

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2016
Том
Vol. 29

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Геофизические факторы и старение
Молекулярные механизмы
старения

Патогенез, диагностика и лечение
ассоциированных с возрастом
болезней



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

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 9, N° 1

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Executive 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. Arieu	(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. Prashchayev	(Belgorod)
E. Yu. Golubeva	(Arkhangelsk)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
N. D. Goncharova	(Sochi—Adler)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Il'tnitsky	(Polotsk, Blarus)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
V. T. Ivanov	(Moscow)	A. G. Soloviev	(Arkhangelsk)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	O. V. Tatarinova	(Yakutsk)
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; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI) at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)

St. PETERSBURG • 2016

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 9, № 1

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	Г. П. Котельников	(Самара)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. В. Куликов	(Пушино)
Р. Вейндрук	(Мэдисон, США)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	А. И. Мартынов	(Москва)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
П. А. Воробьёв	(Москва)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
Е. Ю. Голубева	(Архангельск)	М. А. Пальцев	(Москва)
Н. Д. Гончарова	(Сочи—Адлер)	К. И. Прощаев	(Белгород)
Н. К. Горшунова	(Курск)	С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
М. Давидович	(Белград, Сербия)	Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
М. И. Давыдов	(Москва)	А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
Т. Фон Зглиницкий	(Ньюкасл, Великобритания)	В. П. Скулачёв	(Москва)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)	А. Г. Соловьёв	(Архангельск)
В. Т. Иванов	(Москва)	Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)	О. В. Татаринова	(Якутск)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троизи	(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 Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Index Medicus/MEDLINE, Index Copernicus, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2016. Т. 29. № 1. 194 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Научно-исследовательского института онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России

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 М. В. Миткевич, 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 30.03.2016 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 24,25.

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

© Успехи геронтологии, 2016
© Геронтологическое общество, 2016

<p><i>Шаповалов С.Н.</i> Причины «космической» геронтологии: воздействие движений Земли и Луны на показатели среды обитания человека</p>	11	<p><i>Shapovalov S.N.</i> The reasons for the «space» of gerontology: the impact of the movements of the Earth and Moon on the performance of the human environment</p>
<p><i>Шаповалов С.Н.</i> Гравитационное поле Земли: геофизический фактор геронтологии (эффект Воробейчикова)</p>	23	<p><i>Shapovalov S.N.</i> The gravity field of the Earth: geophysical factor of gerontology (The Vorobeichikov effect)</p>
<p><i>Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н.</i> Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний</p>	29	<p><i>Panchenko A.V., Gubareva E.A., Anisimov V.N.</i> Role of circadian rhythms and cellular clock in aging cancer development</p>
<p><i>Бычковская И.Б., Мыльников С.В.</i> О дискретности кривых дожития. Сообщение 2. Анализ изменчивости формы кривых дожития у линии <i>Canton-S Drosophila melanogaster</i></p>	38	<p><i>Bychkovskaia I.B., Mylnikov S.V.</i> Discontinuity of the annuity curves. II. Variability of annuity curves in <i>Drosophila melanogaster Canton-S</i> strain</p>
<p><i>Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В.</i> Хаотическая динамика кардиоинтервалов у трёх возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры</p>	44	<p><i>Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Vokhmina J.V.</i> Chaotic dynamics of cardio-intervals in three age groups of indigenous and non-indigenous population of Ugra</p>
<p><i>Внуков В.В., Кролевец И.В., Панина С.Б., Милутина Н.П., Ананян А.А., Сагакянц А.Б., Забродин М.А.</i> Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и их содержание в плазме крови и синовиальной жидкости у больных посттравматическим гонартрозом</p>	52	<p><i>Vnukov V.V., Krolevets I.V., Panina S.B., Milutina N.P., Ananyan A.A., Sagakyants A.B., Zabrodin M.A.</i> Proinflammatory cytokine gene polymorphisms and the plasma and synovial fluid levels of cytokines in patients with post-traumatic knee osteoarthritis</p>
<p><i>Экова М.Р., Смирнов А.В., Шмидт М.В., Тюренок И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Григорьева Н.В., Ермилов В.В., Медников Д.С.</i> Сравнительная морфофункциональная характеристика вентрального гиппокампа у взрослых и старых крыс под влиянием комбинированного стресса</p>	59	<p><i>Ekova M.R., Smirnov A.V., Schmidt M.V., Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V., Grigorieva N.V., Ermilov V.V., Mednikov D.S.</i> Comparative morphofunctional characteristics of adult and old rat ventral hippocampus to combined stress influence</p>
<p><i>Фурсова А.Ж., Румянцева Ю.В., Колосова Н.Г., Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С.</i> Дисульфирам подавляет развитие катаракты у крыс OXYS</p>	68	<p><i>Fursova A.Z., Rumyantseva Yu.V., Kolosova N.G., Kedik S.A., Panov A.V., Tyukova V.S.</i> Disulfiram inhibites the development of cataract in OXYS rats</p>
<p><i>Забиняков Н.А., Процаев К.И., Рыжак Г.А., Полторацкий А.Н., Аносова Е.И., Азаров К.С.</i> Исследование клеток крови у людей среднего и старческого возраста с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких методом атомно-силовой микроскопии. Сходства и различия с биологической моделью на животных</p>	74	<p><i>Zabiniakov N.A., Prashchayev K.I., Ryzhak G.A., Poltorackij A.N., Anosova E.I., Azarow K.S.</i> The investigation of blood cells of middle and old age in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease by atomic force microscopy. Similarities and differences with the biological animal mode</p>
<p><i>Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Кругликова А.С., Бойцов С.А.</i> Взаимосвязь функции почек с длиной теломер и маркерами воспаления у пациентов без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний</p>	79	<p><i>Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Vygodin V.A., Plokhova E.V., Kruglikova A.S., Boitsov S.A.</i> Association of renal function, telomere length and markers of chronic inflammation for patients without chronic kidney and cardiovascular diseases</p>
<p><i>Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р., Лутов Ю.В.</i> Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин</p>	86	<p><i>Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Lutov Yu.V.</i> Association of age obesity and metabolic syndrome in men</p>

<p><i>Глушков Н.И., Горшенин Т.Л.</i> Выбор метода хирургического лечения обтурационной кишечной непроходимости у больных пожилого и старческого возраста</p>	93	<p><i>Glushkov N.I., Gorshenin T.L.</i> The choice of surgical treatment of obstructive ileus in elderly and senile patients</p>
<p><i>Киреев К.А., Фокин А.А., Киреева Т.С.</i> Специализированная медицинская помощь при инфаркте миокарда у пациентов-долгожителей</p>	97	<p><i>Kireev K.A., Fokin A.A., Kireeva T.S.</i> Specialized medical care for patients with acute myocardial infarction older than 90 years</p>
<p><i>Михалойко И.Я., Скрипко В.Д., Сабалош Р.В., Коваленко А.Л.</i> Оптимизация лечения больных пожилого возраста с синдромом диабетической стопы и медиакальцинозом артерий</p>	102	<p><i>Myhaloyko I.Ya., Skrypko V.D., Sabadosh R.V., Kovalenko A.L.</i> Optimization of treatment of elderly patients with diabetic foot syndrome and mediakaltsinozom arteries</p>
<p><i>Нестеров В.П., Баллюзек М.Ф., Конради А.О., Бурдыгин А.И., Коротков С.М., Шемарова И.В., Цыгвинцев С.Н., Нестеров С.В.</i> Осложненная инсультом кардиогемодинамика в пожилом возрасте</p>	107	<p><i>Nesterov V.P., Ballyzek M.F., Konradi A.O., Burdygin A.I., Korotkov S.M., Shemarova I.V., Cygvintzev S.N., Nesterov S.V.</i> Aged cardiohemodynamics complicated by stroke</p>
<p><i>Перфилова В.Н., Садикова Н.В., Прокофьев И.И., Иноземцев О.В., Тюренков И.Н.</i> Кардиопротекторное действие нового производного глутаминовой кислоты — глуфимета в условиях острого иммобилизационно- болевого стресса у животных разного возраста</p>	116	<p><i>Perfilova V.N., Sadikova N.V., Prokofiev I.I., Inozemtsev O.V., Tyurenkov I.N.</i> Cardioprotective effect of the new derivative of glutamic acid — glufimet in acute immobilization-painful stress in animals of different ages</p>
<p><i>Тукиш О.В., Округин С.А., Юнусова Е.Ю., Ефимова Е.В., Гарганеева А.А.</i> Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»</p>	123	<p><i>Tukish O.V., Okrugin S.A., Yunusova E.Y., Efimova E.V., Garganeeva A.A.</i> Acute myocardial infarction in elderly and senile patients: epidemiology study according to the WHO program «Registry of acute myocardial infarction»</p>
<p><i>Слугина А.Г., Иорданишвили А.К., Сериков А.А., Самсонов В.В., Рыжак Г.А.</i> Оптимизация репаративного остеогенеза челюсти при старении (доклиническое исследование)</p>	128	<p><i>Slugina A.G., Iordanishvili A.K., Serikov A.A., Samsonov V.V., Ryzhak G.A.</i> Optimization of reparative osteogenesis jaws on aging (preclinical studies)</p>
<p><i>Смолькин А.А.</i> Отношение к пожилым людям в повседневной жизни: контуры концептуальной модели объяснения</p>	134	<p><i>Smol'kin A.A.</i> Attitudes to elderly people in everyday life: conceptual outlines of explanation model</p>
<p><i>Соловьев А.Г., Попов В.В., Новикова И.А.</i> Диагностика расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста</p>	141	<p><i>Soloviev A.G., Popov V.V., Novikova I.A.</i> Diagnosis of emotional sphere disorders in elderly</p>
<p><i>Багешева Н.В., Удалова Т.Ю., Мордык А.В., Ароян А.Р., Иванова О.Г., Руденко С.А.</i> Сравнительная характеристика депрессивных тенденций у пациентов с туберкулёзом и хронической обструктивной болезнью лёгких</p>	154	<p><i>Bagisheva N.V., Udalova T.Y., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Ivanova O.G., Rudenko S.A.</i> Comparative characteristics of depressive tendencies in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease</p>
<p><i>Кулеш А.М., Черкасова В.Г.</i> Уровень sRAGE и его связь с когнитивным статусом при болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях</p>	159	<p><i>Kulesh A.M., Cherkasova V.G.</i> sRAGE level and its association with cognitive status of patients with Alzheimer's disease and mixed vascular-degenerative cognitive impairment</p>
<p><i>Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Тхагапсов А.З., Волков А.В.</i> Опыт применения блокатора рецепторов 2b/3a эптифибатид у больных старческого возраста с острым коронарным синдромом при выполнении чрескожного коронарного вмешательства</p>	164	<p><i>Teplyakov D.V., Nazarov E.M., Tkha gapsov A.Z., Volkov A.V.</i> Experience with the use of eptifibatide in acute coronary syndrome during coronary intervention in patients older age group</p>

<i>Каркавина А. Н.</i> Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как современный инструмент оценки качества реабилитации больных остеоартрозом	168	<i>Karkavina A. N.</i> International classification of functioning, disability and health as a modern tool for assessing quality rehabilitation of patients
<i>Арьев А. Л., Чесноков А. А., Дзахова С. Д.</i> Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста в первые сутки после рентгеноэндоваскулярных вмешательств	173	<i>Ariev A. L., Chesnokov A. A., Dzakhova S. D.</i> Dynamics of the glomerular filtration rate in patients of advanced and senile age for the first days after X-ray endovascular interventions
<i>Кантемирова Р. К., Кароль Е. В., Фидарова З. Д.</i> Динамика и структура показателей повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пожилого возраста в Санкт-Петербурге за период 2005–2014 гг.	177	<i>Kantemirova R. K., Karol E. V., Fidarova Z. D.</i> The dynamics and structure of indicators of secondary disability due to cerebrovascular diseases in the elderly in St. Petersburg in the period 2005–2014
<i>Прокопенко Н. А.</i> Занятость людей пожилого возраста в странах Европейского союза и на Украине: реалии, проблемы, перспективы	182	<i>Prokopenko N. A.</i> Employment of the elderly people in the European Union and Ukraine: realities, problems and prospects
<i>Баринов Э. Ф.</i> Роль α_2 -адренорецепторов в регуляции реактивности тромбоцитов у лиц пожилого возраста при хроническом обструктивном пиелонефрите	189	<i>Barinov E. F.</i> Role α_2 -adrenergic receptors in regulation platelet reactivity in the elderly at chronic obstructive pyelonephritis

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В 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 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, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Указатель литературы к статьям не должен превышать $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ 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 5–7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, 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. 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. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не внедряют в файл Word, а сохраняют в формате исходной программы**). 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 пишут обязатель-

но с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

11. В соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); 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) при 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 двоеточия указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга тире (М.–Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо — индикатор цифрового объекта (*doi*).
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 с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; на английском — ФИО авторов, наименование учреждений с адресом, название статьи и резюме — после списка литературы.
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 публикации в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; отскики высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где по 2012 г. включительно размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

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>

С. Н. Шаповалов

ПРИЧИНЫ «КОСМИЧЕСКОЙ» ГЕРОНТОЛОГИИ: ВОЗДЕЙСТВИЕ ДВИЖЕНИЙ ЗЕМЛИ И ЛУНЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Государственный научный центр «Арктический и антарктический научно-исследовательский институт»,
199397 Санкт-Петербург, ул. Беринга, 38; e-mail: shapovalov@aari.ru

Для будущих геронтологических исследований определенным интересом могут представлять результаты исследований, полученные на стыке геофизики, астрономии и биологии и указывающие на существующие связи показателей живых объектов с космофизическими факторами. В работе представлены данные об основных астрономических факторах, потенциально способных на регулярной основе вызывать изменения гравитационных воздействий на биосферу как среду обитания человека. В числе этих факторов — движения Земли и Луны, описываемые известными в астрономии уравнениями: уравнение равноденствий, уравнение времени, а также основные возмущения от Солнца (эвекция, вариация и годичное неравенство), выводимые из теории движения Луны. На основе суммы основных возмущений от Солнца, так называемой λ_D -функции, изучены связи флюктуаций так называемого «компьютерного времени», энергии солнечной радиации в диапазоне 605–607 нм, а также концентрации гемоглобина и эритроцитов с основными возмущениями от Солнца. Получен вывод об универсальном характере воздействия движений Земли и Луны на биосферу. Приведены таблицы на период с 01.01.2015 по 31.12.2016 г. с расчетными значениями λ_D -функции, потенциально важными для анализа их связи с временными изменениями различных показателей организма. Закономерности, полученные при сопоставлении изменений разных биомаркеров с ходом значений λ_D -функции из таблиц, могут оказаться прогностическими в исследовании функционирования организма человека и биосферы на астрономических периодах. Исследования проводили в Антарктиде, где исключены влияния искусственных электромагнитных полей, на станциях Восток (1998–1999 гг.) и Новолазаревская (2003–2004 гг.).

Ключевые слова: флюктуации, космофизические факторы, уравнение равноденствий, уравнение времени, «компьютерное время», нутация, основные возмущения от Солнца, λ_D -функция, гемоглобин, эритроциты

Проблемы старения человека могут быть связаны со степенью чувствительности еще не установленных показателей организма к изменениям

гравитационных и электромагнитных воздействий на солнечной или лунной временной шкале. Что означает для жизни человека период годового движения Земли по орбите или, например, цикл одиннадцатилетней солнечной активности? Ответ кажется простым: человек стал старше. Но какими механизмами отреагировал организм на годовое движение Земли или солнечную деятельность? Вероятно, движение Земли—Луны воздействует на ответственные за эту связь функции строго периодически, отчасти возрождая и регулируя ресурсы восстановительных процессов организма в условиях непрерывного действия различных десинхронизирующих факторов: стрессы, антропогенные воздействия, метеорологические факторы (давление, температура, влажность), геомагнитные возмущения и др. Процесс старения, и особенно случаи его ускорения, может быть следствием снижения степени чувствительности или атрофированности некоторых важных, неизвестных в геронтологии и хрономедицине «космических» функций организма к периодам движений Земли и Луны.

Исследования зависимости биосферы от космогеофизических факторов можно разделить на два направления:

- солнечное электромагнитное воздействие, связанное с изучением чувствительности показателей биосферы к одиннадцатилетнему циклу солнечной активности и индексам геомагнитной активности, а также к межпланетному магнитному полю (ММП), магнитному полю Земли (МПЗ), электрическому полю атмосферы (ЭПА) и потокам высокоэнергетических частиц;

- гравитационное воздействие от Солнца и Луны, связанное с изучением чувствительности разных биосенсоров и медико-биологических показателей, главным образом к приливообразующим воздействиям Луны.

Началом исследования влияния солнечного электромагнитного излучения на биосферу как среду обитания человека является работа А. Л. Чижевского, вышедшая в свет в 1915 г. [13]. Несмотря на фундаментальные работы в этой области за последние 30–40 лет [3, 5, 12], механизмы воздействия электромагнитного излучения Солнца на биосферу остаются до настоящего времени неизвестными. Известно лишь, что эти механизмы могут осуществляться посредством ММП, ЭПА и МПЗ. Одной из причин малой эффективности электромагнитных полей является неоднозначный ответ живой среды на спонтанные и квазивариативные изменения в космофизической среде.

Основополагающие работы по изучению воздействия гравитационных факторов на среду обитания человека и физиологические показатели суммированы в [17, 21]. В совокупности, солнечное электромагнитное и гравитационное воздействия составляют интегральное космофизическое влияние на среду обитания человека. Но вклад каждого из них может проявляться с переменной ведущей ролью, в зависимости от минимума или максимума солнечной активности в одиннадцатилетнем цикле. Иначе говоря, на стадии подъема и максимума солнечной активности биосфера подвергается интенсивному воздействию геомагнитных бурь и корпускулярных потоков от Солнца. Наступает период десинхронизации процессов со средней продолжительностью 5–7 лет. На стадии спада и минимума солнечной активности (4–5 лет), когда пятнообразование на Солнце становится минимальным, происходит восстановление ритмов в процессах, преимущественно, за счет периодов движений Земли и Луны. Подобную картину наблюдают в фотохимических реакциях атмосферы, в частности в содержании озона в стратосфере Антарктики [15]. В статье приведены наиболее существенные результаты исследований, выполненных с участием автора, а также интерпретация этих данных.

Флюктуации системного таймера компьютера под влиянием космофизических факторов

Компьютеры разных конструкций содержат устройства для управления процессами. В числе элементов конструкции компьютера есть часы реального времени (RTC) и системный таймер. Часы реального времени питаются от расположенного на материнской плате аккумулятора и используются для установки даты, времени и разных системных операций. Системный таймер имеет возможности перепрограммирования портов ввода-вывода, обе-

спечивает управление контроллером прямого доступа к памяти, а также выполняет генерирование сигналов, сообщающих процессору о наступлении какого-либо события с частотой 18,2/с. Учитывая, что контроль времени таймера выполняется с частотой 18,2/с, появились основания для изучения временных особенностей «ошибок» таймера и определения внешних и внутренних факторов, влияющих на его работу. Для этой цели в 2003 г. на ст. Новолазаревская был проведен программный эксперимент по часовому опросу времени таймера с сохранением полученных значений в текстовых файлах. Программу проводили в операционной дисковой среде (DOS) на базе ноутбука класса «Pentium133», который на протяжении эксперимента (более 500 сут) размещался в герметичном коробе с режимом термостабилизации ~ 20 °C ($\pm 0,5$ °C) и обеспечивался питанием от источника UPS (525bt). Данные обрабатывали в пакете Statistica 6.0.

В процессе непрерывной работы программы за период с 01.03.2003 по 31.08.2004 г. в часовых показаниях таймера были обнаружены флюктуации с временным диапазоном от нескольких суток до линейного тренда по всему ряду данных наблюдений. Особенно закономерные флюктуации выражались в полугодовых вариациях (с линейным трендом), тождественных временному изменению *уравнения равноденствий*, применяемого в астрономии при расчете истинного звездного времени (S_0) [2]. При расчете последнего рассматривают истинную точку весеннего равноденствия ($\Upsilon_{ист}$), обладающую прецессионным и нутационным движением [2]. *Нутация* есть короткопериодические колебания земной оси, накладывающиеся на прецессионное движение земной оси, а прецессия — это медленное движение точки весеннего равноденствия вдоль экватора, обусловленное влиянием на Землю притяжения Солнца и Луны [2]. В нутационном движении земная ось колеблется относительно полюса мира с периодом 18,6 года, а в прецессионном — совершает вековое движение с периодом около 26 000 лет [2]. Пояснение к нутационному и прецессионному движению представлено на *рис. 1*.

На *рис. 2* представлено временное сравнение значений флюктуаций системного таймера и уравнения равноденствий. Значения флюктуаций по ординате представлены числом операций опроса системного таймера в час ($N \cdot h$). Как видно из данных рисунка, общее распределение значений таймера за весь период измерений коррелирует с

уравнением равноденствий и трендом нутации земной оси, достигая оценки $r \sim 0,9$ без дополнительных приемов статистического анализа. Линейный тренд на графике представляет интервал нутации в периоде 18,6 года. При экранировании температурных помех помещения, точность компьютерных часов определяется индивидуальными характеристиками кварцевого генератора и может быть разной для компьютеров разной модификации в допустимых пределах. Поэтому наблюдаемая на рис. 2 связь флюктуаций таймера с уравнением равноденствий представляет, фактически, зависимость флюктуаций частотной характеристики кварцевого генератора от положения земной оси относительно полюса мира. *Полюс мира* есть точка на небесной сфере, вокруг которой происходит видимое суточное смещение звезд, вызванное вращением Земли вокруг своей оси [2]. Северный полюс мира находится в районе Полярной звезды.

Если из хода флюктуаций таймера исключить «нутационный» тренд и сравнить остаточную кривую с кривой уравнения времени [2], то можно

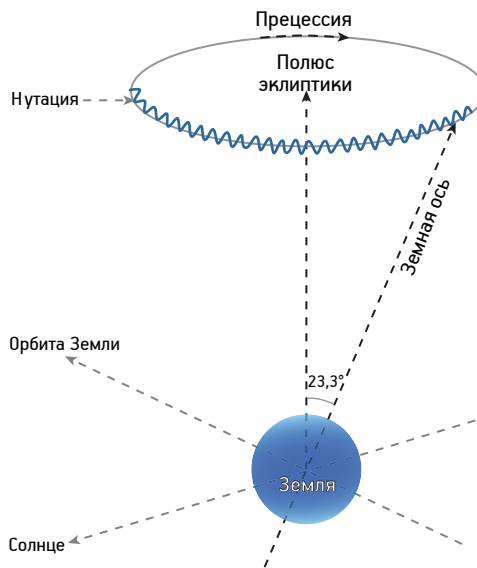


Рис. 1. Прецессионное и нутационное движения земной оси

убедиться в том, что полугодовые вариации таймера обусловлены движением Земли по эклиптике (рис. 3).

