потенциальной возможностью падений со стороны лобных отделов мозга.

**Ключевые слова:** *пожилой возраст, постуральный контроль, постуральная нестабильность, синдром падений, уровень постоянного потенциала мозга, энергетическое состояние головного мозга*

Старение населения, как глобальное явление в современном мире, привлекает пристальное научное внимание. Период старости характеризуется различными возрастными изменениями организма, инволютивными процессами в нервной системе [1]. Часто встречающимися расстройствами у лиц пожилого и старческого возраста, наряду с нарушениями координации движений, являются внезапные падения [2]. Основные факторы риска падений у людей пожилого и старческого возраста вызваны, в первую очередь, возрастными физиологическими изменениями в системах, отвечающих за постуральный контроль, нарушения которого выражаются в постуральной нестабильности. Диагностику

нарушений постурального контроля проводят методом стабиллометрии, который оправдал себя как простой и доступный способ интегральной оценки функции равновесия в различных условиях, позволяющий объективно оценить компенсаторные возможности регуляторных механизмов системы равновесия и эффективность ее работы. Однако данный метод ориентирован, преимущественно, на оценку вестибулярного и сенсорного компонентов постурального контроля и не позволяет оценить функциональное состояние компонентов ЦНС [6, 13]. Вместе с тем, анализ церебральных изменений при нарушениях постурального контроля у пожилых людей важен для точного понимания механизмов, лежащих в основе расстройств равновесия, а нейрофизиологическая оценка постурального контроля будет являться объективной и информативной для ранней диагностики и коррекции гериатрического синдрома падений.

Перспективным направлением в изучении мозговых механизмов постурального контроля, по нашему мнению, является функциональная нейровизуализация нейрофизиологических процессов головного мозга посредством нейроэнергоскартирования [4, 12]. Этот метод основан на измерении уровня постоянного потенциала (УПП) мозга — медленно меняющегося потенциала милливольтного диапазона, отражающего мембранные потенциалы нейронов, нейроглии (глии) и гематоэнцефалического барьера. Основным источником, генерирующим уровень постоянных потенциалов мозга, являются потенциалы сосудистого происхождения (создаваемые гематоэнцефалическим барьером), реагирующие на концентрацию водородных ионов в оттекающей от мозга крови.

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

Концентрация кислых продуктов обмена является важным показателем энергетических процессов и отражает интенсивность метаболизма. Метод оценки энергообмена головного мозга с помощью регистрации уровня постоянных потенциалов основан на зависимости данного электрофизиологического феномена от интенсивности церебрального энергообмена [3, 11, 16].

### Материалы и методы

Исследование проводили на базе Института медико-биологических исследований САФУ им. М. В. Ломоносова. В поперечном одноментном исследовании принимали участие испытуемые пожилого возраста: 85 человек — простая случайная выборка, из них 34 — женщины с постуральной нестабильностью, имевшие два падения и более в течение года (опытная группа); 51 человек — женщины с постуральной стабильностью (контрольная группа). Возраст испытуемых — 55–64 года, средний возраст — 61 год. Все участники исследования были правшами. Обследование проводили с информированного согласия участников.

Нейроэнергообмен головного мозга оценивали посредством анализа УПП, который регистрировали, обрабатывали и анализировали с помощью 12-канального аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейроэнергометр-КМ» НМФ «Статокин», в монополярных отведениях. Активные электроды располагали на голове по схеме 10–20, референтный — на запястье правой руки. Электроды располагали в лобной области ( $Fpz$ ), лобной правой области ( $Fd$ ), лобной левой области ( $Fs$ ), центральной области ( $Cz$ ), центральной правой области ( $Cd$ ), центральной левой области ( $Cs$ ), теменной области ( $Pz$ ), теменной правой области ( $Pd$ ), теменной левой области ( $Ps$ ), затылочной области ( $Oz$ ), правой и левой височной областях ( $Td$ ,  $Ts$ ). Регистрацию производили после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения: до наложения электродов на голову испытуемого производили их предварительное тестирование в гипертоническом растворе (30%)  $NaCl$ , при котором измеряли сопротивление между электродами в отсутствие биологического объекта, разность потенциалов между электродами не превышала 20 мВ, а межэлектродное сопротивление — 1–20 кОм. Длительность измерения составляла 15 мин, в этот период контролировали значения кожного сопротивления (не выше 30 кОм) в местах отведе-

ний УПП. Полученные характеристики распределения УПП сравнивали со среднестатистическими нормативными значениями для соответствующего возрастного периода, встроенными в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-КМ».

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением пакета Statistica и пакета прикладных программ SPSS 21.0 for Windows. Для каждого исследуемого показателя проводили оценку распределения признаков на нормальность с использованием критериев Шапиро–Уилка ( $n < 60$ ). Для выявления различий между показателями использовали критерий  $U$  Манна–Уитни для двух независимых выборок, результаты представляли в виде средних значений ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ). Критический уровень значимости ( $\rho$ ) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали  $\leq 0,05$ . Для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных применяли корреляционный анализ. Для построения факторных моделей распределения УПП мозга при разном уровне постурального контроля было использовано ортогональное вращение по методу Varimax. Так как предполагаемые факторы не были связаны друг с другом, применяли метод Бартлетта. Нижнюю границу коэффициента значимости для переменных принимали равной 0,6.

Измеряли меру выборочной адекватности Кайзера–Мейера–Олкина (КМО), которая позволила судить об адекватности выборки испытуемых с постуральной нестабильностью (КМО=0,882) и выборки испытуемых с нормальным уровнем постурального контроля (КМО=0,873). Уровень значимости показал целесообразность использования данных факторных моделей распределения уровня постоянного потенциала мозга при разном уровне постурального контроля ( $\rho < 0,001$ ) [10].

### Результаты и обсуждение

Исследование распределения УПП у женщин с постуральной нестабильностью показало отличия от значений УПП у пожилых женщин без нарушений постурального контроля. Наибольшее достоверное ( $\rho \leq 0,05$ ) повышение значений УПП мозга у женщин с постуральной нестабильностью было зарегистрировано в центрально-лобных отделах и составило 29% по отношению к показателям испытуемых с постуральной стабильностью. Увеличение значений потенциалов в лобном отведении отража-

ет значительное повышение энергетических затрат во фронтальных участках мозга (таблица).

Одной из основных характеристик нейроэнергообмена является принцип «куполообразности», когда максимальные значения потенциала регистрируются в центральном отведении и постепенно снижаются к периферии.

Зарегистрированное в центральном отделе мозга (Cz) значение УПП в группе женщин без нарушений постурального контроля превышает таковые в остальных отведениях. Показатель УПП относительно значений в отведении Cz выглядит следующим образом: Fz 65 %, Pz 90 %, Oz 82 %, Td 66 %, Ts 58 %. Результаты у пожилых женщин с постуральной нестабильностью указывают на нарушение принципа куполообразности, что выражается в относительном равенстве полученных значений по основным отведениям (Cz-Fz, Cz-Cd, Cz-Cs, Cz-Pz, Cz-Oz). Процентное отношение значений УПП в лобном (Fz), теменном (Pz) и затылочном (Oz) отведениях к показателям в центральных (Cz) отделах составляет 84; 100 и 93 %, соответственно, в височных отделах значения УПП составляют 73 % (Td) и 81 % (Ts) по отношению к значению Cz.

Таким образом, нарушение принципа куполообразности распределения нейроэнергетических затрат у женщин опытной группы обусловлено относительно равными значениями УПП в центральных (Cz, Cd, Cs) отделах и неравномерностью распределения постоянного потенциала в других отделах головного мозга по отношению к центральному.

Несмотря на то, что достоверные отличия были получены по одному отведению, обращает на себя внимание тенденция к повышению фоновых показателей, отраженное в более высоких значениях

#### Распределение уровня постоянного потенциала (УПП) у женщин пожилого возраста (mV), M±m

Показатель УПП	Опытная группа, n=34	Контрольная группа, n=51
Fpz	13,89±1,73	10,75±1,56 *
Fd	9,19±1,73	11,13±1,73
Fs	10,99±1,47	10,37±1,54
Cd	16,12±1,77	14,48±1,37
Cz	16,54±1,6	16,47±1,33
Cs	17,29±1,77	14,46±1,49
Pd	13,73±1,62	13,21±1,54
Pz	16,56±1,71	14,83±1,27
Ps	16,04±1,81	13,46±1,33
Oz	15,33±1,45	13,58±1,32
Td	12,14±1,6	10,88±1,38
Ts	13,39±1,8	9,54±1,43
Xcp	14,27±1,34	12,42±1,01
Сумма	171,29±16,14	153,21±12,3

\* Достоверные различия в показателях ( $p < 0,05$ )

УПП в большинстве отделов головного мозга у женщин с постуральной нестабильностью. Также суммарные энергетические затраты у женщин опытной группы превышают в среднем на 12 % значения контрольной группы, разница составила 18 мВ. Выявленная тенденция свидетельствует о повышении функциональной активности головного мозга и напряженности его резервного звена у пожилых женщин с постуральной нестабильностью. Это подтверждается и существенным повышением показателей УПП во всех отведениях в сравнении с эталонными значениями, встроенными в «Нейроэнергометр». Так, суммарные энергозатраты были повышены на 76 % в сравнении с эталонными значениями (рис. 1).

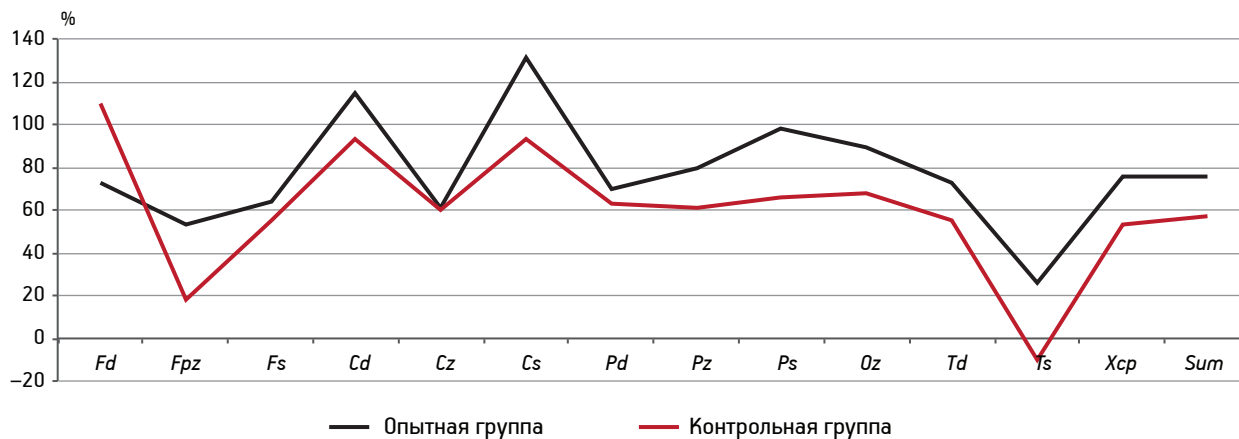


Рис. 1. Распределение показателей уровня постоянного потенциала (УПП) мозга у женщин опытной и контрольной групп; за 100 % приняты нормативные значения УПП, встроенные в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-КМ»

Известно, что координационно-двигательные аспекты пострального контроля как сложной, сознательно управляемой формы контроля программируются не только при непосредственном участии базальных ганглиев, мозжечка и моторных зон коры головного мозга, но и под влиянием ассоциативных зон мозга, в которых формируется смысловая программа действий [5]. При этом взрослому человеку не нужен постоянный сознательный контроль за процессами ходьбы и удержания равновесия, эти навыки являются автоматизированными. Увеличение значений постоянного потенциала в лобных отделах в сочетании с высокими значениями в центральных отделах ( $Cz$ ,  $Cd$ ,  $Cs$ ) может косвенно указывать на наличие высокой тревожности и контроля за возможностью падений [7–9]. Рост локального УПП в этом случае может быть связан с увеличением доли анаэробного окисления, поскольку УПП возрастает при накоплении кислых продуктов в мозговой ткани [11, 12, 15].

Потенциально, риск падений выступает стрессором, влияющим на изменение энергетического метаболизма и функционального состояния мозга [7]. В условиях стресса, в том числе и при необходимости постоянного неосознанного самоконтроля, усиливаются церебральный энергетический метаболизм и мозговой кровоток. Для достижения адаптации происходит перестройка энергетических обменных процессов и мозг использует резервные механизмы энергообмена — в качестве источника

энергии используются продукты окисления жирных кислот (кетоновые тела или аминокислоты), возрастает роль гликолиза и других метаболических путей, сопровождающихся накоплением в мозговых структурах кислых продуктов обмена [12, 19].

В ряде исследований подчеркнута влияние коры на возможности удержания равновесия и развития падений, в частности, рассматривается негативное влияние изменения объема префронтальной области мозга в пожилом возрасте и снижения исполнительных функций связанного с уменьшением функциональных возможностей лобных отделов коры [14, 17, 18]. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования.

Корреляционный анализ позволил выявить следующие особенности взаимосвязи различных показателей распределения УПП мозга (рис. 2). Количество значимых коэффициентов корреляции в группе испытуемых с постральной нестабильностью больше и они представлены, преимущественно, коэффициентами средней степени значимости (60%). Коэффициенты корреляции высокой степени значимости (20%) обнаружены между показателями уровня постоянного потенциала в лобном и центральном ( $Fd$  и  $Cz$ ), центральном и теменном ( $Cz$  и  $Pz$ ), теменном и левом височных отведениях ( $Pz$  и  $Ts$ ), то есть возрастает степень взаимовлияния соответствующих участков головного мозга.

Сравнивая результаты двух групп, необходимо отметить, что большее число сильных связей у женщин с постральной нестабильностью указывает на более жесткую и менее пластичную структуру взаимосвязей отделов головного мозга.

Особенности распределения УПП нашли свое отражение в результатах проведенного нами факторного анализа (рис. 3). Из представленных данных видно, что у испытуемых с постральной стабильностью наблюдается примерно равная нагрузка на каждый из факторов и относительно равномерное распределение показателей УПП внутри факторов. Так, 1-й фактор (информативность 25%) включает показатели УПП в теменных отделах мозга ( $Pz$ ,  $Ps$ ), во 2-й фактор (информативность 24%) входят показатели УПП в затылочном и височных отделах, 3-й фактор (информативность 19%) включает УПП в лобных отделах мозга.

Факторная модель у женщин опытной группы претерпевает изменения (см. рис. 3). Наряду с показателями, отражающими УПП в теменных отделах мозга ( $Pz$ ,  $Ps$ ), в 1-й фактор данной группы (информативность 31%) входят показатели, отра-



Рис. 2. Коэффициенты корреляции между показателями уровня постоянного потенциала мозга у женщин опытной и контрольной групп

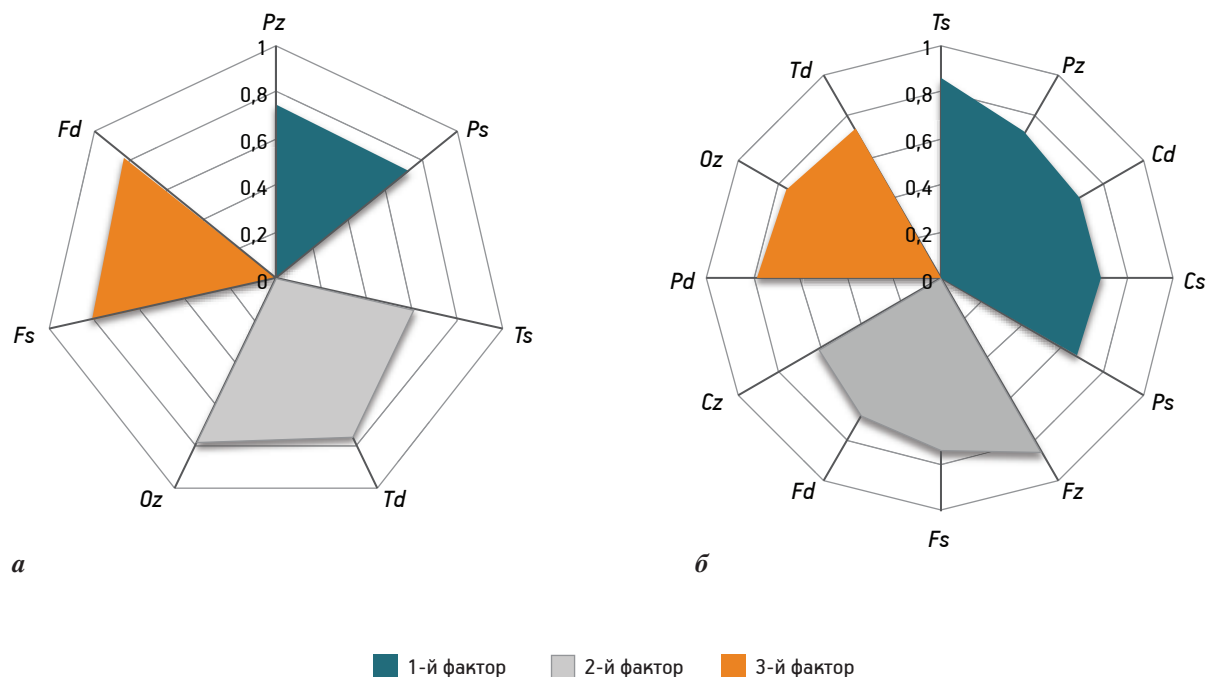


Рис. 3. Факторная модель распределения уровня постоянного потенциала мозга у женщин опытной (а) и контрольной (б) групп

жающие УПП в центральных и височных отделах ( $Cd$ ,  $Cs$ ,  $Ts$ ). Существенные изменения происходят также в структуре 2-го (информативность 25 %) и 3-го (информативность 22 %) факторов. Во 2-й фактор входят показатели, отражающие УПП в лобных и центральном отделах ( $Fz$ ,  $Fd$ ,  $Fs$ ,  $Cz$ ), что подтверждает предположение об усилении контроля за потенциальной возможностью падений и повышении уровня тревожности в данной группе. 3-й фактор включает показатели, отражающие УПП в теменно-затыльно-височных отделах ( $Pd$ ,  $Oz$ ,  $Td$ ), входящих в ассоциативную зону мозга, обеспечивающую, среди прочего, пространственный анализ и синтез, ориентировку в пространстве.

В целом изменение факторной модели распределения УПП мозга при постуральной нестабильности указывает на взаимосвязь изменений постурального контроля и распределения УПП в пожилом возрасте.

### Заключение

Таким образом, у женщин пожилого возраста с постуральной нестабильностью распределение уровня постоянного потенциала головного мозга характеризуется повышением значений в основных отведениях, и прежде всего в лобном и центральном, жесткой структурой взаимосвязи мозговых отделов, нарушением принципа куполообразности

и своеобразием факторной модели. В последней значимым становится фактор, включающий показатели уровня постоянного потенциала мозга в лобных и центральном отделах, что может косвенно указывать на усиление контроля за потенциальной возможностью падений у женщин данной категории.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 1. С. 52–60.
2. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн. 2004. № 2. С. 11–16.
3. Гайфутдинова А.В., Червяков А.В., Фокин В.Ф. Возрастные особенности энергетической активности мозга у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму и инфаркт мозга // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 675–679.
4. Грибанов А.В., Депутат И. С. Характеристика энергетического обмена головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста, проживающих в Приполярном регионе // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2014. № 2 (48). С. 124–126.
5. Грибанов А.В., Шерстенникова А.К. Физиологические механизмы регуляции постурального баланса человека (обзор) // Вестн. САФУ (серия «Медико-биологические науки»). 2013. № 4. С. 20–29.
6. Демин А.В. Особенности постуральной нестабильности у лиц пожилого и старческого возраста // Вестн. САФУ (серия «Медико-биологические науки»). 2013. № 2. С. 13–19.
7. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Джос Ю.С. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления // Экология человека. 2014. № 6. С. 47–54.
8. Пономарева Н.В., Митрофанов А.А., Андросова Л.В. и др. Влияние стресса на межполушарное взаимодействие при нормальном старении и болезни Альцгеймера // Асимметрия. 2007. Т. 1. № 1. С. 20–26.

9. Селье Г., Крелс Е.М. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982.
10. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. 2011. № 5. С. 55–60.
11. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Уровень постоянного потенциала головного мозга человека в молодом, зрелом и старческом возрасте // Журн. патол. физиол. и экспер. тер. 1986. № 6. С. 72–74.
12. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П., Соколова Л.П. Нейроэнергокартирование (НЭК) — высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга: Метод. рекомендации. М., 2010.
13. Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Подорольский В.А., Дамулин И.В. Клинико-стабилографическое исследование нарушений равновесия у больных пожилого возраста с хронической сосудистой мозговой недостаточностью // Неврол. вестн. Казань, 1994. № 26. С. 1–2, 20–22.
14. Catani M., Dell'acqua F., Vergani F. et al. Short frontal lobe connections of the human brain // Cortex. 2012. Vol. 48 (2). P. 273–291.
15. Curry S.H. Use of DC recording in the demonstration of functional specialization // J. med. Eng. Technol. 1995. Vol. 19. № 2–3. P. 42–51.
16. Ferreira I.L., Resende R., Ferreira E. et al. Multiple Defects in Energy Metabolism in Alzheimer's Disease // Current. 2010. P. 1193–1206.
17. Rosano C., Sigurdsson S., Siggeirsdottir K. et al. Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women // Neurobiol. Aging. 2010. Vol. 31. P. 1197–1204.
18. Rosano C., Studenski S.A., Aizenstein H.J. et al. Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults // Age Ageing. 2012. Vol. 41. P. 58–64.
19. Sokolova L. P. Brain metabolism versus morphological changes of brain in cases of mild cognitive impairments against the background of brain injury consequences // Europ. J. Neurol. 2011. Vol. 18. С. 315.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 749–754

*I. S. Deputat, A. V. Griбанov, A. N. Nekhoroshkova, T. P. Moroz*

#### THE DC-POTENTIAL OF THE BRAIN IN OLDER WOMEN WITH POSTURAL INSTABILITY

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

The article presents the results of studies of the DC-potential of the brain level distribution in elderly women with postural instability. Analysis of the DC-potential of the brain level distribution was held by mapping obtained by measuring the monopolar values of the DC-potential of the brain and calculating deviations in each of the leads from the average records which were registered in all areas of the head. It is established that elderly women with postural instability DC-potential of the brain level distribution are characterized by increasing in background values and rigid structure of the interaction between brain regions. The disturbance of the principle of the dome-shaped DC-potential of the brain level distribution due to the alignment of values for brain regions was revealed. Factor model with postural instability reflects the control strengthening over the potential falls from the frontal areas of the brain.