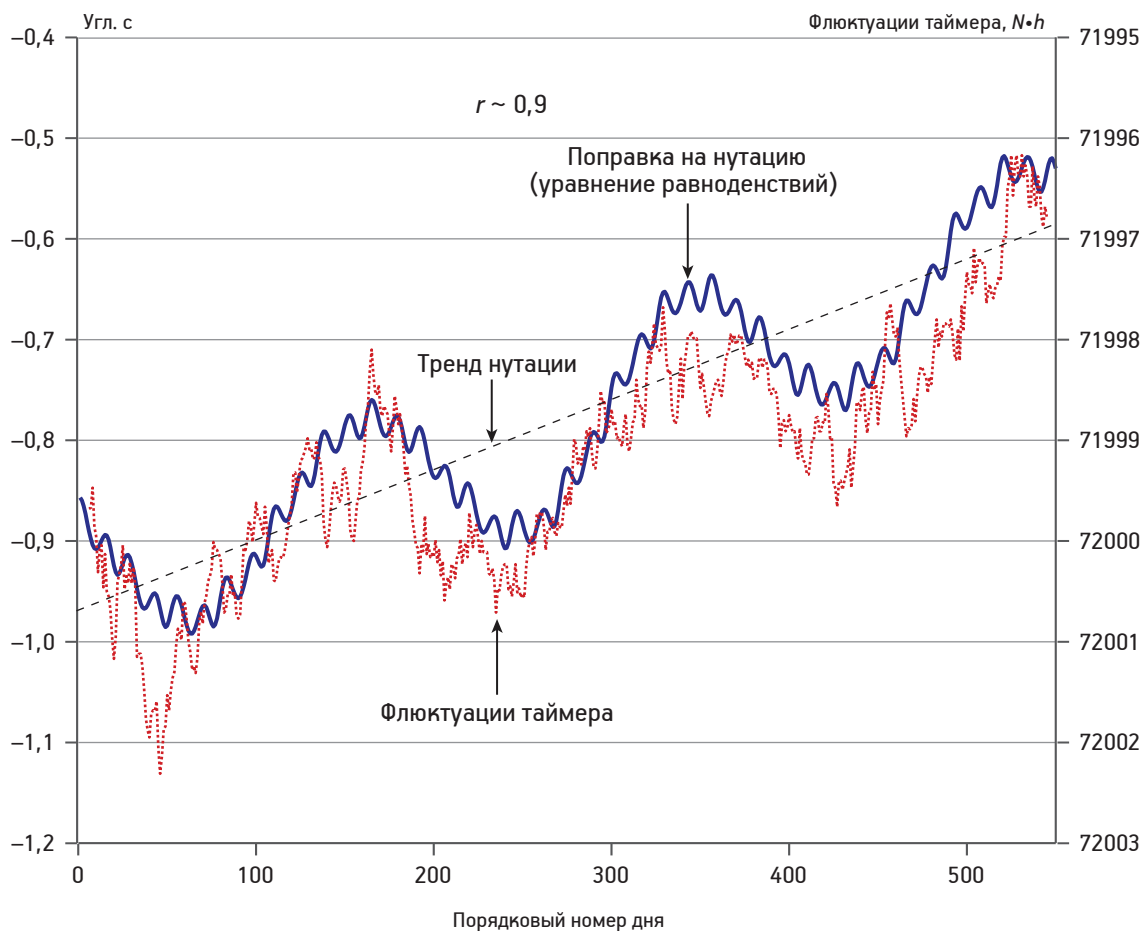


Рис. 2. Сравнение хода значений системного таймера в ноутбуке «Pentium133» и уравнения равноденствий за период с 01.03.2003 по 31.08.2004 г. (ст. Новолазаревская, Антарктида)

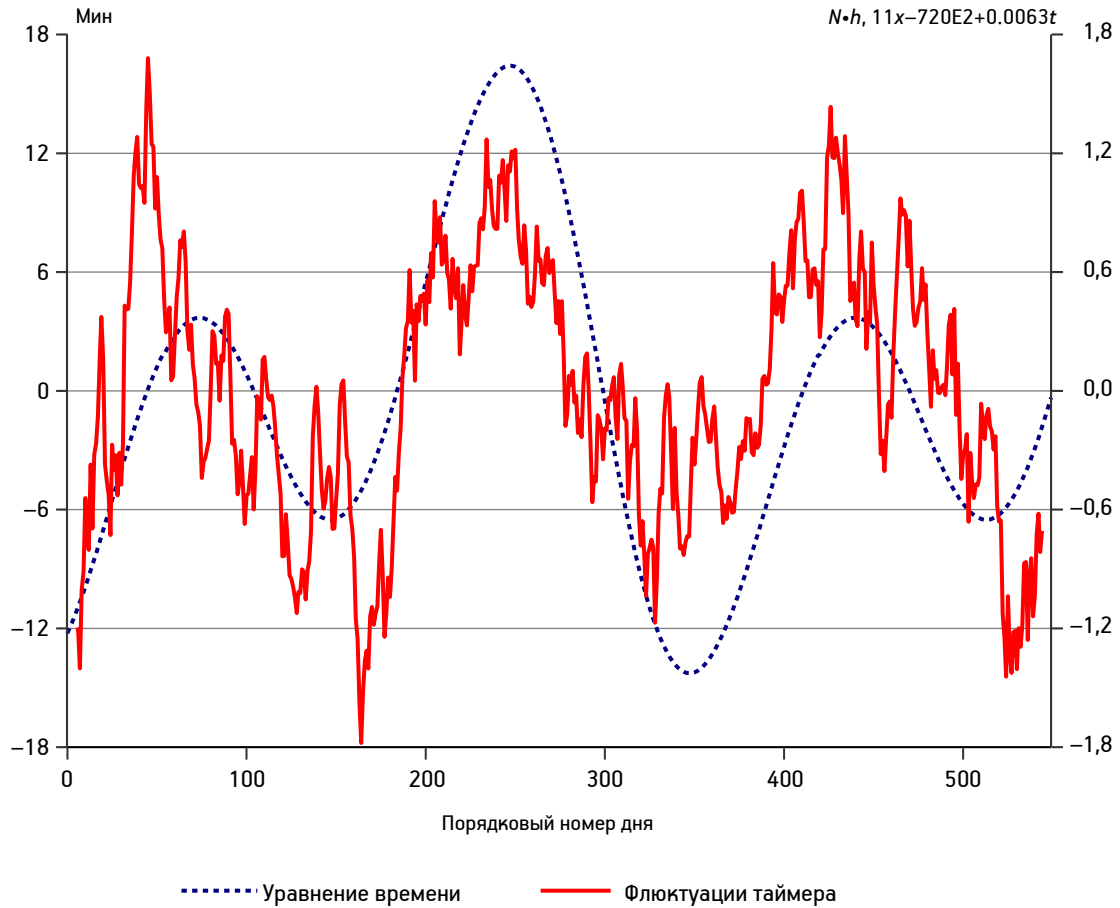


Рис. 3. Сравнение вариаций хода флюктуаций таймера «Pentium 133», после исключения тренда, с уравнением времени за период с 01.03.2003 по 31.08.2004 г. (ст. Новолазаревская)

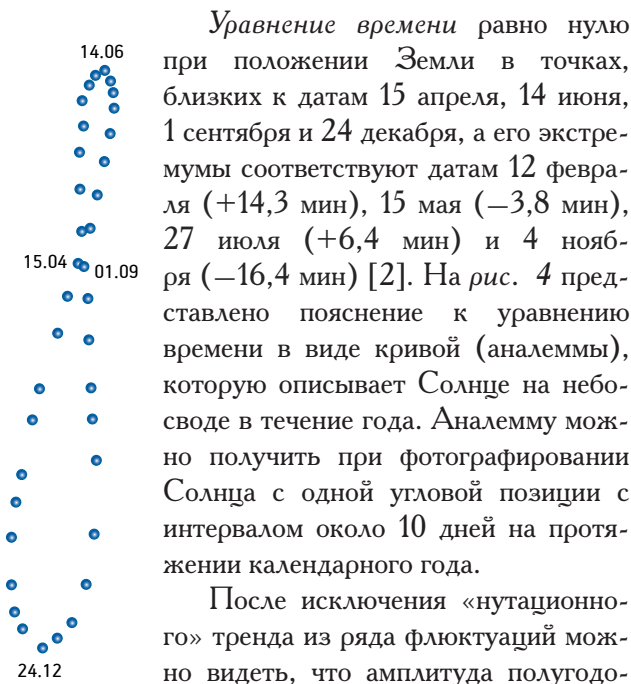


Рис. 4. Наблюдаемое на небосводе годовое движение Солнца (аналемма), но фактически являющееся годовым движением Земли по эклиптике

Уравнение времени равно нулю при положении Земли в точках, близких к датам 15 апреля, 14 июня, 1 сентября и 24 декабря, а его экстремумы соответствуют датам 12 февраля (+14,3 мин), 15 мая (-3,8 мин), 27 июля (+6,4 мин) и 4 ноября (-16,4 мин) [2]. На рис. 4 представлено пояснение к уравнению времени в виде кривой (аналеммы), которую описывает Солнце на небосводе в течение года. Аналемму можно получить при фотографировании Солнца с одной угловой позиции с интервалом около 10 дней на протяжении календарного года.

После исключения «нутаационного» тренда из ряда флюктуаций можно видеть, что амплитуда полугодо-

вых вариаций находится в пределах от 1,8 до -1,8 (отн. ед.). При сравнении полученной амплитуды с изменением амплитуды вариаций по тренду на рис. 2, следует, что фактор движения Земли по эклиптике воздействует на амплитуду полугодовых вариаций не менее ~50 %.

Основные возмущения от Солнца из теории движения Луны

Вычисление движений Луны является одной из наиболее сложных задач небесной механики. Из-за притяжения Солнца, Земли и планет Луна испытывает большие гравитационные возмущения в движении по орбите. В теории движения Луны рассматривают невозмущенное (кеплеровское) и возмущенное движения. Для определения положения Луны в невозмущенном движении используют шесть элементов орбиты, определяющих ее положение в пространстве [1]. Все шесть элементов меняются во времени, так как за счет притяжения Солнца Луна смещается с эллиптической орбиты и ее движение возмущается, то есть отклоняется от эллиптического движения [1, 2, 7]. Возмущения

в движении Луны описывают с помощью формул для геоцентрической эллиптической долготы и широты Луны. При ограничении наибольшими членами формула для долготы, в которой возмущения достигают наибольших амплитуд, имеет вид [2, 11]:

$$\lambda = L + 6^{\circ},289 \sin l - 1^{\circ},274 \sin(l - 2D) + 0^{\circ},658 \sin 2D + 0^{\circ},214 \sin 2l - 0^{\circ},186 \sin l' - 0,114^{\circ} \sin 2F. \quad (1)$$

где L — средняя долгота Луны по кеплеровской орбите; l , D , l' , F — основные аргументы теории движения Луны [2, 7]: l — средняя аномалия Луны; l' — средняя аномалия Земли $+180^{\circ}$; D — угловое расстояние между Солнцем и Луной (элонгация); F — средняя долгота Луны, отсчитываемая от восходящего узла орбиты.

Члены в этой формуле называют *неравенствами* (всего более 650). Неравенства с коэффициентами $6^{\circ},289$ и $0^{\circ},214$ обусловлены эллиптичностью невозмущенной (кеплеровской) орбиты Луны, а с коэффициентами $1^{\circ},274$, $0^{\circ},658$ и $0^{\circ},186$ — возмущениями, вызванными гравитационными воздействиями от Солнца [11]. Основные возмущения от Солнца в формуле (1) называются *эвекцией*, *вариацией* и *годовым неравенством* [2, 18].

• *Эвекция* (31,8 сут) выражена неравенством $1^{\circ},274 \sin(l - 2D)$. Является поправкой к движению Луны по орбите вокруг Земли, учитывающей изменения эксцентриситета лунной орбиты. По энциклопедическому определению, «эвекция есть наиболее значительное отклонение истинного движения Луны от движения по законам Кеплера, вызываемое воздействием Солнца». Если среднее значение эксцентриситета орбиты Луны составляет 0,054, то его истинное значение колеблется в пределах от 0,044 до 0,065.

• *Вариация* (14,8 сут) выражена неравенством $0^{\circ},658 \sin 2D$. Является поправкой к орбитальному движению Луны вокруг Земли, учитывающей зависимость силы притяжения Луны Солнцем от расстояния. В новолуние и полнолуние (сизигии), а также в первой и последней четверти Луны (квадратуры) значение вариации равно нулю. Наибольшее значение вариации наблюдается, когда угловое расстояние между Солнцем и Луной (элонгация, D) является нечетным кратным 45° (фазы-октанты).

• *Годичное неравенство* (365 сут) выражено неравенством $0^{\circ},186 \sin l'$. Является поправкой к орбитальному движению Луны, учитывающей изменение расстояния от Земли до Солнца из-за изменения эксцентриситета орбиты Земли.

На рис. 5, а, б представлены временные изменения эвекции, вариации и годовичного неравенства за период календарного года (для примера 1996 г.), а также их сумма в виде так называемой λ_D -функции, разработанная автором [14] для апробации в задачах солнечно-земных связей как ранее неизвестного космофизического фактора, способного воздействовать на среду обитания человека и показатели организма.

*Глобальный отклик земной среды
на основные возмущения от Солнца,
документированный по флюктуациям
координат ст. Восток и «компьютерному времени»*

Коррекция «компьютерного времени» осуществляется с помощью приёмников, принимаю-

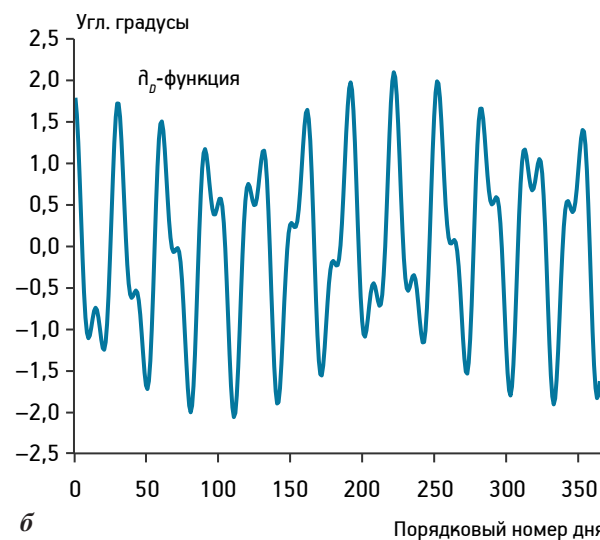
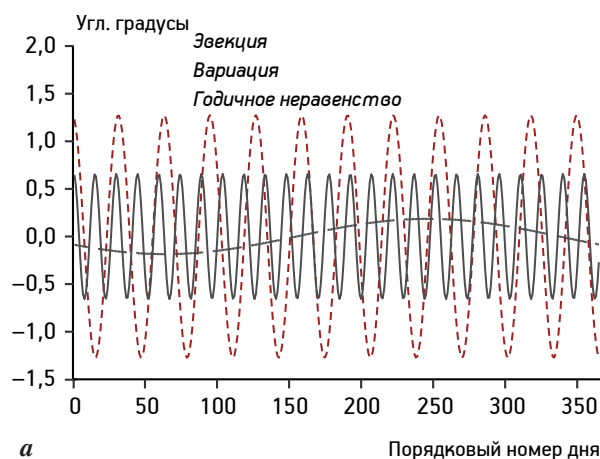


Рис. 5. Временные изменения основных возмущений от Солнца в долготе Луны за период с 01.01.1996 по 31.12.1996 г.

а — эвекция (31,8 сут), вариация (14,8 сут), годовичное неравенство (365,3 сут); б — λ_D -функция

щих сигналы точного времени от спутников GPS или ГЛОНАС, оборудованных атомными часами. Поступление спутникового сигнала в компьютер осуществляется от приёмника через интерфейс-порт (COM, USB) и сопровождается программным обеспечением. Сигналы от GPS (ГЛОНАС) принимаются непрерывно, что дает возможность исследовать пространственно-временной диапазон

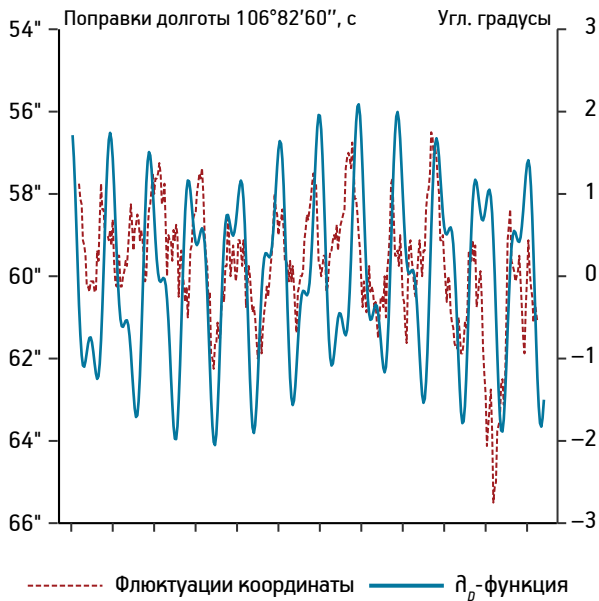


Рис. 6. Сравнение хода поправок (9 pt. mov. aver.) GPS в компьютере на ст. Восток (Антарктида) с λ_D -функцией за период с 01.02.1998 по 01.02.1999 г.

а — флюктуации координаты долготы ($106^{\circ}82'60''$);
б — флюктуации «компьютерного времени» (с)

флюктуаций «компьютерного времени» и координат компьютера на длительных интервалах наблюдений. Системы GPS и ГЛОНАС делают доступной поддержку времени в любом географическом пункте с точностью до наносекунд.

В период геофизических наблюдений с 01.02.1998 по 01.02.1999 г. на ст. Восток ($\varphi=78^{\circ}30'$ ю. ш., $\lambda=106^{\circ}82'60''$ в. д.) использовали компьютер со встроенным GPS-приёмником. Полученные компьютером спутниковые поправки за год показали закономерное изменение времени и координат компьютера [23]. Для примера, на рис. 6, а приведены изменения значений географической долготы ($\delta\lambda$) ст. Восток в соответствии с ходом λ_D -функции. Поправки координаты находились в пределах точности более $0,1''$, что сопоставимо с оценками оптических измерений по данным Международной службы вращения Земли [10]. Из данных рисунка видно, что изменения поправок координаты долготы ($\delta\lambda$) соответствуют ходу λ_D -функции (~ 32 сут). Полученное соответствие объясняется периодическим изменением эксцентриситета лунной орбиты, то есть изменением ее отклонения от окружности, которое влияет на расстояние от Земли до Луны с периодом 31,8 сут. В перигее расстояние изменяется от 356 400 до 370 500 км, а в апогее — от 404 000 до 406 730 км. Вследствие этих изменений земная ось отклоняется от полюса эклиптики с периодом 31,8 сут, что приводит к изменению координаты географической точки.

На рис. 6, б представлено распределение среднесуточных поправок времени δt в виде фильтрации ряда скользящим средним (9 pt. mov. aver.) с ходом кривой λ_D -функции. Фильтр *moving average* есть скользящее среднее по ряду данных, обычно используется для выявления вариаций главных гармоник временного спектра в значениях ряда. На графике видно, что на протяжении года наблюдений отмечается хорошее фазовое соответствие кривых. Но возникает вопрос: а могут ли спутники GPS находиться под воздействием основных возмущений от Солнца? На движение спутника действует целый ряд возмущающих факторов. Кроме прецессии и нутации, к ним относятся несферичность и приливная деформация Земли, притяжение атмосферы и электромагнитные воздействия. Воздействие основных возмущений от Солнца на искусственные спутники существует, но сила этого воздействия невелика по сравнению с воздействием на планету. Иначе, флюктуации координаты долготы и «компьютерного времени»

имели бы идентичность хода на протяжении всего интервала наблюдений. Согласованность ритмики δt и $\delta \lambda$ с λ_D -функцией свидетельствует о воздействии основных возмущений от Солнца на среду обитания человека в планетарном масштабе, так как это воздействие проявляется одновременно во флюктуациях координаты долготы и флюктуациях «компьютерного времени». Таким образом, установлено, что показатели «компьютерного времени» в компьютерах разного назначения характеризуются отклонениями от ожидаемого устойчивого значения таймера, которые вызваны движениями Земли и Луны.

Связь показателей гемоглобина и эритроцитов с λ_D -функцией

Применительно к биомедицинским вопросам, влияние основных возмущений от Солнца, описываемых λ_D -функцией, изучали на основе данных периферической крови доноров из Окружного военного госпиталя № 442 и клинической больницы им. Петра Великого (Санкт-Петербург) за период с 25.05.2000 по 18.12.2000 г. [4, 9, 14]. Часть статистического исследования заключалась в изучении временных изменений концентрации гемоглобина и эритроцитов. В процессе временного и Фурье-анализа среднесуточных значений гемоглобина и эритроцитов были получены периодограммы с главными гармониками ~ 32 и 14 сут и выявлены основные ритмические флюктуации с периодами ~ 32 сут. На рис. 7, а, б приведено сравнение ритмических флюктуаций гемоглобина и эритроцитов, полученных скользящим средним (9 pt. mov. aver.), изменением λ_D -функции за период с 25.05.2000 по 18.12.2000 г. Как видно из данных рисунка, флюктуации гемоглобина и эритроцитов находятся в близком соответствии с изменением λ_D -функции. Важно отметить, что анализ крови больных проводили в период подъема солнечной активности, который сопровождается и геомагнитной активностью. Это означает, что солнечная активность не влияет на ритмозадающее действие основных возмущений от Солнца на гематологические показатели в одиннадцатилетнем цикле. Можно ожидать, что будущие исследования геронтологов позволят выяснить, как именно отзываются различные физиологические функции человека, в разном возрасте, в норме и при патологии, на те космофизические факторы, график изменений которых во времени описывается λ_D -функцией.

При изучении влияния основных возмущений от Солнца на околоземную среду было обращено

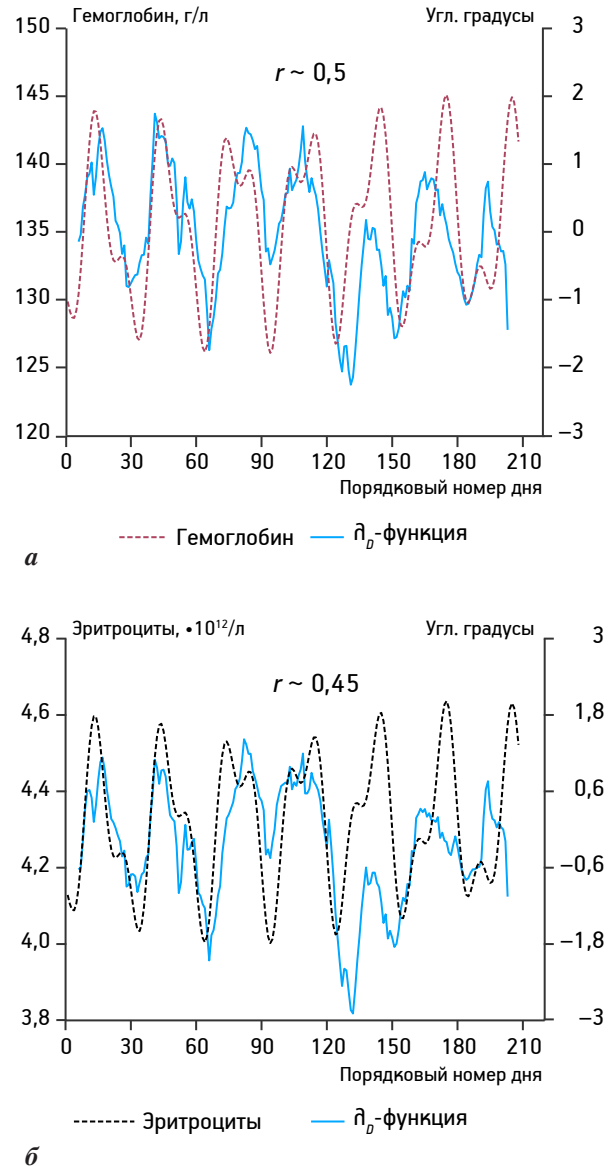


Рис. 7. Сравнение хода среднесуточных значений гемоглобина (а) и эритроцитов (б) (9 pt. mov. aver.) с λ_D -функцией за период с 25.05.2000 по 18.12.2000 г. (Санкт-Петербург)

внимание на флюктуации солнечной радиации в зенитных спектральных наблюдениях атмосферы (ст. Новолазаревская) [16, 20, 22]. Основным результатом этих наблюдений представлен на рис. 8 в виде сравнения хода среднеквадратичных отклонений (SD) солнечной энергии в диапазоне 603–607 нм с ходом λ_D -функции за период с 01.09.2007 по 28.02.2008 г. Из данных рисунка видно хорошее фазовое согласование кривых на протяжении всего ряда наблюдений.

Гравитационные воздействия от Солнца и Луны на среду обитания человека можно классифицировать по двум типам — приливное и неприливное. К приливному воздействиям относятся известные

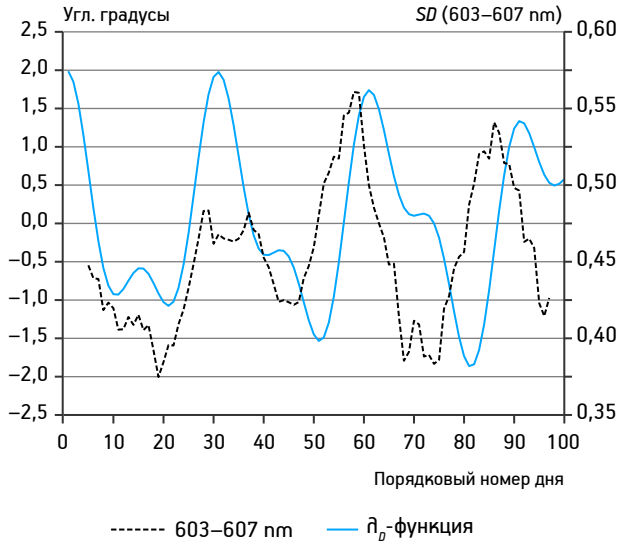


Рис. 8. Сравнение хода среднесуточных средне-квадратичных отклонений показателей солнечной радиации в диапазоне 603–607 нм скользящим средним (9 pt. mov. aver.) с изменением λ_D -функции за период с 01.09.2007 по 28.02.2008 г. (ст. Новолазаревская)

сизигийные события: полнолуния, новолуния, солнечные и лунные затмения, а также моменты куль-

минаций Солнца и Луны (кульминация — это момент прохождения светила через небесный меридиан, то есть момент достижения максимальной высоты над горизонтом) и противоположные точкам кульминаций — *надир*. Как правило, эффекты приливообразующих воздействий характеризуются экстремальными значениями, с «плавающей» функцией, из-за быстрого изменения положений Луны и Солнца относительно наблюдателя в течение суток. Неприливные воздействия характеризуются точными по времени периодами движения Солнца, Земли и Луны. Поэтому при определении результатов суммарного гравитационного воздействия необходимо учитывать нутационное и орбитальное движения Земли, а также основные возмущения от Солнца в движении Луны. Если на графике λ_D -функции обозначить точки, соответствующие новолуниям и полнолуниям (рис. 9), то можно убедиться, что лишь менее 50% от их числа совпадают с экстремумами λ_D -функции [14]. Несоответствие положений новолуний и полнолуний экстремумам λ_D -функции может иметь существенное дополнение к вопросу биоритмов и их природы [6, 8].

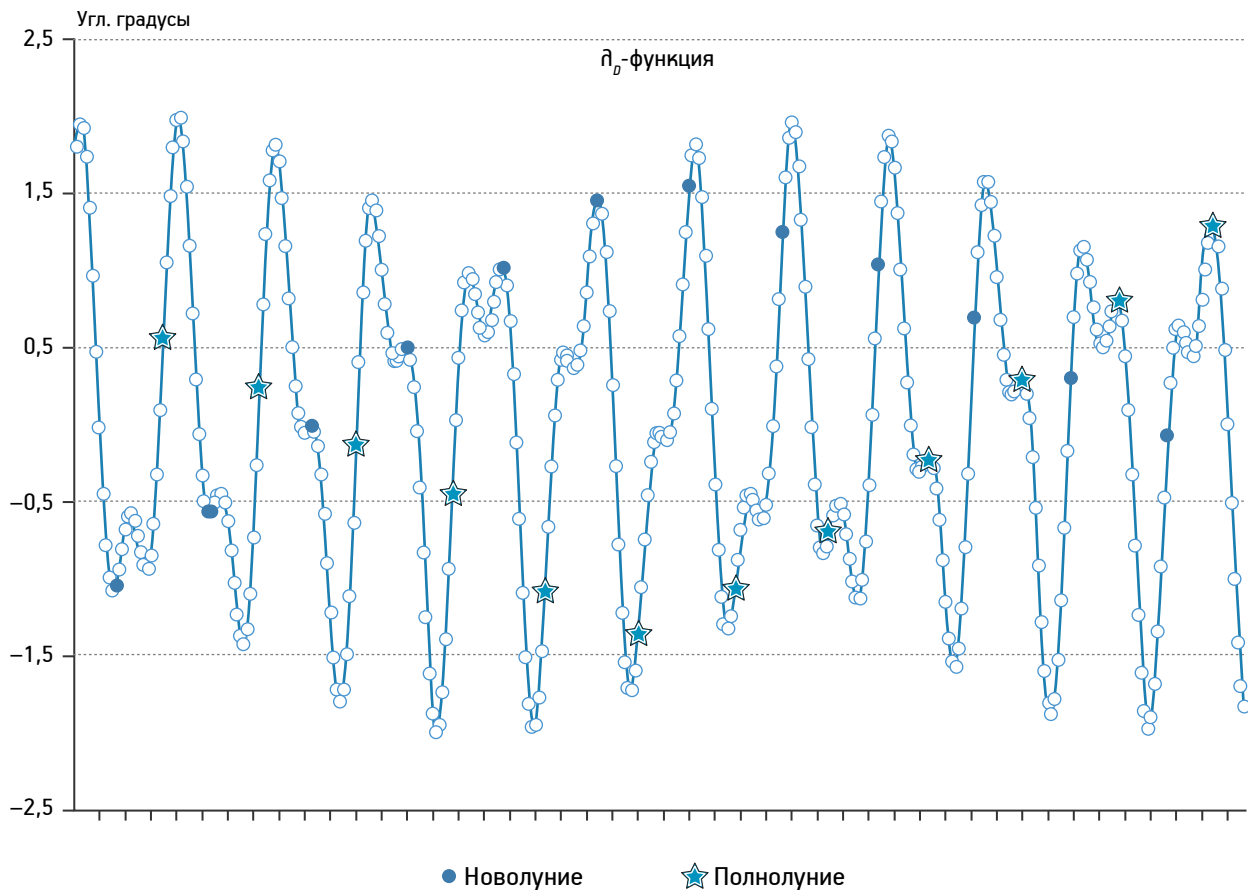


Рис. 9. Положения новолуний и полнолуний на кривой λ_D -функции за период с 01.01.2002 по 31.12.2002 г. [14]

Представленные в статье эффекты движений Земли и Луны в показателях различной среды наглядно демонстрируют чувствительность разных по природе процессов к изменению гравитационного воздействия в системе Солнце—Земля—Луна. Изменение концентрации гематологических показателей от изменения возмущений от Солнца в движении Луны является превосходным индикатором (космических ритмов) в организме человека. В связи с этими результатами, возможности хронобиологии как области науки о циклических феноменах в живых организмах в исследовании биологии поведения организмов, генетики, физиологии, молекулярной биологии и др. могут быть расширены до исследований в области геронтологии. Наряду с главным в хронобиологии циркадным ритмом, убедительное значение для биосферы и различных функций живого организма имеют точные периоды движений Земли и Луны, представленные в настоящей статье. Их ритмическое проявление в показателях организма человека является перво-степенным механизмом регуляции ключевых функций, в том числе гомеостаза. Так как на примере гемоглобина и эритроцитов λ_D -функция задает ритмическую стабильность в веществах крови и, очень вероятно, в лимфе, межклеточном веществе, цереброспинальной жидкости и многом другом, то роль астрономических периодов в ключевых функ-

циях организма включает и защиту генетического материала от повреждений этих жидкостей нестабильностью равновесия.

Эффективность роли рассмотренных астрономических факторов для геронтологических исследований возможна при введении в анализ медицинских данных солнечной временной шкалы, а также периодов движений Земли и Луны. Солнечная временная шкала соответствует вращению Солнца по так называемому кэррингтоновскому обороту, в результате которого интенсивность солнечного электромагнитного излучения на Земле в диапазоне от рентгеновского излучения до низкочастотных колебаний Солнца имеет вариативный характер (~27 сут). Данные по солнечной активности доступны на различных сайтах космической погоды [20].

Данные по движениям Земли и Луны приводятся в Астрономическом ежегоднике в ч.1 [1]. Однако база данных по значениям λ_D -функции отсутствует в астрономической литературе, поэтому для обеспечения соотнесения λ_D -функции с данными доступных показателей организма в текущих и будущих работах заинтересованных исследователей в настоящую публикацию включены таблицы суточных значений λ_D -функции за период с 01.01.2015 по 31.12.2016 г.

Суточные значения λ_D -функции

Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D
2015 год							
01.01	-0,55	01.04	0,433	01.07	0,998	01.10	1,2
02.01	-0,834	02.04	0,427	02.07	1,361	02.10	1,471
03.01	-0,992	03.04	0,474	03.07	1,66	03.10	1,593
04.01	-1,029	04.04	0,543	04.07	1,848	04.10	1,568
05.01	-0,968	05.04	0,594	05.07	1,89	05.10	1,422
06.01	-0,846	06.04	0,585	06.07	1,768	06.10	1,193
07.01	-0,708	07.04	0,486	07.07	1,491	07.10	0,93
08.01	-0,595	08.04	0,28	08.07	1,085	08.10	0,678
09.01	-0,536	09.04	-0,031	09.07	0,597	09.10	0,475
10.01	-0,546	10.04	-0,423	10.07	0,084	10.10	0,344
11.01	-0,619	11.04	-0,856	11.07	-0,396	11.10	0,286
12.01	-0,732	12.04	-1,277	12.07	-0,793	12.10	0,287
13.01	-0,85	13.04	-1,631	13.07	-1,07	13.10	0,316
14.01	-0,928	14.04	-1,869	14.07	-1,213	14.10	0,333
15.01	-0,928	15.04	-1,956	15.07	-1,227	15.10	0,301
16.01	-0,817	16.04	-1,879	16.07	-1,138	16.10	0,189
17.01	-0,585	17.04	-1,644	17.07	-0,985	17.10	-0,019
18.01	-0,236	18.04	-1,281	18.07	-0,812	18.10	-0,319
19.01	0,199	19.04	-0,837	19.07	-0,661	19.10	-0,687
20.01	0,676	20.04	-0,368	20.07	-0,563	20.10	-1,083
21.01	1,141	21.04	0,071	21.07	-0,533	21.10	-1,455
22.01	1,536	22.04	0,433	22.07	-0,565	22.10	-1,75
23.01	1,812	23.04	0,688	23.07	-0,639	23.10	-1,923
24.01	1,936	24.04	0,823	24.07	-0,718	24.10	-1,94
25.01	1,895	25.04	0,848	25.07	-0,762	25.10	-1,793
26.01	1,699	26.04	0,792	26.07	-0,73	26.10	-1,491
27.01	1,38	27.04	0,693	27.07	-0,595	27.10	-1,069
28.01	0,983	28.04	0,593	28.07	-0,345	28.10	-0,575
29.01	0,563	29.04	0,53	29.07	0,011	29.10	-0,068
30.01	0,172	30.04	0,529	30.07	0,443	30.10	0,396
31.01	-0,146	01.05	0,597	31.07	0,907	31.10	0,769
01.02	-0,366	02.05	0,722	01.08	1,347	01.11	1,021
02.02	-0,481	03.05	0,877	02.08	1,707	02.11	1,141
03.02	-0,506	04.05	1,02	03.08	1,94	03.11	1,14
04.02	-0,469	05.05	1,107	04.08	2,015	04.11	1,047

Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D
05.02	-0,411	06.05	1,1	05.08	1,923	05.11	0,903
06.02	-0,371	07.05	0,97	06.08	1,675	06.11	0,752
07.02	-0,382	08.05	0,709	07.08	1,305	07.11	0,633
08.02	-0,465	09.05	0,33	08.08	0,863	08.11	0,572
09.02	-0,62	10.05	-0,134	09.08	0,404	09.11	0,578
10.02	-0,828	11.05	-0,633	10.08	-0,017	10.11	0,641
11.02	-1,056	12.05	-1,111	11.08	-0,358	11.11	0,734
12.02	-1,258	13.05	-1,511	12.08	-0,592	12.11	0,82
13.02	-1,389	14.05	-1,786	13.08	-0,713	13.11	0,856
14.02	-1,408	15.05	-1,906	14.08	-0,735	14.11	0,805
15.02	-1,29	16.05	-1,862	15.08	-0,689	15.11	0,641
16.02	-1,029	17.05	-1,669	16.08	-0,613	16.11	0,36
17.02	-0,642	18.05	-1,362	17.08	-0,55	17.11	-0,025
18.02	-0,164	19.05	-0,987	18.08	-0,532	18.11	-0,48
19.02	0,351	20.05	-0,598	19.08	-0,579	19.11	-0,955
20.02	0,847	21.05	-0,245	20.08	-0,692	20.11	-1,393
21.02	1,267	22.05	0,034	21.08	-0,854	21.11	-1,741
22.02	1,564	23.05	0,219	22.08	-1,032	22.11	-1,954
23.02	1,712	24.05	0,309	23.08	-1,182	23.11	-2,004
24.02	1,704	25.05	0,323	24.08	-1,261	24.11	-1,888
25.02	1,556	26.05	0,292	25.08	-1,23	25.11	-1,623
26.02	1,304	27.05	0,257	26.08	-1,067	26.11	-1,246
27.02	0,993	28.05	0,257	27.08	-0,769	27.11	-0,81
28.02	0,676	29.05	0,319	28.08	-0,354	28.11	-0,368
01.03	0,396	30.05	0,459	29.08	0,138	29.11	0,026
02.03	0,186	31.05	0,669	30.08	0,657	30.11	0,334
03.03	0,061	01.06	0,925	31.08	1,143	01.12	0,536
04.03	0,015	02.06	1,189	01.09	1,539	02.12	0,63
05.03	0,026	03.06	1,413	02.09	1,803	03.12	0,635
06.03	0,059	04.06	1,549	03.09	1,907	04.12	0,586
07.03	0,073	05.06	1,561	04.09	1,85	05.12	0,521
08.03	0,031	06.06	1,425	05.09	1,648	06.12	0,481
09.03	-0,09	07.06	1,141	06.09	1,341	07.12	0,495
10.03	-0,3	08.06	0,731	07.09	0,976	08.12	0,579
11.03	-0,586	09.06	0,235	08.09	0,607	09.12	0,727
12.03	-0,919	10.06	-0,292	09.09	0,281	10.12	0,918
13.03	-1,253	11.06	-0,791	10.09	0,03	11.12	1,113
14.03	-1,538	12.06	-1,206	11.09	-0,129	12.12	1,268
15.03	-1,725	13.06	-1,496	12.09	-0,202	13.12	1,34
16.03	-1,776	14.06	-1,637	13.09	-0,21	14.12	1,291
17.03	-1,671	15.06	-1,627	14.09	-0,189	15.12	1,105
18.03	-1,411	16.06	-1,486	15.09	-0,178	16.12	0,783
19.03	-1,02	17.06	-1,252	16.09	-0,213	17.12	0,35
20.03	-0,541	18.06	-0,971	17.09	-0,318	18.12	-0,154
21.03	-0,028	19.06	-0,692	18.09	-0,502	19.12	-0,672
22.03	0,46	20.06	-0,456	19.09	-0,753	20.12	-1,146
23.03	0,869	21.06	-0,29	20.09	-1,04	21.12	-1,521
24.03	1,161	22.06	-0,203	21.09	-1,322	22.12	-1,758
25.03	1,314	23.06	-0,185	22.09	-1,548	23.12	-1,836
26.03	1,331	24.06	-0,207	23.09	-1,673	24.12	-1,757
27.03	1,233	25.06	-0,233	24.09	-1,661	25.12	-1,544
28.03	1,057	26.06	-0,223	25.09	-1,495	26.12	-1,239
29.03	0,85	27.06	-0,143	26.09	-1,181	27.12	-0,889
30.03	0,656	28.06	0,027	27.09	-0,745	28.12	-0,548
31.03	0,51	29.06	0,289	28.09	-0,231	29.12	-0,258
		30.06	0,624	29.09	0,303	30.12	-0,048
				30.09	0,797	31.12	0,073
<i>2016 год</i>							
01.01	0,115	01.04	-1,363	01.07	-1,861	01.10	-0,688
02.01	0,105	02.04	-1,439	02.07	-1,893	02.10	-0,624
03.01	0,08	03.04	-1,386	03.07	-1,767	03.10	-0,555
04.01	0,079	04.04	-1,189	04.07	-1,51	04.10	-0,52
05.01	0,136	05.04	-0,855	05.07	-1,163	05.10	-0,543
06.01	0,272	06.04	-0,411	06.07	-0,78	06.10	-0,636
07.01	0,489	07.04	0,095	07.07	-0,41	07.10	-0,787
08.01	0,771	08.04	0,608	08.07	-0,1	08.10	-0,969
09.01	1,081	09.04	1,069	09.07	0,124	09.10	-1,142
10.01	1,375	10.04	1,427	10.07	0,252	10.10	-1,262
11.01	1,603	11.04	1,645	11.07	0,295	11.10	-1,286
12.01	1,718	12.04	1,708	12.07	0,28	12.10	-1,185
13.01	1,691	13.04	1,623	13.07	0,244	13.10	-0,946
14.01	1,507	14.04	1,417	14.07	0,227	14.10	-0,578
15.01	1,177	15.04	1,131	15.07	0,265	15.10	-0,113
16.01	0,732	16.04	0,817	16.07	0,376	16.10	0,403
17.01	0,221	17.04	0,522	17.07	0,563	17.10	0,913
18.01	-0,3	18.04	0,284	18.07	0,81	18.10	1,358
19.01	-0,771	19.04	0,126	19.07	1,083	19.10	1,687
20.01	-1,144	20.04	0,052	20.07	1,336	20.10	1,867
21.01	-1,383	21.04	0,045	21.07	1,521	21.10	1,884
22.01	-1,476	22.04	0,074	22.07	1,595	22.10	1,746
23.01	-1,432	23.04	0,1	23.07	1,528	23.10	1,485
24.01	-1,279	24.04	0,085	24.07	1,31	24.10	1,145
25.01	-1,058	25.04	-0,003	25.07	0,953	25.10	0,777
26.01	-0,818	26.04	-0,179	26.07	0,489	26.10	0,432
27.01	-0,602	27.04	-0,44	27.07	-0,031	27.10	0,15
28.01	-0,443	28.04	-0,763	28.07	-0,55	28.10	-0,046
29.01	-0,357	29.04	-1,108	29.07	-1,01	29.10	-0,152
30.01	-0,342	30.04	-1,427	30.07	-1,361	30.10	-0,183
31.01	-0,375	01.05	-1,668	31.07	-1,571	31.10	-0,17
01.02	-0,424	02.05	-1,787	01.08	-1,63	01.11	-0,152

Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D	Дата	λ_D
02.02	-0,446	03.05	-1,755	02.08	-1,547	02.11	-0,166
03.02	-0,406	04.05	-1,565	03.08	-1,353	03.11	-0,243
04.02	-0,274	05.05	-1,23	04.08	-1,093	04.11	-0,399
05.02	-0,04	06.05	-0,785	05.08	-0,813	05.11	-0,629
06.02	0,287	07.05	-0,281	06.08	-0,561	06.11	-0,911
07.02	0,678	08.05	0,223	07.08	-0,368	07.11	-1,207
08.02	1,089	09.05	0,673	08.08	-0,253	08.11	-1,47
09.02	1,466	10.05	1,02	09.08	-0,211	09.11	-1,649
10.02	1,758	11.05	1,236	10.08	-0,222	10.11	-1,704
11.02	1,919	12.05	1,314	11.08	-0,253	11.11	-1,61
12.02	1,921	13.05	1,266	12.08	-0,263	12.11	-1,362
13.02	1,76	14.05	1,124	13.08	-0,215	13.11	-0,976
14.02	1,451	15.05	0,931	14.08	-0,083	14.11	-0,491
15.02	1,031	16.05	0,732	15.08	0,144	15.11	0,041
16.02	0,551	17.05	0,568	16.08	0,456	16.11	0,56
17.02	0,069	18.05	0,466	17.08	0,823	17.11	1,009
18.02	-0,361	19.05	0,437	18.08	1,203	18.11	1,343
19.02	-0,695	20.05	0,469	19.08	1,542	19.11	1,534
20.02	-0,909	21.05	0,538	20.08	1,789	20.11	1,575
21.02	-0,998	22.05	0,605	21.08	1,903	21.11	1,482
22.02	-0,978	23.05	0,628	22.08	1,857	22.11	1,289
23.02	-0,882	24.05	0,572	23.08	1,65	23.11	1,041
24.02	-0,751	25.05	0,412	24.08	1,298	24.11	0,785
25.02	-0,628	26.05	0,142	25.08	0,843	25.11	0,564
26.02	-0,549	27.05	-0,222	26.08	0,336	26.11	0,406
27.02	-0,535	28.05	-0,647	27.08	-0,164	27.11	0,322
28.02	-0,589	29.05	-1,085	28.08	-0,602	28.11	0,305
29.02	-0,695	30.05	-1,479	29.08	-0,935	29.11	0,329
01.03	-0,822	31.05	-1,778	30.08	-1,138	30.11	0,359
02.03	-0,927	01.06	-1,939	31.08	-1,209	01.12	0,353
03.03	-0,968	02.06	-1,939	01.09	-1,165	02.12	0,277
04.03	-0,91	03.06	-1,775	02.09	-1,039	03.12	0,109
05.03	-0,732	04.06	-1,467	03.09	-0,875	04.12	-0,157
06.03	-0,431	05.06	-1,057	04.09	-0,716	05.12	-0,504
07.03	-0,027	06.06	-0,595	05.09	-0,599	06.12	-0,898
08.03	0,441	07.06	-0,14	06.09	-0,545	07.12	-1,292
09.03	0,921	08.06	0,259	07.09	-0,559	08.12	-1,633
10.03	1,357	09.06	0,561	08.09	-0,624	09.12	-1,869
11.03	1,695	10.06	0,748	09.09	-0,71	10.12	-1,962
12.03	1,892	11.06	0,82	10.09	-0,778	11.12	-1,891
13.03	1,928	12.06	0,798	11.09	-0,785	12.12	-1,657
14.03	1,802	13.06	0,716	12.09	-0,698	13.12	-1,286
15.03	1,537	14.06	0,616	13.09	-0,497	14.12	-0,82
16.03	1,173	15.06	0,539	14.09	-0,183	15.12	-0,314
17.03	0,761	16.06	0,516	15.09	0,224	16.12	0,173
18.03	0,356	17.06	0,561	16.09	0,684	17.12	0,59
19.03	0,006	18.06	0,67	17.09	1,145	18.12	0,897
20.03	-0,256	19.06	0,823	18.09	1,551	19.12	1,075
21.03	-0,414	20.06	0,982	19.09	1,85	20.12	1,127
22.03	-0,475	21.06	1,104	20.09	2,001	21.12	1,073
23.03	-0,462	22.06	1,145	21.09	1,986	22.12	0,951
24.03	-0,41	23.06	1,072	22.09	1,808	23.12	0,803
25.03	-0,361	24.06	0,869	23.09	1,491	24.12	0,672
26.03	-0,352	25.06	0,538	24.09	1,078	25.12	0,59
27.03	-0,408	26.06	0,105	25.09	0,624	26.12	0,574
28.03	-0,539	27.06	-0,388	26.09	0,184	27.12	0,621
29.03	-0,734	28.06	-0,885	27.09	-0,194	28.12	0,711
30.03	-0,965	29.06	-1,329	28.09	-0,475	29.12	0,81
31.03	-1,19	30.06	-1,667	29.09	-0,644	30.12	0,876
				30.09	-0,707	31.12	0,869

Пониженная чувствительность организма к гравитационным воздействиям и, в то же время, повышенная к метеорологической и геомагнитной активности, по мнению автора, может способствовать развитию необратимых процессов в организме. Аналогию можно усмотреть в работе механизма наручных часов, в которых маятник с заданной от пружины частотой обеспечивает передачу движения всему механизму. Если пружина отклоняется от заданной упругости, то изменяется частота маятника, и показания стрелок отклоняются от точного времени. Такое отклонение, в некотором смысле, можно было бы ассоциировать с некоторыми аспектами физиологического и патологически ускоренного старения организма.