**Key words:** *elderly, postural control, postural instability, falls syndrome, the DC-potential of brain, energy metabolism of brain*

*П. А. Игнатъева<sup>1</sup>, М. Ф. Баллюзек<sup>1</sup>, А. О. Шпаков<sup>2</sup>*

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 72; e-mail: marina.ballyzek@mail.ru;

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Для изучения особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия тиреоидной патологии и возраста были обследованы 264 больных. Их разделили на три группы: 1-я — пациенты с диффузно-узловыми изменениями щитовидной железы, 2-я — пациенты с аутоиммунными болезнями щитовидной железы, 3-я — пациенты без тиреоидной патологии (контрольная), в каждой из них обследовали разные возрастные группы. Все пациенты находились в эутиреоидном состоянии. В ходе обследования обнаружено, что выявляемая при сахарном диабете 2-го типа тиреоидная патология, даже в состоянии эутиреоза, вносит особенности в клиническую картину и течение сочетанной диабетической и сердечно-сосудистой патологии. По данным лабораторно-инструментальных исследований установлено, что у пациентов с сочетанной диабетической и тиреоидной патологией имеют более высокая встречаемость фибрилляции предсердий, ИБС, желудочковой экстрасистолии высоких градаций. У них также отмечали более неблагоприятные формы ремоделирования ЛЖ, чаще встречали сочетание диастолической и систолической дисфункций. Сделан вывод о необходимости ранней диагностики и коррекции нарушений сердечно-сосудистой и тиреоидной систем у больных сахарным диабетом 2-го типа, в том числе в состоянии эутиреоза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, тиреоидная патология, эутиреоз, возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, аритмия, ремоделирование левого желудочка

Увеличение удельного веса пожилых и людей старческого возраста в Российской Федерации [6, 14] свидетельствует о позитивных тенденциях в развитии здравоохранения. Однако эта же тенденция создает и новые социально-экономические проблемы, в первую очередь связанные со здоровьем и качеством жизни людей преклонного возраста. Патология сердечно-сосудистой системы лидирует в структуре заболеваемости пожилых

людей, так как именно болезни сердца и сосудов преимущественно ассоциированы с возрастом [5]. Более того, часто мы наблюдаем полиморбидность, особенно сочетание нескольких сосудистых заболеваний, например кардиальных, церебральных, метаболических, взаимно отягощающих друг друга [9].

Сочетание кардиальной патологии, в первую очередь гипертонической болезни и ИБС, с сахарным диабетом (СД) 2-го типа хорошо известно. При этом кардиологи, диabetологи и эндокринологи несколько ограничивают себя рамками метаболического синдрома, ввиду чего часто встречаемую у таких пациентов сопутствующую патологию щитовидной железы (ЩЖ) или не пытаются выявить, или считают ее незначимой в том случае, когда она находится в состоянии минимально нарушенных функций или эутиреоза [16, 19, 30].

Имеются многочисленные данные о взаимосвязи заболеваний сердечно-сосудистой системы с тяжелыми формами тиреоидной патологии, однако сведения о связи кардиальной патологии с субклиническими, а также эутиреоидными дисфункциями ЩЖ являются малочисленными и противоречивыми [7, 10, 11]. В 1980-е гг. было показано, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом наблюдается незначительное снижение сократимости миокарда [32]. Позднее у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом было выявлено изменение систолической функции ЛЖ [23]. Однако другими исследователями достоверных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях субклинических форм гипотиреоза, тиреотоксикоза и, тем более, эутиреоза обнаружено не было [20].

Необходимо отметить, что приведенные выше работы были выполнены более 20 лет назад с ис-

пользованием эхо-КГ, которая в то время позволяла диагностировать лишь состояние развернутых клинических проявлений сердечной недостаточности на основе оценки ФВ, которая определяет только систолическую функцию миокарда.

В последние годы значительное внимание в исследованиях сердечно-сосудистой системы, в том числе при заболеваниях ЦЖ, уделяется уточнению показателей диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ДДЛЖ), под которой понимают утрату способности стенок желудочка к расслаблению во время диастолы [33]. Это нарушение рассматривается как одно из самых ранних, чаще доклинических, но неуклонно прогрессирующих проявлений кардиальных заболеваний, а также возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, приводящих к сердечной недостаточности [1, 22, 25].

Изучение ДДЛЖ у пациентов с нарушенной функцией ЦЖ показало преимущественное ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии в случаях тиреотоксикоза и по типу концентрической гипертрофии при гипотиреозе [2–4]. Показано также, что у пациентов с СД 2-го типа отмечаются нарушения диастолической функции миокарда, причем их встречаемость и выраженность повышаются при увеличении длительности и тяжести диабета [15, 26, 29].

Несмотря на то, что в последнее время появились исследования, показывающие разнообразные кардиальные проявления при клинических и субклинических формах тиреоидной патологии при ее сочетании с СД 2-го типа [12, 13, 24], в доступной литературе отсутствуют работы по изучению влияния эутиреоза на состояние сердечно-сосудистой системы у диабетических больных, при этом учитывающих их возрастные особенности.

Цель исследования — изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ЦЖ у больных СД 2-го типа для обоснования способов ранней диагностики и коррекции выявленных полиморбидных нарушений.

### Материалы и методы

Исследования проводили на базе поликлинического и кардиологического отделений СПб КБ РАН в период с 2013 по 2015 г. Критерии включения: мужчины и женщины 40 лет и старше; наличие в анамнезе документально подтвержденного СД 2-го типа; наличие впервые выявленного СД 2-го типа после проведения перорального глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозой (масса

вводимой глюкозы — 75 г). Критерии исключения: подтвержденный тиреотоксикоз менее чем за 6 мес до визита; гипотиреоз, в том числе субклинический; острый коронарный синдром, инсульт, хирургические операции на сердце и магистральных сосудах в течение 6 мес до начала визита; данные о наличии активной формы злокачественной опухоли, диагностированной в течение предыдущих 5 лет; установленная наркотическая и/или алкогольная зависимость; активность АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы референсного диапазона значений.

На первом этапе в исследование были включены 312 человек. Все пациенты, независимо от наличия или отсутствия указаний на имевшую место в анамнезе патологию ЦЖ, проходили углубленное обследование на предмет уточнения тиреоидного состояния. Следует отметить, что на этом этапе, несмотря на предшествующее наблюдение эндокринологов, заболевание ЦЖ было диагностировано впервые у 74 человек (23,7%).

Во второй этап исследования включали только больных с эутиреозом, при этом среди пациентов с уже известной патологией ЦЖ 30 (11,4%) получали заместительную гормональную терапию тироксином. В общей сложности, на втором этапе наблюдали 264 пациента, в том числе 116 мужчин (43,9%) и 148 женщин (56,1%) 41–89 лет (средний возраст  $65,0 \pm 10,5$  года). Пациенты были разделены на три возрастные группы: 52 (19,7%) — среднего возраста (40–59 лет); 136 (51,5%) — пожилого возраста (60–74 лет); 76 (28,8%) — старческого возраста (старше 75 лет).

В зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии, пациенты были распределены на две группы: 1-я — 70 пациентов с СД 2-го типа без патологии ЦЖ, 2-я — 194 больных СД 2-го типа, имеющие патологию ЦЖ. Во 2-й группе в зависимости от характера поражения тиреоидной системы были выделены две подгруппы: 1-я — 52 больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ); 2-я — 142 пациента с диффузно-узловыми изменениями ЦЖ. Тиреопатия во 2-й подгруппе была представлена, преимущественно, диффузно-многоузловым нетоксическим зобом (ДМНЗ) — 110 человек, диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) был у 18 человек, диффузно-одноузловой нетоксический зоб (ДОНЗ) — у 14. Данные о количестве и гендерной принадлежности всех обследованных пациентов представлены в табл. 1. Как видно, среди пациентов среднего возраста с СД

Распределение пациентов с СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии по половозрастным характеристикам

Возрастная группа	1-я группа, абс. число (%)		2-я группа, абс. число (%)			
	муж.	жен.	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
			муж.	жен.	муж.	жен.
40–59 лет, $n=52$	26 (9,9%)	4 (1,5%)	0	2 (0,8%)	6 (2,7%)	14 (5,3%)
60–74 года, $n=136$	26 (9,9%)	8 (3%)	8 (3%)	16 (6,1%)	26 (9,9%)	52 (19,7%)
Старше 75 лет, $n=76$	4 (1,5%)	2 (0,8%)	10 (3,8%)	14 (5,3%)	10 (3,8%)	36 (13,6%)

2-го типа без заболеваний ЩЖ встречались, преимущественно, мужчины, тогда как максимальное количество больных с тиреоидной патологией на фоне диабета отмечали в группе женщин пожилого и старческого возраста с ДМНЗ. Это может свидетельствовать о том, что развитие заболеваний ЩЖ, особенно узловых форм, при СД 2-го типа существенно возрастает по мере старения и зависит от гендерного признака.

Все пациенты проходили общеклиническое обследование, анкетирование, которое включало подробный сбор жалоб, анамнеза с анализом амбулаторной карты больного, больничных эпикризов. К категории «доказанной» ИБС относили пациентов с документально подтвержденными следующими данными: перенесенными в прошлом инфарктами миокарда, процедурами реваскуляризации, ишемией миокарда, подтвержденной хотя бы одним достоверным (стресс-эхо-КГ, однофотонная эмиссионная КТ, позитронно-эмиссионная томография) положительным тестом с физической нагрузкой, гемодинамически значимыми стенозами венечных сосудов по данным коронароангиографии. Определяли антропометрические показатели — рост, массу тела, ИМТ. Степень ожирения оценивали по индексу Кетле (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Лабораторное обследование на базе клиничко-диагностической лаборатории СПб КБ РАН включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи на микроальбуминурию, определение уровня креатинина со скоростью клубочковой фильтрации, мочевины, липидного спектра, трансаминаз и билирубина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина. Тиреоидный статус пациентов оценивали по уровню ТТГ, свободного тироксина (свТ<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина (свТ<sub>3</sub>), а также по антителам к тиреопероксидазе (ТПО).

Всем пациентам выполняли ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхо-КГ на аппарате «Vivid 7

Pro» (США), суточное мониторирование ЭКГ (Инкарт, Россия); УЗИ ЩЖ (Hitachi 5500); по показаниям осуществляли тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию узлов ЩЖ под контролем УЗИ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (SPSS Statistics Standard). Для статистической обработки данных применяли:  $t$ -критерий Стьюдента, ранговый  $U$ -критерий Вилкоксона—Манна—Уитни,  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе данных по распространенности патологии сердечно-сосудистой системы у больных СД 2-го типа с наличием или отсутствием тиреоидных заболеваний было выявлено, что встречаемость артериальной гипертензии (АГ) во всех группах одинакова и отмечается практически у всех пациентов (табл. 2). Распространенность пароксизмальной или персистирующей и постоянной форм фибрилляции предсердий (ФП) была достоверно выше у пациентов с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ ( $p=0,003$ ). При этом частота встречаемости постоянной формы ФП (21,9%) была больше по сравнению с пароксизмальной/персистирующей (13,7%), что, вероятно, связано с развивающейся автономией крупных узлов ЩЖ, при которой диагностировать субклинические формы тиреотоксикоза рутинными методами не всегда возможно. При этом у пациентов 1-й подгруппы с АИТ частота встречаемости ФП сопоставима с таковой у пациентов без тиреоидной патологии. Распространенность «доказанной» ИБС была достоверно выше у пациентов с диффузно-узловыми изменениями ( $p=0,02$ ) и аутоиммунным пораже-

## Распространенность артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий (ФП) и ИБС у больных обеих групп

Кардиальная патология	1-я группа, n=70	2-я группа	
		1-я подгруппа, n=52	2-я подгруппа, n=142
АГ, n (%)	66 (94,2)	52 (100)	138 (97,2)
ФП, n (%)	14 (20)	20 (38,5)	52 (36,6)**
ИБС, n (%)	34 (48,6)	34 (69,2)*	98 (69)*

Примечание. Частота встречаемости кардиальной патологии достоверна: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

нием ЩЖ ( $p=0,04$ ) по сравнению с больными 1-й группы без тиреоидной патологии.

При увеличении возраста и длительности течения АГ у пациентов с СД 2-го типа наблюдали достоверное повышение встречаемости АИТ и ДМНЭ. У пациентов, страдающих АГ менее 1 года, АИТ выявляли в 7,7% случаев, при АГ длительностью 1–10 лет — в 34,6%, при АГ длительностью более 10 лет — в 57,7%. Сходные закономерности были выявлены и для ДМНЭ. При длительности АГ менее 1 года ДМНЭ был выявлен у 4,5%, 1–10 лет — у 32,4%, выше 10 лет — у 59,2% ( $p=0,05$ ). У пациентов с многоузловым поражением ЩЖ распространенность крупных узлов составила 36,4% (узлы диаметром более 1 см). У пациентов этой группы также отмечали положительную корреляцию между длительностью АГ и размером узлов ( $p < 0,05$ ).

При оценке показателей суточного мониторинга ЭКГ (табл. 3) было обращено внимание на распространенность желудочковой экстрасистолии высоких градаций (4–5) по Ryan у пациентов 1-й и 2-й подгрупп по сравнению с 1-й группой. При этом с возрастом частота встречаемости злокачественных нарушений сердечного ритма увеличивалась, особенно у пациентов с СД и диффузно-узловыми изменениями ЩЖ.

Во 2-й подгруппе выделяются особо 52 пациента (36,6%) с носительством антител к ТПО. При этом у пациентов 1-й группы носительство антител к ТПО выявлено у 18 больных (25,7%).

В эту выборку вошли больные с диффузными и/или диффузно-узловыми изменениями ЩЖ и повышением титра антител к ТПО, но не соответствующие критериям постановки диагноза АИТ согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2003), к которым относятся: первичный гипотиреоз, высокий титр антител к ТПО, ультразвуковые признаки пониженной эхогенности паренхимы ЩЖ [8].

В работе J. Hollowell и соавт. (2002) было показано, что у 26% женщин и 9% мужчин в общей популяции в крови могут присутствовать антитела к ТПО [27]. По данным 20-летнего Викгемского исследования, наличие антител к ТПО в крови у лиц без заболеваний ЩЖ увеличивается с возрастом. Так, носительство антител к ТПО достигает 30% у пациентов старше 80 лет с сопутствующими хроническими заболеваниями, при этом с возрастом увеличение числа людей с носительством антител не связано с полом [21, 34]. В нашем исследовании во 2-й подгруппе встречаемость желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с носительством антител к ТПО составила 63% и была достоверно выше в сравнении с пациентами, имеющими отрицательную реакцию на антитела к ТПО ( $p < 0,001$ ). У больных с носительством антител к ТПО чаще наблюдали такие неспецифические симптомы, как слабость, утомляемость, снижение работоспособности, зябкость, выпадение волос, ощущение дискомфорта на передней поверхности шеи, сердцебиение ( $p=0,03$ ). Таким образом, у

## Распространенность желудочковой экстрасистолии высоких градаций (4–5) по Ryan в зависимости от возраста у больных обеих групп

Возрастная группа	1-я группа, n=70	2-я группа		Всего
		1-я подгруппа, n=52	2-я подгруппа, n=142	
40–59 лет, n=52	0 (0%)	2 (3,8%)	18 (12,6%)*	20
60–74 года, n=136	4 (5,7%)	8 (15,4%)*	32 (22,5%)*	44
Старше 75 лет, n=76	12 (17,1%)	8 (15,4%)	44 (30,9%)*	64

Примечание. Частота встречаемости достоверна: \*  $p < 0,05$

пациентов с СД 2-го типа, несмотря на состояние эутиреоза, с увеличением количества антител к ТПО в крови усиливаются неспецифические жалобы, присущие дисфункциям ЩЖ, что, особенно при наличии диагностированных нарушений ритма сердца и АГ, на практике часто приводит к гипердиагностике ИБС.

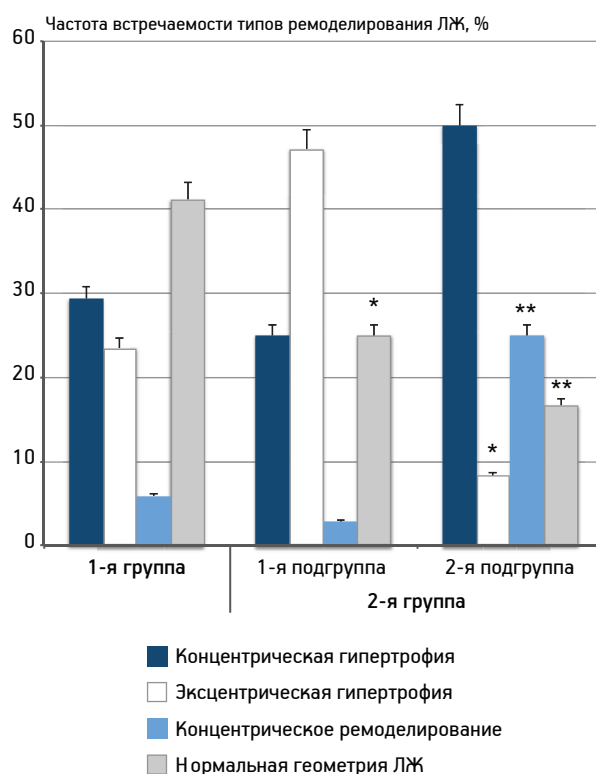
При анализе данных эхо-КГ (табл. 4) выявлено, что частота встречаемости диастолической дисфункции как изолированной, так и в сочетании с систолической дисфункцией при СД 2-го типа достоверно выше у пациентов с тиреоидной патологией. Закономерно, что с возрастом эта тенденция увеличивается.

Была проанализирована частота встречаемости вариантов ремоделирования ЛЖ в группах сравнения (рисунок). В 1-й группе превалировала нормальная геометрия ЛЖ, а частота встречаемости концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ была сопоставима. Во 2-й подгруппе пациентов с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ достоверно чаще встречалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, тогда как концентрическая и нормальная геометрия ЛЖ встречались с одинаковой частотой. У больных 1-й подгруппы с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ. Следует отметить, что в данной подгруппе больных встречаемость концентрического ремоделирования миокарда была достоверно выше, чем в 1-й группе без патологии ЩЖ и во 2-й подгруппе с диффузно-узловыми ее изменениями ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах сравнения нами была выявлена достоверная корреляционная связь между ИМТ и индексом апноэ-гипопноэ, ИАГ ( $p = 0,04$ ). Выявлено, что средний ИМТ в 1-й группе —  $30,6 \pm 9,7$  кг/м<sup>2</sup>, в 1-й подгруппе —  $30,7 \pm 7,7$  кг/м<sup>2</sup>, во 2-й подгруппе —  $32,9 \pm 8,1$  кг/м<sup>2</sup>. Средний ИАГ в 1-й группе —

$9,2 \pm 9,9$ , в 1-й подгруппе —  $8,3 \pm 7,9$ , во 2-й подгруппе —  $6,9 \pm 8,6$ . Пациенты с диффузно-узловыми изменениями ЩЖ также имели более выраженное ожирение.

Установлено, что у пациентов с осложненным СД 2-го типа частота встречаемости узловых изменений ЩЖ была достоверно выше, чем у пациентов без специфических осложнений ( $p = 0,04$ ). Эти узловые изменения представляли собой, преимущественно, крупные образования, требующие проведения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. Частота и характер узлообразования (крупноузловой и многоузловой) были



Распространенность типов ремоделирования ЛЖ у больных обеих групп; различия между группами достоверны при \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

Таблица 4

Распространенность дисфункций миокарда в зависимости от возраста у больных обеих групп

Возрастная группа	1-я группа, n=70		2-я группа			
	изолированная ДДЛЖ	сочетанная дисфункция	1-я подгруппа, n=52		2-я подгруппа, n=142	
			изолированная ДДЛЖ	сочетанная дисфункция	изолированная ДДЛЖ	сочетанная дисфункция
40–59 лет, n=52	3 (4,3 %)	0	4 (7,7 %)	3 (5,8 %)*	9 (6,3 %)	11 (7,7 %)*
60–74 года, n=136	6 (8,6 %)	4 (5,7 %)	8 (15,4 %)	7 (13,5 %)	15 (10,6 %)	15 (10,6 %)
Старше 75 лет, n=76	10 (14,3 %)	11 (15,7 %)	12 (23 %)	10 (19,2 %)	47 (33,1 %)*	24 (16,9 %)
Всего	19 (27,2 %)	15 (21,4 %)	24 (46,1 %)*	20 (38,5 %)*	71 (50 %)**	50 (35,2 %)*

Примечание. Распространенность дисфункций миокарда достоверна: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

связаны с такими осложнениями СД 2-го типа, как диабетическая нефропатия ( $\rho=0,008$ ), ангиопатия ( $\rho=0,011$ ), ретинопатия ( $\rho=0,001$ ). Таким образом, можно предположить, что сильное митогенное воздействие инсулина, уровень которого повышен в условиях СД 2-го типа, как через собственные рецепторы, так и через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1, на фолликулярные клетки ЦЖ [17] является одним из факторов, стимулирующих развитие узлового и, особенно, крупноузлового зоба ЦЖ.

### Заключение

Развитие заболеваний щитовидной железы при сахарном диабете 2-го типа, особенно диффузно-узловых форм, возрастает по мере старения и зависит от гендерного признака. Несмотря на хорошо известные сочетания сахарного диабета 2-го типа с тиреоидной патологией [18, 28, 31], в реальной практике заболевания щитовидной железы часто остаются долгое время не диагностированными, а если и выявляются, то факт эутиреоза не настораживает врача на серьезное отношение к проблеме. Особенно это проявляется по отношению к пациентам старших возрастных групп, среди которых встречаемость поражений щитовидной железы, безусловно, выше, а увеличение уровня антител к тиреопероксидазе вообще считается нормой.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, несмотря на состояние эутиреоза, с увеличением количества антител к тиреопероксидазе в крови усиливаются неспецифические жалобы, присущие дисфункциям щитовидной железы, что, особенно при наличии диагностированных нарушений ритма и артериальной гипертензии, на практике часто приводит к гипердиагностике ИБС. На сегодняшний день нет еще ответа на вопросы, почему при нормальной функции, но, тем не менее, патологически измененной щитовидной железы у пациентов выявляется очевидное возрастание количества жалоб и объективных сердечно-сосудистых синдромов, свойственных как тиреоидной, так и кардиальной патологии.

Установлено, что выявляемые при сахарном диабете варианты тиреоидной патологии даже в состоянии медикаментозного и немедикаментозного эутиреоза вносят в клиническую картину и течение сочетанной сердечно-сосудистой патологии свои, в том числе и возрастные, особенности.