В целом, можно высказать надежду, что предлагаемая работа с основными данными и таблицей по текущим и предстоящим изменениям значений λ_D -функции будет способствовать проведению биомедицинских лонгитудинальных исследований с учетом влияния на живые объекты рассмотренных космофизических факторов.

Автор выражает глубокую признательность О.А.Трошичеву, И.А.Степанюку, В.В.Соколовскому, С.Э.Шнолю, Г.М.Дегтяреву, М.С.Чубею и Т.Д.Борисовой за обсуждение результатов с 1998 по 2008 г.

Литература

1. *Астрономический ежегодник*. 1996. Ч. 1: Эфемериды Солнца, Луны и планет. СПб.: ИПА РАН, 1995.

2. *Астрономический календарь* (постоянная часть). М.: Наука, 1981.
3. *Владимирский Б.М., Темурьянц Н.А.* Влияние солнечной активности на биосферу–ноосферу. Гелиобиология от А.Л. Чижевского до наших дней. М.: МИЭПУ, 2000.
4. *Гедерим В.В., Соколовский В.В., Шаповалов С.Н и др.* Периодические изменения некоторых гематологических показателей, характеризующих процесс адаптации в организме человека и вариации гравитационного поля // *Биофизика*. 2001. Т. 46. Вып. 5. С. 833–834.
5. *Гневывшев М.Н.* Влияние солнечной активности на биосферу // В сб.: *Проблемы космич. биол.* М.: Наука, 1982. Т. 43. С. 5–8.
6. *Дегтярёв Г.М., Цветков О.В.* О природе биоритмов // В сб.: *Новые идеи в естествознании*. СПб., 1995. Вып. 19. С. 168.
7. *Дубошин Г.Н.* Справочное руководство по небесной механике и астродинамике. М.: Наука, 1976.
8. *Дубров А.П.* Лунные ритмы у человека. Краткий очерк по селеномедицине. М.: Медицина, 1990.
9. *Карелин А.О., Гедерим В.В., Соколовский В.В.* и др. О влиянии космогеофизических и метеорологических факторов на показатели неспецифической резистентности организма // *Гигиена и санитария*. 2008. № 1. С. 29–33.
10. *Куликов К.А.* Вращение Земли. М.: Недра, 1985.
11. *Меёс Ж.* Астрономические формулы для калькуляторов (пер. с англ.). М.: Мир, 1988.
12. *Сидякин В.Г., Темурьянц Н.А., Макеев В.Г., Владимирский Б.М.* Космическая биология. Киев: Наук. думка, 1985.
13. *Чижевский А.Л.* Периодическое влияние Солнца на биосферу Земли. Доклад в Московском археологическом институте. Отд. оттиск. М., 1915. С. 292–304.
14. *Шаповалов С.Н.* Принципы физической индикации космогеофизических экологических факторов неэлектромагнитной природы: Дис. канд. техн. наук. РГГМУ. СПб., 2003.
15. *Шаповалов С.Н., Беневоленская Е.Е.* Связи флюктуаций солнечной UV-радиации и содержания озона с солнечными факторами (Антарктида) // В кн.: *Сб. трудов конф. «Год астрономии: солнечная и солнечно-земная физика – 2013»*. СПб., 2013. С. 277–280.
16. *Шаповалов С.Н., Трошичев О.А.* Исследование энергетических переходов в спектре UV зенита атмосферы (Антарктида) // В кн.: *Сб. трудов конф. «Год астрономии: солнечная и солнечно-земная физика – 2009»*. СПб: ВВМ. 2009. С. 461–464.
17. *Шноль С.Э.* Космофизические факторы в случайных процессах. Stockholm: Svenska fysikarkivat, 2009.
18. *Brown E.W.* Tables of the Motion of the Moon. Yale University Press. New Haven CT, 1919.
19. <http://spidr.ngdc.noaa.gov/spidr/home.do>
20. http://www.aari.nw.ru/clgmi/geophysics/data_nvl_ru.html
21. *Piccardi G.* The chemical basis of medical climatology / Ed. by Charles Thomas. Springfield (US), 1962.
22. *Shapovalov S.N.* The role of evection in optical measurements of light beam deflection from the Sun's disk (the Einstein Effect) // *Progress in Physics*. 2013. Vol. 3. P. 68–72.
23. *Shapovalov S.N., Gorshkov E.S., Troshichev O.A.* et al. Effect of non-electromagnetic disturbances from the Sun in «Computer Time» Instability // *Biophysics*. Vol. 49 (Suppl. 1). 2004. P. 72–79.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 11–22

S. N. Shapovalov

THE REASONS FOR THE «SPACE» OF GERONTOLOGY: THE IMPACT OF THE MOVEMENTS OF THE EARTH AND MOON ON THE PERFORMANCE OF THE HUMAN ENVIRONMENT

State Research Center «Arctic and Antarctic Research Institute», 38, ul. Beringa, St. Petersburg 199397;

e-mail: shapovalov@aari.ru

For future gerontological research specific interest are the research results obtained at the junction of Geophysics, astronomy, and biology, and existing links pointing to indicators of living objects with cosmophysical factors. The paper presents data on basic astronomical factors, potentially on a regular basis may cause gravitational effects on the biosphere as a living environment. Among these factors are movement of the Earth and Moon described is known in astronomy equations: the equation of the equinoxes, equation of time, as well as major perturbations from the Sun (evection, variation and annual inequality) inferred from the theory of lunar motion. Based on the amount of major perturbations from the Sun, the so-called λ_D -functions that are carried out to study the relationship between fluctuations of the so-called «computer time», the energy of solar radiation in the range of 605–607 nm, and the concentration of hemoglobin and red blood cells with major perturbations from the Sun. The resulting conclusion about the universal nature of the impact of the movements of the Moon and the Earth on the biosphere. The tables for the period from 01.01.2015 to 31.12.2016, with the calculated values λ_D -functions that are potentially important for analyzing their association with temporal changes of various indicators of the body. The regularities obtained in the comparison of changes in various biomarkers with the course of values λ_D -functions from tables, can be predictive in the study of the functioning of humans and the biosphere for astronomical periods. The research was carried out in Antarctica, where excluded the influence of artificial electromagnetic fields, st. Vostok (1998–1999) and st. Novolazarevskaya (2003–2004).

Key words: *fluctuations, cosmophysical factors, the equation of the equinoxes, equation of time, «computer time», nutation, the main perturbations from the Sun, λ_D -function, hemoglobin, erythrocytes*

С. Н. Шаповалов

ГРАВИТАЦИОННОЕ ПОЛЕ ЗЕМЛИ: ГЕОФИЗИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГЕРОНТОЛОГИИ (ЭФФЕКТ ВОРОБЕЙЧИКОВА)

Государственный научный центр «Арктический и антарктический научно-исследовательский институт»,
199397 Санкт-Петербург, ул. Беринга, 38; e-mail: shapovalov@aari.ru

Приведены результаты исследования роста *in vitro Escherichia coli M-17*, полученные при обработке данных наблюдений В. М. Воробейчикова во время движения НЭС «Академик Фёдоров» из Санкт-Петербурга в Антарктиду и обратно, в период с 13.11.2002 по 26.05.2003 г. (48-я Российская антарктическая экспедиция). Получены выводы о зависимости активности роста *in vitro Escherichia coli* от изменения географического положения в планетарном масштабе, что не исключает также зависимость других видов микроорганизмов от пространственного положения в поле тяжести Земли. Установлено, что продолжительность лаг-фазы *Escherichia coli* в экваториальной зоне близка к ее продолжительности в высокоширотной зоне Антарктики, и, вместе с тем, продолжительность лаг-фазы на экваторе и в Антарктике соответствует времени лаг-фазы в момент центральной фазы лунного затмения. Делается вывод о высокой чувствительности *in vitro Escherichia coli* к силе поля тяжести Земли, а также к сизигийным событиям.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, лаг-фаза, экватор, Антарктика, поле тяжести, экстремум, сизигийные события

Посвящается памяти

Владимира Михайловича Воробейчикова

Роль геофизических факторов в вопросах геронтологии и хрономедицины относится к числу неизученных предметов. Основной причиной такого положения является отсутствие надежных методов регистрации вариаций геофизических полей электромагнитной и неэлектромагнитной природы в условиях *in vitro—in vivo* и, как следствие, отсутствие понимания механизма их воздействия. Особенно проблемными исследованиями являются задачи, связанные с оценкой связи показателей организма человека с гравитационным полем Земли (полем тяжести), степень изменения которого очень мала. Наиболее известным фактором гравитационного воздействия на биосферу являются приливообразующие силы, задающие деятельность морским биоценозам и различным микрооргани-

мам, участвующим в важных физиологических функциях животных и человека. Несмотря на ничтожные изменения силы поля тяжести от действия Солнца и Луны, эффекты сизигийных событий в микробиологических измерениях регистрируют в виде глубоких экстремумов.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что факторы гравитационной природы имеют более широкий спектр воздействия на биосферу и существенно выходят за рамки действия приливных сил. Еще на первом этапе установления солнечно-земных связей (1930–1940 гг.) были сделаны выводы о существовании неэлектромагнитного солнечного воздействия на биосферу, в частности, вывод А. Л. Чижевского и С. Т. Вельхова (1936 г.) о заблаговременной, за несколько часов и даже суток, реакции коринебактерий (явление метахромазии) на появление пятен на поверхности Солнца [6]. Сущность вывода состояла в том, что столь заблаговременное воздействие на коринебактерии не может производиться электромагнитными факторами, поскольку их «выход» из глубинных слоев Солнца чрезвычайно маловероятен. В силу этого, А. Л. Чижевским было введено понятие *Z-фактора* — некоторого, пока неизвестного в солнечно-земной физике фактора, обеспечивающего ту часть солнечно-земных связей, которая обуславливает прогностические возможности биосферы [6].

В настоящей работе рассмотрены результаты исследования В. М. Воробейчиковым активности роста микроорганизмов *in vitro Escherichia coli* при изменении географических координат в процессе движения на научно-экспедиционном судне в Атлантическом океане из Северного полушария в Южное и обратно.

Местом обитания *Escherichia coli* в организме человека является толстая кишка, где микроорганизмы активно участвуют в переваривании пищи, выработке аминокислот, витаминов и др.

Материалы и методы

Экспрессный метод определения скорости сбраживания глюкозы в жидкой питательной среде штамма *Escherichia coli* M-17 используют во многих микробиологических, генетических и экспериментальных исследованиях [3, 5]. В организме человека средой обитания *Escherichia coli* является толстая кишка. На рис. 1 представлена кривая роста микроорганизмов в жидкой питательной среде (18–20 ч), которую можно разделить на четыре фазы [1, 2]. Как видно на кривой роста, наиболее активная фаза размножения микробов происходит в экспоненциальной фазе. Лаг-фаза является интервалом времени приспособления микробных клеток к ряду внешних факторов, с которыми они сталкиваются при посеве в новую жидкую питательную среду. Обычно этот интервал приспособления занимает 180–210 мин, в течение которого микроорганизм приспосабливается к новым условиям культивирования и начинает потребление питательных компонентов из среды, в первую очередь глюкозы, выделяя продукты метаболизма. В лаг-фазе *Escherichia coli* остро реагирует на любые физико-химические изменения как в питательной среде, так и в окружающем пространстве [2, 3, 5].

*Методика В. М. Воробейчикова
на НЭС «Академик Фёдоров» в период
48-й Российской антарктической экспедиции*

Первый этап подготовительных мероприятий включает приготовление жидкой питательной среды (бульона) и стерильной посуды. Приготовление питательного бульона для культивирования клеток *Escherichia coli* выполняют из готового сухого порошка. В профильтрованный стерильный бульон добавляют стерильный раствор глюкозы из расчета конечной концентрации глюкозы в растворе 4 % и одну ампулу лиофильно высушенной культуры *Escherichia coli*. Бульон с микробной культурой



Рис. 1. Кривая роста *in vitro* *Escherichia coli* M-17 в жидкой питательной среде

асептично перемешивают и разливают по пробиркам по 10 мл. Для каждого измерения отбирают 15 пробирок с бульоном и посеянными в него микроорганизмами. Для получения экспрессного результата сбраживания глюкозы в жидкой питательной среде *Escherichia coli* применяли два ускоряющих момента: увеличение концентрации глюкозы в питательной среде до 4 % и регистрацию изменения ионного состава жидкой питательной среды при сбраживании глюкозы *Escherichia coli* [2, 3].

Измерения выполняют с помощью диэлектрометра, принцип действия которого основан на методе бесконтактной высокочастотной диэлектрострометрии. Режим работы диэлектрометра задается диапазоном 30–50 МГц [2]. Прибор обеспечен термостатированной ячейкой (37,2 °С), в которую с помощью выносной турбины подается теплый воздух. В качестве измерительной ячейки используют обычную тонкостенную пробирку ПХ-16. В термостатированной ячейке расположено гнездо для размещения пробирки с питательной средой и микроорганизмами. Гнездо имеет две металлические обкладки, между которыми размещена пробирка. Пробирка с питательной средой и микроорганизмами представляет жидкостный конденсатор. Если в пробирке не происходит реакции между микроорганизмами и питательной средой, то настроенный на резонансную частоту стрелочный индикатор генератора будет находиться на нулевой отметке. Если же в пробирке началась реакция сбраживания глюкозы микробными клетками и ионный фон питательной среды (то есть удельная электропроводность) начал смещаться в кислую сторону, стрелка индикатора будет уходить от нулевой отметки. Интенсивность ухода индикаторной стрелки прибора от нулевой отметки будет тем выше, чем активнее будут вести себя микроорганизмы.

Измерения скорости реакции микроорганизмов в пробирке проводят следующим образом. Перед началом регистрации все пробирки с питательной средой и микроорганизмами необходимо прогреть в термостатированной ячейке в течение 3 мин. Стрелка индикатора прибора выводится на нулевую отметку. Включают секундомер и отсчитывают 10 мин. Если за это время стрелка индикатора не сдвинулась и находится на нулевой отметке, пробирку вынимают из гнезда ячейки и возвращают в штатив. За ней следует измерить следующую пробирку и т. д. Таким образом измеряют все пронумерованные пробирки. Показания индикатора отмечают на графике каждые 10 мин пребывания

в лаг-фазе. В отрезке времени 20–180 мин может начаться реакция, которая измеряется отклонением стрелки индикатора на определенное число делений [2].

Результаты и обсуждение

С помощью описанной методики в период с 13.11.2002 по 26.03.2003 г. при следовании НЭС «Академик Фёдоров» из порта Кейптаун (ЮАР) в Антарктиду и обратно, В. М. Воробейчиковым проводились ежедневные наблюдения по продолжительности лаг-фазы *Escherichia coli*. Наблюдения сопровождалась спутниковыми данными

координат судна, по которым строили абсциссы изменения времени лаг-фазы в географическом пространстве. На рис. 2 приведены распределения значений продолжительности лаг-фазы *Escherichia coli* по долготе и широте за весь период наблюдений. Как видно из данных рисунка, изменения лаг-фазы по долготе ограничены в пределах $W19^{\circ}–E93^{\circ}$, так как маршрут судна в Антарктику проложен вблизи нулевого меридиана, а при подходе к широтам Антарктики задается планом работ по станциям, расположенным, преимущественно, в Восточном полушарии. По этой причине было бы неправильным использовать усреднение точек,

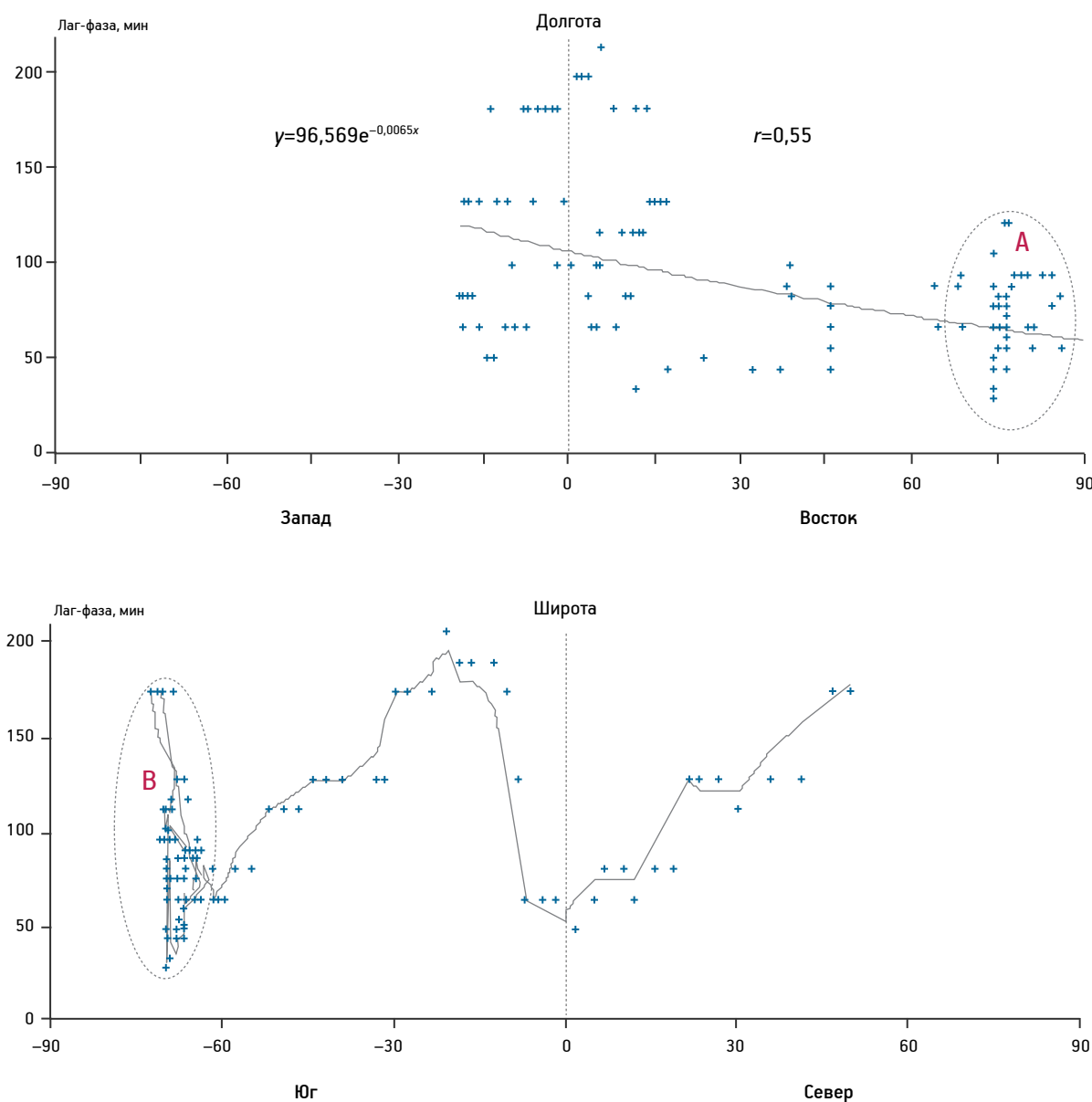


Рис. 2. Зависимость продолжительности лаг-фазы *in vitro* *Escherichia coli* M-17 от изменения географических координат при движении НЭС «Академик Фёдоров» за период с 13.11.2002 по 26.03.2003 г.

представленное в виде экспоненциальной функции, как установленную зависимость продолжительности лаг-фазы от долготы. Ее эмпирическая оценка может быть получена лишь при более масштабном долготном разрезе Западного и Восточного полушарий. На рис. 2 (низ) просматривается функциональная зависимость лаг-фазы от широты в разных полушариях, в которой выделяются экстремумы и асимметричность хода относительно экватора. Экстремумы-*min* наблюдаются в экваториальной и высокоширотной зоне Антарктики, а экстремумы-*max* — в субэкваториальных широтах Южного и умеренных широтах Северного полушарий.

В Северном полушарии время лаг-фазы увеличивается при возрастании широт, а в Южном оно при возрастании широт как увеличивается (субтропики от $S10^\circ$ до $S25^\circ$), так и уменьшается (Антарктика). На графиках обозначены поля А и В с точками наблюдений лаг-фазы во время дрейфа или стоянок на якоре НЭС «Академик Фёдоров» вблизи береговых антарктических станций.

Практически все приборы создают шумы разного уровня, представляющие артефакты в показаниях измерений. В случае измерений продолжительности лаг-фазы по методике В. М. Воробейчикова недостоверность данных могла бы быть связана исключительно с неустойчивой работой или неисправностью термостатированной ячейки. Изменение времени лаг-фазы в этих случаях будет ошибочным за счет влияния температуры воздуха за бортом. При приближении к экватору температура воздуха имеет линейную зависимость от

широты, вследствие чего функциональная зависимость времени лаг-фазы от температуры воздуха будет близка к виду параболы с вершиной на оси экватора (рис. 3). Температура воздуха за бортом между минимумом лаг-фазы на экваторе и минимумом в высоких широтах Антарктики составляет $\pm 30^\circ\text{C}$, что противоречит версии влияния температуры на рост микроорганизмов. Влияние гравитационного поля Земли на работу отдельных узлов диэлектромметра или его электрическую схему исключается из-за невозможности такого физического воздействия. Приведенные доводы свидетельствуют об отсутствии влияния шумов прибора или неисправности его узлов на полученные значения лаг-фазы.

Важным аргументом, свидетельствующим о чувствительности *Escherichia coli* к гравитационным воздействиям, является изменение продолжительности лаг-фазы во время солнечных и лунных затмений [7]. На рис. 4 приведены графики изменений времени лаг-фазы во время лунного и солнечного затмений в 2002 г. (Санкт-Петербург). Из данных рисунка видно, что экстремальные значения времени лаг-фазы характерны для центральных стадий затмений. Особенно интересным является минимизация лаг-фазы во время солнечного затмения. Сравнения значения лаг-фазы на рис. 3 и 4 (верх), можно сделать вывод, что время лаг-фазы в экваториальных и антарктических широтах соответствует времени лаг-фазы центральной стадии лунного затмения (50–60 мин). Экстремальная реакция *Escherichia coli* на цен-

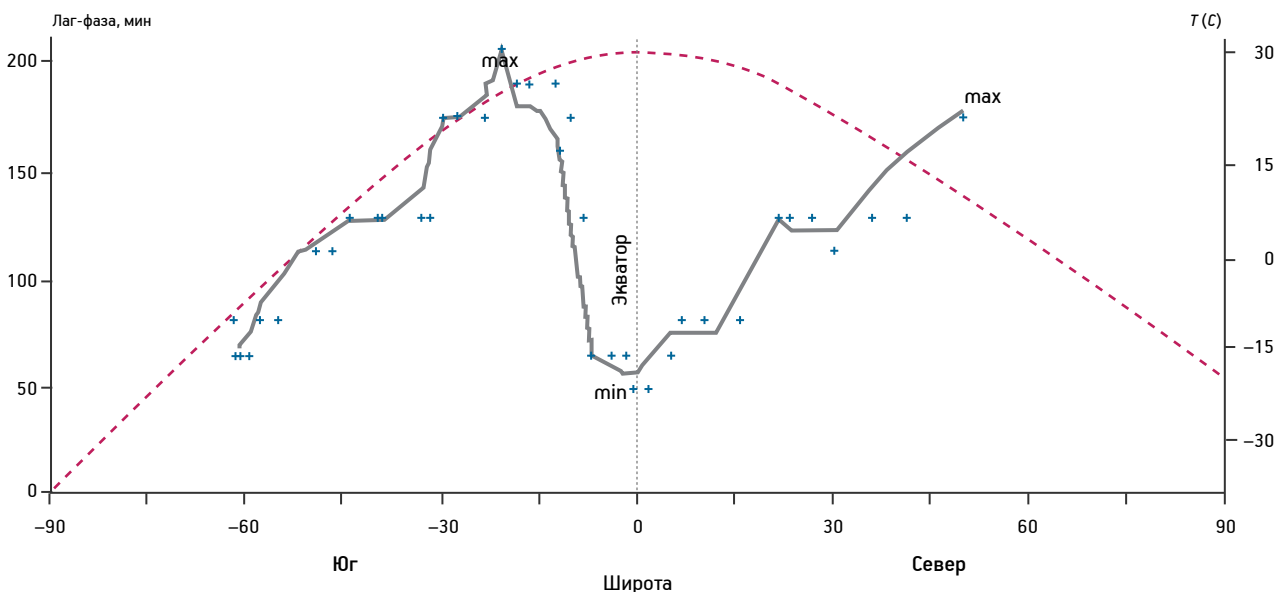


Рис. 3. Сравнение полученной зависимости продолжительности лаг-фазы *in vitro* *Escherichia coli* M-17 от географических координат с распределением среднегодовых значений температуры забортного воздуха на широтах Северного и Южного полушарий (пунктир)

тральную стадию солнечного затмения свидетельствует о значительном влиянии экранирования Луной Солнца, превышающим по силе воздействия влияние лунного затмения, а также меньшие влияния — полнолуния, новолуния и силы поля тяжести. Так как солнечные затмения бывают полными, кольцевыми и частными, то в диапазоне индикации солнечных затмений методом лаг-фазы следует ожидать максимальные и минимальные критерии роста микроорганизмов. Кроме того, затмения происходят для каждого географического места периодически, с периодом 6585,3 сут (Сарос), что дает возможность прогнозировать деятельность микроорганизмов на большом временном интервале. Так как полнолуния, новолуния и затмения являются строго периодическими явлениями, можно полагать, что активность некоторых функций животных и человека регулируется, в определенной степени, периодами этих сизигийных событий.

Заключение

Гравитационное поле Земли сформировано неоднородным строением земной коры, а также существующими в ней тектоническими напряжениями. Минимальные значения средней силы тяжести на Земле достигаются в экваториальных широтах, а максимальные — в высоких широтах полушарий. Гравитационный вклад Солнца и Луны в его составляющую минимален, $\sim 0,24$ мГал. Единицу Гал используют в геодезической гравиметрии при измерениях силы тяжести (g) [4].

На примере эксперимента с *in vitro Escherichia coli* впервые показана возможность исследования чувствительности микроорганизмов к изменению значений силы поля тяжести. На основе выявленной чувствительности *in vitro Escherichia coli* к силе поля тяжести следует ожидать идентичную реакцию *Escherichia coli* в среде обитания человека (*in vivo*). Механизм гравитационного воздействия силы поля тяжести на *Escherichia coli* является неизвестным, как и при воздействии силы поля на другие живые и неживые объекты. Для его изучения необходимо развитие некоторых теорий в физике, например квантовой гравитации, целью которой является квантовое описание гравитационного взаимодействия.

Строение *Escherichia coli* включает хорошо изученные внутриклеточные структуры: пили, клеточная стенка, плаزمиды, плазматическая мембрана, рибосомы, кольцевая ДНК, запасные питательные вещества. По мнению автора, чув-

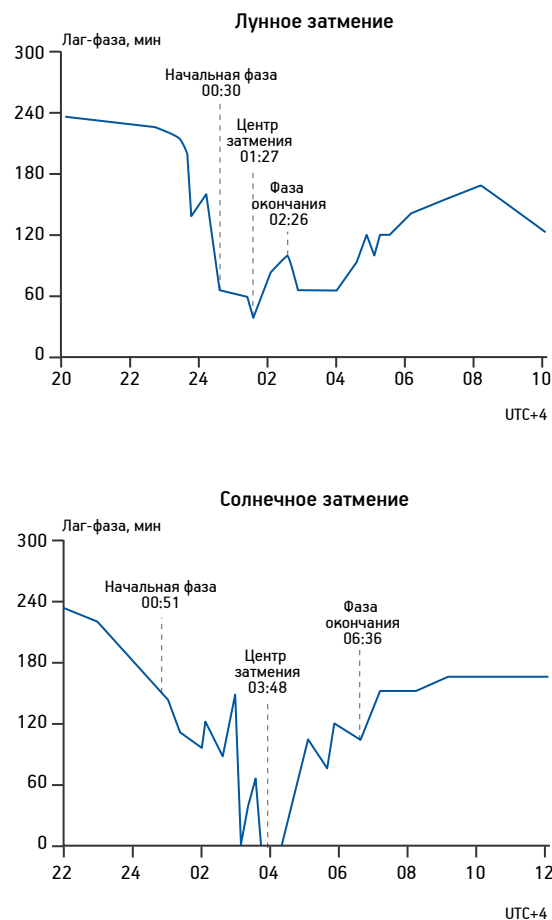


Рис. 4. Изменение продолжительности лаг-фазы *in vitro Escherichia coli* M-17 в ходе лунного затмения 24.06.2002 г. и солнечного затмения 10.07.2002 г. в Санкт-Петербурге

ствительность *Escherichia coli* к изменению значений силы поля тяжести обеспечивается за счет электронных или внутриядерных энергетических уровней пока неизвестной внутриклеточной структуры микроорганизма. Ее выявление в будущем позволит определить грависенсорные субъекты и их локализации в организме. На основе грависенсорной структуры представляется перспективным создание молекулярного робота, который по гравитационной природе уже будет оснащен программой по коррекции энергетического уровня квантовых систем поврежденной клетки, то есть систем из электронов, протонов, нейтронов и др. Очевидно, что любая биологическая среда существует лишь за счет поступления энергии, уменьшение или отсутствие которой приводит к борьбе или смерти.

Крайне интересным для будущих исследований может быть эксперимент по одновременному наблюдению активности роста одного вида микроорганизмов в разнесенных географических точках,

на которых отмечаются экстремальные значения силы поля тяжести с разным знаком. На территории России наиболее удачными точками для проведения таких наблюдений являются о. Уруп (Курильские острова) и приграничный район юго-западнее Иркутска, вблизи озера Хубсугул (Монголия). Интенсивность аномалий силы тяжести в этих районах составляет более +240 мГал и менее –240 мГал, соответственно. Результаты наблюдений могут послужить фундаментальным выводам о роли малой величины и знака силы поля тяжести в процессах биологического старения и витаукта. Также прогнозируется вывод о старении как о запрограммированном силой поля тяжести Земли и периодами движений Земли и Луны в процессе жизни человека.

Эволюция биосферы невозможна без Солнца и без движения Земли и Луны по орбите. На вопрос о средней продолжительности жизни человека без Луны, наверно, никто не ответит, так же как и на вопрос о продолжительности жизни при двух и более Лунах. В Солнечной системе по условиям существования жизни вторым небесным телом после Земли является Европа, спутник Юпитера. Но можно ли представить развитие *Escherichia coli* на Европе, которая подвергнута мощнейшему гравитационному воздействию со стороны Юпитера и еще 66 спутников в его системе (Европа — 67-й спутник)? Если на Европе и существуют микроорганизмы, то их разнообразие, вероятно, узко ограничено воздействием системы Юпитера. Или вопрос о том, как исчислять длительность жизни при прямолинейном движении Земли? Возможно ли старение организма в бесконечном прямолинейном движении? Существует ли космическая роль в «ге-

нах Мафусаила»? На эти вопросы предстоит искать ответы, так как есть глубокий смысл в том, что у нас одна Луна, с которой движемся по годовому кругу. Большая часть ответов зависит от развития фундаментальных программ при поддержке РАН и РАМН. Одной из них может быть программа по организации долготно-широтной мониторинговой сети наблюдений за реакцией биосенсоров и показателей психофизиологических функций человека на сизигийные события в различных географических пунктах планеты.

Изменение активности роста микроорганизмов при разном географическом положении предлагается для будущих исследований назвать «эффектом Воробейчикова».

Литература

1. Андреев В.С., Баштанов А.В., Воробейчиков В.М., Матько Н.А. Регистрация изменения ионного состава жидкой питательной среды // Лаб. дело. 1972. № 9. С. 554–557.
2. Воробейчиков В.М., Трошичев О.А., Горшков Э.С., Степанов В.М. Влияние гравитационных возмущений на поведение человека и высших животных // Пробл. Арктики и Антарктики. 2008. № 2 (79). С. 125–133.
3. Воробейчиков В.М., Горшков Э.С., Шаповалов С.Н. и др. Особенности поведения *E. coli* в начальной стадии культивирования глубинным методом // В сб.: Механизмы действия сверхмалых доз: Тезисы III Междунар. симпозиума. М., 2002. С. 173.
4. Грушинский Н.П., Грушинский А.Н. В мире сил тяготения. М.: Недра, 1971.
5. Перт С.Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток (пер. с англ.). М.: Мир, 1978.
6. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль, 1973.
7. Vorobeichikov V.M., Gorshkov E.S., Shapovalov S.N. et al. Influence of the Moon Position on Behavior of *Escherichia coli* // Biophys. 2004. Vol. 49 (Suppl. 1). P. 68–72.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 23–28

S. N. Shapovalov

THE GRAVITY FIELD OF THE EARTH: GEOPHYSICAL FACTOR OF GERONTOLOGY (THE VORBEICHIKOV EFFECT)

State Research Center «Arctic and Antarctic Research Institute», 38, ul. Beringa, St. Petersburg 199397;
e-mail: shapovalov@aari.ru

The results of investigations of the growth *in vitro* of *Escherichia coli* M-17, obtained in the processing of V. M. Vorobeichikov observational data during the movement of the scientific expedition ship «Akademik Fedorov» from St. Petersburg to Antarctica and back, in the period from 13.11.2002 on 26.05.2003 (48th Russian Antarctic expedition). The findings based on the growth *in vitro* of *Escherichia coli* from changes in geographical location on a planetary scale, that doesn't eliminate the dependence of other species of microorganisms from the spatial position in the gravity field of the Earth. It is established that the duration of the lag phase of *Escherichia coli* in the Equatorial zone close to its duration in the high-latitude zone and Antarctic, however, the duration of the lag phase at the equator and the Antarctic corresponds to the time of the lag phase at the time of the Central phase of the lunar Eclipse. The conclusion about high sensitivity *in vitro* of *Escherichia coli* to the field of gravity of the Earth, and to syzigium events.

Key words: *Escherichia coli*, lag-phase, the equator, Antarctica, the gravity field, the extremum, syzigium events

А. В. Панченко, Е. А. Губарева, В. Н. Анисимов

РОЛЬ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ И «КЛЕТОЧНЫХ ЧАСОВ» В СТАРЕНИИ И РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
e-mail: ando_pan@mail.ru

В функционировании практически всех систем организма обнаруживаются околосуточные ритмы, поддержание которых на уровне клетки обеспечивается системой часовых генов и белков. Нарушение синхронизации этих ритмов или их утрату наблюдают при старении, это ассоциировано с повышением риска онкологических заболеваний. В статье рассмотрены литературные данные о механизмах регуляции циркадианных ритмов на уровне организма и клетки, их изменениях при старении и связи нарушений этих ритмов человека и животных с развитием опухолей различных локализаций.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, часовые гены, часовые белки, рак

Циркадианные ритмы и их биологическое значение

Биологические ритмы у живых организмов возникли как адаптивный механизм, позволяющий не просто реагировать на циклически изменяющиеся параметры окружающей среды, но заранее подстраиваться к ним. У млекопитающих в течение суток изменяются уровень активности мозга (сон-бодрствование), синтеза и секреции гормонов, иммунных реакций, пролиферации клеток и апоптоза в некоторых тканях, АД, температура тела [6, 70, 90]. Циркадианные (околосуточные) ритмы (ЦР) — универсальное явление в живой природе, это приспособление к смене дня и ночи, позволяет виду занять определенную временную экологическую нишу [37]. Основой ЦР являются «клеточные часы», которые у эукариот представляют собой систему часовых генов и кодируемых ими белков, взаимодействующих друг с другом и с ДНК и ритмически регулирующих экспрессию генов. Нарушение функционирования системы часовых генов и белков нередко наблюдают при различных заболеваниях, в частности онкологических, и ассоциировано с их развитием [9].

Эндогенные и экзогенные механизмы ритмической регуляции функций организма

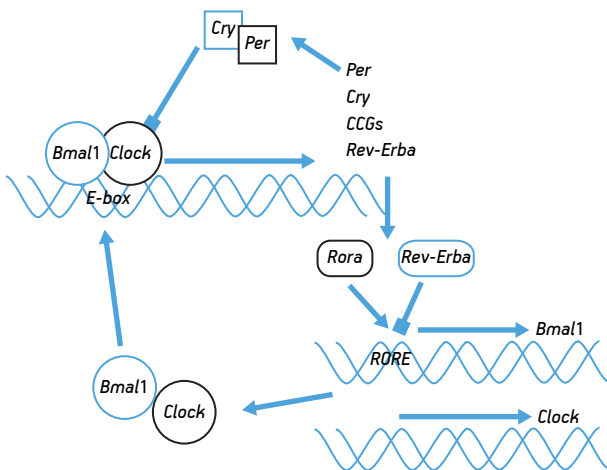
Одно из важных свойств биологических ритмов — их способность к самоподдержанию в отсутствие внешних стимулов, при этом период околосуточных колебаний может несколько отличаться от 24 ч [60]. Другое важное свойство — способность «обнуляться» и подстраиваться к изменениям условий окружающей среды, в частности при перемещении из одного часового пояса в другой. Синхронизация ЦР в пределах разных систем организма осуществляется центральным осциллятором, расположенным в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, который связан со зрительной системой и способен передавать сигнал об изменениях ритма периферическим тканям. Опыты с пересадкой СХЯ в капсулу, препятствующей росту аксонов, показали, что СХЯ регулирует ЦР как гуморальным, так и синаптическим путем [68]. СХЯ получает информацию об уровне освещения от особых ганглионарных клеток сетчатки, не принимающих участия в визуальном восприятии [15]. Эти клетки содержат пигмент меланопсин, максимально чувствительный к «синей» части спектра. Ганглионарные клетки передают импульс в СХЯ, оно, в свою очередь, посылает в эпифиз сигналы, блокирующие синтез мелатонина, индольного гормона эпифиза, который синхронизирует ритмы в организме. Рецепторы к мелатонину обнаружены практически во всех тканях [26].

Мелатонин обладает антигонадотропным, иммуностимулирующим и противоопухолевым свойствами, а также способностью нейтрализовывать свободные радикалы [1]. Воздействие света ночью блокирует синтез мелатонина, активирует симпатическую нервную систему и нейроны, отвечающие за пробуждение [7, 23]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования

убедительно свидетельствуют в пользу того, что освещение ночью способствует десинхронизации ЦР организма и повышению риска развития различных заболеваний, в число которых входит рак [2, 53, 65].

Система часовых генов и белков

У позвоночных часовые гены представлены семействами, каждое из которых состоит из нескольких генов-паралогов. К ним относятся *Bmal1*, *Clock*, *Npas2*, *Per1–3*, *Cry1, 2*. Белки, кодируемые часовыми генами, образуют несколько контуров положительной и отрицательной обратной связи. *Bmal1* и *Clock* (и его паралог *Npas2*) являются транскрипционными факторами, содержащими домены PAS (*Period-ARNT-single-minded*), которые необходимы для взаимодействия белковых молекул, и *bHLH* (*basic helix-loop-helix*), позволяющие белкам взаимодействовать с ДНК [41, 79]. Эти белки гетеродимеризуются в цитоплазме клетки, в результате чего активируются и транспортируются в ядро. Димер *Clock-Bmal1* связывается с промоторными областями генов, содержащими последовательность из шести нуклеотидов, обозначаемую как *E-box*, и активирует их транскрипцию. В их число входят часовые гены, в том числе *Per* и *Cry*, последние образуют комплексы и подавляют активность *Clock-Bmal1* (рисунки), выполняя функцию контура отрицательной обратной связи [15].



Регуляция экспрессии часовых генов и белков.

CCGs (*Clock-controlled genes*) — гены, регулируемые часовыми генами; *E-box* — промоторная область гена, содержащая последовательность из шести нуклеотидов; *Rora* и *Rev-Erba* — ядерные орфанные рецепторы; *RORE* (*ROR-response element*) — последовательность, чувствительная к ядерным орфанным рецепторам; *Per*, *Cry*, *Bmal1*, *Clock* — часовые гены и белки

Per и *Cry* фосфорилируются казеин-киназами, после чего эти белки подвергаются протеасомной деградации [77]. В результате, восстанавливается активность *Clock-Bmal1*, которые запускают новый цикл циркадианной экспрессии генов.

В регуляции экспрессии часовых генов принимают участие ядерные орфанные рецепторы, в частности *Rora* и *Rev-Erba*, образующие дополнительный контур обратной связи. Эти транскрипционные факторы конкурентно связываются с элементами в промоторах различных генов, в число которых входит *Bmal1*, и осуществляют реципрокную регуляцию их синтеза — *Rora* активирует транскрипцию, *Rev-Erba*, напротив, ее ингибирует [38]. Транскрипционные факторы *Dec1* и *Dec2* являются еще одним контуром отрицательной обратной связи. Эти белки связываются с димером *Clock-Bmal1* и снижают транскрипцию содержащих *E-box* промоторов, индуцированную этим димером [34]. Экспрессия *Dec1, 2* непосредственно активируется *Clock-Bmal1*.

Для стабильного поддержания 24-часового цикла, кроме нескольких контуров обратной связи, необходимы и другие механизмы регуляции. Они включают посттранскрипционный процессинг мРНК, регуляцию трансляции с помощью микроРНК, посттрансляционные модификации белков — фосфорилирование и дефосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование, сумоилирование [4, 58, 76, 88]. Таким образом, регулируется внутриклеточная локализация белков, их стабильность и активность.

Роль белка *Timeless* в регуляции ЦР до сих пор остается не до конца выясненной. Экспрессия этого гена осциллирует в течение суток, а его выключение с помощью олигонуклеотидов приводит к нарушению ритмической активности нейронов СХЯ; белок этого гена, по-видимому, образует комплексы с *Per* [12]. Показано, что *Tim* играет важную онтогенетическую роль, нокаутные по этому гену мыши погибают в течение эмбрионального периода [32].

Механизмы подобной настройки «клеточных часов» (дополнительные регуляторные контуры и посттрансляционные модификации белков) позволяют синтезировать множество белков согласованно с ЦР. Часовые белки контролируют экспрессию собственных генов и множества других генов, участвующих в регуляции клеточного цикла,

метаболизма, репарации ДНК, апоптоза и других клеточных процессов.

Регуляция периферических осцилляторов

ЦР регулируются на уровне отдельных клеток, тканей и целого организма. Ритмическая экспрессия генов в клетках периферических органов зависит не только от сигналов из центрального ритмоводителя (СХЯ), но и от сигналов в пределах данной ткани. Есть данные, что до 10% транскриптов имеет суточный ритм экспрессии, при этом достаточно большая их часть является тканеспецифичной [54, 56]. Пока не совсем ясно, как это достигается с помощью одного и того же базового набора часовых белков. Особенности периферических осцилляторов могут определяться набором часовых генов, экспрессируемых в данной ткани. К примеру, *Clock* обнаружен в большинстве тканей млекопитающих, тогда как экспрессия его паралога *Npas2* ограничена передним мозгом [61].

Насколько необходим центральный осциллятор для сохранения экспрессии часовых генов в периферических тканях? Исследования изолированных тканей и клеточных культур показали, что при культивировании не только снижается уровень экспрессии часовых генов, но и теряется их координированная экспрессия. Исключение составляют культуры клеток СХЯ и несколько клеточных линий (фибробласты *Rat-1* и *NIH/3T3*). Однако возможно синхронизировать экспрессию часовых генов в клеточных культурах путем добавления в среду большого количества сыворотки (*serum shock*) или изменения температуры [40].

Из периферических осцилляторов лучше всего изучена печень, в которой ритмическая экспрессия генов зависит не только от сигналов из СХЯ, но и от уровня различных метаболитов и гормонов в крови. В. Kornmann и соавт. [46] удалось разграничить гены, экспрессия которых регулируется либо центральным, либо периферическим осциллятором. Для этого была получена линия мышей с доксициклин-зависимой экспрессией гена *Rev-Erba* в печени, у которых в отсутствие антибиотика нарушалось функционирование часовых генов в гепатоцитах. При этом ритмическая экспрессия 31 гена (около 10% транскриптов, синтезирующихся ритмически), в число которых входил *Per2*, сохранялась в любых условиях. Таким образом,

молекулярные часы периферических тканей лишь частично зависят от системных сигналов.

При исследовании экспрессии часовых генов в коже у мышей было показано, что экспрессия *Per1*, *Per2*, *Cry1* и *Bmal1* осциллирует в течение суток в условиях смены дня и ночи [72]. В условиях постоянной темноты ритмическая экспрессия *Per2* сохранялась у мышей дикого типа, но отсутствовала у мышей, мутантных по *Cry1*. Белок *Per2* был выявлен в кератоцитах и эпителии волосяных фолликулов, причем только в ночные часы. При разрушении СХЯ ритмическая экспрессия часовых генов в коже нарушалась. Мелатонин считается одним из факторов, координирующих экспрессию часовых генов с суточным ритмом освещенности. У мышей, нокаутных по мембранному рецептору к мелатонину *MT1* в бугорной части (*pars tuberalis*) гипофиза, была снижена экспрессия *mPer1*, *mCry1*, *Clock* и *Bmal1*, тогда как у *MT2*-нокаутов экспрессия этих генов не изменялась по сравнению с мышами дикого типа [45].

Таким образом, периферические осцилляторы находятся под контролем центрального, что необходимо для согласованной работы различных систем в пределах организма в соответствии с ритмическими изменениями параметров окружающей среды. При этом они сохраняют определенную степень автономии, что, вероятно, позволяет осуществлять более точную настройку часов и включение тканеспецифичных генов.