### Литература

1. Агеев Ф. Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. 2000. № 1. С. 48.
2. Аметов А. С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 11. С. 22–29.
3. Аметов А. С., Сокарева Е. В., Гиляревский С. Р., Дикова Т. Е. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2008. № 1. С. 40–44.
4. Бакшеева Е. В., Серебрякова О. В., Просняк В. И. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных с гипо- и гипертиреозом // В сб.: Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: Материалы Всерос. науч.-практич. конф., посвящ. 50-летию ЧГМА. Чита, 2003. С. 8–9.
5. Баллюзек М. Ф., Александрова Л. Н., Семенова И. Г. Возрастные особенности течения фибрилляции предсердий и факторы их определяющие // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 2. С. 233–236.
6. Батагов С. Я. Большой пожилого и старческого возраста: особенности клинических проявлений и течения заболеваний, принципы терапии // Новые СПб. врачев. ведомости. 2004. № 1. С. 22–27.
7. Быстрова Т. В., Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система // Клин. Экспер. тиреоидология. 2006. Т. 2. № 2. С. 38–42.
8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Пробл. эндокринолог. 2003. Т. 49. № 6. С. 51.
9. Ильницкий А. Н. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике // Успехи геронтол. 2011. № 2. С. 285–289.
10. Каверзина М. Ю., Бородина Л. А., Барлачук В. Т., Будневский А. В. Системный подход к оценке клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у больных с субклинической гиподисфункцией щитовидной железы // Вестн. новых мед. технологий. 2010. Том XVII. № 2. С. 144.
11. Карась А. С., Обрезан А. Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ. 2009. Вып. 4. С. 28–35.
12. Королева Е. В., Кратнов А. Е., Тимганова Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией // Вестн. соврем. клин. мед. 2014. Т. 7. № 3. С. 20–24.
13. Новицкая А. Б. Гемодинамические нарушения при субклиническом гипотиреозе // Кардиоваскуляр. тер. и проф. 2004. Т. 3. № 4. С. 354–355.
14. Сафарова Г. Л., Козлов Л. В., Лисененков А. И., Михайлова О. Н. Продолжительность жизни людей в старших возрастных группах и новый подход к измерению старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 516–521.
15. Терещенко И. В. Состояние сердца у больных гипотиреозом по результатам эхокардиографии // Клин. мед. 2000. № 1. С. 28–30.
16. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005. С. 240.
17. Черемкин И. И., Григоренко А. А. Патоморфологические изменения щитовидной железы при сахарном диабете 2 типа // Дальневосточный мед. журн. 2011. № 1. С. 16–18.
18. Шпаков А. О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете // Пробл. эндокринолог. 2010. № 5. С. 23–29.
19. Шпаков А. О., Карпова П. А., Баллюзек М. Ф. Заболевания щитовидной железы у больных сахарным диабетом // Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. 2013. № 6. С. 34–41.

20. *Arem R., Rokey R., Kiefe C. et al.* Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy // *Thyroid*. 1996. № 6. P. 397–402.
21. *Belin R.M., Astor B.C., Powe N.R., Ladenson P.W.* Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. clin. Endocr. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 6077–6086.
22. *Beljic T., Miric M.* Improved metabolic control does not reverse left ventricular filling abnormalities in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes patients // *Acta Diabetol.* 1994. Vol. 31. P. 147–150.
23. *Biondi B., Fazio S., Carella C.* Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // *J. clin. Endocr. Metab.* 1993. № 77 (2). P. 334–338.
24. *Díez J.J., Sánchez P., Iglesias P.* Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes // *Exp. clin. Endocr. Diabetes.* 2011. Vol. 119. P. 201–207.
25. *Galderisi M., Celentano A., Tanmaro P.* Left ventricular hypertrophy, compliance and ventricular filling // *J. Ind. Med. Res.* 1991. Vol. 19. P. 103–111.
26. *Hirai J., Ueda K., Takegoshi T., Mabuchi H.* Effects of metabolic control on ventricular function in type 2 diabetic patients // *Intern. Med.* 1992. Vol. 31. P. 725–730.
27. *Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al.* Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. clin. Endocr. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 489–499.
28. *Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E.* Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // *Int. J. clin. Pract.* 2010. Vol. 64. P. 1130–1139.
29. *Kelly D.J., Zhang Y., Connelly K. et al.* Tranilast attenuates diastolic dysfunction and structural injury in experimental diabetic cardiomyopathy // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. 2860–2869.
30. *Moura Neto A., Parisi M.C., Tambascia M.A. et al.* Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // *Endocrine.* 2014. Vol. 45. P. 84–91.
31. *Papazafiropoulou A., Sotiropoulos A., Kokolaki A. et al.* Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic // *J. clin. Med. Res.* 2010. Vol. 2. P. 75–78.
32. *Ridgway E.C., Cooper D.S., Walker H. et al.* Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism // *J. clin. Endocr. Metab.* 1981. Vol. 53 P. 1238–1242.
33. *Sanchez-Barriga J.J., Rangel A., Castaneda R. et al.* Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes // *Arch. Med. Res.* 2001. Vol. 32. P. 44–47.
34. *Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocr.* 1995. Vol. 43. P. 55–68.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 755–761

*P.A. Ignateva<sup>1</sup>, M.F. Ballyuzek<sup>1</sup>, A.O. Shpakov<sup>2</sup>*

#### AGE CHARACTERISTICS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM, DEPENDING ON THE THYROID FUNCTION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Clinical Hospital of RAS, 72, pr. M. Toreza, St. Petersburg 194017;  
e-mail: marina.ballyuzek@mail.ru; <sup>2</sup> I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS,  
44, pr. M. Toreza, St. Petersburg 194223

To study the features of cardiovascular system in patients with diabetes mellitus type 2 considering the thyroid pathology and age, 264 patients were examined. They were divided into three groups: 1<sup>st</sup> — patients with diffuse-nodular changes in the thyroid gland, 2<sup>nd</sup> — patients with autoimmune thyroid disease, 3<sup>rd</sup> — a control group of patients without thyroid disease. The patients of different ages were examined in each of these groups. All patients were in euthyroid state. It was established that identified in diabetes mellitus type 2 thyroid pathology and the thyroid disease contribute special features to the clinical picture for combined diabetic and cardiovascular pathology even in a euthyroid state including the age features. The laboratory and instrumental researches showed that the patients with combined diabetes and thyroid pathology have a higher incidence of atrial fibrillation, ischemic heart disease, and ventricular arrhythmias of high grades. They also were noticed to have a more adverse form of the left ventricle remodeling, also the combination of diastolic and systolic dysfunctions were found to be more frequent. It was concluded about the necessity of early diagnosis and correction of the cardiovascular disorders and thyroid systems in type 2 diabetes mellitus patients, including euthyroid patients.

**Key words:** *type 2 diabetes mellitus, thyroid pathology, euthyroidism, age-related changes in cardiovascular system, arrhythmia, left ventricle remodeling*

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

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АНГИОМОТИНА И ЭНДОСТАТИНА В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА\*

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

Ангиомотин- и эндостатин-позитивные структуры изучали непрямым иммуногистохимическим методом в коже плодов человека, умерших от разных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и в образцах кожи, извлеченных при аутопсии у людей, умерших от разных причин в возрасте от 1 дня до 85 лет. Положительную реакцию на ангиомотин и эндостатин в коже имели клетки эпидермиса, фибробласты, потовые и сальные железы дермы, кровеносные сосуды. Учитывая фундаментальное значение ангиомотина и эндостатина для ангиогенеза, исследование было посвящено изучению содержания этих веществ в кровеносных сосудах. Ангиомотин-позитивные кровеносные сосуды выявляли в образцах кожи людей всех возрастов. Установлено возрастзависимое снижение содержания ангиомотина в кровеносных сосудах дермы при старении, наиболее выраженное у людей 61–85 лет. Эндостатин-позитивные кровеносные сосуды выявляли в образцах кожи людей всех возрастов. Установлено возрастзависимое увеличение содержания эндостатина в кровеносных сосудах дермы. Вероятно, изменение содержания ангиомотина, эндостатина и баланса между этими веществами оказывает негативное влияние на процессы ангиогенеза в коже человека при старении.

**Ключевые слова:** старение, кожа, ангиогенез, кровеносные сосуды, ангиомотин, эндостатин

Дерма представляет собой волокнистую соединительную ткань, которая имеет разветвленную сосудистую сеть. Развитие эмбриональной сосудистой системы в высокоорганизованную сеть требует строгого контроля над прорастанием эндотелиальных клеток [15]. Сосудистые структуры развивающегося эмбриона человека формируются за счет двух последовательных процессов — васкулогенеза, который заключается в формировании примитивных сосудистых сплетений, и ангиогенеза, связанного с ремоделированием и созреванием новых сосудов [21]. На протяжении постнатального периода онтогенеза человека также постоянно происходят процессы физиологического, патологического и репаративного ангиогенеза. Однако

остается неизвестной роль молекул, участвующих в формировании сосудистой системы, в возрастных изменениях кровоснабжения кожи [23]. Не раскрыты биологические взаимосвязи состояния сосудистой системы и фибробластов дермы, являющихся продуцентами внеклеточного матрикса дермы, от состояния которого во многом зависит внешний вид кожного покрова [17, 18, 23].

Фундаментальную роль в формировании функциональной сосудистой сети играют пролиферация, миграция и полярность эндотелиальных клеток [2]. Исследования последних лет доказывают, что эти функции эндотелиоцитов определяются ангиомотином — протеином 72 кДа, который кодируется у человека *Amot* геном [5–7]. Ангиомотин участвует в формировании плотных межклеточных контактов, миграции, полярности клеток эндотелия [4, 19] и рассматривается в качестве фактора, усиливающего ангиогенез [19].

Установлено, что мотин-семейство объединяет три члена — ангиомотин, ангиомотинподобный белок-1 и ангиомотинподобный белок-2 [5]. Ангиомотин локализуется в клетке в цитоплазме и в виде трансмембранного протеина [7]. Ангиомотин проявляет свои эффекты через *PDZ*-связывающий домен, расположенный в *C*-терминальном конце молекулы [5, 6]. Ангиомотин имеет ангиостатин-связывающий домен, который находится на наружной поверхности клетки. В экспериментальных условиях в ишемизированной конечности *Tsk*–/+ мышей наблюдали снижение экспрессии ангиомотина и повышение ангиостатина. Этот сдвиг баланса между про- и антиангиогенными белками приводил к нарушению образования новых коллатеральных сосудов [26]. Ангиомотин и другие белки семейства мотинов связаны с патогенезом рака и реализуют свои эффекты через эволюционно консервативный *Hippo*-путь, который контролирует

\* Работа поддержана РФФИ и Чувашской Республикой (Морфологические характеристики дермы кожи человека в зависимости от степени активности факторов ангиогенеза и иммунного ответа в различные возрастные периоды; 13-04-97112\_р\_поволжье\_a).

размер органов, регулируя клеточную пролиферацию и апоптоз [6, 12, 19].

Наличие ангиомотина описано в эндотелиальных, соединительнотканых, мышечных клетках [4]. В плаценте человека позитивное окрашивание было обнаружено в крупных сосудах, капиллярах и в цитотрофобласте [25]. Однако локализация ангиомотина в структурах дермы человека, возрастные особенности этого ангиогенного протеина и корреляция этих изменений с количеством кровеносных сосудов и фибробластов в дерме на сегодня абсолютно не изучены.

Эндостатин представляет собой белок 20 кДа, являющийся С-концевым фрагментом коллагена XVIII типа. Эндостатин ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез и рост опухолей [20]. В качестве потенциальных рецепторов эндостатина выступают нуклеолин и  $\alpha 5\beta 1$ -интегрин [22, 24]. Нуклеолин высвобождается из ядра и поступает на поверхность эндотелиальных клеток. Нуклеолин обнаружен только на недавно образованных кровеносных сосудах, рост которых модулируется сосудистым эндотелиальным фактором роста [13]. Эндостатин вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, снижает экспрессию гена *Vcl-2* и повышает экспрессию гена каспазы-3 [7, 8]. Посредством связывания эндостатина с  $\alpha 5\beta 1$ -интегрином на поверхности эндотелиальных клеток снижается интегринзависимая клеточная миграция. Антиангиогенная активность эндостатина также реализуется путем ингибирования матриксной металлопротеиназы-2. При этом нарушается инвазия вновь образованных клеток сосудов в матрикс соединительной ткани [10, 14, 16].

В связи с фундаментальным значением ангиомотина и эндостатина для ангиогенеза целью данного исследования было их изучение в дерме кожи человека в широком возрастном диапазоне.

### Материалы и методы

Объектом исследования служила кожа нижней части передней поверхности шеи, полученная при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от разных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности. Кусочки кожи из вышеуказанной локализации также извлекали при аутопсии у людей, умерших от разных причин в возрасте от 1 дня до 85 лет. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом медицинского факуль-

тета Чувашского государственного университета им. И.Н.Ульянова.

Кусочки кожи тотчас после извлечения фиксировали в 4 % параформальдегиде и заливали в парафин. Из залитых в парафин тканевых блоков при помощи микротомы изготавливали поперечные срезы кожи толщиной 5–7 мкм.

Ангиомотин и эндостатин выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [1, 11]. Следует отметить, что все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одновременно за один раз. Инактивацию эндогенной пероксидазы производили путем помещения препаратов в 0,1 % раствор пероксида водорода в течение 10 мин. После промывки срезы инкубировали в растворе поликлональных кроличьих антител против ангиомотина (ab85143, «Abcam», США) в течение 12 ч при комнатной температуре в разведении 1:100 или в растворе поликлональных кроличьих антител против эндостатина (ab53702, «Abcam», США) в течение 12 ч при комнатной температуре в разведении 1:30, которые разводили в специальном растворе (S3022, «Dako North America Inc.», США). Затем следовала промывка в трех порциях 0,05 М трис-буферного раствора с добавлением 0,15 М хлорида натрия с  $pH$  7,4 (TBS) по 20 мин в каждой, и инкубация в антикроличьей EnVision-системе, конъюгированной с пероксидазой («DakoCytomation», Дания), в течение 1 ч при комнатной температуре. После следовала промывка срезов в трех порциях TBS по 20 мин в каждой и выявление активности пероксидазы методом с использованием 3,3-диаминобензидина («Sigma Chemical Co.», США) в течение 10 мин при комнатной температуре. При данной процедуре продукт реакции окрашивается в коричневый цвет.

В качестве контроля специфичности иммуногистохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1 %. При использовании такой схемы ни разу не было получено специфического окрашивания.

Количественную оценку результатов исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из светового микроскопа «Olympus CX-21», цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z», персонального компьютера и программы Sigma Scan Pro 5.0 (SPSS Inc., США).

При помощи светового микроскопа находили участки дермы без волосяных фолликулов, которые

фотографировали при ув. 400. Затем полученные снимки переносили на компьютер и оценивали интенсивность окрашивания ангиомотина и эндостатина в кровеносных сосудах в трех-пяти случайно выбранных полях зрения в каждом срезе. Для исследования ангиомотина было использовано 115 кусочков кожи (от 57 женщин и 58 мужчин). Для исследования эндостатина было использовано 99 кусочков кожи (от 46 женщин и 53 мужчин). Все случаи группировали по возрастному принципу: 1-я — 20–40 нед беременности; 2-я — 0–20 лет; 3-я — 21–40 лет; 4-я — 41–60 лет; 5-я — 61–85 лет. Интенсивность окраски определяли вслепую без исходного знания сведений о возрасте и половой принадлежности субъекта, у которого был взят кусочек кожи для исследования. Интенсивность окрашивания квалифицировали по четырем степеням: без окрашивания, со слабым окрашиванием, со средним окрашиванием и с сильным окрашиванием [11]. Затем данные по интенсивности окрашивания сопоставляли с возрастом и половой принадлежностью и рассчитывали долю случаев с каждой степенью окрашивания в каждой возрастной группе. Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

### Результаты и обсуждение

В коже человека, окрашенной на ангиомотин, были выявлены ангиомотинпозитивные структуры. Характерное коричневое окрашивание цитоплазмы имели клетки эпидермиса, фибробласты дермы, glanduloциты потовых желез и базальные клетки

сальных желез (рис. 1). Соединительнотканые волокна дермы в нашем исследовании были иммунонегативны. Кровеносные сосуды с положительной окраской на ангиомотин выявляли в коже человека во всех возрастных группах. В составе оболочки микрососудов дермы ангиомотинпозитивными были преимущественно эндотелиоциты (рис. 2).

В 1-й группе (20–40 нед беременности) встречалось небольшое число случаев с ангиомотиннегативными кровеносными сосудами, их количество составляло 4,54 % (рис. 3). Количество случаев, в которых кровеносные сосуды имели слабое окрашивание на ангиомотин, было больше по сравнению с количеством образцов, содержащих неокрашенные сосуды, и составляло 27,27 %. Количество случаев со средней интенсивностью окрашивания сосудов на ангиомотин преобладало и равнялось 40,91 %. В 1-й группе только в 27,27 % случаев кровеносные сосуды имели сильное окрашивание на ангиомотин.

Во 2-й группе (0–20 лет) количество случаев с неокрашенными на ангиомотин кровеносными сосудами составляло 3,85 % (см. рис. 3). Случаи со слабым окрашиванием сосудов на ангиомотин достигали 23,08 %. Преобладали случаи со средней интенсивностью окрашивания сосудов (42,31 %). Количество случаев с сильно окрашенными на ангиомотин кровеносными сосудами не превышало 30,77 %.

В 3-й группе (21–40 лет) количество случаев с неокрашенными на ангиомотин кровеносными сосу-

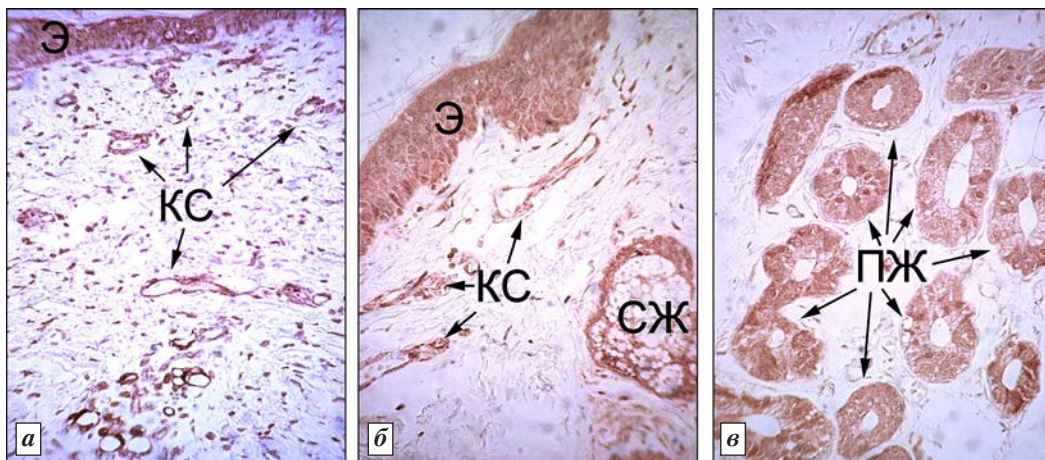


Рис. 1. Локализация ангиомотина в коже человека.

а — образец кожи мальчика в возрасте 4 дня; положительная реакция на ангиомотин имеется в кератиноцитах эпидермиса (Э), фибробластах и кровеносных сосудах (КС) дермы; б — образец кожи мужчины 35 лет; в дерме визуализируются ангиомотинпозитивные фибробласты, кровеносные сосуды и базальные клетки сальной железы (СЖ); в — образец кожи мужчины 26 лет; в дерме видны ангиомотинпозитивные glanduloциты потовых желез (ПЖ). Иммуногистохимическое окрашивание на ангиомотин. Ув. 400

дами было равно 5,26 % (см. рис. 3). Количество случаев со слабым окрашиванием сосудов на ангиомотин составляло 15,79 %. Количество случаев со средней интенсивностью окрашивания сосудов на ангиомотин в 3-й группе достигало 57,89 %, а с сильно окрашенными сосудами было снижено по сравнению со 2-й группой и равнялось 21,05 % ( $p < 0,01$ ).

В 4-й группе (41–60 лет) случаи с иммунонегативными сосудами составляли всего 4,76 % (см. рис. 3). В 19,05 % случаев содержались сосуды со слабым окрашиванием на ангиомотин. Количество случаев со средней интенсивностью окрашивания сосудов составляло 47,62 %. Количество случаев с сильно окрашенными на ангиомотин кровеносными сосудами было ниже по сравнению с количеством препаратов, в которых сосуды имели среднюю интенсивность окрашивания, и составляло 28,57 %.

В 5-й группе (61–85 лет) количество случаев с неокрашенными на ангиомотин кровеносными сосудами было повышено по сравнению с 1–4-й группами и равнялось 11,11 % (см. рис. 3). Случаи со слабым окрашиванием сосудов на ангиомотин преобладали в дерме кожи людей старшей возрастной группы 61–85 лет. Количество таких случаев в 5-й группе составляло 48,15 %. В 29,63 % случаев дерма содержала кровеносные сосуды, имеющие среднюю интенсивность окрашивания. Было установлено, что в 5-й группе (61–85 лет) только в 11,11 % случаев имелось сильное окраши-

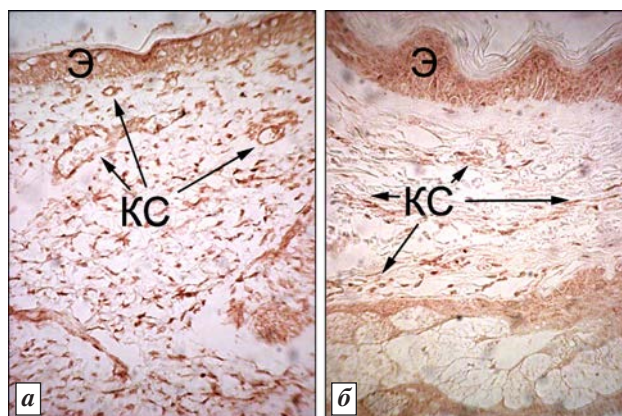


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на ангиомотин в коже людей разного возраста.