Изменения системы часовых генов и белков при старении

При старении наблюдают нарушение многих ритмических функций организма — циклов сон-бодрствование, температуры тела, синтеза и секреции гормонов и др. [1, 3]. Предполагается, что при старении происходит десинхронизация ритмов различных систем организма и, как следствие, нарушение геномной стабильности и метаболизма, причем ночное освещение усугубляет эти нарушения [13]. При старении снижается уровень синтеза мелатонина в эпифизе, «подстройка часов» к новому ритму занимает больше времени, а чувствительность к нарушениям ЦР уменьшается как у людей, так и у животных [1, 22, 42]. Если молодые мыши выдерживают еженедельный шестичасовой сдвиг световой фазы, то у старых мышей в таких условиях значительно повышается уровень смер-

ности [66]. Мыши с гомозиготной мутацией *Bmal1* не только теряют ритмы суточной активности, но и проявляют такие признаки преждевременного старения, как саркопения, катаракта, снижение массы тела и накопление в тканях АФК, а продолжительность жизни снижается в 2 раза по сравнению с мышами дикого типа [44].

С возрастом уменьшается амплитуда ЦР в СХЯ, что ведет к нарушению синхронизации центральных и периферических ритмов. Причинами этого могут быть потеря некоторых субпопуляций нейронов, потеря ритма отдельными клетками и ослабление синаптических связей между ними [28]. Экспрессия некоторых часовых генов изме-

няется при старении в СХЯ, других отделах мозга и периферических тканях (табл. 1).

По-видимому, с возрастом нарушается синхронизация ритмов центрального и периферических осцилляторов организма и изменяется амплитуда некоторых ритмов, что связано с изменением экспрессии часовых генов.

Роль часовых генов в развитии онкологических заболеваний

Нарушения ЦР и сна у онкологических больных хорошо изучены. Пациенты страдают бессонницей ночью и повышенной сонливостью днем, при этом нарушается структура сна [57].

Таблица 1

Изменения экспрессии часовых генов при старении

Вид	Исследуемая ткань	Изменение уровня экспрессии часовых генов	Другие эффекты	Ссылка
Золотистый хомячок	СХЯ	Изменения суточного профиля экспрессии <i>Clock</i> и <i>Bmal1</i>	Снижение индукции светом <i>Per1</i>	[43]
	Скелетные мышцы	Сохраненный ритм экспрессии <i>Per2</i> и <i>Bmal1</i>	–	[24]
	СХЯ, поясная извилина, гиппокамп, обонятельная доля	Потеря ритма экспрессии <i>Bmal1</i> , снижение амплитуды экспрессии <i>Per2</i> и <i>Bmal1</i>	–	
Крыса	СХЯ, ПВЯ, эпифиз	<i>Per1</i> , <i>Per2</i> , <i>Cry1</i> — нет изменений	Снижение индукции светом <i>Per1</i> , 2	[10]
	СХЯ, сетчатка, гипофиз	Сохраненный ритм экспрессии <i>Per1</i>	Период экспрессии <i>Per1</i> короче в культуре СХЯ старых животных	[86]
	Почка, эпифиз, ПВЯ	Сдвиг фазы экспрессии <i>Per1</i>		
	СХЯ	Потеря ритма экспрессии <i>Bmal1</i> , <i>Cry1</i> , и <i>Cry2</i>	Восстановление суточного ритма экспрессии часовых генов с помощью мелатонина	[51]
	Культура кожи	Снижение амплитуды осцилляций <i>Per1</i>	–	[63]
	Фибробласты дермы	Укорочение периода, уменьшение амплитуды и времени угасания ритма <i>Per1</i>	–	
Мышь	СХЯ	<i>Per1</i> , <i>Clock</i> , <i>Cry1</i> — нет изменений, <i>Per2</i> ↓	Изменение ритма активности у старых животных	[80]
	Печень	<i>Per2</i> ↓ в вечерние часы	–	[21]
	Сердце	Тенденция к снижению экспрессии <i>Per2</i> , <i>Bmal1</i> ↑	–	
	Гиппокамп, миндалина, ядра гипоталамуса	Изменяется амплитуда и/или фаза ритма синтеза белков <i>Clock</i> и <i>Bmal1</i>	Конститутивная экспрессия <i>Clock</i> и <i>Bmal1</i> в СХЯ	[82]
	СХЯ	Потеря ритма экспрессии <i>Bmal1</i> , ритмическая экспрессия <i>Cry1</i>	–	[14]
	Печень	Снижение амплитуды ритма экспрессии <i>Per1</i> , <i>Per2</i> , и <i>Cry1</i> , ритмическая экспрессия <i>Clock</i>	–	
	Сердце	Снижение амплитуды ритма экспрессии <i>Cry2</i> , ритмическая экспрессия <i>Clock</i>	–	
Человек	Лейкоциты	<i>Bmal1</i> , <i>Per3</i> ↓	–	[8]

Примечание. СХЯ — супрахиазматическое ядро; ПВЯ — паравентрикулярное ядро; ↑ увеличение; ↓ уменьшение

Подчеркивают значение стресса как фактора, влияющего на поддержание суточных колебаний уровня гормонов, таких как кортизол и мелатонин, и, следовательно, на рост опухолей [71]. У старых животных, подвергаемых стрессу, наблюдают более быстрый рост перевиваемых опухолей [64]. Показано, что у онкологических больных нарушаются ЦР синтеза кортизола и мелатонина [76]. В клиническом исследовании М. С. Morfont и соавт. [55] было показано, что у пациентов с метастатическим колоректальным раком сохранность нормального суточного ритма активности ассоциировалась с более длительным выживанием, лучшим качеством жизни, более низким уровнем депрессии и утомления. Группой японских ученых показано, что хирургическое вмешательство влияет на ЦР у онкологических больных. Оценивали ритм экспрессии часовых генов в мононуклеарных клетках периферической крови, а также секреции мелатонина и кортизола у больных раком пищевода и желудка. После хирургического удаления опухоли сдвигалась акрофаза *Per1*, *Per2* и кортизола [11].

В эпидемиологических исследованиях показана связь между работой в ночные смены и опухолями молочной железы, толстой кишки, простаты, эндометрия [53, 65, 78, 92]. Наиболее высок риск возникновения опухолей гормонозависимых тканей. Это обусловлено тем, что нарушения синтеза мелатонина влияют на синтез гонадотропных гормонов гипофиза [67]. В экспериментах на животных с использованием моделей спонтанных и индуцированных опухолей постоянное освещение и естественное освещение Крайнего Севера, где продолжительность светового дня в течение года значительно меняется, приводят к повышению частоты и множественности опухолей различных локализаций [3]. Одной из функций часовых генов является регуляция клеточного цикла, и нарушение их экспрессии может вести к потере контроля над пролиферацией [69].

К настоящему времени достаточно хорошо изучены механизмы нарушения экспрессии основных часовых генов в опухолях (табл. 2), а также выявлены аллели и полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития опухолей той или иной локализации или с неблагоприятным прогнозом. Роль других циркадианных генов (ядерные рецепторы, казеин-киназы) в патогенезе онкологических заболеваний исследована значительно хуже. Экспрессия гена *Rora* часто снижена в опу-

холевых клетках различных линий и в опухолях, в частности, молочной железы [84]. S. Yamashita и соавт. (2006) показали, что ген *Rora* выключается путем метилирования его промоторных областей в клеточных линиях рака желудка [85]. Показана связь *REV-Erba* с плохим прогнозом при раке молочной железы [20].

Обнаружено, что колебания экспрессии основных часовых генов и *Dbp* в опухолях толстой кишки у мышей отличаются от таковой в нормальном эпителии как уменьшением амплитуды, так и сдвигом фазы [69]. У мышей, трансгенных по *Her2/neu*, экспрессия *Per2* снижена в опухолях молочной железы по сравнению с печенью [5].

Обнаружена связь полиморфизмов в генах *Per3* и *Npas2* с повышенным риском развития опухолей молочной железы, причем делеция в *PER3* была связана с раком у молодых женщин [92]. А. Е. Hoffman и соавт. [33] исследовали несколько аллелей гена *Clock*, один из которых был связан со сниженным риском развития рака молочной железы, а другие — с повышенным, причем последние были ассоциированы с *ER/PR* негативным типом опухолей. Кроме того, было показано, что высокая степень метилирования промоторной области этого гена связана со снижением риска рака молочной железы. В той же работе описан эксперимент с клетками *MCF-7*, в котором экспрессия *Clock* была подавлена с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, что вызвало изменение экспрессии 154 других генов, большинство из которых связаны с пролиферацией, ростом и взаимодействием клеток.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений связь онкологических заболеваний с нарушениями циркадианных ритмов, как первичными, так и вторичными. При этом наблюдают изменения уровня ритма экспрессии часовых генов. Причинно-следственная связь между заболеванием и нарушением «клеточных часов» полностью не установлена. Важная роль часовых генов в регуляции тканевого гомеостаза и пролиферации, а также связь нарушений экспрессии этих генов с развитием опухолей различных локализаций не оставляет сомнений.

Изменения экспрессии часовых генов в опухолях человека

Локализация	Изменение экспрессии часовых генов	Примечание	Ссылка
Рак молочной железы	<i>Per1, 2, 3</i> ↓	Изменения экспрессии вследствие метилирования промоторов	[18]
	–	Высокий уровень экспрессии часовых генов негативно коррелирует со временем появления метастазов	[16]
	<i>Per1, 2</i> ↓	Уровень экспрессии ниже в «наследственных» опухолях, чем в спонтанных	[81]
	Нарушение согласованной экспрессии <i>Per1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1, Clock</i>	–	[47]
	<i>Clock</i> ↑	–	[33]
Рак предстательной железы	<i>Bmal1</i> ↑, <i>Clock, Per2</i> ↓	Сверхэкспрессия <i>Per2</i> замедляет рост клеток рака предстательной железы	[39]
	<i>Per1</i> ↓	Сверхэкспрессия <i>Per1</i> замедляет рост клеток рака предстательной железы	[17]
Рак легкого (немелкоклеточный)	<i>Per1</i> ↓	Изменения экспрессии вследствие гиперметилирования промоторов	[31]
Рак эндометрия	<i>Per1</i> ↓	Изменения экспрессии вследствие гиперметилирования промоторов	[89]
Рак яичника	<i>Per1, Per2, Cry2, Clock</i> ↓, <i>Cry1</i> ↑	–	[75]
Рак толстой кишки	<i>Per1, 2, 3</i> ↓	Корреляция с некоторыми клинико-патологическими характеристиками опухолей (метаанализ)	[29]
Рак желудка	<i>Per2</i> ↑	Повышение экспрессии <i>Cry1</i> коррелирует с более продвинутой стадией	[36]
	<i>Per1, 2</i> ↓	Снижение экспрессии ассоциировано с уменьшением продолжительности жизни	[91]
Рак поджелудочной железы	<i>Per1</i> ↓	–	[59]
	<i>Per1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1, Clock</i> ↓	Снижение экспрессии часовых генов ассоциировано с более высоким уровнем смертности	[62]
	<i>Per1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1</i> ↓	–	[73]
Рак почки	<i>Per2</i> ↓	–	[52]
Рак печени	<i>Per1, 2, 3, Cry2</i> ↓	Изменения экспрессии вследствие гиперметилирования промоторов	[49]
Меланома, пигментный невус	<i>Per1, 2, Clock, Cry1</i> ↓	<i>Clock</i> ↑ в клетках стромы опухолей	[48]
Плоскоклеточный рак головы и шеи	<i>Per1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1</i> ↓	–	[35]
Глиома	<i>Clock</i> ↑ в опухолях III, IV стадии	–	[19]
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	<i>Per1, 2</i> ↓	–	[83]
	<i>Cry1, 2</i> ↓	–	[50]
	<i>Per2</i> ↓	Метилирование промотора	[27]
	<i>Per2</i> ↓	–	[74]
Хронический лимфолейкоз	Изменения ритма экспрессии <i>Per1, 2, Cry1</i>	Соотношение уровня экспрессии <i>Cry1:Per2</i> коррелирует с течением болезни	[25]
Хроническая миелоидная лейкокемия	Изменения ритма экспрессии <i>Per1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1</i>	–	[87]
Хроническая миелоидная лейкокемия, лимфома	<i>Per2</i> ↓	–	[30]

Примечание. ↑ увеличение; ↓ уменьшение

Литература

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40–65.

2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы // Вопр. онкол. 2013. Т. 59. № 3. С. 302–313.

3. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск: ПетроПресс, 2012.
4. *Губин Д.Г.* Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза // *Успехи физиол. наук.* 2013. Т. 44. № 4. С. 65–87
5. *Коломейчук С.Н., Гуров Э.В., Пискунова Т.С.* Экспрессия циркадианных генов *Per1* и *Per2* в тканях печени и опухоли молочной железы у трансгенных мышей *HER-2/neu* разного возраста // *Бюл. exper. биол.* 2011. Т. 151. № 2. С. 190–192.
6. *Чернышева М.П.* Циркадианные осцилляторы и гормоны // *Цитология.* 2013. № 11. С. 761–777.
7. *Adidharma W., Leach G., Yan L.* Orexinergic signaling mediates light-induced neuronal activation in the dorsal raphe nucleus // *Neuroscience.* 2012. Vol. 220. P. 201–207.
8. *Ando H., Ushijima K., Kumazaki M. et al.* Influence of age on Clock gene expression in Peripheral blood cells of healthy women // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010. Vol. 65. P. 9–13.
9. *Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al.* Light-at-night-induced circadian disruption, cancer, and aging // *Curr. Aging Sci.* 2012. Vol. 5. № 3. P. 170–177.
10. *Asai M., Yoshinobu Y., Kaneko S. et al.* Circadian profile of *Per* gene mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus, and pineal body of aged rats // *J. Neurosci. Res.* 2001. Vol. 66. P. 1133–1139.
11. *Azama T., Yano M., Oishi K. et al.* Altered expression profiles of Clock genes *hPer1* and *hPer2* in Peripheral blood mononuclear cells of cancer patients undergoing surgery // *Life Sci.* 2007. Vol. 80. P. 1100–1108.
12. *Barnes J.W., Tischkau S.A., Barnes J.A. et al.* Requirement of mammalian *Timeless* for circadian rhythmicity // *Science.* 2003. Vol. 302. P. 439–442.
13. *Belancio V.P., Blask D.E., Deininger P. et al.* The aging Clock and circadian control of metabolism and genome stability // *Frontiers Genet.* 2014. Vol. 5. P. 455.
14. *Bonaconsa M., Malpeli G., Montaruli A. et al.* Differential modulation of Clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus, liver and heart of aged mice // *Exp. Geront.* 2014. Vol. 55. P. 70–79.
15. *Buhr E.D., Takahashi J.S.* Molecular components of the Mammalian circadian Clock // *Hand. Exp. Pharmacol.* 2013. Vol. 217. P. 3–27.
16. *Cadenas C., Van de Sandt L., Edlund K. et al.* Loss of circadian Clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer // *Cell Cycle.* 2014. Vol. 13. P. 3282–3291.
17. *Cao Q., Gery S., Dashti A. et al.* A role for the Clock gene *Per1* in prostate cancer // *Cancer res.* 2009. Vol. 69. P. 7619–7625.
18. *Chen S.T., Choo K.B., Hou M.F. et al.* Deregulated expression of the *PER1*, *PER2* and *PER3* genes in breast cancers // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26. P. 1241–1246.
19. *Chen Z., Liu P., Li C. et al.* Deregulated expression of the Clock genes in gliomas // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2013. Vol. 12. P. 91–97.
20. *Chin K., DeVries S., Fridlyand J. et al.* Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiology // *Cancer Cell.* 2006. Vol. 10. P. 529–541.
21. *Claustrat F., Fournier I., Geelen G. et al.* Aging and circadian Clock gene expression in Peripheral tissues in rats // *Pathol. Biol.* 2005 Vol. 53. P. 257–260.
22. *Davidson A. J., Sellix M. T., Daniel J.* Chronic jet-lag increases mortality in aged mice // *Curr. Biol. CB.* 2006. Vol. 16. P. 914–916.
23. *Duffy J.F., Czeisler C.A.* Effect of Light on Human Circadian Physiology // *Sleep Med. Clin.* 2009. Vol. 4. P. 165–177.
24. *Duncan M.J., Prochot J.R., Cook D.H. et al.* Influence of aging on *Bmal1* and *Per2* expression in extra-SCN oscillators in hamster brain // *Brain Res.* 2013. Vol. 1491. P. 44–53.
25. *Eisele L., Prinz R., Klein-Hitpass L. et al.* Combined *PER2* and *CRY1* expression predicts outcome in chronic lymphocytic leukemia // *Europ. J. Haematol.* 2009. Vol. 83. P. 320–327.
26. *Ekmekcioglu C.* Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance // *Biomed. Pharmacother.* 2006. Vol. 60. P. 97–108.
27. *Fan W., Chen X., Li C.* The analysis of deregulated expression and methylation of the *PER2* genes in gliomas // *J. Cancer Res. Ther.* 2014. Vol. 10. P. 636–640.
28. *Farajnia S., Deboer T., Rohling J.H.* Aging of the suprachiasmatic Clock // *Neuroscientist.* 2014. Vol. 20. P. 44–55.
29. *Fonnes S., Donatsky A.M., Gögenur I.* Expression of core Clock genes in colorectal tumour cells compared with normal mucosa: a systematic Review of clinical trials // *Colorectal Dis.* 2015. Vol. 17. P. 290–297.
30. *Gery S., Koeffler H.P.* *Per2* is a C/EBP target gene implicated in myeloid leukemia // *Integr. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. P. 317–320.
31. *Gery S., Komatsu N., Kawamata N. et al.* Epigenetic silencing of the candidate tumor suppressor gene *Per1* in non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 1399–1404.
32. *Gotter A. L., Manganaro T., Weaver D. R. et al.* A timeless function for mouse *timeless* // *Nat. Neurosci.* 2000. Vol. 3. P. 755–756.
33. *Hoffman A.E., Yi C.H., Zheng T.* CLOCK in breast tumorigenesis: genetic, epigenetic, and transcriptional profiling analyses // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. P. 1459–1468
34. *Honma S., Kawamoto T., Takagi Y. et al.* *Dec1* and *Dec2* are regulators of the mammalian molecular Clock // *Nature.* 2002. Vol. 419. P. 841–844.
35. *Hsu C. M., Lin S.F., Lu C.T. et al.* Altered expression of circadian Clock genes in head and neck squamous cell carcinoma // *Tumour. Biol.* 2012. Vol. 33. P. 149–155.
36. *Hu M.L., Yeh K.T., Lin P.M. et al.* Deregulated expression of circadian Clock genes in gastric cancer // *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14. P. 67.
37. *Hut R.A., Kronfeld-Schor N., Van der Vinne V., De la Iglesia H.* In search of a temporal niche: environmental factors // *Prog. Brain Res.* 2012. Vol. 199. P. 281–304.
38. *Jetten A.M.* Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism // *Nucl. Recept. Signal.* 2009. Vol. 7. e003.
39. *Jung-Hynes B., Huang W., Reiter R. J., Ahmad N.* Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells // *J. Pineal Res.* 2010. Vol. 49. P. 60–68.
40. *Kaeffer B., Pardini L.* Clock genes of Mammalian cells: practical implications in tissue culture // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2005. Vol. 41. P. 311–320.
41. *Kewley R.J., Whitelaw M.L., Chapman-Smith A.* The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004. Vol. 36. P. 189–204.
42. *Klerman E.B., Duffy J.F., Dijk D.J., Czeisler C.A.* Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure // *J. Investig. Med.* 2001. Vol. 49. P. 30–40.
43. *Kolker D.E., Fukuyama H., Huang D.S. et al.* Aging alters circadian and light-induced expression of Clock genes in golden hamsters // *J. Biol. Rhythms.* 2003. Vol. 18. P. 159–169.
44. *Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y. et al.* Early aging and age-related pathologies in mice deficient in *BMAL1*, the core component of the circadian Clock // *Genes Dev.* 2006. Vol. 20. P. 1868–1873.
45. *Korf H.W., von Gall C.* Mice, melatonin and the circadian system // *Mol. Cell. Endocr.* 2006. Vol. 252. P. 57–68.

46. Kornmann B., Schaad O., Bujard H. et al. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver Clock // *PLoS Biol.* 2007. Vol. 5. e34.
47. Kuo S.J., Chen S.T., Yeh K. et al. Disturbance of circadian gene expression in breast cancer // *Virchows Archiv.* 2009. Vol. 454. P. 467–474.
48. Lengyel Z., Lovig C., Kommedal S. et al. Altered expression patterns of Clock gene mRNAs and Clock proteins in human skin tumors // *Tumour Biol.* 2013. Vol. 34. P. 811–819.
49. Lin Y.M., Chang J.H., Yeh K.T. Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma // *Mol. Carcinog.* 2008. Vol. 47. P. 925–933.
50. Luo Y., Wang F., Chen L.A. et al. Deregulated expression of Cry1 and Cry2 in human gliomas // *Asian Pac. J. Cancer P. Rev.* 2012. Vol. 13. P. 5725–5728.
51. Mattam U., Jagota A. Differential role of melatonin in restoration of age-induced alterations in daily rhythms of expression of various Clock genes in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rats // *Biogerontology.* 2014. Vol. 15. P. 257–268.
52. Mazzocchi G., Piepoli A., Carella M. et al. Altered expression of the Clock gene machinery in kidney cancer patients // *Biomed. Pharmacother.* 2012. Vol. 66. P. 175–179.
53. Megdal S.P., Kroenke C.H., Laden F. et al. Night work and breast cancer risk: a systematic Review and meta-analysis // *Europ. J. Cancer.* 2005. Vol. 41. P. 2023–2032.
54. Miller B.H., McDearmon E.L., Panda S. et al. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 3342–3347.
55. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good Performance status // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. P. 3038–3045.
56. Panda S., Antoch M.P., Miller B.H. et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian Clock // *Cell.* 2002. Vol. 109. P. 307–320.
57. Parker K.P., Bliwise D.L., Ribeiro M. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography // *J. clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2464–2472.
58. Pegoraro M., Tauber E. Animal Clocks: a multitude of molecular mechanisms for circadian timekeeping // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2011. Vol. 2. P. 312–320.
59. Pogue-Geile K.L., Lyons-Weiler J., Whitcomb D.C. Molecular overlap of fly circadian rhythms and human pancreatic cancer // *Cancer Lett.* 2006. Vol. 243. P. 55–57.
60. Ptacek L.J., Jones C.R., Fu Y.H. Novel insights from genetic and molecular characterization of the human Clock // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007. Vol. 72. P. 273–277.
61. Reick M., Garcia J.A., Dudley C., McKnight S.L. NPAS2: an analog of Clock operative in the mammalian forebrain // *Science.* 2001. Vol. 293. P. 506–509.
62. Relles D., Sendecki J., Chipitsyna G. et al. Circadian gene expression and clinicopathologic correlates in pancreatic cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2013. Vol. 17. P. 443–450.
63. Sandu C., Liu T., Malan A. et al. Circadian Clocks in rat skin and dermal fibroblasts: differential effects of aging, temperature and melatonin // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72. P. 2237–2248.
64. Sapolsky R.M., Donnelly T.M. Vulnerability to stress-induced tumor growth increases with age in rats: role of glucocorticoids // *Endocrinology.* 1985. Vol. 117. P. 662–666.
65. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study // *J. nat. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 825–828.
66. Sellix M.T., Evans J.A., Leise T.L. et al. Aging differentially affects the re-entrainment response of central and peripheral circadian oscillators // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 16193–16202.
67. Shi L., Li N., Bo L., Xu Z. Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20. P. 2017–2031.
68. Silver R., LeSauter J., Tresco P.A., Lehman M.N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 810–813.
69. Sotak M., Polidarova L., Ergang P. et al. An association between Clock genes and Clock-controlled cell cycle genes in murine colorectal tumors // *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 132. P. 1032–1041.
70. Sotak M., Sumova A., Pacha J. Cross-talk between the circadian Clock and the cell cycle in cancer // *Ann. Med.* 2014. Vol. 46. P. 221–232.
71. Spiegel A., Kalinkovich A., Shvitiel S. et al. Stem cell regulation via dynamic interactions of the nervous and immune systems with the microenvironment // *Cell. Stem Cell.* 2008. Vol. 3. P. 484–492.
72. Tanioka M., Yamada H., Doi M. et al. Molecular Clocks in mouse skin // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. P. 1225–1231.
73. Tavano F., Paziienza V., Fontana A. et al. SIRT1 and circadian gene expression in pancreatic ductal adenocarcinoma: Effect of starvation // *Chronobiol. Int.* 2015. № 0. P. 1–16.
74. Thoennissen N.H., Thoennissen G.B., Abbassi S. et al. Transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha and critical circadian Clock downstream target gene PER2 are highly deregulated in diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 1577–1585.
75. Tokunaga H., Takebayashi Y., Utsunomiya H. et al. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer // *Acta Obstet. gynec. scand.* 2008. Vol. 87. P. 1060–1070.
76. Touitou Y., Lévi F., Bogdan A. et al. Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 121. P. 181–188.
77. Virshup D.M., Eide E.J., Forger D.B. et al. Reversible Protein Phosphorylation Regulates Circadian Rhythms // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007. Vol. 72. P. 413–420.
78. Viswanathan A.N., Hankinson S.E., Schernhammer E.S. Night shift work and the risk of endometrial cancer // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 10618–10622.
79. Wang Z., Wu Y., Li L., Su X. Intermolecular recognition Revealed by the complex structure of human CLOCK-BMAL1 basic helix-loop-helix domains with E-box DNA // *Cell Res.* 2013. Vol. 23. P. 213–224.
80. Weinert H., Weinert D., Schurov I. et al. Impaired expression of the mPer2 circadian Clock gene in the suprachiasmatic nuclei of aging mice // *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18. P. 559–565.
81. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwege D., Andrulis, I.L. Expression of the circadian Clock genes *Pert*, *Per2* in sporadic, familial breast tumors // *Neoplasia.* 2007. Vol. 9. P. 797–800.
82. Wyse C.A., Coogan A.N. Impact of aging on diurnal expression patterns of CLOCK and BMAL1 in the mouse brain // *Brain Res.* 2010. Vol. 1337. P. 21–31.
83. Xia H.C., Niu Z.F., Ma H. et al. Deregulated expression of the *Per1* and *Per2* in human gliomas // *Canad. J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 37. P. 365–370.
84. Xiong G., Wang C., Evers B.M. ROR α suppresses breast tumor invasion by inducing SEMA3F expression // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72. P. 1728–1739.
85. Yamashita S., Tsujino Y., Moriguchi K. et al. Chemical genomic screening for methylation-silenced genes in gastric cancer cell lines using 5-aza-2'-deoxycytidine treatment and oligonucleotide microarray // *Cancer Sci.* 2006. Vol. 97. P. 64–71.