а — кожа плода на сроке 22 нед беременности, в дерме визуализируются кровеносные сосуды (КС), имеющие среднюю интенсивность окрашивания на ангиомотин; Э — эпидермис; б — кожа женщины 79 лет, в дерме обнаруживаются кровеносные сосуды, имеющие слабое окрашивание на ангиомотин. Ув. 400

вание на ангиомотин в кровеносных сосудах дермы. Изменения количества случаев окрашивания для 5-й группы статистически достоверно отличались от 4-й группы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, содержание ангиомотина в кровеносных микрососудах дермы человека снижается от 20 нед беременности до 85 лет жизни, что подтверждается уменьшением доли исследованных объектов с сильной и средней степенью окрашива-

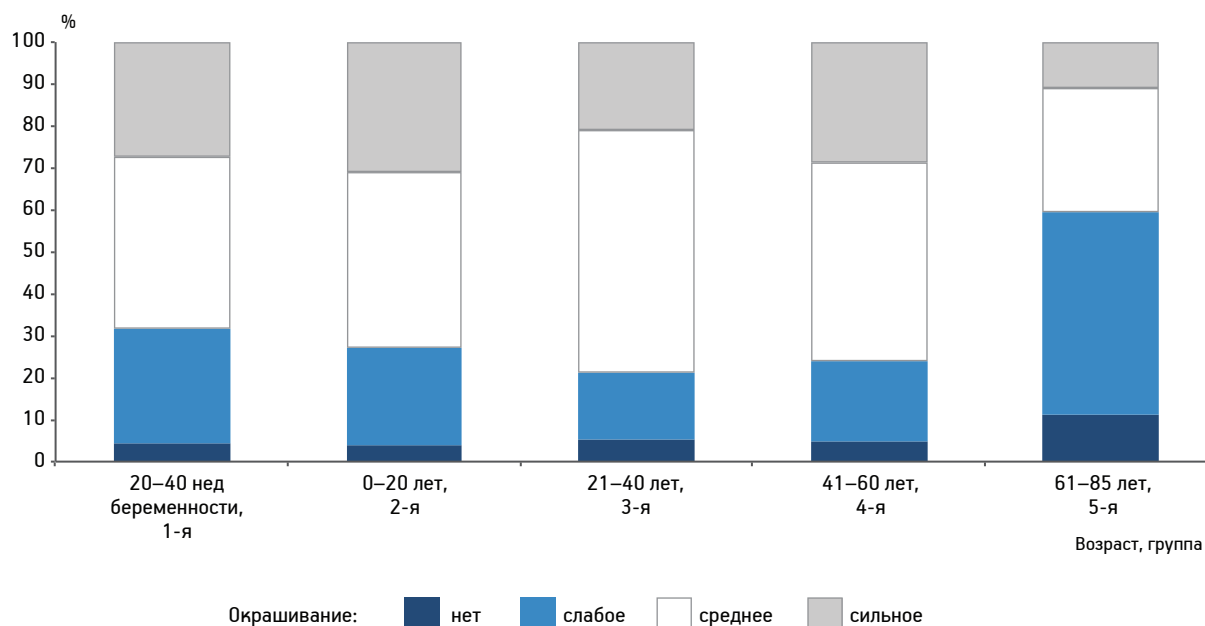


Рис. 3. Интенсивность окрашивания кровеносных сосудов дермы человека на ангиомотин в разные возрастные периоды; статистически достоверные отличия между интенсивностью окрашивания сосудов дермы на ангиомотин установлены между 2-й и 3-й группами ( $p < 0,01$ ), 4-й и 5-й ( $p < 0,001$ ), критерий  $\chi^2$

ния кровеносных микрососудов дермы на ангиомотин от 20 нед беременности до 85 лет на 11,29 и 16,16 %, соответственно.

Положительную окраску на эндостатин в коже человека имели кератиноциты эпидермиса, фибробласты, glanduloциты потовых желез и базальные клетки сальных желез. Кровеносные сосуды с положительной окраской на эндостатин выявляли в коже человека во всех возрастных группах и имели коричневое окрашивание, преимущественно, в эндотелиальных клетках (рис. 4).

В 1-й группе (20–40 нед беременности) количество неокрашенных на эндостатин образцов составляло 35,29 % (рис. 5). Количество случаев, имеющих кровеносные сосуды дермы со слабым окрашиванием на эндостатин, равнялось 41,18 %. Количество образцов с кровеносными сосудами, имеющими среднюю интенсивность окрашивания, и сильно окрашенные образцы составляли по 11,76 %.

Во 2-й группе (0–20 лет) количество неокрашенных образцов существенно не отличалось от 1-й группы и составляло 30,43 % (см. рис. 5). Количество случаев, имеющих кровеносные сосуды дермы со слабым окрашиванием на эндостатин, было одиноковым в 1-й и 2-й группах и составляло 43,48 %. Количество образцов с кровеносными сосудами, имеющими среднюю и сильную интенсивность окрашивания на эндостатин, было равно 17,39 и 8,69 %, соответственно.

В 3-й группе (21–40 лет) количество случаев, содержащих эндостатиннегативные кровеносные

сосуды, было снижено по сравнению со 2-й группой и составляло 13,33 % (см. рис. 5). У людей 21–40 лет образцы со слабым окрашиванием сосудов на эндостатин преобладали над остальными типами и составляли 66,67 %. Количество образцов с кровеносными сосудами, имеющими среднюю интенсивность окрашивания на эндостатин, в этой группе было 13,33 %. Случаи с сильным окрашиванием кровеносных сосудов на эндостатин составляли 6,67 %. Данные изменения статистически достоверно отличались от показаний у 2-й группы ( $p < 0,001$ ).

В 4-й группе (41–60 лет) уменьшилось количество образцов с неокрашенными кровеносными сосудами до 10 %, а также количество случаев со слабо окрашенными сосудами до 20 % (см. рис. 5). В 4-й группе ровно половина препаратов кожи имела сосуды дермы со средним окрашиванием на эндостатин. До 20 % увеличилось количество случаев, содержащих сильно окрашенные кровеносные сосуды. Данные 4-й группы достоверно отличались от предыдущей возрастной группы ( $p < 0,001$ ).

В 5-й группе (61–85 лет) по сравнению с 4-й группой снизилось количество случаев, в которых сосуды не имели окрашивания на эндостатин. Они составляли всего 4,17 % (см. рис. 5). Количество случаев со слабо окрашенными сосудами составляло 25 %. Количество образцов с кровеносными сосудами, имеющими среднюю интенсивность окрашивания на эндостатин, было равно 37,5 %. Случаи с сильным окрашиванием кровеносных сосудов на эндостатин в 5-й группе встречались чаще, чем в 1–4-й группах, и составляли 33,33 %.

Таким образом, интенсивность окрашивания сосудов дермы на эндостатин увеличивалась с возрастом, о чем свидетельствует увеличение доли случаев с сильной и средней степенью окрашивания кровеносных микрососудов дермы на эндостатин от 20 нед беременности до 85 лет на 25,73 и 21,57 %, соответственно.

Иммуногистохимический метод для выявления ангиомотина и эндостатина позволил идентифицировать изменения содержания этих веществ в кровеносных сосудах в возрастном аспекте в дерме человека. Экспрессия ангиомотина в клетках эндотелия капилляров, а также более крупных сосудов была продемонстрирована, например, в плаценте человека [20]. Для изучения содержания этих протеинов в кровеносных сосудах дермы в нашем исследовании оценивали интенсивность окрашивания. Было показано, что в кровеносных сосудах дермы человека наблюдается возрастзависимое

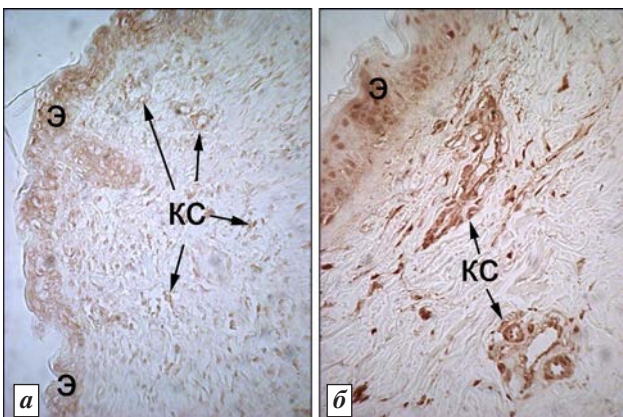


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание на эндостатин в коже людей разного возраста.

а — кожа девочки в возрасте 3 дня, в дерме видны слабоокрашенные эндостатинпозитивные кровеносные сосуды (КС); Э — эпидермис; б — кожа женщины 88 лет, в дерме выявляются эндостатинпозитивные кровеносные сосуды, имеющие сильное окрашивание на эндостатин. Ув. 400

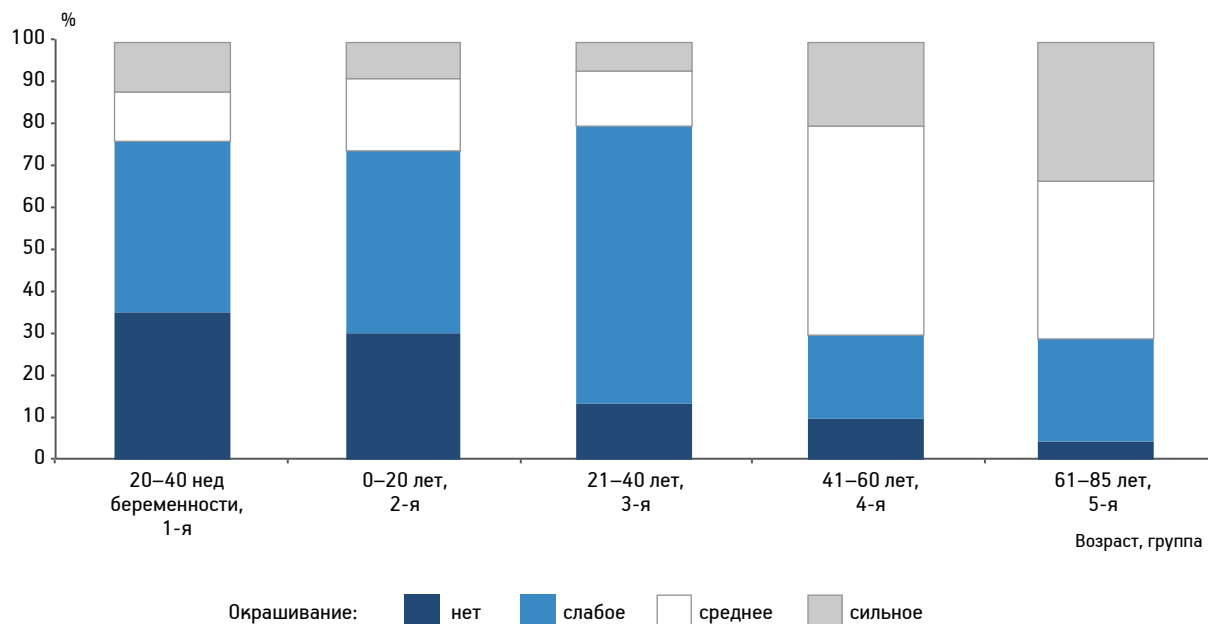


Рис. 5. Интенсивность окрашивания кровеносных сосудов дермы человека на эндостатин в разные возрастные периоды; статистически достоверные отличия выявлены между 2-й и 3-й, 3-й и 4-й, 4-й и 5-й группами ( $p < 0,001$ ), критерий  $\chi^2$

уменьшение содержания ангиомотина. Функции этого протеина связаны со стимулирующим влиянием на процессы миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [2, 5], в связи с чем ангиомотин рассматривается как один из ангиогенных стимуляторов [19]. Вместе с тем, в наших ранних исследованиях было установлено уменьшение количества кровеносных сосудов дермы человека при старении, выявленных при помощи антител против антигена *CD31* — маркера эндотелиальных клеток [1, 3]. Корреляционный анализ между изменениями возраста и численностью кровеносных сосудов с положительной окраской эндотелия на *CD31* в дерме показал наличие сильной отрицательной достоверной взаимосвязи. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния возраста на изменения численности *CD31* положительных кровеносных сосудов в дерме [1]. Таким образом, учитывая тот факт, что ангиомотин оказывает стимулирующее влияние на процессы миграции и пролиферации эндотелиоцитов [19], снижение его содержания, вероятно, вносит вклад в возрастзависимое уменьшение численности кровеносных сосудов дермы.

Одним из установленных ингибиторов ангиогенеза является эндостатин [4]. По имеющимся данным, эндостатин является антагонистом ангиомотина в сфере его влияния на рост и регенерацию сосудов [4, 27]. В противоположность ангиомоти-

ну, эндостатин тормозит процессы пролиферации, миграции эндотелиоцитов, а значит, и ангиогенез в целом. По результатам данного исследования, экспрессия эндостатина увеличивается с возрастом. Вероятно, что возрастающий уровень эндостатина угнетает ангиогенез, что приводит к снижению численности кровеносных сосудов в дерме. Известно, что эндостатин способен блокировать стимулирующий эффект сосудистого эндотелиального фактора роста на ангиогенез [9, 13]. В нашем предыдущем исследовании было выявлено возрастание экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в кровеносных сосудах дермы в возрастном аспекте [11]. Возможно, что возрастающие концентрации эндостатина в кровеносных сосудах дермы блокируют действие сосудистого эндотелиального фактора роста на ангиогенез в дерме.

### Выводы

Содержание ангиомотина в кровеносных сосудах дермы человека снижается от 20 нед беременности до 85 лет жизни.

Содержание эндостатина в кровеносных сосудах дермы человека увеличивается от 20 нед беременности до 85 лет.

Возрастные изменения содержания в кровеносных сосудах дермы человека ангиомотина и эндостатина сопровождаются возрастным уменьшением численности кровеносных сосудов в дерме.

## Литература

1. Гунин А.Г., Петров В.В., Васильева О.В., Голубцова Н.Н. Кровеносные сосуды в дерме человека в процессе старения // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 54–61.
2. Aase K., Ernkvist M., Ebarasi L. et al. Angiominin regulates endothelial cell migration during embryonic angiogenesis // Genes. Dev. 2007. Vol. 21. P. 2055–2068.
3. Baluk P., McDonald D.M. Markers for microscopic imaging of lymphangiogenesis and angiogenesis // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. Vol. 1131. P. 1–12.
4. Boosani C.S., Sudhakar Y.A. Proteolytically derived endogenous angiominin originates from the extracellular matrix // Pharmacological (Basel). 2011. Vol. 4. P. 1551–1577.
5. Bratt A., Birot O., Sinha I. et al. Angiominin regulates endothelial cell-cell junctions and cell motility // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280(41). P. 34859–34869.
6. Dai X., She P., Chi F. et al. Phosphorylation of angiominin by Lats1/2 kinases inhibits F-actin binding, cell migration, and angiogenesis // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288. P. 34041–34051.
7. Dhanabal M., Ramchandran R., Waterman M.J. et al. Endostatin induces endothelial cell apoptosis // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 11721–11726.
8. Dhanabal M., Volk R., Ramchandran R. et al. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999. Vol. 258. P. 345–352.
9. Ernkvist M., Luna Persson N., Audebert S. et al. The Amot/Pati/Syx signaling complex spatially controls RhoA GTPase activity in migrating endothelial cells // Blood. 2009. Vol. 113(1). P. 244–253.
10. Fang J., Shing Y., Wiederschain D. et al. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 3884–3889.
11. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtsova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Gerontol. 2014. Vol. 55. P. 143–151.
12. Hong W. Angiominin's YAP into the nucleus for cell proliferation and cancer development // Sci. Signal. 2013. Vol. 6(291). P. pe27. doi: 10.1126/scisignal.2004573.
13. Huang Y., Shi H., Zhou H. et al. The angiogenic function of nucleolin is mediated by vascular endothelial growth factor and nonmuscle myosin // Blood. 2006. Vol. 107. P. 3564–3571.
14. Itoh Y., Ito A., Iwata K. et al. Plasma membrane-bound tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 specifically inhibits matrix metalloproteinase 2 (gelatinase a) activated on the cell surface // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 24360–24367.
15. Jones E.A., Noble F., Eichmann A. What determines blood vessel structure? Genetic prespecification vs. hemodynamics // Physiology (Bethesda). 2006. Vol. 21. P. 388–395.
16. Kim J.H., Jung M. Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin // Exp. Dermatol. 2011. Vol. 20. P. 383–387.
17. Kim Y.M., Jang J.W., Lee O.H. et al. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 5410–5413.
18. Lee J.H., Yoo J.H. Knockdown of moesin expression accelerates cellular senescence of human dermal microvascular endothelial cells // Yonsei Med. J. 2010. Vol. 51. P. 438–447.
19. Moleirinho S., Guerrant W., Kissil J.L. The angiominins — from discovery to function // FEBS Lett. 2014. Vol. 588. P. 2693–2703.
20. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y. et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth // Cell. 1997. Vol. 88. P. 277–285.
21. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. 1997. Vol. 386. P. 671–674.
22. Shi H., Huang Y., Zhou H. et al. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin // Blood. 2007. Vol. 110. P. 2899–2906.
23. Starke R.D., Ferraro F. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis // Blood. 2011. Vol. 117. P. 1071–1080.
24. Sudhakar A., Sugimoto H., Yang C. et al. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by  $\alpha V\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 4766–4771.
25. Troyanovsky B., Levchenko T., Månsson G. et al. Angiominin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation // J. Cell Biol. 2001. Vol. 152. P. 1247–1254.
26. Zaidi M., Krolkowki J.G., Jones D.W. et al. Transient repetitive exposure to low level light therapy enhances collateral blood vessel growth in the ischemic hindlimb of the tight skin mouse // Photochem. Photobiol. 2013. Vol. 89. P. 709–713.
27. Zhang H., Wang Z., Peng Q. et al. Tumor refractoriness to endostatin anti-angiogenesis is associated with the recruitment of CD11b+Gr1+ myeloid cells and inflammatory cytokines // Tumori. 2013. Vol. 99. P. 723–733.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 762–768

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

## AGE-RELATED CHANGES OF THE CONTENT OF ANGIOMININ AND ENDOSTATIN IN HUMAN SKIN

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

Human skin structures stained positively for angiominin or endostatin were studied by indirect immunohistochemical method. Skin specimens from frontal surface of the lower part of the neck (from upper corner of standard autopsy skin incision) from human fetuses died antenatally from 20 to 40 weeks of pregnancy, humans who died from different causes from 1 day to 85 years of life were obtained at autopsy. Positive staining for angiominin or endostatin in the skin was found in epidermal cells, fibroblasts, sweat and sebaceous glands, blood vessels of the dermis. Blood vessels stained positively for angiominin were detected in skin samples in all ages. Age-dependent decrease in the content of angiominin in blood vessels of the dermis was detected. Most prominent decrease in angiominin content in dermal blood vessels was found in 61–85 years age-group. Endostatin positive blood vessels were also detected in skin samples of all ages. However, the intensity of staining for endostatin in dermal blood vessels was increased during aging. It can be proposed that changes in the content of angiominin and endostatin yield a negative impact on angiogenesis in human skin during aging.

**Key words:** aging, skin, angiogenesis, blood vessels, angiominin, endostatin

*Н. В. Фридман, Н. В. Фетисова*

## ОБЗОР ПЕПТИДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

Клиника флебологии и медицинской косметологии «АртМедия», 191036 Санкт-Петербург, ул. Полтавская, 5/29, Литер А;  
e-mail: artmediaclinic@mail.ru

Представлен обзор пептидов, применяемых в дерматокосметологии. Целью данного обзора является поиск результатов фундаментальных научных исследований, подтверждающих или опровергающих эффективность и/или безопасность пептидных молекул, которые используются в современной косметологии. Освещаются вопросы форм применения, биологической доступности пептидов, а также достоверности оказываемых антивозрастных эффектов пептидов в составе косметических средств.

**Ключевые слова:** пептиды, пептиды в косметологии, дермальный матрикс, возрастные изменения кожи, пептиды и старение кожи, биомолекулы, биорегуляторные пептиды, чрескожная доставка

Население мира неуклонно стареет. По данным ООН, в России развиваются два сложных для государства процесса — сокращение населения и его старение [1]. Согласно данным ВОЗ, в мире с каждым годом увеличивается число людей пожилого и старческого возраста. В Санкт-Петербурге с 1990 по 2005 г. доля населения старше трудоспособного возраста выросла на 14,5 %. В РФ ожидается значительное увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше в предстоящее десятилетие (до 30,8 млн человек в 2025 г. и до 36,2 млн в 2050 г.) [12].

Частота обращений пациентов пожилого возраста к врачам растет. Не исключением является и обращение лиц старше 60 лет к дерматологам-косметологам, что еще 10–15 лет назад было редкостью. В настоящее время люди этой возрастной категории все чаще ведут активную социальную жизнь, востребованы на работе и в семье, занимаются спортом. Желание быть полноценными участниками событий современного общества закономерно приводит к стремлению вести здоровый образ жизни и привлекательно выглядеть. Результатом этого является визит к специалисту косметологического профиля.

Правильный выбор процедуры с учетом возрастных особенностей является залогом не только привлекательной внешности, но сохранения и улуч-

шения качества жизни. Необходимость коррекции не только видимого старения кожи, но и патологических процессов, развивающихся в организме в целом, заставляет рассматривать кожу как часть общего стареющего организма. Патологические процессы в эндокринной, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой системах, развивающиеся в стареющем организме, влияют на состояние кожи и ее придатков [7].

В настоящее время кожа рассматривается как орган, в котором ярко выражены структурно-функциональные нейроиммуноэндокринные взаимодействия, играющие ведущую роль в обеспечении ее функций. Окончание нервных волокон и клетки Меркеля, эндотелиоциты, иммунокомпетентные клетки (белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса), эпидермальные T-лимфоциты, моноциты, макрофаги, тучные клетки), кератиноциты и меланоциты при определенных условиях способны вырабатывать регуляторные пептиды, идентичные таковым в ЦНС. Различные клетки кожи синтезируют и секретируют гормоны, биогенные амины, ретиноиды и витамин D, принимают участие в метаболизме стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы [7].

Известно, что в клетках кожи продуцируются нейротрансмиттеры — ацетилхолин и катехоламины, а нейроны кожи, передающие регулирующие сигналы через эфферентную нервную сеть, также осуществляют синтез пептидов [7]. Нейроэндокринная и иммунная системы кожи взаимосвязаны через продукцию и секрецию множества клеточных медиаторов, включая цитокины, интегрин, хемокины и другие биологически активные молекулы. Взаимодействие биологически активных веществ обеспечивает функциональную активность клеток и структур кожи, обеспечивая выполнение ею следующих функций: физический барьер, чувствительная рецепция, структурное постоянство, пигментообразование, иммунная активность, метаболические превращения, продукция витамина D, экзокринная секреция. Богатая сосу-

дистая сеть и многочисленные нервные окончания создают условия для реализации системных эндокринных эффектов гормонов и цитокинов, синтезируемых клетками кожи.

В процессе старения наиболее значимые изменения затрагивают нервную и сосудистую системы. Угнетается гуморальный и клеточный иммунитет. Возрастная инволюция эндокринных желез проявляется в замещении функционально активных клеток соединительной тканью. Все эти изменения отражаются и на состоянии кожи, а также происходят непосредственно в коже [5].

Нарушения в нейроиммуноэндокринной системе кожи, происходящие в процессе старения, приводят к изменению в структурах кожи, в результате чего прогрессируют следующие признаки старения кожи. Эпидермис истончается с одновременным утолщением рогового слоя вследствие удлинения эпидермального цикла. Нарушаются барьерные функции кожи. Увеличивается трансэпидермальная потеря воды с последующим появлением мелких морщинок и повышением чувствительности к повреждающим факторам. Замедляется заживление ран, раны легко появляются при незначительном повреждении [14].

В эпителии снижается содержание меланоцитов и клеток Лангерганса, повышается гетерогенность кератиноцитов, снижается репарационная способность ДНК, что в совокупности предрасполагает пожилых людей к канцерогенезу, повышает восприимчивость к грибковым и бактериальным заболеваниям [5]. Сглаживается граница эпидермиса и дермы. В дерме начинают преобладать процессы атрофии: снижается количество фибробластов, тучных клеток и кровеносных сосудов, происходит депигментация волос, утрата волосяных фолликулов, сокращается количество потовых желез. Снижается синтетическая активность клеток, в результате чего прогрессивно уменьшается количество и качество коллагена, эластина, основного вещества, в результате чего значительно снижается тонус кожи, формируются грубые морщины. Значительные изменения происходят в сосудах кожи. Спазм, воспаление, склерозирование капилляров кожи способствует разрастанию поверхностных сосудов кожи, формированию эритемы. Неравномерное распределение гранул меланина формирует пигментацию. По мере старения нарастает атрофия подкожной жировой клетчатки, особенно в области лица, кистей, стоп, голеней, в то же время увеличивается количество подкожного жира на животе у мужчин, на животе и бедрах

у женщин [5]. Все эти знания заставляют врача-косметолога искать новые и безопасные способы противодействия старению.

Поиском веществ, способных предотвратить или замедлить процессы старения кожи, заняты огромные косметические корпорации. В связи с этим, в последние десятилетия пристальное внимание ученых обращено к пептидам. История изучения пептидов насчитывает более 70 лет. Первый синтетический пептид окситоцин был получен американским биохимиком Винсентом де Винью в 1953 г., за что в 1955 г. он получил Нобелевскую премию по химии [13, 15]. Огромную роль в изучении пептидов сыграли исследования ученых Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Было доказано, что короткие пептиды увеличивают среднюю и максимальную продолжительность жизни, снижают частоту образования злокачественных опухолей, способствуют увеличению длины теломера и преодолению лимита деления клеток Хейфлика, восстанавливают функциональную активность клеток иммунной и нейроэндокринной систем [9].

В 1971 г. В. Х. Хавинсон и В. Г. Морозов выделили пептиды из эпифиза, сосудистой стенки и тимуса животных. Была разработана технология выделения из органов и тканей животных пептидов, на основе которых были созданы лекарственные препараты и биологически активные добавки, которые успешно применяются для профилактики и лечения патологических состояний, обусловленных возрастными изменениями. Была сформирована концепция пептидной биорегуляции, заключающаяся в обеспечении пептидами структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций [11]. Было установлено, что по мере старения происходит инволюция центрального органа иммунной системы — тимуса и нейроэндокринной системы — эпифиза. Также было выявлено достоверное снижение синтеза белка в клетках различных тканей организма [10]. Пептидные молекулы регулируют экспрессию генов и синтез белка. Нарушение пептидной биорегуляции снижает устойчивость организма к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды, что является одной из причин ускоренного старения и развития патологии, ассоциированной с возрастом [9].

Многочисленные исследования показали, что регулярное введение пептидов тимуса и эпифиза повышает среднюю продолжительность жизни крыс и мышей на 30–40 %. Показана выраженная противоопухолевая активность данных пептидов.

Введение тканеспецифических пептидов в культуру клеток стимулирует достоверное увеличение скорости синтеза белка у старых животных [11].

Результаты исследования действия эпителина, пептида эпифиза, свидетельствуют о нормализации секреции мелатонина и кортизола у старых животных [6]. Это делает перспективным применение препаратов эпифиза для коррекции гормонального дисбаланса.

Клинические испытания биорегуляторных пептидов, проведенные на 15 млн человек с различной патологией, подтвердили отсутствие каких-либо побочных реакций [2].

При трансдермальном введении пептидные герпропекторы способствуют восстановлению синтеза пигмента, секреции и метаболическому преобразованию гормонов и прогормонов, активации иммунных клеток, улучшению сосудистого фактора терморегуляции, улучшают работу антиоксидантной системы. В результате, восстановление работы нейроиммуноэндокринной системы кожи приводит к восстановлению ее функции и улучшению структуры [9].

Результатом 30-летних фундаментальных научных исследований стало производство косметических средств нового поколения «Комплимент» и «VIVAX». Было доказано, что кремы для кожи лица «Комплимент», содержащие пептидные биорегуляторы, выделенные из эпифиза, тимуса, сосудов и хрящевой ткани молодых животных, оказывали благотворное влияние на метаболические процессы в эпидермисе и дерме, что подтверждено данными объективного исследования с помощью инструментальных и фотографических методов. Пептидные биорегуляторы эпифиза, тимуса, сосудов, хрящей при трансдермальном применении оказывают профилактическое и ревитализирующее действие на возрастную кожу, что является наиболее физиологическим воздействием, учитывающим все патогенетические процессы старения кожи [8]. Исследования антицеллюлитного геля «VIVAX», содержащего пептиды тимуса, эпифиза, сосудов, поджелудочной железы, показали, что данный продукт может быть использован для профилактики и терапии ранних стадий гиноидной липодистрофии у женщин разных возрастных групп. Исследованный в работе курс лечения способствовал улучшению регионарного кровообращения, стимуляции дренажа тканевой жидкости, увлажнению и повышению эластичности [8].

В настоящее время известно более 120 наименований пептидных молекул, включенных в рецеп-

туры косметических средств. Большое количество пептидов, появляющихся и заявляемых производителями косметической продукции, требуют систематизации. Одну из таких классификаций по механизму воздействия предлагают F. Gorouhi и H. I. Maibach. Предложено выделять четыре группы пептидов: сигнальные пептиды, энзимные ингибиторы, нейротрансмиттерные ингибиторы, транспортные пептиды [16].

Сигнальные пептиды стимулируют продукцию белков дермального матрикса, воздействуя на фибробласты, результатом чего является увеличение синтеза коллагена, эластина, протеогликанов и продукция фибронектина. Представителем этой группы является *tripeptide-1* (*glycyl-l-histidyl-lysine*; *ГНК-Си*), способствующий стабилизации и доставке ионов *Си*, которые входят в состав многих ферментов, участвующих в синтетических процессах в коже человека [16]. Также он способствует деградации конгломератов коллагена в патологически формирующейся рубцовой ткани, регулирует синтез коллагена, эластина, протеогликанов и гликозаминогликанов, увеличивает количество и миграцию клеток, ответственных за противовоспалительные и антиоксидантные эффекты. Было доказано, что данный пептид стимулирует образование коллагена IV типа, ламинина и активирует митотическую активность кератиноцитов. Множественные биологические эффекты способствовали тому, что данный пептид включен в состав косметических средств «Regeron» (Южная Корея), «Tricomin» (США), «Meso-Xantin F199™» «ABG LAB LLC» (США) [3].

*Palmitoyl tripeptide-3/5* (Syn<sup>®</sup>-Coll; Pentapharm, Basel, Швейцария) — это синтетический сигнальный пептид, который имитирует тромбоспондин-1, являющийся активатором трансформирующего фактора роста  $\beta$  (*TGF- $\beta$* ), запускающим процессы синтеза коллагена [3]. *Tripeptide-10 Citrulline* (Decorinyl<sup>™</sup>, Centrchem, «Lipotec», Испания) имитирует последовательность белка декорина, являющегося регулятором фибриллогенеза, регулирует рост и однородность фибрилл коллагена [3]. *Peptide-6 (FVAPEP)* — биотехнологический продукт, выделенный из ферментированного лизата дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, регулирует выработку факторов роста, трансмембранных белков, матриксных белков и белков теплового шока.

*Pal-KTTS* (*palmitoyl pentapeptide-4*; Matrixyl<sup>®</sup>; Haloxyl) — синтетический пептид, который благодаря таким свойствам, как стимуляция выработки

коллагена I, III и IV, фибронектина, эластина и гликозаминогликанов, блокировка формирования гиперпигментации, часто используется в косметических омолаживающих средствах для топического применения. Его наличие в составе своих средств заявлено, например, компаниями «HydroPeptide» (США), «Procter & Gamble» (США), «Sederma» (Франция) [3].

Проводили исследование действия конъюгаты липоевой кислоты с *pentapeptide KTTKS (LA-KTTKS)*. Было обнаружено, что ингибирующее действие на синтез меланина и активность тирозиназы у *LA-KTTKS* значительно сильнее, чем у липоевой кислоты или *pentapeptide* в отдельности. Важно, что конъюгата не оказывала цитотоксического эффекта даже в высоких концентрациях. *LA-KTTKS* и *LA-PEG-KTTKS* также подавляли UV-индуцированную экспрессию матричной металлопротеиназы-1 на 49,5 и 69,5%, соответственно. *LA-peptide conjugate* стимулирует синтез коллагена фибробластами эффективнее, чем составляющие его молекулы самостоятельно. Данные этого исследования демонстрируют целесообразность применения *LA-peptide conjugates* в косметических средствах для лечения пигментаций и коррекции возрастных изменений кожи [18].

Пептиды из группы ингибиторов ферментов способны непосредственно или опосредованно блокировать энзимы. *Soja peptides* извлекаются из натурального экстракта семян сои и оказывают ингибирующее действие на протеиназы. Эти вещества часто используются в антивозрастной медицине, косметологических средствах благодаря своим увлажняющим свойствам, в средствах для загара и как очищающий агент в шампунях. *Rice peptides (Colhibin®)* — ингибирует матриксные металлопротеазы, экспрессирует два гена синтеза гиалурона в кератиноцитах [16].

Пептиды группы ингибиторов нейротрансмиттеров блокируют продукцию ацетилхолина в мышечных синапсах, имитируя курареподобный эффект. Самый известный пептид данной группы — ботулотоксин типа А в странах Европы и *onabotulinumtoxin* в США. В России он представлен под фирменным названием Ботокс®. Впервые он был выпущен в США в 1989 г. Его действие заключается в ингибировании высвобождения ацетилхолина в нейромышечных синапсах. Данный препарат зарегистрирован в РФ как периферический миорелаксант для внутримышечного применения и широко используется в неврологии и эстетической медицине [4, 22]. Безопасность данного

препарата подтверждена множественными исследованиями. Одно из них было проведено на 1 678 пациентах. В результате проведенного метаанализа был подтвержден высокий профиль безопасности и хорошая переносимость ботулинического токсина типа А компании «Аллерган» (Нидерланды) при коррекции межбровных морщин [4].

*Acetyl hexapeptide-8 (Argireline®)* — это синтетический пептид, который часто включают в антивозрастные кремы для кожи, например «Lipotec» (Испания), «HydroPeptide» (США). Предполагается, что он оказывает ботулоподобное действие за счет того, что он ингибирует SNARE комплекс, являющийся частью N-терминалей в протеине SNAP-25. Частое использование Аргирелина в рецептурах антивозрастных косметических средств подтолкнуло исследователей к оценке его цитотоксичности. В ходе эксперимента было доказано, что его токсическое действие в 10 000 раз ниже цитостатика доксорубидина [17].

*Pentapeptide-18 (Leuphasye®)* имитирует механизм действия энкефалинов и, как результат, ингибирует выброс катехоламинов. *Pentapeptide-3 (Vialox®)* — синтетический пептид, антагонист ацетилхолиновых рецепторов. *Tripeptide-3 (Syn®-Ake)* используется как агент для борьбы с мимическими морщинами благодаря своему ботулоподобному действию, например в косметических средствах «HydroPeptide» (США) и «Lipotec» (Испания) [4].

Транспортные пептиды — это большая группа пептидов, основной задачей которых является доставка микроэлементов, необходимых, например, для заживления ран и входящих в состав многих ферментов, участвующих в процессах синтеза компонентов дермального матрикса [16]. В последние годы предпринимаются огромные усилия для разработки трансдермальных форм лекарственных препаратов и косметических средств, способных осуществить внутриклеточную доставку биологически активных макромолекул, таких как белки, ДНК, гиалуроновая кислота, коллаген. Оказалось, что способностью преодолевать клеточные мембраны и доставлять макромолекулы через биологические мембраны и тканевые барьеры обладают так называемые клеточно-проникающие пептиды (*cell-penetrating peptides — CPP3*). Местное применение пептидов, осуществляющих доставку веществ, можно использовать для лечения кожных заболеваний и улучшения качества кожи в косметологии [19].

Особо интересным может быть применение пептидов для транспорта следующих субстанций: *IGF-1*, *TGF-β*, лептин, *14-3-3 proteins* (для заживления ран), интерферон-α (антивирусное действие), циклоспорин (для лечения аутоиммунных заболеваний), бацитрацин (кожные инфекции), *palmitoyl-glycyl-histidyl-lysine tripeptide* (стимулятор синтеза коллагена). Топическое использование пептидов с терапевтическим потенциалом не только позволяет избежать системных побочных эффектов, но повышает удовлетворенность пациента от лечения. В. Kim и др. отмечают эффективность пептида *Per-1* для улучшения эластичности кожи. Данный пептид в составе наноконструкта способен осуществлять транспорт эластина через роговой слой в дерму, тем самым уменьшая признаки старения кожи [20].

Швейцарская компания «Tet Cosmeceutical» DSM Nutritional Product LTD использует в средствах для трансдермального применения следующие пептиды: *Valil-Tryptophane* — стимулирует лимфоотток; *Hydrolyzed Soy Protein* — увеличивает выработку коллагена и гликозаминогликанов, угнетает оксиредуктазу; *SYN-HYCAN®* и *Syn-Tacks* — активируют фибриллогенез коллагена.

Корпорация «Caregen Co Ltd» (Южная Корея) представляет инъекционные препараты для коррекции фигуры, включая такие пептиды, как *Boostrin* (Олигопептид 72) — ингибирует коллагеназу; *CG-IDP2* (Декапептид-4), являющийся аналогом соматомедина, блокирует синтез триглицеридов, реструктуризирует соединительную ткань подкожной жировой клетчатки; *CG-Lipoxyn* (трипептид-41) — блокирует накопление липидов адипоцитами, способствует конверсии триацилглицерола в глицерол и жирные кислоты, стимулирует их выход за пределы клетки; *CG-Purulux* (Олигопептид-51) — блокирует дифференциацию адипоцитов, его действие реализуется через *PPAR*-ядерные рецепторы, регулирующие синтез, хранение и катаболизм жирных кислот. В инъекционные биоревитализанты этих производителей включены такие пептиды, как *CG-TGP2* (Олигопептид-34) — антиоксидантное и депигментирующее действие, *CG-EGP2* (Олигопептид-24) — активирует пролиферацию фибробластов и кератиноцитов, увеличивает синтез гиалуроновой кислоты и межклеточного матрикса; *CG-Flatin* (Олигопептид-23) — регулирует активность T-клеток, нормализует соотношение *CD4/CD8* — модулирует экспрессию иммунного

комплекса клетки, оказывает противовоспалительное действие.

Таким образом, исследования последних 40 лет, выполненные учеными разных стран, демонстрируют важную и многогранную роль пептидов в формировании структуры и функционировании кожи. Способность преодолевать кожный барьер, неиммуногенность, антиоксидантная активность, увеличение влагоудерживающих способностей кожи, депигментационное действие, ремодуляция дермального матрикса, нормализация местного иммунитета, увеличение репаративных возможностей, нормализация микроциркуляции — все это способствует улучшению внешнего вида кожи. Чтобы пептиды реализовывали свой потенциал без потери эффективности в косметическом продукте, разработчики и производители должны обеспечить стабильность пептидной молекулы и способность преодолевать эпидермальный барьер, а также оценить биологическую активность воздействия на структуры-мишени и клетки кожи с последующим клиническим эффектом.

Следует отметить, что не для всех пептидов, заявляемых производителями, опубликованы результаты научных исследований. Отсутствие достоверной информации об эффективности и безопасности этих веществ диктует необходимость их детального изучения. Также действие многих биологически активных добавок позиционируется как антивозрастное. Однако научных доказательств, подтверждающих это, значительно меньше. Например, в одной из работ была изучена эффективность воздействия коллагенового гидролизата (*CH*), действующим началом которого являются молекулы пептидов, на изменение биофизических параметров кожи при старении. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эластичность, влажность, уровень трансэпидермальной потери воды и рельеф поверхности кожи до и после 4 и 8 нед регулярного перорального приема *CH*. В результате, было выявлено статистически значимое повышение уровня эластичности, в то время как показатели влажности и трансэпидермальной потери воды не достигли статистически значимого улучшения. Всеми участниками исследования было отмечено отсутствие каких-либо побочных эффектов [21]. Еще раз подчеркнем, что такие работы единичны и большинство производителей косметических средств не могут предоставить достоверной информации об эффективности их продуктов.

Все вышеуказанное демонстрирует актуальность применения пептидов в антивозрастной ме-

дицине и косметологии. Представляется важным разработка более детальных схем применения пептидных геропротекторов у пожилых пациентов, в том числе комбинированных методик для местного и общего воздействия, оптимизация путей поступления и сочетания с другими веществами для потенцирования их антивозрастного действия. Это, несомненно, будет способствовать улучшению внешнего вида пожилых пациентов, повышению качества их жизни и адаптации в современном обществе.

### Литература

1. Анисимов В.Н., Баранов В.С., Медик В.А. Программа: Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России. СПб., 2011.
2. Анисимов В.Н., Баранов В.С., Хавинсон В.Х. Программа: Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения. СПб., 2011.
3. Аннотации к косметическим средствам HydroPeptide, Azure Cosmeceuticals (США), Tet Cosmeceutical, DSM Nutritional Product LTD (Базель, Швейцария) и препаратам для инъекционного применения: Caregen Co Ltd, Южная Корея; Meso-Xantin F 199, ABG LAB LLC, США.
4. Краткое содержание клинических исследований. Данные клинических исследований о характеристиках уникальной молекулы и свойствах препарата ботулинического токсина типа А компании Аллерган. Аллерган СНГ САРЛС, 2013.
5. Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ, 2004.
6. Орасмяэ-Медер Т., Эрнандес Е. Пептидные технологии в косметике: тенденции и перспективы // Косметика и медицина. 2010. № 2. С. 46–53.
7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008.
8. Рыжак Г.А., Королькова Т.Н., Войтон Е.В. Геронто-косметология: профилактика и коррекция возрастных изменений кожи. СПб.: ИПК БИОНТ, 2006.
9. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х., Трофимов А.В. Регуляторные пептиды: молекулярные основы регуляции гомеостаза и замедления процессов старения организма // В сб.: Научно-практическое общество врачей-косметологов Санкт-Петербурга. 2014. Вып. 15. С. 38–43.
10. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2010.
11. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А. Пептидная регуляция основных функций организма // Вестн. Росздравнадзора. 2010. № 6. С. 58–62.
12. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И.Герцена, 2014.
13. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Трофимов А.В. Регуляторные пептиды в anti-age терапии и косметологии // Les nouvelles esthetiques. 2014. № 4 (101). С. 16–18.
14. Эрнандес Е., Марголина А. Новая косметология. М.: Косметика и медицина, 2014.
15. Du Vigneaud V., Ressler C., Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin // J. biol. Chem. 1953. Vol. 205. № 12. P. 949–957.
16. Gorouhi F., Maibach H.I. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin // Int. J. Cosmetic Sci. 2009. Vol. 31. P. 327–345.
17. Grosicki M., Latacz G., Szopa A. et al. The study of cellular cytotoxicity of argireline—an anti-aging peptide // Acta Biochim. Polon. 2014. Vol. 61. № 1. P. 29–32.
18. Lu C., Kim B.M., Lee D. et al. Synthesis of lipoic acid-peptide conjugates and their effect on collagen and melanogenesis // Europ. J. Med. Chem. 2013. Vol. 69. P. 449–459.
19. Lupo M. P. Cosmeceutical peptides // Dermatol. Surg. 2005. Vol. 31. P. 832–836.
20. Nasrollahi S.A., Taghibiglou C., Azizi E., Farboud E.S. Cell-penetrating peptides as novel transdermal drug delivery system // Chem. Biol. Drug Des. 2012. Vol. 80. P. 639–646.
21. Proksch E., Segger D., Degwert J. et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study // Skin Pharmacol. Physiol. 2014. Vol. 27. № 1. P. 47–55.
22. Sarić D. Cosmetic applications of botulinum toxin in ocu- lofacial region // Acta Clin. Croat. 2010. Vol. 49. № 4. P. 525–528.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 769–774

N. V. Fridman, N. V. Fetisova

#### THE REVIEW OF THE PEPTIDES USED IN DERMATOCOSMETOLOGY

Clinic of phlebology and medical cosmetology «ArtMediA», 5/29, lit.A, ul. Poltavskaya, St. Petersburg 191036;  
e-mail: artmediaclicin@mail.ru

The review of the peptides used in dermatocosmetology is represented. The purpose of this review is a search of results of the basic scientific researches confirming or disproving efficiency and/or safety of peptide molecules used in a modern dermatocosmetology. Questions of forms of application, biological availability, reliability of the rendered anti-aging effects are considered.

**Key words:** peptides, peptides in cosmetology, dermal matrix, age-related changes of skin, peptides and aging of skin, biomolecules, bioregulatory peptides, percutaneous penetration

Г. Г. Хубулава<sup>1</sup>, К. Л. Козлов<sup>1, 2</sup>, А. Н. Шишкевич<sup>1</sup>, С. С. Михайлов<sup>1</sup>, В. Н. Кравчук<sup>1</sup>,  
А. И. Кусай<sup>1</sup>, И. Б. Олексюк<sup>1</sup>, Э. М. Абдуллаев<sup>1</sup>, Н. Г. Лукьянов<sup>1</sup>, М. М. Дьяконов<sup>2</sup>

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И КЛАПАНА АОРТЫ

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 20; e-mail: mikhailov.vma@gmail.com;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: kozlov\_kl@mail.ru

Все чаще встречаются больные с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста, которые нередко имеют тяжелую сопутствующую патологию и высокий хирургический риск. Это, несомненно, накладывает определенный отпечаток на выбор метода и тактики лечения. На сегодня существует несколько подходов в лечении пациентов данной категории, все они имеют определенные преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, поражение клапана аорты, сочетанные операции, гибридные вмешательства, пациенты пожилого и старческого возраста

По заявлению ряда экспертов, одна из важнейших глобальных тенденций последних десятилетий связана с фундаментальными изменениями в демографической динамике. Согласно результатам основных исследований, человек вступает в фазу ускорения старения. Это наглядно видно по изменению доли населения в возрасте 60 лет и старше за тридцатилетние периоды времени. Существенное ускорение старения наблюдается при сравнении 1950–1980 и 1980–2010 гг., но более значительное ускорение ожидается в 2010–2040 гг. Доля людей 60 лет и старше в населении мира за 1950–1980 гг. увеличилась всего на 0,6 процентного пункта (с 8 до 8,6%), за 1980–2010 гг. — на 2,5 процентного пункта (с 8,6 до 11,1%), а за 2010–2040 гг., по варианту среднего прогноза рождаемости, увеличится на 7,6 процентного пункта (с 11,1 до 18,6%) [24]. Так, например, в Российской Федерации на сегодня, по данным Министерства труда, 13% населения уже находятся в возрастной категории старше 65 лет.