86. Yamazaki S., Straume M., Tei H. Effects of aging on central and Peripheral mammalian Clocks // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 10801–10806.

87. Yang M. Y., Yang W. C., Lin P. M. et al. Altered expression of circadian Clock genes in human chronic myeloid leukemia // J. Biol. Rhythms. 2011. Vol. 26. P. 136–148.

88. Yang Y., He Q., Cheng P. et al. Distinct roles for PP1 and PP2A in the Neurospora circadian Clock // Genes Dev. 2004. Vol. 18. P. 255.

89. Yeh K. T., Yang M. Y., Liu T. C. et al. Abnormal expression of Period 1 (PER1) in endometrial carcinoma // J. Pathol. 2005. Vol. 6. P. 111–120.

90. Young M. E. The circadian Clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 290. P. 1–16.

91. Zhao H., Zeng Z. L., Yang J. et al. Prognostic relevance of Period1 (Per1) and Period2 (Per2) expression in human gastric cancer // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7. P. 619–630.

92. Zhu Y., Brown H. N., Zhang Y. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women // Cancer Epidem. Biomarkers P. Rev. 2005. Vol. 14. P. 268–270.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 29–37

A. V. Panchenko, E. A. Gubareva, V. N. Anisimov

ROLE OF CIRCADIAN RHYTHMS AND CELLULAR CLOCK IN AGING CANCER DEVELOPMENT

N. N. Petrov Research Institute of oncology, 68, ul. Leningradskaya, Pesochny, Saint-Petersburg 197758;
e-mail: ando_pan@mail.ru

Almost all the body's functions exhibit circadian rhythm maintained in a cell by a system of Clock genes and proteins. Failure to synchronize or loss of these rhythms are found in aged organism and are associated with risk of cancer development. The article describes data on mechanisms of circadian rhythms regulation in whole organism and cell, rhythm change during aging and relationship between rhythm disturbances and tumorigenesis of different localisations in humans and animals.

Key words: *circadian rhythms, clock genes, clock proteins, aging*

И. Б. Бычкова, С. В. Мыльников

О ДИСКРЕТНОСТИ КРИВЫХ ДОЖИТИЯ.

Сообщение 2. Анализ изменчивости формы кривых дожития у линии *Canton-S Drosophila melanogaster**

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;
e-mail: i.b.bychkovskaya@gmail.com

Установлено, что обнаруженная ранее пятифазная форма кривых дожития дрозофил линии *Canton-S* не зависит от численности когорт, что подчеркивает стабильность данного признака. В то же время, в пяти повторных опытах зарегистрирована изменчивость длительности каждой из пяти фаз, что отражается на продолжительности жизни когорт. Предполагается, что на фоне жесткой генетической детерминации признака «пятифазность», в процессе развития дрозофил предусмотрена программа определенной изменчивости длительности фаз (и, соответственно, продолжительности жизни мух), включаемая слабыми, неконтролируемыми сигналами.

Ключевые слова: дрозофила, кривые дожития, дискретность, изменчивость продолжительности жизни

В предыдущей работе в повторных масштабных наблюдениях за дрозофилами линии *Canton-S*-имаго была обнаружена высокодискретная структура кривых дожития. Указанную структуру наблюдали на протяжении всей жизни когорт. Было выявлено пять дискретных участков (фаз), отделенных друг от друга крутыми перегибами кривых. Имели место:

- 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.

Самостоятельный характер каждой из фаз подчеркивался резким, скачкообразным изменением наклона последующего участка кривой. Методом

регрессионного анализа было показано, что все указанные фазы имеют линейный характер.

Обнаружили, что пятифазная структура кривых дожития не может быть «прочитана» при анализе гомпертцовского графика, построенного в полул로그арифмических координатах. Был сделан вывод о неадекватности гомпертцовского подхода для анализа дискретности динамики возрастной смертности объектов и о целесообразности использования для этого кривых дожития.

На основании экспериментальных данных о стабильном воспроизведении в повторных опытах пятифазной структуры кривых дожития сделали вывод о высокой вероятности данного явления. Выдвинули гипотезу о жесткой генетической детерминации пятифазного характера нарастания возрастной смертности дрозофил. Поставили вопрос о разных биологических механизмах, обеспечивающих гибель дрозофил в обнаруженные возрастные периоды (фазы). Настоящая работа посвящена дальнейшему анализу данного явления.

Материалы и методы

Объектом исследований служили дрозофилы линии дикого типа *Canton-S*. Мух культивировали на стандартной среде, содержащей сахар, дрожжи, манную крупу и изюм. Собирали мух, вылупившихся из куколок в течение суток, затем их перемещали в новые пробирки, где содержали самок и самцов отдельно двое суток. 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

* Поддержано 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. После гибели последней особи в когорте, строили кривые дожития. Мух содержали при температуре 25 °С и 12-часовом режиме освещенности. В указанных условиях на протяжении двух лет было проведено пять последовательных экспериментов, из которых наибольший интервал (около года) был между опытом № 1 и всеми последующими наблюдениями.

Для анализа обнаруженной ранее пятифазной формы кривых дожития применили разработанный в [1] прием параллельных наблюдений, позволяющий наглядно оценивать реальную биологическую вариабельность. В настоящей работе прием состоял в дроблении больших когорт на малые. Наряду с использованием когорт численностью 400, 800 и 1 200 особей (именуемых далее как «суммарные»), составленных из 40, 80 и 120 пробирок, мы использовали когорты численностью по 100 особей (именуемые далее как «отдельные»), составленные из 10 пробирок.

Проводили регрессионный анализ. Период времени, в который тестируемая 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* [5].

Использован экспериментальный материал, охарактеризованный в предыдущем сообщении,

дополненный результатами еще одного эксперимента.

Результаты и обсуждение

Первоначально рассмотрим *табл. 1*, в которой для всей совокупности опытов, включая еще не охарактеризованный нами ранее опыт № 5, представлены результаты дисперсионного анализа линейной аппроксимации пяти дискретных участков (фаз) на суммарной кривой дожития дрозофил линии *Canton-S*.

Из данных таблицы следует, что во всех проведенных опытах линейная аппроксимация выделенных фаз является удовлетворительной, поскольку только в двух случаях из 25 коэффициент детерминации линейной модели меньше 90%. Этот же вывод следует из результатов *Run test*, поскольку p -значение в 95% случаев превышает 0,2. Рассмотренные материалы убеждают в реальности пятифазного характера нарастания возрастной смертности у дрозофил.

Оценим стабильность представленных данных с помощью наблюдений за динамикой вымирания «отдельных» когорт, имеющих относительно малую численность (100 особей).

Рассмотрим, как пример, результаты, полученные в первом из опытов (*рис. 1*). При сопоставлении динамики вымирания «суммарных» и «отдельных» когорт бросается в глаза большой разброс «отдельных» кривых. Так, к моменту гибели 25% особей «суммарной» когорты (30 сут) доля погибших в отдельных когортах колеблется от 14 до 42%. При этом существенно, что «отдельные»

Таблица 1

Результаты дисперсионного анализа линейной аппроксимации пятифазной структуры кривой дожития

№ опыта, число особей	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
5-й, $n=400$	R^2	0,92	0,97	0,97	0,98	0,97
	p	0,50	1,00	0,50	1,00	0,22

Примечание. R^2 — коэффициент детерминации линейной модели; p — результаты *Run test*

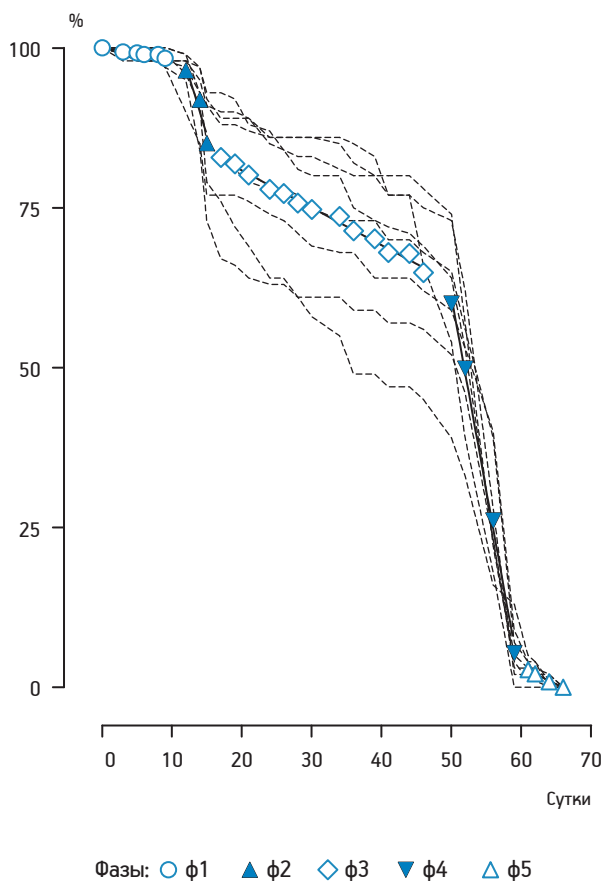


Рис. 1. Кривые дожития отдельных (пунктирные линии) и суммарной (линейная аппроксимация, символы) когорт в опыте № 1

кривые практически воспроизводят форму «суммарной» кривой дожития. Видно, что и у большинства «отдельных» кривых можно усмотреть пять дискретных участков (фаз), а именно: стартовую фазу (ф1), переходную фазу (ф2), фазу относительного снижения смертности (ф3), фазу резкого увеличения скорости гибели когорт (ф4), финальный период снижения смертности (ф5). Видны также резкие межфазовые перегибы. Каждая последующая фаза (как и в случае суммарной кривой) резко отличается от предыдущей по наклону кривой дожития.

Из рис. 2 видно, что сходная картина воспроизводится и в четырех последующих опытах, поставленных через год после предыдущего.

Важно отметить, что во всех проведенных опытах характер разброса «отдельных» кривых не сводится к простому статистическому отклонению от средней величины. Мы видим, что в каждом из опытов данный разброс неодинаков в разных фазах. Он постепенно увеличивается на протяжении ф1, делается выраженным в ф2, достигает максимума в ф3, а затем резко снижается на протяжении ф4 и ф5.

Данная ситуация, на наш взгляд, поддерживает представление о том, что на разных этапах жизни дрозифил их возрастная гибель обусловлена разными механизмами.

Итак, при использовании метода параллельных наблюдений за совокупностью «отдельных» кривых удалось не только подчеркнуть стабильность пятифазной структуры кривых дожития, но и получить новый аргумент в пользу разных механизмов гибели дрозифил на разных фазах старения.

Перейдем теперь к проблеме изменчивости кривых дожития. На данных рис. 1, 2 видно, что во всех опытах на протяжении каждого из пяти линейных участков «суммарных» кривых (фаз) имеются признаки изменчивости. Указанная изменчивость не влияет на пятифазный характер кривых. Она перманентно появляется в каждом из повторных наблюдений, проводимых при идентичных условиях культивирования. Видно, что признаки данной изменчивости вполне воспроизводятся «отдельными» кривыми. Снижение численности когорт на указанном процессе не отразилось.

Возникает вопрос, какие именно фазовые компоненты определяют данную изменчивость. Рассмотрим табл. 2, в которой для каждой из пяти линейных фаз представлены параметры наклона и длительности фаз.

Бросается в глаза принципиальная разница в возрастной динамике длительности фаз и наклонов. Так, если значения наклонов в каждом из опытов закономерно чередуются от фазы к фазе (что и обеспечивает пятифазную структуру), то длительность фаз не имеет закономерной динамики. Мы видим, что в каждом опыте данный показатель изменяется непредсказуемо. При этом, в отличие от наклонов, изменение длительности фаз никак не влияет на общую пятифазную конструкцию кривых. Можно утверждать, что изменчивость пятифазных кривых дожития дрозифил состоит в избирательном изменении длительности составляющих ее фаз.

Возникает вопрос о биологическом смысле данного параметра. Логически, при многофазной структуре кривых дожития, параметр «длительность фаз» должен иметь определяющее значение для продолжительности жизни объекта. Рассмотрим рис. 3, на котором совмещены результаты линейной аппроксимации «суммарных» кривых из опытов № 1–5.

Исходим из следующего логического постулата: продолжительность жизни когорт (и мух) в каждом из опытов должна быть тем выше, чем

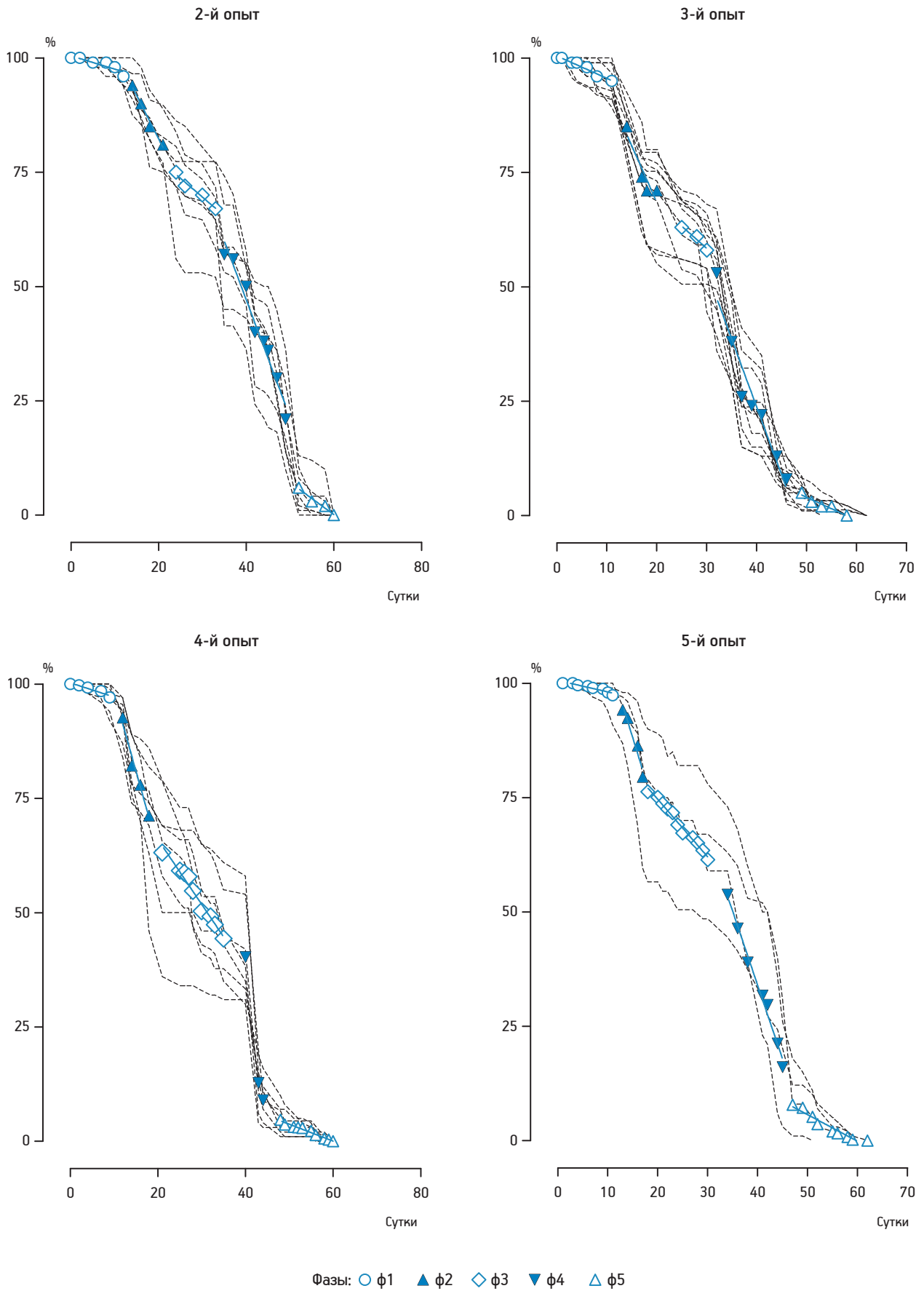


Рис. 2. Кривые дожития отдельных когорт (пунктирные линии) и суммарных когорт (линейная аппроксимация, символы) в опытах № 2–5

Наклон и длительность фаз на кривых дожития в пяти опытах

№ опыта, число особей	Оцениваемый параметр	Участки кривой дожития (фазы)				
		1	2	3	4	5
1-й, n=800	Наклон 95 % ДИ	0,08 0,15 _{0,22}	-10,37 ^{3,58} _{17,53}	0,54 0,58 _{0,62}	5,06 6,07 _{7,07}	-41 0,56 _{0,70}
	Длительность, сут	9	3	30	9	5
2-й, n=800	Наклон 95 % ДИ	0,09 0,29 _{0,48}	1,13 1,89 _{2,65}	0,34 0,82 _{1,29}	2,09 2,57 _{3,04}	0,27 0,70 _{1,12}
	Длительность, сут	12	7	9	14	8
3-й, n=1200	Наклон 95 % ДИ	0,37 0,49 _{0,61}	0,56 2,47 _{5,50}	1,92 0,97 _{3,87}	2,07 2,97 _{3,87}	0,24 0,50 _{0,76}
	Длительность, сут	11	6	5	14	9
4-й, n=800	Наклон 95 % ДИ	0,15 0,31 _{0,47}	1,55 3,42 _{5,29}	1,19 1,42 _{1,64}	5,49 8,13 _{21,76}	0,32 0,37 _{0,42}
	Длительность, сут	9	10	11	5	12
5-й, n=400	Наклон 95 % ДИ	0,16 0,25 _{0,34}	0,99 3,53 _{6,08}	1,14 1,26 _{1,38}	2,84 3,23 _{3,62}	0,44 0,58 _{0,72}
	Длительность, сут	11	4	12	11	15

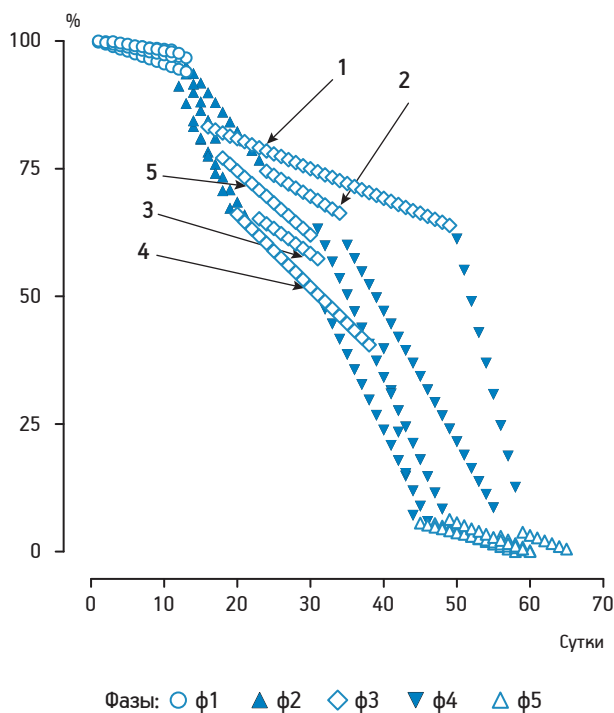


Рис. 3. Результаты линейной аппроксимации «суммарных» кривых из опытов № 1–5

больше площадь под кривой дожития. При этом размер площади должен сокращаться при удлинении фаз с крутыми наклонами и увеличиваться при удлинении «пологих» фаз. В соответствии с этим, на площадь под кривой в каждом из опытов должна негативно влиять длительность «крутых» фаз (ф2 и ф4), а позитивно — «пологих» (ф1, ф3 и ф5). На рисунке эти отношения удается хорошо проследить для наиболее «вариабильных» фаз — ф2 и ф3. Видно, что удлинение ф2 при переходе от опыта к опыту приводит к более глубокому «за-

Таблица 3

Длительность фаз и площадь под кривой

№ опыта	ф1	ф2	ф3	ф4	ф5	Площадь, усл. ед.
1-й	9	3	30	9	5	3637
2-й	12	7	9	14	8	3049
3-й	11	6	5	14	9	2224
4-й	9	10	11	5	12	2255
5-й	11	4	12	11	15	2255

леганию» кривой дожития, а удлинение ф3 — к выправлению данной ситуации. Из данных рисунка понятно, что увеличение длины этой весьма изменчивой фазы привело бы в любом из опытов к увеличению площади под кривой дожития.

Из данных табл. 3 видно, что самая большая площадь под кривой дожития получается при самой короткой фазе 2 и самой длинной фазе 3. Итак, изменчивость длительности фаз может существенно отражаться на продолжительности жизни дрозophil линии *Canton-S*.