Как следствие, растет число пациентов пожилого и старческого возраста, характерной особенностью которых является полиморбидность — на-

личие двух и более заболеваний. Отличительная черта полиморбидности заключается во взаимном влиянии заболеваний, что приводит, в свою очередь, к изменению классической клинической картины, характера течения патологии, увеличивает число осложнений и их тяжесть. Все эти факторы ухудшают качество жизни, затрудняют проведение диагностического и лечебного процесса. С возрастом число сопутствующих заболеваний увеличивается. Один из чаще всего встречающихся механизмов развития полиморбидности — это единый патогенетический механизм для ряда патологий, например, обусловленных атеросклерозом (ИБС, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, артериальная гипертензия, атеросклероз мезентериальных сосудов, ишемия кишечника, приобретенный порок клапана аорты). По данным литературы, 30% пожилых больных имеют три и более сопутствующих заболевания, а 90% — хотя бы одно [17].

Сочетанное поражение коронарных артерий и клапана аорты встречается в 30% случаев в общей когорте пациентов с клапанной патологией, однако среди пациентов старше 70 лет эта цифра составляет уже 45% [3]. Так, например, среди 100 тыс. сочетанных операций по поводу коррекции клапанной патологии и коронарного русла, выполненных в США за период с 2002 по 2006 г., 47% было выполнено пациентам старше 75 лет [2]. В исследовании Euroheart survey [15], которое включило 5 001 пациента с разными клапанными пороками сердца, стеноз клапана аорты у пациентов старше 75 лет встречался в 408 случаях, из которых 284 имели тяжелое течение. Средний возраст пациентов в этой группе составил  $80,3 \pm 4,2$  года. В 61% случаев наблюдали сочетание с атеросклеротиче-

ским поражением коронарных артерий, у 18 % отмечали инфаркт миокарда в анамнезе.

Среди особенностей пациентов с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты стоит отметить, прежде всего, синдром взаимного отягощения, который заключается во взаимном негативном влиянии двух патологических процессов, протекающих в одном организме. Так, например, одним из компенсаторных механизмов при стенозе клапана аорты является гипертрофия миокарда, а увеличение толщины стенки миокарда в 2 раза приводит к ухудшению перфузии сердечной мышцы в 8 раз, что еще более усугубляется на фоне атеросклеротически измененного коронарного русла. В свою очередь, ишемия приводит к кардиосклерозу, нарушению сократимости миокарда и дисфункции ЛЖ. У пациентов пожилого и старческого возраста этот феномен особенно выражен из-за снижения компенсаторных возможностей организма [18].

Данные пациенты не всегда просты и с точки зрения диагностики. Так, 40 % пациентов изначально рассматриваются как страдающие только ИБС, а 60 % — только клапанной патологией, в связи с чем всем пациентам с коронарной недостаточностью рутинно необходимо выполнять эхо-КГ, а претендентам на коррекцию клапанной патологии старше 45 лет — коронарографию, даже при отсутствии явлений стенокардии.

Прогноз у такой категории больных крайне неблагоприятный, и связано это, прежде всего, с наличием клапанной патологии, которая заметно сокращает жизнь пациента. По данным различных авторов [10, 11], у пациентов, страдающих стенозом клапана аорты, при появлении первых ангиозных болей средняя продолжительность жизни составляет менее 5 лет, при появлении обмороков — 3 года, при появлении первых признаков тяжелой сердечной недостаточности — 9 мес, а общая летальность достигает 30–50 % в год. При недостаточности клапана аорты прогноз не такой драматичный, но также не внушает оптимизма: пятилетняя летальность составляет 25–30 %, десятилетняя — 50 % [9].

Как уже было отмечено выше, сочетанное поражение коронарных артерий и клапана аорты наиболее характерно для пациентов пожилого и старческого возраста, что откладывает определенный отпечаток на выбор тактики и методов лечения. К сожалению, пациенты с данной патологией всегда нуждаются в хирургической коррекции, поскольку консервативная терапия неспособна повы-

сить ни качество, ни продолжительность жизни, а промедление увеличивает риск летального исхода.

Пациенты с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты всегда были актуальны для кардиохирургов, и актуальность эта не угасает до настоящего времени. Связано это с накоплением довольно большого опыта и, как следствие, возможностью выполнения вмешательств пациентам с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе пожилого и старческого возраста. Кроме того, на волне модернизации и введения высоких технологий в медицине появились новые методы лечения, требующие более глубокого изучения и определения показаний к их применению.

На данный момент существует три метода хирургической коррекции данной патологии. Самый длительно применяющийся и наиболее изученный — это сочетание открытого протезирования клапана аорты и аортокоронарного шунтирования. Летальность при использовании этого подхода, по данным разных авторов, составляет 3–13 % [1, 4], а у пациентов старшей возрастной группы — до 20 %. На наш взгляд, это связано с длительностью операции и временем искусственного кровообращения, которое у больных старшей возрастной группы прямо пропорционально госпитальной летальности и, по данным некоторых авторов, составляет 29 % при времени пережатия аорты более 124 мин. К наиболее частым факторам риска при сочетанных открытых операциях на сердце относят почечную недостаточность, ХОБЛ, цереброваскулярную болезнь (в том числе, инсульт в анамнезе), застойную сердечную недостаточность, а также возраст [6, 17, 22]. Многофакторный анализ показал, что пожилые пациенты имеют более высокий риск летальности, более продолжительный период пребывания в стационаре, включая отделение реанимации, чаще наблюдаются кровотечения, требующие повторной операции для выполнения гемостаза, большая доля неврологических осложнений по сравнению с пациентами среднего возраста [16]. По данным ранее проведенных исследований, посвященных оценке вероятности неблагоприятного исхода хирургической операции, возраст 70–74 года увеличивает риск вмешательства на 7 %, возраст 75–79 лет — на 12 %, а 80 лет и более — на 20 % [25].

В работах, опубликованных P. Kolh и соавт., на основании анализа 200 операций по протезированию клапана аорты у пациентов старше 80 лет было показано, что статистически значимыми факторами риска вмешательства являются: экстрен-

ность хирургического вмешательства, сочетание с аортокоронарным шунтированием, IV ФК стенокардии, возраст [17].

В работе С. Naughton и соавт., посвященной оценке летальности во время аортокоронарного шунтирования у пациентов старше 75 лет, анализ показал следующие факторы риска летальности: стенокардия III–IV ФК, наличие аритмии, почечной недостаточности, женский пол, время искусственного кровообращения более 97 мин [19].

Большинство авторов сходятся во мнении, что среди кардиохирургических пациентов пожилого и старческого возраста фактором риска ранней летальности является высокий ФК сердечной недостаточности [7, 13, 17, 19, 20].

Стоит также отметить, что с появлением современных лекарственных препаратов у кардиологов появилась возможность как можно дольше поддерживать качество жизни пациентов на приемлемом уровне, даже на фоне прогрессирования порока клапана аорты и атеросклероза коронарных артерий, в связи с чем путь пациента к кардиохирургу заметно удлинился. В повседневной практике оперирующим врачам все чаще приходится сталкиваться с тяжелыми пациентами старшей возрастной группы. Риск стандартной операции у больных пожилого и старческого возраста, как правило, очень высок. Если он превышает 20 % по шкале EuroSCORE или 10 % по STS, то эти пациенты, как правило, считаются неоперабельными.

С наступлением эры рентгенохирургических методов диагностики и лечения, совершенствованием методик стентирования коронарных артерий, накоплением кардиохирургами опыта операций в условиях двойной антиагрегантной терапии, стало возможным выполнять коррекцию сочетанного поражения коронарных артерий и клапана аорты с применением открытого протезирования клапана и стентирования коронарных артерий. Это комбинированный (гибридный) подход, который является менее травматичным по сравнению с первым, о котором сказано выше, и позволяет выполнять коррекцию пациентам с более высоким хирургическим риском, в том числе и пациентам старшей возрастной группы. В исследовании, выполненном J. G. Vugne и соавт., средний возраст пациентов был 72 года, летальность составила 3,8 % при предварительном прогнозе по шкале оценки риска STS 22 %, средняя кровопотеря составила 900 мл, выживание через 1, 3 и 5 лет составило 78; 56 и 44 %, соответственно [12]. R. Umakanthan и соавт., проанализировав результаты лечения пациентов с со-

четанным поражением клапана аорты и коронарных артерий с использованием стентирования коронарных артерий и минимально инвазивного протезирования клапана аорты, получили летальность 3,1 % [23]. По данным некоторых отечественных авторов, летальность составляет 3,7 % при возрасте пациентов больше 70 лет [8], при этом пятилетняя выживаемость составляет 86,3 %.

Данный метод лечения может выполняться в один этап как гибридная операция, например в условиях гибридной операционной, либо в несколько этапов с интервалом от нескольких дней до нескольких месяцев. Особенности данного подхода и, наверное, еще не решенными задачами являются выбор очередности этапов и интервала между ними, а также выбор наиболее оптимального режима антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, что, несомненно, влияет на риск развития интра- и послеоперационных кровотечений.

Двухтысячные годы ознаменовались очередным прорывом в кардиохирургии — появился новый метод лечения стеноза клапана аорты, а именно транскатетерная имплантация клапана аорты [14]. С самого начала показаниями к данной методике лечения были пожилой возраст пациента, наличие тяжелой сопутствующей патологии и, как следствие, высокий хирургический риск. Сегодня показания к применению транскатетерной имплантации клапана аорты расширяются, однако наиболее изучен этот вопрос именно в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Сочетание транскатетерной имплантации клапана аорты и стентирования коронарных артерий является самой молодой и наименее изученной, но при этом самой перспективной методикой лечения сочетанного поражения коронарных артерий и клапана аорты у пациентов пожилого и старческого возраста. Летальность, по данным одного из последних исследований [21], составила 4,5 %, что не меньше по сравнению с предыдущими методами, однако стоит обратить внимание на возраст пациентов в данном исследовании, который составил  $81 \pm 9$  лет, и это были пациенты высокого хирургического риска, которым было отказано в открытой хирургической операции, где ожидаемый риск летального исхода достигает 20 % и более (таблица).

Среди преимуществ данного подхода, по сравнению с другими, стоит отметить еще большее снижение травматизации пациента, снижение числа интра- и послеоперационных осложнений, сокращение длительности послеоперационного периода, нивелирование риска геморрагических осложнений

### Сравнение летальности при разных методах хирургического лечения сочетанного поражения коронарных артерий и клапана аорты

Метод лечения	Смертность
Протезирование клапана аорты + аортокоронарное шунтирование	3–13% (у пациентов старше 70 лет — до 20%)
Протезирование клапана аорты + стентирование коронарных артерий	3–5%
Транскатетерная имплантация клапана аорты + стентирование коронарных артерий	4,5% (средний возраст 81±9 лет)

в связи с отсутствием открытого хирургического этапа, возможность лечения пациентов высокого риска, в том числе и пациентов пожилого и старческого возраста. На сегодня, несмотря на все преимущества данного метода, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с очередностью и последовательностью процедур стентирования и транскатетерной имплантации клапана аорты. Некоторые авторы предпочитают делать перерыв между вмешательствами, кто-то предпочитает одномоментную операцию без перерывов [5]. Также сохраняются дискуссии по поводу очередности вмешательств, а именно — что безопаснее, выполнить первым этапом стентирование, а затем транскатетерную имплантацию клапана аорты или наоборот.

Сегодня из трех возможных вариантов лечения пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты наиболее безопасным и возможным является комбинация транскатетерной имплантации клапана аорты и стентирования коронарных артерий, однако этот метод требует более глубокого изучения и детальной проработки алгоритма вмешательства.

### Литература

1. Акчури Р. С. Коронарная хирургия: современные аспекты // В сб.: Актовые лекции 23 дек. 2004 г. РК НПК. М., 2004. С. 32–37.
2. Анискевич Г.В., Семеновский М.Л., Честухин В.В., Вавилов П.А. Результаты гибридного метода лечения сочетанной патологии (пороки сердца и ИБС) у больных с высоким уровнем операционного риска // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. 2011. № 2. С. 63–69.
3. Бокерия Л.А. Сочетанная патология аортального клапана с ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса — обзор литературы // Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2009. Т. 10. С. 22–32.
4. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месишвили В.В. Болезни аортального клапана. Функция. Диагностика. Лечение. М.: Гэотар-мед, 2004.
5. Иоселиани Д.Г., Ковалёва Е.Е., Сухоруков О.Е. и др. Одномоментная сочетанная рентгеноэндоваскулярная процедура стентирования ствола ЛКА и транскатетерного протезирования аортального клапана (TAVI) у больной с высоким риском хирургического вмешательства на «открытом» сердце // Новое в интервенц. кардиол. 2014. № 36. С. 57–62.
6. Караськов А.М., Железнев С.И., Назаров В.М. и др. Анализ результатов сочетанных операций при поражении

аортального клапана и коронарных артерий // Патол. кровообращ. и кардиохир. 2009. № 2. С. 10–12.

7. Олофинская И.Е. Результаты хирургического лечения приобретенных пороков сердца у больных пожилого возраста; факторы риска, прогноз: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009.

8. Семеновский М.Л., Акопов Г.А., Анискевич Г.В. и др. Обобщение многолетнего опыта хирургии приобретенных пороков сердца // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. 2014. Т. 16. С. 39–44.

9. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Шихвердиев Н.Н. Лечение пациентов кардиологического профиля. Современные хирургические возможности («Кардиохирургия для кардиологов»). Раздел 1. Современное состояние и возможности кардиохирургии в лечении заболеваний сердца и сердечной недостаточности. СПб.: Наука, 2011.

10. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П. Лечение пациентов кардиологического профиля. Современные хирургические возможности («Кардиохирургия для кардиологов»). Раздел 2. Хирургическое лечение сердечной недостаточности, обусловленной наличием пороков сердца. СПб.: Наука, 2011.

11. Ben-Dor I., Pichard A.D., Gonzalez M.A. et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation // Circulation. 2010. Vol. 122. P. 37–42.

12. Byrne J.G., Leacche M., Unic D. et al. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery («hybrid approach») for patients with complex coronary and valve disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 14–18.

13. Carabello B.A. Introduction to aortic stenosis // Circ. Res. 2013. Vol. 113. P. 179–185.

14. Gribier A., Eltchaninoff H., Bash A. et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 3006–3008.

15. Iunga B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // Europ. Heart J. 2003. Vol. 24. P. 1231–1243.

16. Johnson W.M., Smith J.M., Woods S.E. et al. Cardiac surgery in octogenarians: does age alone influence outcomes? // Arch. Surg. 2005. Vol. 140. P. 1089–1093.

17. Kolh P., Kerzmann A., Honore C. et al. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2007. Vol. 31. P. 600–606.

18. Nagendran J., Norris C., Maitland A. et al. Is mitral valve surgery safe in octogenarians? // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2005. Vol. 28. P. 83–87.

19. Naughton C., Feneck R.O., Roxburgh J. Early and late predictors of mortality following on-pump coronary artery bypass graft surgery in the elderly as compared to a younger population // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2009. Vol. 36. P. 621–627.

20. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2014. Vol. 129. P. 2440–2492.

21. Pasic M., Dreysse S., Unbehaun A. et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation // *Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012. Vol. 14. P. 463–468.

22. Thourani V.H., Myung R., Kilgo P. et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 1458–1464.

23. Umakanthan R., Leacche M., Petracek M.R. et al. Combined PCI and minimally invasive heart valve surgery for high

risk patients // *Curr. Treatment Options Cardiovasc. Med.* 2009. Vol. 11. P. 492–498.

24. *United Nations*, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). *World Population Prospects: The 2012 Revision*, CD-ROM Edition. File POP/9–1: Percentage total population (both sexes combined) by broad age group, major area, region and country, 1950–2100. POP/DB/WPP/Rev.2012/POP/F09-1.

25. Williams D.B., Carrillo R.G., Traad E.A. Determinants of operative mortality in octogenarians undergoing coronary bypass // *Ann. Thorac Surg.* 1995. Vol. 60. P. 1038–1043.

*Adv. geront.* 2015. Vol. 28. № 4. P. 775–779

G. G. Khubulava<sup>1</sup>, K. L. Kozlov<sup>1,2</sup>, A. N. Shishkevich<sup>1</sup>, S. S. Mikhailov<sup>1</sup>, V. N. Kravchuk<sup>1</sup>,  
A. S. Kusai<sup>1</sup>, I. B. Olexuk<sup>1</sup>, Z. M. Abdullaev<sup>1</sup>, N. G. Lukyanov<sup>1</sup>, M. M. Dyakonov<sup>2</sup>

**TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH COMBINATION OF CORONARY ARTERY DISEASE  
AND AORTIC VALVE PATHOLOGY**

<sup>1</sup> Military Medical Academy, 20, Botkinskaya ul., St. Petersburg 194175; e-mail: mikhailov.vma@gmail.com;

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dinamo pr., St. Petersburg 197110;  
e-mail: kozlov\_kl@mail.ru

Increasingly, there are patients with concomitant coronary artery disease and aortic valve, especially in elderly patients, who often have severe comorbidities and high surgical risk, which is undoubtedly a certain effect on the choice of method and tactics of treatment. Today, there are several approaches to the treatment of patients in this category, and all of them have certain advantages and disadvantages.

**Key words:** *coronary artery disease, aortic valve pathology, combined operations, hybrid intervention, elderly patients*

О. Н. Старцева

## ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПРОЖИВАНИЕМ В СТАЦИОНАРНОМ УЧРЕЖДЕНИИ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ЯРОСЛАВСКОГО ОБЛАСТНОГО ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА)

Ярославский областной геронтологический центр, 150007 Ярославль, ул. Маяковского, 63; e-mail: startsevaon@yandex.ru

В статье анализируется удовлетворенность пациентов старших возрастных групп средой проживания в стационарном учреждении социального обслуживания (на примере Ярославского областного геронтологического центра). На основании опроса 118 пациентов старших возрастных групп проведена оценка удовлетворенности условиями проживания в учреждении, оказанием социально-медицинской помощи, организацией питания, досуговой деятельностью и социальным окружением. Выявлено, что в целом удовлетворены проживанием 92,4% пациентов. Полученные данные подтверждают необходимость создания качественной терапевтической среды в учреждении социального обслуживания стационарного типа.

**Ключевые слова:** пожилые люди, геронтологический центр, удовлетворенность, терапевтическая среда

Люди старшего поколения нуждаются в повышенном внимании государства и общества, так как они подвержены одновременному действию целого ряда неблагоприятных факторов социальной среды, определяющих их физическое, психологическое, социальное, экономическое благополучие. Наиболее распространенной формой гериатрической социальной помощи являются дома-интернаты для пожилых людей и инвалидов. Качество пребывания в них людей пожилого и старческого возраста зависит от сформированной в этих учреждениях среды, которая должна оказывать социотерапевтическое воздействие [1–5].

Под терапевтической средой подразумевается создание благоприятной среды в доме-интернате, адекватной возрасту, состоянию здоровья, психологическому состоянию пожилого человека с использованием всех ее компонентов — физического, психологического и социального [4, 5]. Удовлетворенность окружающей ситуацией и сформированной терапевтической средой служит

важным критерием оценки качества жизни пожилых людей в этих учреждениях.

Цель исследования — оценка удовлетворенности пациентов старших возрастных групп, проживающих в Ярославском областном геронтологическом стационаре, предоставлением социальных услуг и средой проживания.

### Материалы и методы

Для оценки удовлетворенности были опрошены 118 пациентов старших возрастных групп геронтологического центра, в том числе 60–74 лет — 46%, старше 75 лет — 55%. Медианный возраст — 82 года. Из общего числа опрошенных 33% мужчин и 67% женщин. По уровню образования респондентов высшее образование имеют 11%, среднее специальное — 15%, среднее — 12%, неполное среднее — 62%. Анкетирование проводили по специально разработанной анкете, включающей блоки вопросов об информированности пациентов, удовлетворенности проживанием в геронтологическом центре, оценке качества предоставляемых услуг по социально-медицинской и психолого-педагогической реабилитации. Вопросы оценки информированности касались работы учреждения и услуг, предоставляемых в геронтологическом центре. Изучение удовлетворенности проживанием включало оценку условий проживания (качество жилых помещений, мебели, мягкого инвентаря, комфортности проживания). Важным моментом являлось изучение удовлетворенности пожилых людей социальным окружением и персоналом учреждения.

Оценка социально-медицинской помощи включала вопросы по ее доступности, отношению персонала к пациентам, организации и качеству питания в геронтологическом центре. Удовлетворенность

досуговой деятельностью изучали, анализируя ответы на вопросы, касающиеся участия пожилых людей в разных мероприятиях, проводимых в учреждении.

Математико-статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 6.0 с применением методов описательной статистики.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что 55,9±4,6 % пациентов хорошо информированы о работе геронтологического центра, 26,3±4,1 % информированы только по отдельным видам услуг, информированы слабо 15,3±3,3 %. Не информированы вообще 2,5±1,5 % респондентов.

В ходе опроса было отмечено, что удовлетворены условиями проживания 92,4±2,4 %, не удовлетворены — 7,6±2,4 %. Оценку комфортности проживания проводили по шкале от 1 до 3 баллов (таблица). Следует отметить, что показатели, связанные с комфортностью проживания, достаточно высоки. Обращает внимание, что особенно внимательно следует относиться к оценке ответов на такие вопросы, как доступность туалетной комнаты (расстояние до санузла), наличие приспособлений для людей, ограниченных в движении, так как в сложном положении оказываются пожилые люди с нарушениями опорно-двигательной системы. Кроме того, отсутствие в комнатах таких проживающих умывальников затрудняет соблюдение правил личной гигиены.

Очень ценно то, что многие респонденты отмечают, что сотрудники геронтологического центра дают возможность пожилым людям оформить

свою жилую комнату в соответствии со своими предпочтениями.

В ходе опроса было отмечено, что на комфортное проживание и удовлетворенность качеством жизни также влияет и социальное окружение пожилого человека. Так, отношения с соседями по комнате чуть более половины проживающих в ней называют хорошими — 53,4±4,6 %, нейтральными 41,5±4,5 % и плохими — 4,3±1,8 %.

62,7±4,4 % опрошенных нами проживающих оценили отношение персонала геронтологического центра к себе как хорошее, 33,1±4,3 % — как удовлетворительное, 4,2±1,8 % — как плохое.

При оценке организации и качества питания получены данные, что 75,4±3,9 % опрошенных качество питания устраивает, 14,4±3,2 % отметили, что хотелось бы большего разнообразия в питании, 10,2±2,8 % не удовлетворены качеством питания. При этом нельзя не отметить некоторую неудовлетворенность качеством питания. Для многих пожилых людей посещение столовой — это возможность общения друг с другом, еда для них становится одним из значимых источников радости, удовольствия, и они предпочитают пищу с большим содержанием легкоусвояемых углеводов и животных жиров. В то же время, правильная организация питания, отвечающего нормам и требованиям современной концепции геронтодиетологии, предполагает ограничение этих продуктов, так как является залогом улучшения качества жизни, сохранения и продления активного долголетия.

В медицинском сопровождении проживающих важно не только регулярное внимание медицинских сотрудников, но и бдительность самого пожилого человека, желание сотрудничать с врачами и медицинскими сестрами, вовремя замечать

### Оценка комфортности проживания пациентов геронтологического центра

Показатель	Среднее значение оценок по шкале от 1 до 3±σ(m)
Уютно ли Вам в комнате?	2,60±0,57 (m=0,05)
Достаточно ли воздуха?	2,65±0,63 (m=0,06)
Достаточно ли света?	2,88±0,32 (m=0,03)
Достаточно ли тепла?	2,80±0,40 (m=0,04)
Удобно ли кушать в столовой?	2,57±0,66 (m=0,06)
Удобно ли ходить в туалет?	2,51±0,66 (m=0,06)
Чисто ли в комнате?	2,93±0,25 (m=0,02)
Смена белья?	2,98±0,13 (m=0,01)
Всегда ли доступен для Вас душ?	2,65±0,63 (m=0,06)
Участвуете ли Вы в оформлении жилой комнаты?	2,70±0,53 (m=0,05)
Довольны ли Вы жилищными условиями в целом?	2,70±0,53 (m=0,05)

симптомы заболеваний и обращаться за помощью. По данным опроса, обращаются за медицинской помощью 46,6±4,6% опрошенных, обращаются за помощью в случае заболевания или обострения заболевания — 35,6±4,4%, не обращаются совсем — 15,3±3,3% респондентов.

При ответе на вопрос: «Какие медицинские и санитарно-гигиенические услуги Вы получаете?» было установлено, что получают уход с учетом состояния здоровья и гигиенические процедуры — 98,3±1,2%, оказание медицинской помощи — 94,1±2,2%, пользуются техническими средствами реабилитации и ухода — 57,6±4,5% опрошенных.

По данным опроса, в свободное время пожилые люди предпочитают смотреть фильмы, телевизор — 46,6±4,6%; читать — 28,8±4,2%; общаться — 27,1±4,1%; слушать радиопередачи — 16,1±3,4%; побыть одной (одному) — 16,1±3,4%; вязать — 7,6±2,4%; принимать участие в коллективных мероприятиях (лекции, концерты) — 7,6±2,4%; соблюдать религиозные обряды — 5,9±2,2%; рисовать — 4,2±1,8%; петь — 4,2±1,8%. Также среди вариантов проведения времени пожилые люди отмечали зарядку, разговор с врачом, занятия в творческой мастерской, прогулки, разгадывание кроссвордов, создание поделок из подручного материала, пользование компьютером и Интернетом.

### Выводы

Таким образом, большинство пожилых людей геронтологического центра в целом удовлетворены различными сторонами жизни в геронтологическом центре. Однако полученные данные свидетельствуют о том, что существуют различия в особенностях и потребностях пожилых людей, постоянно проживающих в стационарном учреждении социального обслуживания. Необходим дифференци-

рованный подход в зависимости от уровня активности и физического состояния проживающего в геронтологическом центре. Этот подход предполагает создание терапевтической среды, которая была бы более благоприятна для жизни и реабилитации пожилого человека, среды, в которой были бы созданы условия для использования всех ее компонентов — средств реабилитации и ухода, медицинской терапии, немедикаментозного лечения, психотерапии и любого другого вида воздействия и взаимодействия.

Представленные данные об удовлетворенности пациентов геронтологического центра качеством социальных услуг, оценках окружающей обстановки и окружающих их лиц являются важной информацией при разработке адаптационно-реабилитационных мер и формировании терапевтической среды в учреждении. Многие факторы — управляемые [1–5] и, следовательно, вполне реально дальнейшая оптимизация терапевтической среды, ведущей к улучшению качества жизни в современном доме-интернате.

### Литература

1. Коршунов Н.И., Старцева О.Н. Качество жизни лиц пожилого возраста, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания Ярославской области: Сб. материалов V Науч.-практич. геронтол. конф. Пушкинские чтения. 3–4 декабря 2009 г./ Под ред. В.Н.Анисимова, А.Л.Арьева. СПб., 2009. С. 98–100.
2. Старцева О.Н. Социальная работа с пожилыми гражданами в условиях геронтологического центра: Сб. материалов XV Междунар. науч.-практич. конф. «Социальные и психологические проблемы глазами молодых». Сыктывкар, 2011. Вып. 15. С. 116–117.
3. Тезекбаева З.С., Нуркатова Л. Т. Теоретические аспекты адаптации лиц пожилого возраста к условиям социальной действительности // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 190–194.
4. Терапевтическая среда в домах-интернатах для пожилых граждан и инвалидов / Под ред. К.И.Процаева и др. М.–Белгород, 2012.
5. Холостова Е.И. Социальная работа с пожилыми людьми: Учеб. пособие. М., 2010.

#### THE STUDY OF GENERAL SATISFACTION IN STATIONARY SOCIAL INSTITUTIONS (YAROSLAVL REGIONAL GERONTOLOGY CENTER)

Yaroslavl Region Gerontology Center, 63, ul. Mayakovskogo, Yaroslavl 150007; e-mail: startsevaon@yandex.ru

The article analyzes the satisfaction with social environment of patients of older age groups living in the Yaroslavl Regional Gerontology Center. On the basis of a survey of 118 patients of older age groups the satisfaction with the living conditions in the institution, the provision of socio-medical assistance, catering, leisure activities and social environment were assessed. 92,4% of patients reported of their satisfaction, in general, with the stay. The obtained information confirms necessity of creation of qualitative therapeutic environment in a hospital of social service.

**Key words:** elderly age, gerontology center, general satisfaction, therapeutic environment

*Р.К. Кантемирова<sup>1,2</sup>, Е.В. Кароль<sup>2,3</sup>, Э.Д. Фидарова<sup>1,3</sup>, М.М. Дьяконов<sup>4</sup>*

## АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ЛИЦ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

<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: terapium@yandex.ru;

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; <sup>3</sup> Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Санкт-Петербургу, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр., 58, литер А; <sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

**В статье изложены данные о первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пожилого возраста по результатам освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в период с 2005 по 2014 г. Проведенный анализ выявил снижение показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней и рост удельного веса инвалидов I и III группы в её структуре.**

**Ключевые слова:** *первичная инвалидность, цереброваскулярные болезни, пожилой возраст*

Сосудистые заболевания мозга являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем в РФ. Цереброваскулярные болезни остаются в числе основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности. Отчетливо прослеживается основная демографическая тенденция последних десятилетий — быстрое увеличение доли пожилых в общей структуре населения РФ. Распространенность цереброваскулярной патологии среди пожилых влечет за собой высокие показатели заболеваемости, инвалидности и смертности и требует дальнейшего совершенствования мер профилактики и организации медицинской помощи и социальных программ по профилактике инвалидности и оказанию помощи инвалидам [2, 3].

В последние десятилетия доля пожилых людей в составе населения РФ устойчиво превышает 20% и, начиная с 1997 г. по настоящее время, систематически возрастает и составила к 2014 г. 23,5% от всего населения. Доля людей старше 60 лет прогнозируется на уровне 24% уже к 2030 г., тем самым помещая РФ в группу стран с очень высоким уровнем демографической старости (Росстат, 2013б; Росстат, 2013с) [1].

Анализ возрастных особенностей первичной инвалидности взрослого населения в РФ за 10 лет (1992–2001) показал, что в контингенте впервые признанных инвалидами (ВПИ) преобладали лица пенсионного возраста [2, 7]. В течение двух последних десятилетий первичная инвалидность среди лиц пожилого возраста вследствие цереброваскулярной патологии занимает одно из ведущих мест в РФ.

Важнейшим направлением государственной политики в системе здравоохранения является сохранение и укрепление здоровья населения, от чего напрямую зависит социально-экономическое развитие страны. Высокий уровень инвалидности среди лиц пенсионного возраста является актуальной проблемой не только для органов здравоохранения и социальной защиты, но и для законодательных и исполнительных органов всех уровней вертикали государства. Именно поэтому вопросы анализа и прогнозирования инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней, которые занимают одно из ведущих мест в структуре всей инвалидности среди лиц пожилого возраста, являются базой для разработки адресных программ по профилактике инвалидности в целом и медико-социальной реабилитации инвалидов вследствие цереброваскулярных болезней, в частности обеспечения техническими средствами реабилитации, для более полной их интеграции в общество на региональном уровне, с целью реализации социальной политики государства [4–6].

Целью работы явилось изучение динамики распространённости и структуры первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней

(ЦВБ) населения Санкт-Петербурга по данным Главного бюро медико-социальной экспертизы в период с 2005 по 2014 г. и сравнительная характеристика показателей инвалидности среди групп населения трудоспособного и пенсионного возраста.

### Материалы и методы

Материалом исследования являлись данные формы государственной статистической отчетности (формы 7-собес) о результатах первичного и повторного освидетельствования граждан старше 18 лет в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга. Методы исследования — ретроспективный анализ, сравнительно-сопоставительный синтез. Рассчитывали показатели уровня инвалидности на 10 тыс. населения и структуру первичной инвалидности в зависимости от возраста и группы инвалидности. Проанализированы показатели общей инвалидности населения и инвалидности вследствие ЦВБ в период 2005–2014 гг.

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что интенсивный показатель первичной инвалидности вследствие ЦВБ (на 10 тыс. населения) за 10 лет сократился в 3,5 раза; по группе трудоспособного возраста — в 1,55 раза (по сравнению с максимальным показателем в 2007 г. — в 4,7 раза); в группе пенсионного возраста — в 4,9 раза (табл. 1).

Наиболее высокий уровень инвалидности отмечен в 2005 г. в группе населения пенсионного возраста, который превышал уровень инвалидности в трудоспособном возрасте — в 13,8 раза; с 2006 г. этот показатель значительно снижался; в 2008 г. отмечен рост показателя ВПИ вследствие ЦВБ в группе населения пенсионного возраста в 2,33 раза (по сравнению с предыдущим годом), в последующие годы отмечается снижение этого показателя.

За весь анализируемый период интенсивный показатель ВПИ вследствие ЦВБ по группе пенсионного возраста превышал как у взрослого населения (в 3,4 раза — в 2005 г., в 2,4 раза — в 2014 г.), так и у населения трудоспособного возраста (в 13,8 раза — в 2005 г., в 4,3 раза — в 2014 г.), рис. 1.

В структуре болезней системы кровообращения (БСК) в Санкт-Петербурге инвалидность вследствие ЦВБ занимает значительный удельный вес. Показатель ВПИ вследствие ЦВБ в общей структуре первичной инвалидности вследствие БСК в 2005–2014 гг. занимал второе место после ИБС. При этом отмечается устойчивый рост доли ЦВБ — на 8 % с 2005 по 2014 г. (табл. 2).

У впервые признанных инвалидами в пенсионном возрасте доля инвалидности вследствие ЦВБ в структуре первичной инвалидности вследствие БСК выше и, возрастая в период с 2005 по 2014 г. на 8,2 %, достигла 34,8 % в 2014 г. (табл. 3).

Проведен анализ контингента ВПИ вследствие ЦВБ в общей структуре первичной инвалидности. В период 2005–2014 гг. доля ВПИ вследствие ЦВБ претерпевала колебания в рамках не более 4 % и составляла от 17,9 % (максимальный показатель в 2007 г.) до 13,87 % (наименьший показатель в 2008 г.); в 2014 г. она составила 15,27 % (табл. 4).

Среди ВПИ в пенсионном возрасте доля ВПИ вследствие ЦВБ в целом выше за весь анализируемый период. Её колебания в целом составляют 5,3 %. Максимальная доля ВПИ в пенсионном возрасте вследствие ЦВБ была в 2005 г. — 20,5 %, наименьшая — в 2008 г. — 15,19 % и в 2014 г. она составила 18,63 % (табл. 5).

Проведен анализ возрастной структуры первичной инвалидности вследствие ЦВБ в период с 2005 по 2014 г. В структуре инвалидности в зависимости от возраста инвалиды молодого возраста (до 45 лет женщины, до 50 лет мужчины) составляли 1,6–6,4 %, среднего возраста (46–55 лет

Таблица 1

Показатели впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в зависимости от возраста

Показатель	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ВПИ вследствие ЦВБ	24,3	28,1	35,9	19,2	13,9	11,9	8,7	4	7,7	6,8
ВПИ вследствие ЦВБ в трудоспособном возрасте	6,05	12,3	18,6	6,5	5,9	5,9	4,5	4,6	8,6	3,9
ВПИ вследствие ЦВБ в пенсионном возрасте	83,7	26,3	26,07	60,7	40,6	31,64	23,2	21,6	26,02	16,97

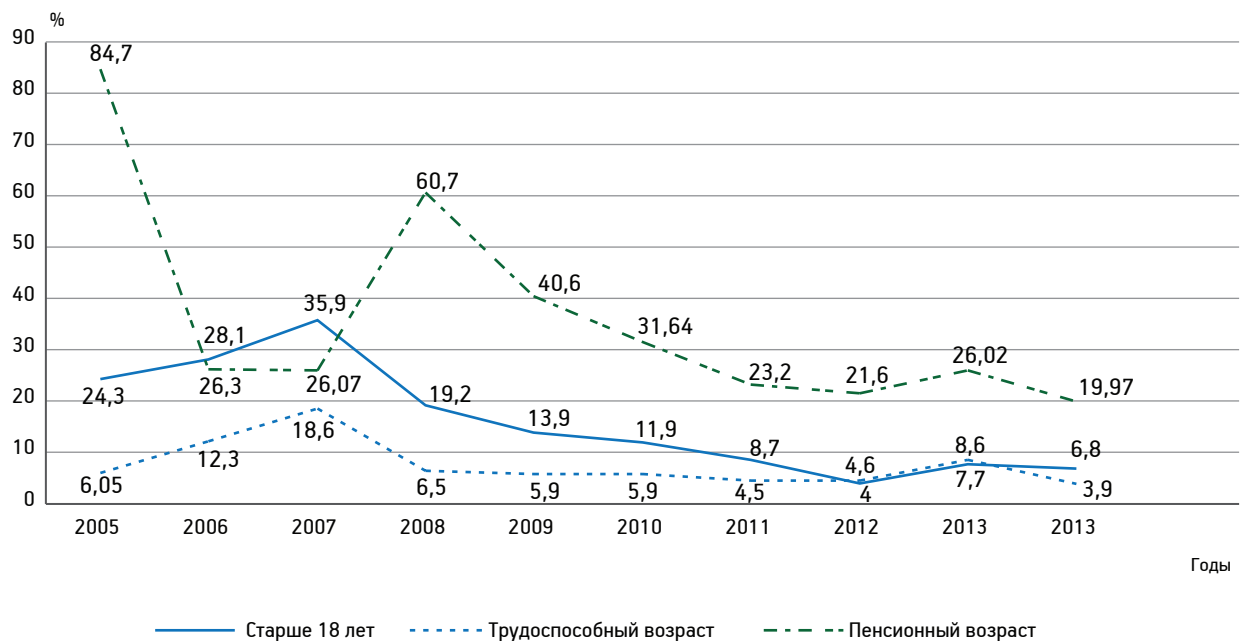


Рис. 1. Интенсивные показатели первичной инвалидности при цереброваскулярных болезнях

Таблица 2

**Структура инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у впервые признанных инвалидами в возрасте старше 18 лет за 2005–2014 гг., %**

Заболевание	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ИБС	35,27	37,6	33	40,9	41,2	45,2	47,0	48,4	49,39	48,7
Цереброваскулярные болезни	26,6	24,4	23,6	21,1	26,1	27,9	31,8	34,8	32,4	34,8
Хронические ревматические болезни сердца	0,57	0,8	1,9	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,83	0,5
Болезни, характеризующиеся повышенным АД	9,08	10,7	9,1	9,8	8,3	8,4	7,8	5,1	4,36	6,6
Другие формы	28,48	26,5	32,4	27,6	23,6	17,7	12,6	10,9	13,02	9,4
Болезни системы кровообращения, <i>всего</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 3

**Структура инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у впервые признанных инвалидами в пожилом возрасте за 2005–2014 гг., %**

Заболевание	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ИБС	34	32,1	31,88	39,99	39,7	44,03	46,40	47,17	49,93	47,52
Цереброваскулярные болезни	25,9	23,1	22,9	19,5	24,5	26,89	32,6	35,62	36,58	37,39
Хронические ревматические болезни сердца	0,38	0,89	1,98	0,38	0,61	0,55	0,65	0,57	0,69	0,37
Болезни, характеризующиеся повышенным АД	8,44	8,65	8,72	9,19	7,9	7,15	6,36	6,87	2,87	4,81
Другие формы	31,28	35,26	34,52	30,94	27,29	21,38	13,99	9,77	9,93	9,91
Болезни системы кровообращения, <i>всего</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней в общей структуре инвалидности у впервые признанных инвалидами за 2005–2014 гг., %**

Заболевание	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Цереброваскулярные болезни	17,87	17,88	17,9	13,87	14,85	14,77	15,41	16,05	16,31	15,27
Все болезни	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней в общей структуре первичной инвалидности у лиц пожилого возраста за 2005–2014 гг., %**

Заболевание	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Цереброваскулярные болезни	20,5	19,87	19,52	15,19	17,04	17,34	19,29	19,76	19,77	18,63
Все болезни	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

женщины, 50–59 лет мужчины) — 9,4–30,7 % (максимальный показатель был отмечен в 2013 г.). Инвалиды пенсионного возраста (старше 55 лет женщины, старше 60 лет мужчины) составляли значительное большинство; при этом отмечается отчетливое снижение доли лиц пожилого возраста по отношению к лицам трудоспособного возраста: от 82,9 % в 2005 г. до 64,1 % в 2012 г., 66 % — в 2014 г. (рис. 2).

Изучены особенности динамики первичной инвалидности вследствие ЦВБ по группам инвалидности. В структуре инвалидности вследствие ЦВБ по группам инвалидности в целом в РФ в последние десятилетия отмечается высокий удельный вес инвалидов II группы [2, 3].

Анализ структуры первичной инвалидности вследствие ЦВБ в зависимости от тяжести группы инвалидности выявил следующие особенности. За период наблюдения отмечено сокращение удельного веса инвалидов I группы среди лиц трудоспособного возраста — на 25 % (в 2,92 раза); при этом доля инвалидов I группы среди лиц пенсионного возраста возросла на 13 % (в 2,62 раза); уменьшение удельного веса инвалидов II группы трудоспособного возраста — на 14,5 % (в 1,4 раза) и пенсионного возраста — на 41 % (в 2 раза); а также увеличение доли инвалидов III группы в обеих возрастных группах, но более выраженное среди лиц трудоспособного возраста — на 41,5 % (в 4,6 раза) по сравнению с группой пенсионного возраста — на 26 % (в 3,6 раза), рис. 3, 4.



Рис. 2. Возрастная структура первичной инвалидности при цереброваскулярных болезнях

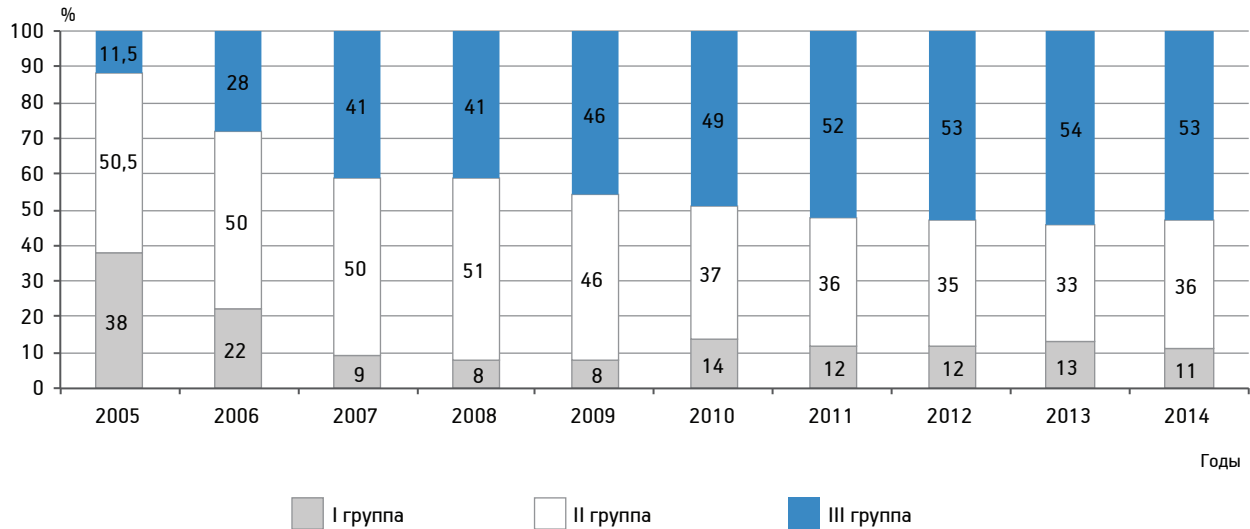


Рис. 3. Структура первичной инвалидности при цереброваскулярных болезнях в трудоспособном возрасте по группам инвалидности

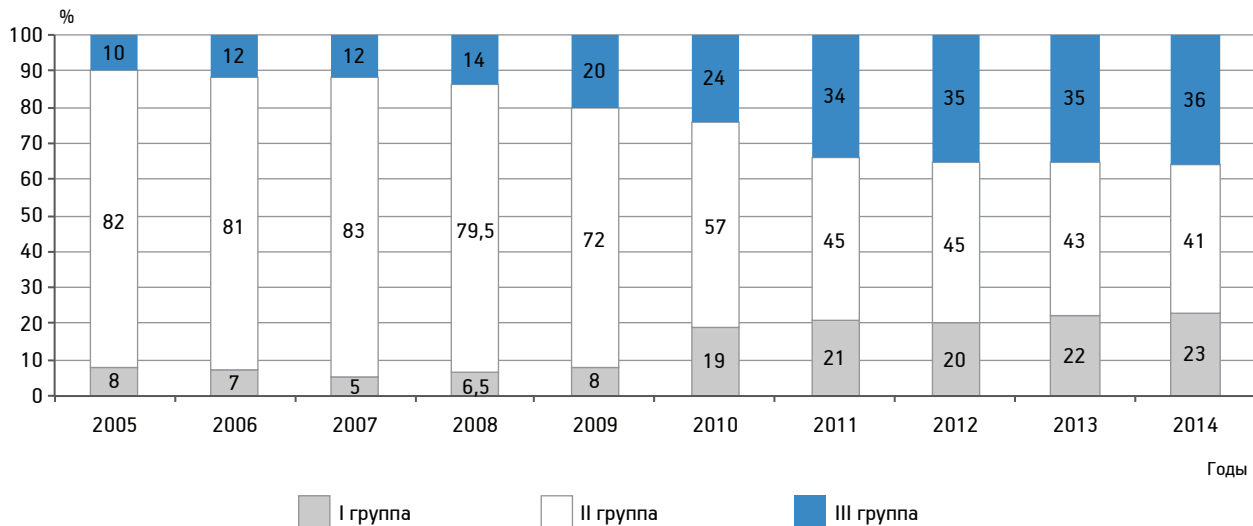


Рис. 4. Структура первичной инвалидности при цереброваскулярных болезнях в пенсионном возрасте по группам инвалидности

### Заключение

Анализ показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней по статистическим данным бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга за 10 лет (2005–2014 гг.) выявил следующие особенности. Наиболее высокий уровень первичной инвалидности отмечен в 2005 г. в группе населения пенсионного возраста, который превышал уровень первичной инвалидности взрослого населения в 3,4 раза, а трудоспособного возраста — в 13,8 раза; затем показатель значительно снижался и в 2014 г. превышал показатель у трудоспособных лиц в 4,3 раза. Доля первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней по группе пенсионного возраста превышала долю инвалидов трудоспособ-

ного возраста в среднем в 2,8 раза. Доля инвалидов I и III группы за 10 лет увеличилась, а доля инвалидов II группы уменьшилась, причем в группе пенсионного возраста в целом значительно, чем в группе трудоспособного возраста. Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней занимает значительное место в общей структуре первичной инвалидности и в структуре первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения.

Полученные данные о динамике и структуре первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в зависимости от возраста и тяжести позволяют планировать как деятельность учреждений медико-социальной экспертизы, так и меры по реабилитации и социальной защите инвалидов пожилого возраста.

## Литература

1. Вишнеvский А. Возрастная структура населения скоро станет неблагоприятной Demoskop Weekly. 2012. С. 533–534. <http://demoscope.ru/weekly/2012/0533/tema02.php>

2. Дымочка М.А. Динамика первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Российской Федерации за 10 лет // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2008. № 2. С. 25–27.

3. Дымочка М.А., Черенцова О.И. Структура первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней с учетом группы инвалидности в Российской Федерации в 2004–2008 гг. // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2009. № 4. С. 84–85.

4. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Ишутина И.С., Кароль Е.В. Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пожилого возраста в медико-социальной экспертизе Санкт-Петербурга // Вестн.

Всерос. гильдии протезистов-ортопедов. 2014. № 4 (50). С. 55–59.

5. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Чернякина Т.С. и др. Характеристика контингента лиц, впервые признанных инвалидами вследствие болезней кровообращения в СПб в период 2006–2012 гг. // В сб.: Человек и его здоровье: Материалы Рос. нац. конгресса с междунар. участием. СПб., 2013. № 4(54). С. 11–14.

6. Кароль Е.В., Кантемирова Р.К., Вардосанидзе О.В. Межведомственное взаимодействие учреждений Санкт-Петербурга по обеспечению дополнительными техническими средствами реабилитации инвалидов пожилого возраста вследствие цереброваскулярных болезней // В сб.: Актуальные вопросы межведомственного взаимодействия при реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида: Материалы науч.-практич. конф. СПб., 2015. С. 168–169.

7. Пузин С.Н., Гришина Л.П., Храмов И.С. Инвалидность как геронтологическая проблема. М.: Медицина, 2003.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 783–788

R. K. Kantemirova<sup>1,2</sup>, E. V. Karol<sup>2,3</sup>, Z. D. Fidarova<sup>1,3</sup>, M. M. Dyakonov<sup>4</sup>

### ANALYSIS OF INDICATORS OF PRIMARY DISABILITY DUE TO CEREBROVASCULAR DISEASES IN PEOPLE OF RETIREMENT AGE ACCORDING TO THE RESULTS OF MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION IN ST. PETERSBURG

<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: terapium@yandex.ru; <sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

<sup>3</sup> Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg, 58 liter A, Liteyny pr., St. Petersburg 191014;

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dinamo pr., St. Petersburg 197110

The article presents data on the primary disability due to cerebrovascular disease in elderly patients based on the results of the survey in the Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg from 2005 to 2014. The analysis showed a reduction in the indicators of primary disability due to cerebrovascular disease and the increase in the share of persons with disabilities of the first and third groups in its structure.

**Key words:** primary disability, cerebrovascular diseases, old age

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2015 г. (Т. 28, № 1–4)

- Абдрешов С.Н.* 4, 681–686\*  
*Абдуллаев З.М.* 4, 775–779  
*Абраменко Ю.В.* 1, 146–147  
*Аканова А.А.* 4, 741–748  
*Акопджанян А.А.* 3, 449–452  
*Амирғалиев Е.Р.* 3, 586–588  
*Ананян А.А.* 2, 284–289  
*Анисимов С.В.* 1, 48–52  
*Арпентьева (Минигалиева) М.Р.* 1, 189–195  
*Арутюнов В.А.* 4, 605–610  
*Арутюнян А.В.* 3, 472–478  
*Архипов И.В.* 4, 639–644  
*Архипова Н.С.* 3, 561–566  
*Ахетов А.А.* 1, 173–176  
*Ахмадеева Л.Р.* 3, 493–499  
*Ахметкиреева Т.Т.* 2, 269–273  
  
*Бабенко Н.А.* 1, 104–108  
*Баев В.М.* 1, 163–167  
*Байкулова М.Х.* 2, 222–227  
*Баитов В.С.* 2, 316–320  
*Балахонов С.И.* 1, 140–145  
*Баллюзек М.Ф.* 2, 344–353; 4, 755–761  
*Барбараш О.Л.* 1, 109–117  
*Барсуков А.В.* 1, 118–123  
*Бачинская Н.Ю.* 2, 299–306; 3, 546–554  
*Башкирёва А.С.* 1, 168–172; 2, 329–335, 336–343; 3, 510–512  
*Белов В.Г.* 2, 374–380  
*Белтенова А.Г.* 4, 741–748  
*Бельй А.Н.* 1, 104–108  
*Беляков М.В.* 4, 629–633  
*Бенберин В.В.* 1, 173–176  
*Беньковская Г.В.* 2, 269–273  
*Березина Д.А.* 3, 484–492; 4, 718–724  
*Бикбулатова Л.Ф.* 3, 493–499  
*Биккулов А.С.* 2, 354–359  
*Бирюкова И.В.* 3, 589–593  
*Богат С.В.* 4, 725–728  
*Богданов А.Н.* 1, 124–131  
  
*Богданов Е.А.* 1, 168–172  
*Боева О.И.* 2, 222–227  
*Боровкова Т.А.* 3, 484–492; 4, 718–724  
*Бояджян А.С.* 3, 449–452  
*Брюхина Е.В.* 4, 701–707  
*Бунина А.А.* 4, 674–680  
*Бутов А.А.* 4, 620–623  
*Бычковская И.Б.* 4, 624–628  
*Вайнерт Д.* 2, 257–268; 3, 423–434  
*Вайсерман А.М.* 2, 299–306  
*Вайсман Н.Я.* 2, 248–256  
*Васильева О.В.* 4, 762–768  
*Венгерин А.А.* 3, 579–585  
*Веремчук Л.В.* 2, 290–293  
*Веретёнко Е.А.* 1, 132–139  
*Витовтов А.О.* 3, 504–509  
*Внуков В.В.* 2, 284–289  
*Воловик К.Ю.* 4, 674–680  
*Волькова М.А.* 1, 109–117  
  
*Гавалко Ю.В.* 3, 571–578  
*Гаврилов И.В.* 1, 62–67; 4, 718–724  
*Ганчарова О.С.* 1, 53–61  
*Гашук А.И.* 3, 571–578  
*Гвозденко Т.А.* 2, 290–293  
*Гнездилов А.В.* 2, 387–392  
*Голубева Е.Ю.* 4, 634–638  
*Голубовский М.Д.* 2, 248–256  
*Голубцова Н.Н.* 4, 762–768  
*Гончарова Н.Д.* 3, 579–585  
*Гордиенко А.В.* 1, 118–123  
*Горенко И.Н.* 4, 713–717  
*Горчаков В.Н.* 3, 521–526  
*Горчакова О.В.* 3, 521–526  
*Гребнев Д.Ю.* 2, 218–221  
*Грибанов А.В.* 3, 513–520; 4, 749–754  
*Григорьева И.А.* 2, 354–359  
*Григорян И.Ю.* 3, 453–461  
*Гритчина О.И.* 4, 612–619  
*Губин Д.Г.* 2, 257–268; 3, 423–434  
*Гудков А.Б.* 3, 513–520  
*Гуляев Н.И.* 1, 118–123  
*Гунин А.Г.* 4, 762–768  
  
*Гурко Г.И.* 1, 68–71  
  
*Данилова И.А.* 3, 409–414  
*Данилова М.В.* 4, 701–707  
*Дворецкий Д.П.* 1, 48–52; 3, 466–471  
*Демидов И.А.* 4, 729–734  
*Дёмин А.В.* 3, 513–520  
*Депутат И.С.* 4, 749–754  
*Джос Ю.С.* 4, 735–740  
*Джунусова Ж.Х.* 1, 177–182  
*Доброхотов И.В.* 4, 694–700  
*Дробкова К.О.* 2, 393–398  
*Дровникова Л.В.* 2, 381–386  
*Дымникова М.* 4, 645–655  
*Дьяконов М.М.* 4, 656–668, 775–779, 783–788  
*Дьячков К.А.* 1, 80–85  
*Дьячкова Г.В.* 1, 80–85  
*Дюков Е.В.* 2, 299–306  
  
*Евгеньев М.Б.* 2, 248–256  
*Елфимова А.Э.* 4, 713–717  
*Емельянов В.В.* 4, 718–724  
*Емельянова Т.В.* 4, 735–740  
*Ермакова Е.Ю.* 4, 718–724  
*Ермилов В.В.* 1, 42–47  
*Ермишин Е.В.* 2, 374–380  
*Есилов А.Б.* 2, 360–365  
*Еськов В.В.* 3, 435–440  
*Еськов В.М.* 3, 435–440  
*Ешманова А.К.* 4, 741–748  
  
*Жарков С.В.* 1, 62–67  
*Жекалов А.Н.* 1, 97–103  
*Железняк Е.И.* 4, 729–734  
*Жилибаев Ф.П.* 1, 177–182  
  
*Забродин М.А.* 2, 284–289  
*Заводовский Б.В.* 1, 77–79  
*Залозняя И.В.* 3, 472–478  
*Заплутанов В.А.* 2, 374–380  
*Захарова Н.О.* 1, 72–76  
*Звездин А.В.* 4, 639–644  
*Злобина И.А.* 4, 725–728  
  
*Иванисенко В.А.* 4, 694–700  
*Иванова Л.Г.* 3, 579–585  
*Игнатьева П.А.* 4, 755–761

\* Номер, страницы.

- Иловайская И. А. 4, 669–673  
 Ильницкий А. Н. 3, 589–593  
 Инарокова А. М. 2, 326–328  
 Иорданишвили А. К. 1, 132–139, 140–145; 2, 294–298, 393–398; 3, 567–570  
 Ишонина О. Г. 3, 540–545  
 Ишунина Т. А. 1, 37–41  
 Каган О. Ф. 1, 148–156, 157–162  
 Калашикова Н. П. 2, 360–365  
 Калитина М. А. 3, 415–418  
 Каменова С. У. 4, 741–748  
 Кантемирова Р. К. 4, 783–788  
 Карантыш Г. В. 3, 532–539  
 Каретникова В. Н. 1, 109–117  
 Кароль Е. В. 4, 783–788  
 Кастанаян А. А. 4, 729–734  
 Катаева Э. Д. 1, 157–162  
 Катырева Ю. Е. 1, 62–67; 4, 718–724  
 Качан Е. Ю. 2, 329–335, 336–343; 3, 510–512  
 Качесов Э. Ю. 2, 307–315  
 Кашталап В. В. 1, 109–117  
 Керкешко Г. О. 3, 472–478  
 Киприянова К. Е. 4, 713–717  
 Кирилина С. И. 2, 316–320  
 Кирицина И. А. 1, 183–188  
 Козина Л. С. 3, 472–478; 4, 656–668  
 Козлов Д. Б. 1, 163–167  
 Козлов К. Л. 1, 29–36, 124–131; 2, 307–315; 3, 453–461; 4, 775–779  
 Коломьцева И. С. 1, 109–117  
 Колосова Н. Г. 3, 504–509  
 Коляда А. К. 2, 299–306  
 Кондратюк Е. Ю. 1, 53–61  
 Кондыбаева А. М. 4, 741–748  
 Кононихин А. С. 4, 694–700  
 Копчак О. О. 3, 546–554  
 Кореневский А. В. 3, 472–478  
 Коркушко О. В. 3, 546–554  
 Корсакова Н. В. 3, 462–465  
 Косолапенко Н. Г. 4, 605–610  
 Костылева С. А. 2, 269–273  
 Кравцова Е. Ю. 3, 484–492  
 Кравчук В. Н. 4, 775–779  
 Криволапова Э. Г. 3, 540–545  
 Кривицун А. Н. 4, 725–728  
 Кролевец И. В. 2, 284–289  
 Круглов Л. С. 2, 387–392  
 Кузнецов В. В. 1, 118–123  
 Кузник Б. И. 4, 656–668  
 Кулапина М. Э. 2, 329–335; 2, 336–343  
 Куликов А. В. 4, 669–673  
 Кусай А. И. 4, 775–779  
 Кутафина Н. В. 2, 321–325  
 Кутлубаев М. А. 3, 493–499  
 Кытикова О. Ю. 2, 290–293  
 Лазебник Л. Б. 4, 669–673  
 Лайпанова А. И. 2, 222–227  
 Ланцова Е. В. 1, 163–167  
 Лапина Н. Е. 4, 612–619  
 Ларина И. М. 4, 694–700  
 Ларионова Т. А. 1, 80–85  
 Либих Д. А. 3, 567–570  
 Линькова Н. С. 1, 29–36, 68–71, 97–103; 3, 453–461; 4, 656–668  
 Литынский А. В. 1, 157–162  
 Лобейко В. В. 2, 294–298  
 Лобов Г. И. 4, 681–686  
 Лопухова В. А. 3, 500–503  
 Лукьянов Н. Г. 4, 775–779  
 Лучихина Л. В. 2, 274–283  
 Магазинок Т. П. 2, 222–227  
 Маклакова И. Ю. 2, 218–221  
 Макрушин А. В. 1, 27–28; 3, 419–422  
 Малкова Е. Е. 2, 387–392  
 Мальшев М. Е. 2, 294–298  
 Мамедова И. Д. 3, 555–560  
 Манских В. Н. 1, 53–61  
 Мартынова Г. А. 3, 484–492  
 Машкова М. В. 2, 344–353  
 Медведев Д. С. 1, 68–71  
 Медведев И. Н. 2, 321–325; 3, 479–483  
 Мельникова Н. Н. 3, 466–471  
 Мендель В. 2, 274–283  
 Мендель О. И. 2, 274–283  
 Менджеричский А. М. 3, 532–539  
 Местечко В. В. 2, 366–373  
 Мещанинов В. Н. 1, 62–67  
 Микашинович З. И. 3, 540–545  
 Милютин Н. П. 2, 284–289; 3, 472–478  
 Михайлов С. С. 4, 775–779  
 Михельсон В. М. 3, 441–448  
 Молодцова И. Д. 1, 68–71  
 Мороз Т. П. 4, 749–754  
 Мошкин М. П. 1, 53–61  
 Муровец В. О. 3, 466–471  
 Мустафина О. Е. 1, 11–26  
 Мыльников С. В. 4, 624–628  
 Мякотных В. С. 3, 484–492; 4, 718–724  
 Мякотных К. В. 3, 484–492; 4, 718–724  
 Негашева М. А. 4, 612–619  
 Нестерова А. А. 1, 42–47  
 Нехорошкова А. Н. 4, 749–754  
 Николаев Е. Н. 4, 694–700  
 Новиков Е. А. 1, 53–61  
 Новикова И. А. 2, 366–373  
 Новохатская Э. А. 3, 415–418  
 Овсянян Л. М. 3, 449–452  
 Овсянников К. А. 1, 132–139  
 Овчинников Е. Н. 1, 86–90  
 Оганян Т. Э. 3, 579–585  
 Одинокое В. Н. 2, 269–273  
 Окушко Р. В. 4, 612–619  
 Олексюк И. Б. 1, 118–123; 2, 307–315; 4, 775–779  
 Опарина Т. И. 4, 624–628  
 Оракова Ф. Х. 2, 326–328  
 Орлов А. К. 2, 393–398  
 Павлов В. В. 2, 316–320  
 Пальцева Е. М. 1, 29–36; 3, 453–461  
 Панина С. Б. 2, 284–289  
 Панькова М. Н. 4, 681–686  
 Парфёнов Ю. А. 2, 374–380  
 Пастушкова Л. Х. 4, 694–700  
 Первухин С. А. 2, 316–320  
 Петрек М. 3, 449–452  
 Петров В. В. 4, 762–768  
 Петрова М. М. 4, 708–712  
 Петросян М. А. 4, 674–680  
 Пешук Л. В. 3, 571–578  
 Пискарева Т. К. 4, 639–644  
 Плотников А. А. 2, 284–289  
 Полтарейко Д. С. 1, 118–123  
 Полякова В. О. 1, 29–36, 68–71; 3, 453–461  
 Полякова Ю. В. 1, 77–79

- Попов И. А. 4, 694–700  
 Попова Е. К. 3, 561–566  
 Прокопенко Н. А. 1, 91–96  
 Прокофьев В. Н. 3, 532–539  
 Пронина Е. А. 4, 708–712  
 Прохоренко В. М. 2, 316–320  
 Прощаев К. И. 3, 589–593;  
 4, 725–728  
 Пузанов М. В. 1, 48–52; 3, 466–471  
 Разумовская А. М. 3, 527–531  
 Разумовский М. И. 3, 527–531  
 Разыграев А. В. 4, 674–680  
 Рамазанова К. А. 2, 326–328  
 Рогова С. Ш. 2, 222–227  
 Рокитская И. Б. 4, 639–644  
 Романенко М. С. 3, 571–578  
 Рыжак А. П. 1, 97–103  
 Рыжак Г. А. 1, 97–103;  
 3, 532–539, 567–570  
 Савченко Р. Г. 2, 269–273  
 Сазонова Н. В. 1, 80–85, 86–90  
 Сафарова А. А. 4, 605–610  
 Сафарова Г. Л. 4, 605–610  
 Светлый Л. И. 3, 500–503  
 Свинцов А. А. 1, 168–172  
 Седов Е. В. 1, 29–36  
 Семелев В. Н. 1, 124–131  
 Семёнова А. Д. 1, 183–188  
 Семёнова И. Л. 2, 326–328  
 Сергеев И. В. 1, 48–52; 3, 466–471  
 Сивордова Л. Е. 1, 77–79  
 Сизова И. Н. 1, 109–117  
 Симакова Е. С. 1, 77–79  
 Синева И. М. 4, 612–619  
 Синенко Д. В. 3, 435–440  
 Синеок Л. Л. 3, 571–578  
 Сирота В. С. 2, 316–320  
 Скулачев В. П. 1, 53–61  
 Слюсарь Т. А. 1, 146–147  
 Смольников А. В. 2, 307–315  
 Соколова И. Б. 1, 48–52;  
 3, 466–471  
 Соколова Л. В. 4, 735–740  
 Солдатов В. М. 1, 29–36  
 Соловьёв А. Г. 2, 366–373  
 Соловьёв Р. В. 3, 484–492;  
 4, 718–724  
 Солоницина А. В. 1, 183–188  
 Сомова Р. Ш. 1, 11–26  
 Сосновский С. О. 1, 148–156  
 Спивак Д. Л. 3, 441–448  
 Спивак И. М. 3, 441–448  
 Спикина А. А. 2, 374–380  
 Стамблер И. С. 2, 207–217  
 Старцева О. Н. 4, 780–782  
 Степанов Б. П. 2, 344–353  
 Стефанова Н. А. 3, 504–509  
 Стогов М. В. 1, 86–90  
 Таборская К. И. 4, 674–680  
 Танбаева Г. З. 1, 173–176  
 Тарасенко И. В. 3, 500–503  
 Тарновская С. И. 4, 656–668  
 Тийс Е. С. 4, 694–700  
 Тимофийчук О. А. 1, 104–108  
 Типисова Е. В. 4, 713–717  
 Тихонова Г. И. 3, 415–418  
 Тишко В. В. 2, 307–315  
 Ткаченко Е. Л. 1, 62–67  
 Торгашов М. Н. 4, 718–724  
 Тренева Е. В. 1, 72–76  
 Трофимова С. В. 3, 527–531,  
 555–560, 589–593  
 Тукрал Н. 2, 228–247  
 Тыренко В. В. 1, 124–131  
 Усольцева Е. Н. 4, 701–707  
 Фетисова Н. В. 4, 769–774  
 Фидарова З. Д. 4, 783–788  
 Филатова О. Е. 3, 435–440  
 Филиппов Ф. Н. 4, 762–768  
 Фридман Н. В. 4, 769–774  
 Хавинсон В. Х. 3, 579–585;  
 4, 656–668  
 Хагуш А. К. 4, 729–734  
 Хадарцев А. А. 3, 435–440  
 Хайт Г. Я. 2, 222–227  
 Халимов Р. И. 1, 97–103  
 Харлова А. Г. 4, 612–619  
 Хасийя Я. 2, 228–247  
 Хейфец В. Х. 1, 157–162, 148–156  
 Холин В. А. 2, 299–306  
 Хубулава Г. Г. 4, 775–779  
 Чалисова Н. И. 1, 97–103  
 Чернова Г. И. 1, 168–172  
 Чёрный Д. А. 2, 393–398  
 Чернякина Т. С. 1, 168–172  
 Чотчаева З. Х. 2, 222–227  
 Шабалин А. С. 4, 620–623  
 Шагинян Г. Г. 1, 157–162  
 Шатило В. Б. 3, 546–554  
 Шестаков В. П. 1, 168–172  
 Шибанова И. А. 1, 109–117  
 Шишкевич А. Н. 4, 775–779  
 Шпаков А. О. 4, 755–761  
 Шривастава И. 2, 228–247  
 Щеглова Е. В. 2, 222–227  
 Юрчинский В. Я. 4, 687–693  
 Яковлев Н. А. 1, 146–147  
 Яковлева Т. П. 3, 415–418  
 Якушин М. А. 2, 381–386  
 Янковский В. В. 2, 393–398  
 Ястребов А. П. 2, 218–221

## УВАЖАЕМЫЕ ПОДПИСЧИКИ И ЧИТАТЕЛИ!

Со II полугодия 2016 г. журнал будет выходить один раз в два месяца (трижды в полугодие).

Федеральное государственное унитарное предприятие «Почта России» ФСП-1  
Бланк заказа периодических изданий

**АБОНЕМЕНТ**

На газету журнал

15398

(индекс издания)

**Успехи геронтологии**

(наименование издания)

Количество комплектов

На 2016 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
							X		X		X

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

Линия отреза

**ДОСТАВочНАЯ КАРТОЧКА**

15398

(индекс издания)

ПВ место литер

На газету журнал **Успехи геронтологии**

(наименование издания)

Стоимость	подписки	руб.	Количество комплектов
	каталожная	руб.	
	переадресовки	руб.	

На 2016 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
							X		X		X

почтовый индекс					
код улицы					
дом	корпус	квартира			

Город село

область

Район

улица

Фамилия И.О.