Затронутый вопрос, связанный с проблемой продолжительности жизни биологических объектов, имеет принципиальное значение и требует дальнейших исследований. Следует отметить, что при анализе влияния длительности выделенных фаз на продолжительность жизни дрозophil мы умышленно не использовали известные способы оценки параметров этого показателя, такие как медиана, наклон кривой выживания, ожидаемая максимальная продолжительность жизни, «вероятность смерти для определенного возраста» [2–4]. При многофазной форме кривых дожития и их изменчивости данные способы нельзя признать адекватными

ми. Нам представляется, что возможность такой ситуации должна учитываться при исследовании старения дрозофил.

В настоящей работе продолжен и существенно расширен анализ обнаруженной ранее пятифазной структуры кривых дожития дрозофилы *Canton-S*. В пяти опытах, проведенных в течение двух лет, получено еще одно подтверждение высокой стабильности явления «пятифазность» и новые аргументы в пользу разных механизмов гибели дрозофил на протяжении различных фаз. В то же время, выяснилось, что обнаруженная структура подвержена определенной изменчивости, а именно — избирательному, не затрагивающему пятифазную конструкцию, изменению длительности составляющих ее фаз. Многофазность кривых дожития дрозофил позволяет считать, что параметр «длительность фаз» имеет определяющее значение для продолжительности жизни объекта. Тем самым открывается принципиально новый подход к увеличению продолжительности жизни дрозофил, а именно поиск средств, увеличивающих длительность соответствующих фаз.

Результаты данной работы показывают, что система, определяющая у дрозофил последовательность проявления элементов старения, устроена в виде некой общей, сложной конструкции. Стабильную часть этой конструкции составляют дискретные участки кривой (фазы), отражающие возрастную смену механизмов гибели мух, а изменчивую составляют длительности фаз, определяющие продолжительность жизни объектов. Данная конструкция неизменно воспроизводится в повторных опытах. Она не зависит от численности использованных когорт, что свидетельствует о вовлечении в рассматриваемые процессы всех особей.

В предыдущем сообщении была выдвинута гипотеза о жесткой генетической детерминации стабильной части пятифазной структуры кривых дожития дрозофил. Возникает вопрос, как оценивать

в таком плане элементы изменчивости кривых, «встроенных» в эту структуру? Детерминированы ли данные элементы, и если да, то как понять возникновение изменчивости в опытах, проводимых при стандартных условиях? Возникает впечатление, что в общей генетической программе нарастания возрастной смертности дрозофил предусмотрена изменчивость продолжительности их жизни, индуцируемая некими слабыми неконтролируемыми сигналами. При этом остается загадочным, на каких этапах онтогенеза «работают» эти сигналы.

Обсуждаемые экспериментальные данные получены нами только на одной из линий дикого типа *Drosophila melanogaster Canton-S*. Трудно себе представить, однако, что найденные закономерности сохранились в процессе эволюции только у этих мух. Кажется более вероятным, что они обнаружатся и у других линий и видов дрозофил, и что те или иные элементы описанной конструкции кривых дожития могут встретиться у других биологических видов.

Развитие представленных данных в эволюционном аспекте представляется нам весьма перспективным.

Литература

1. Бычкова И.Б., Федорцева Р.Ф., Антонов П.В. и др. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах. СПб.: СПИКС, 2006. URL: <http://irbb.ucoz.ru>
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
3. Мильников С.В., Опарина Т.И., Малинин В.В. Влияние пептидов на антиоксидантный статус и параметры кривых выживания селектируемых инбредных линий *Drosophila melanogaster* // Экол. генетика. 2008. Т. VI. № 1. С. 34–42.
4. Подколзин А.А., Крутько В.Н., Донцов В.И. Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста // Проф. старения. 1999. № 2.
5. 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.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 38–43

I. B. Bychkovskaya, S. V. Mylnikov

DISCONTINUITY OF THE ANNUITY CURVES.

II. Variability of annuity curves in *Drosophila melanogaster Canton-S* strain

Saint-Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034;
e-mail: i.b.bychkovskaya@gmail.com

We analyzed «five phase» structure of *Drosophila melanogaster* annuity curves described earlier. It did not depend on the sample size and seemed to be stable. We argue that: 1. there must be strict determination of «five phase» structure; 2. variability of its duration, may be induced by weak unknown signals.

Key words: *Drosophila*, annuity curves, discontinuity, variability of life span

В. М. Еськов, А. А. Хадарцев, В. В. Еськов, Ю. В. Вохмина

ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА КАРДИОИНТЕРВАЛОВ У ТРЁХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

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

Проблема продолжительности жизни коренного и пришлого населения северных территорий РФ рассмотрена в аспекте нарастания экономико-промышленного освоения этих территорий. Нарастает и значимость пролонгации периода активного трудоспособного возраста у пришлого населения Югры и ЯНАО. Представлено четыре направления возможного продления периода активной жизни пришлого населения. На конкретных трёх возрастных группах женского коренного и пришлого населения рассмотрена проблема сравнительного возрастного изменения динамики сердечно-сосудистой системы. В фазовом пространстве состояний уменьшение объёмов квазиаттракторов эквивалентно усилению физической нагрузки, что характерно для нормального старения. Предлагается математическая закономерность уменьшения этих объёмов для использования при оценке динамики старения человека на Севере.

Ключевые слова: фазовое пространство, квазиаттрактор, кардиоинтервалы

Для Обского Севера РФ характерны резкие перепады температуры, давления и влажности, которые влияют на кардиореспираторную систему человека (особенно на организм людей с выраженной патологией или со склонностью к этой патологии). Широко изучается метеочувствительность людей с гипертензией, стенокардией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) к этим перепадам. Чувствительность больных ХОБЛ, астмой, туберкулёзом, другими лёгочными заболеваниями к большим градиентам параметров атмосферы (давления — P , влажности — R , температуре — T) и их скоростным изменениям усугубляет течение этих болезней. Причём если человек уже предрасположен к этим заболеваниям, то скорость развития патологии будет только усиливаться, а заболевание будет сдвигать возрастные рамки. Для Югры характерно «омоложение» инсульта, гипертензии и других патологий ССС.

Сейчас нам уже известно о многих сдвигах в организме человека не только в области патологии

кардиореспираторной системы жителей Югры, но и об особенностях ряда других физиологических (патофизиологических) процессов в организме человека на Севере [1, 3, 6, 7]. Особенно это касается возрастных изменений параметров ССС у аборигенов и пришлого населения Севера РФ, что и составило предмет наших исследований.

Речь идёт о существенных возрастных сдвигах в параметрах ССС. Более ранняя патология (инфаркт, инсульт, диабет у молодёжи), раннее начало климактерического периода, более раннее старение, сдвиг абсолютного максимума смертности мужского населения в Югре до 46–47 лет (в РФ — 57 лет), более ранний сдвиг соотношения (пропорций численности) между мужчинами и женщинами (речь идёт о соотношении численности мужского и женского населения Югры в пропорциях $1/2$, $1/3$ и т. д.) — все это характерно для Обского Севера РФ.

Власти ещё в СССР определили более ранний сдвиг по выплате пенсий на 5 лет — для Севера РФ, но общий сдвиг организма всего населения (и особенно мужского) по параметрам здоровья и качества жизни более существен. Изучение всех этих особенностей сейчас идет широким научным фронтом как в области патологий, так и в области нормогенеза. Для этих целей мы разработали специальную теорию хаоса—самоорганизации (ТХС), которая учитывает хаотическую динамику поведения многих параметров вектора состояний организма человека, ВСОЧ ($x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$) в фазовом пространстве состояний с размерностью m .

Доказано, что именно ВСОЧ описывает особое возрастное состояние гомеостаза организма любого человека в особых экологических условиях, а параметры квазиаттракторов (области фазового пространства состояний, внутри которых непрерывно и хаотически движется ВСОЧ) являются моделью гомеостаза [9–13, 18–20]. На сегодня

у нас уже имеются вполне однозначные представления о гомеостазе, который связан со старением в особых условиях проживания на Севере РФ. Рассмотрим их более подробно с позиции ТХС и нейрокомпьютинга на основе анализа параметров квазиаттракторов у разных возрастных групп коренного и пришлого женского населения Югры.

Экологические и биологические факторы, ускоряющие процесс старения населения на Севере РФ

С экологической точки зрения, при агрессивной среде обитания стратегия жизнедеятельности всегда направлена только на выживание организма. При этом все силы и ресурсы в популяции уходят на размножение и даже в «ущерб» здоровью отдельного организма. Такую динамику мы имеем в развивающихся странах (Индия, страны Африки), где очень высокая рождаемость. Отсюда следует вывод для природных популяций Севера — надо обеспечить эффективное размножение (не в ущерб продолжительности своей жизни).

Однако для населения Югры это нехарактерно. Каковы же механизмы старения и каковы возможности продления жизни у человека, которые можно было бы использовать на Севере РФ? Доказано (на крысах, опыты Клайв МакКея), что если ежедневно ограничивать питание на 50% от нормы (при сохранении витаминов и микроэлементов), то средняя и максимальная продолжительность жизни T увеличится до 50–80% (для человека при $T=80$ — это 120 и 150 лет, соответственно). Это мнение, базирующееся на опытах с животными, сейчас подтверждается многими биологами и медиками. Очевидно, что народность ханты не испытывает избытка в пище, а пожилые люди (ханты), по нашим данным, вообще мало питаются. Однако в условиях длительных холодов диета не способствует трудоспособности и выживанию (на морозе). Мы вынуждены употреблять высококалорийную пищу и в больших количествах.

На популяционном уровне (в дикой природе) быстрая смена поколений повышает выживаемость популяции, но у человека уже нет острой необходимости бороться за существование. Наоборот, сейчас интеллектуальное, а значит и социальное, преимущество возникает не у физически сильных или богатых людей, а у людей, обладающих знаниями! Эти люди должны цениться обществом и всячески социумом поддерживаться. Характерно, что на Кавказе исторически всегда поддерживалось

уважительное отношение к старшим (и не в этом ли кроется одна из причин их долгожительства?). Активная и «нужная» старость — залог долголетия у многих народов РФ, но это не характерно для крупных городов, мегаполисов.

В творческой деятельности заложен еще один из секретов долголетия. Именно внешняя среда, психологический статус могут составить основу для борьбы с генетической предопределенностью старости. Активная, творческая жизнь — залог долголетия любого человека, и это второй фактор после диеты (ограничения в питании), которая очень различается для коренного и пришлого населения Югры. Существует и третий, биохимический фактор, который связан со старением. Этим фактором (окислительные процессы в митохондриях) активно сейчас занимается В.П. Скулачев, который посвятил этому всю свою сознательную, творческую жизнь. Им было установлено, что старение организма связано и с АФК (например, пероксидами). Он же предложил и некоторые новые препараты по связыванию АФК, что на Севере РФ было бы очень уместно [7–10, 13–15].

Однако проблема долгожительства остаётся открытой и, в первую очередь, в сравнительном аспекте для коренного и пришлого населения Югры. И АФК, и статус пожилого человека, и активность биомеханического (физического) движения у коренного и пришлого населения резко различаются. Однако, как мы покажем ниже, активная старость наблюдается именно у аборигенов, а не у пришлого населения [2–5, 9, 10].

В Югре проблема гипокинезии для некоренного населения принимает особо трагический оттенок, так как из-за климатических особенностей мы вынуждены основную часть жизни проводить внутри помещений, а это означает резкое снижение двигательной активности. Существенно, что для коренного населения этот фактор выражен очень слабо из-за работы на открытом воздухе.

Таким образом, существует множество механизмов обратной связи, которые запускают раннее начало процесса старения и сдвигают кривую смертности [2–5] именно для пришлого населения.

Таковы законы ТХС, третьей парадигмы в отношении долгожительства (как отдельного человека, так и целого сообщества — страны). Как показывают исследования, обычно квазиаттракторы расширяются (это характерно для патологии) и движутся в фазовых пространствах состояний. Но такое расширение не способствует переходу в статус долгожительства как для отдельного орга-

низма, так и для группы населения, которая тоже может рассматриваться как сложный организм. Рассмотрим конкретную иллюстрацию этого тезиса на примере динамики квазиаттракторов (КА) вектора состояния организма женщин, представительниц коренного населения Югры (ханты) и приезжих женщин. Отметим, что подобная динамика отличается для пришлого населения, так как там мы не имеем характерных (массовых) примеров долгожительства в округе, а динамика КА с возрастом изменяется иным образом [2–5, 13–16].

Возрастные изменения у аборигенов Югры с позиции ТХС

В сравнительном аспекте методами ЭКГ и вариационной пульсоинтервалографии были обследованы 114 человек приезжих (женщины) и аналогичные группы из 114 человек — представителей народа ханты — трёх одинаковых по численности ($n_1=n_2=n_3=38$) возрастных групп: 1-я группа — 20–35 лет; 2-я — 36–50 лет; 3-я — 51–102 года. Использовали автоматизированные комплексы «Кардиовизор» и «Элокс-01 М». Для обработки данных применяли традиционные статистические методы и методы ТХС, которые обеспечили расчёт параметров КА поведения вектора состояния системы $x(t)$ в фазовом пространстве состояний. Для этих целей динамику кардиоинтервалов быстрым преобразованием Фурье представляли в виде амплитудно-частотной развёртки и строили фазовые плоскости, где в качестве функции $x_1=x_1(t)$ использовали сами кардиоинтервалы (как функции времени t); вторая фазовая координата $x_2=x_2(t)=dx_1/dt$ являлась скоростью изменения $x_1(t)$ [2–5, 9–12]. Определение КА основано на расчётах вариационных размахов Δx_i для каждой координаты вектора $x(t)$, у нас это были $x_1(t)$ и $x_2(t)$ для ССС. Определение КА введено на ограниченном временном отрезке t , так как биосистема постоянно эволюционирует. Это отметила и группа учёных из США [17], но математическое описание этих процессов они не выполнили. Параметры КА могут существенно отличаться на различных отрезках времени, и традиционная статистика здесь уже бесполезна.

Для более точного понимания результатов исследования дадим математическое определение КА. Квазиаттрактор — ненулевое подмножество Q фазового m -мерного пространства $D(l=1, m)$ биологической динамической системы, являющееся объединением всех значений $f(t_i)$ состояния биоло-

гической динамической системы на конечном отрезке времени $[t_j, \dots, t_e]$ ($j < e$, где t_j — начальный момент времени, а t_e — конечный момент времени состояния биологической динамической системы).

$Q = \bigcup_{l=1}^m \bigcup_{i=j}^e f^l(t_i)$; $Q \neq \emptyset$; $Q \in D$, где m — количество пространственных измерений.

В качестве основной меры КА используется объём (V_G) области Q m -мерного пространства, внутри которого заключены все значения $f(t_i)$ состояния биологической динамической системы в промежутке времени $[t_j, \dots, t_e]$:

$$V_G = \text{mes}(Q) = \prod_{l=1}^m \left(\max(f^l(t_j), \dots, f^l(t_e)) - \min(f^l(t_j), \dots, f^l(t_e)) \right).$$

Для двумерного вектора $(x_1, x_2)^T$ объём V_G переходит в площадь S КА, которая закономерно изменяется с возрастом. Рассмотрим эти закономерности в аспекте геронтологии. Действительно, исследование организма коренного населения северных территорий РФ (младшая возрастная группа) показало доминирование парасимпатического (PAR) отдела вегетативной нервной системы над симпатическим (SIM) отделом вегетативной нервной системы. В табл. 1, 2 даны для сравнения величины SIM и PAR трёх возрастных групп женщин, представительниц коренного населения Югры.

Очевидно, что непараметрическое распределение показателя SIM даёт устойчивое увеличение с возрастом от $Me_1=5$ до $Me_3=8,5$ (для медиан — Me). В табл. 2 представлено устойчивое снижение среднего значения PAR (от $PAR_1=10,6$ до $PAR_3=6,87$). Нами проанализированы сравнительно параметры SIM и PAR для приезжих и аборигенов у трёх возрастных групп.

Конкретная динамика кардиоинтервалов для двух групп (аборигены и приезжие) представлена на рис. 1. Из данных рисунка видно, что ССС испытуемых 1-й и 2-й групп демонстрирует довольно устойчивое увеличение SIM , что характерно практически для любого здорового (без явных патологий) человека. Подобная картина справедлива для большей части населения нашей планеты. Необходимо отметить, что для аборигенов ХМАО—Югры у подавляющего большинства (>80%) испытуемых показатели несколько ниже, чем у пришлого населения. Это свидетельствует о снижении variability сердечного ритма в среднем и пожилом возрасте.

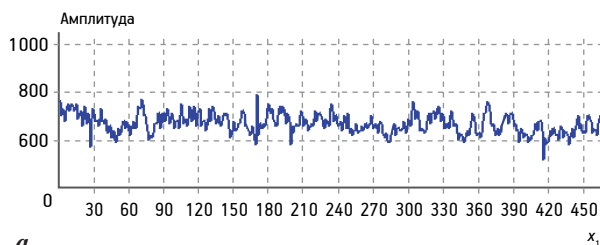
Таблица 1

Результаты статистической обработки параметра SIM у трёх возрастных групп женского коренного населения Югры

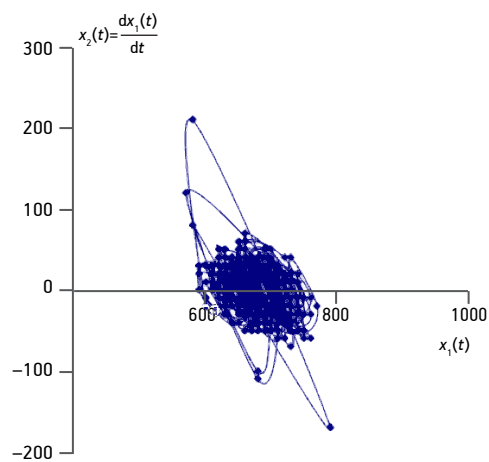
Параметр	Медиана (Me)	25-й %о	75-й %о
SIM_1	5	3	7
SIM_2	6	3	8
SIM_3	8,5	6	12

Примечание. $SIM_{1,2,3}$ — индексы активности симпатического отдела вегетативной нервной системы человека, усл. ед.; наблюдаемые выборки имеют непараметрические распределения, объём каждой выборки — 38 элементов

Качественно хаотическую динамику работы ССС представителей 1-й и 2-й групп можно увидеть на фазовой плоскости (см. рис. 1, б). Количественные характеристики параметров КА в виде S (значения площадей КА) представлены на рис. 2. Площади КА (S_1, S_2) демонстрируют резкое снижение их размеров при увеличении возраста, что является важной характеристикой эколого-возрастных закономерностей поведения хаотической динамики кардиоинтервалов.



а



б

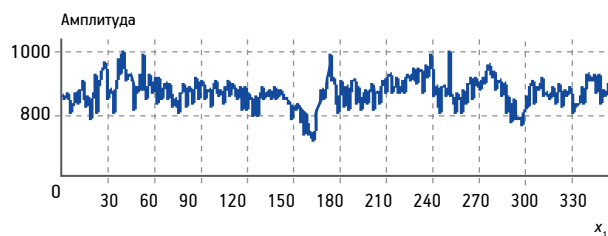
I

Результаты статистической обработки параметра PAR у трёх возрастных групп женского коренного населения Югры

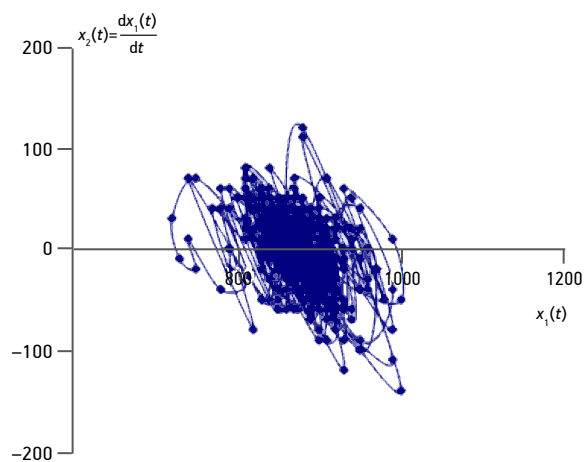
Параметр	Среднее	Граница доверительного интервала	
		левая	правая
PAR_1	10,60	9,10	12,11
PAR_2	8,82	7,29	10,35
PAR_3	6,87	5,47	8,26

Примечание. $PAR_{1,2,3}$ — индексы активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы человека, усл. ед.; наблюдаемые выборки имеют нормальные распределения, объём каждой выборки — 38 элементов

Для средних значений площадей S КА у всех трех групп была выполнена проверка возможности нормального распределения и возможности отнесения этих выборок к одной генеральной совокупности. Эта проверка показала наличие непараметрического распределения и отсутствие возможности их отнесения к одной генеральной совокупности для всех трех выборок. В целом это характерно и для других подобных переменных при анализе многих параметров гомеостаза.



а



б

II

Рис. 1. Примеры кардиоинтервалов $x_1 = x_1(t)$ по данным пульсоинтервалографии (а) и фазовый портрет сигнала x_1 на плоскости с координатами $x_1, x_2 = dx_1/dt$ (б) для испытуемых двух возрастных групп: I — испытуемая R3, возраст на момент обследования — 25 лет ($S_1 = 83\ 600$); II — испытуемая E, возраст на момент обследования — 48 лет ($S_2 = 72\ 800$)

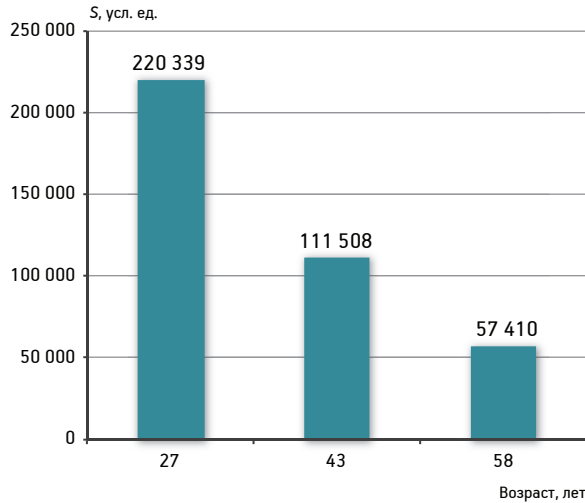


Рис. 2. Усреднённые значения площадей S квазиаттракторов для трех возрастных групп женщин ханты

Для 3-й группы (51–102 года) из данных рис. 2 видно, что их ССС обладает очень низкой вариабельностью сердечного ритма. Это является маркером долгожительства (и не только у народов ханты). Фактически, ритмограммы (см. рис. 1, а) выстраиваются в порядке убывания, поэтому можно говорить о том, что сердце работает у пожилых и долгожителей (особенно) в крайне упорядоченном режиме (временные интервалы между ударами сердца практически одинаковые). Более того, амплитудно-частотные характеристики демонстрируют значения амплитуд сигнала (по сравнению с испытуемыми 1-й и 2-й групп) на всем частотном диапазоне. В некоторых случаях наблюдается проявление высокочастотных составляющих сигнала. Фазовый портрет испытуемых 3-й группы почти сжимается в точку, что в рамках ТХС свидетельствует о крайне низкой вариабельности сердечного ритма [2–5, 9, 13] и существенном управлении ритмикой со стороны центральных нервных структур. Фактически, с возрастом нарастает упорядоченность в работе системы организации сердечных сокращений [2–5, 11–13].

Средние величины параметров, характеризующих состояние кардиореспираторной системы аборигенов 3-й возрастной группы, отличаются от представителей 1-й и 2-й групп. У испытуемых 3-й группы доминирует симпатический отдел вегетативной нервной системы (см. табл. 1, 2, параметры SIM и PAR), что свидетельствует о высокой напряженности состояния организма. В свою очередь, значение индекса Баевского также крайне высокое, превышающее показатели хорошо физически тренированных людей (80–140 ед.).

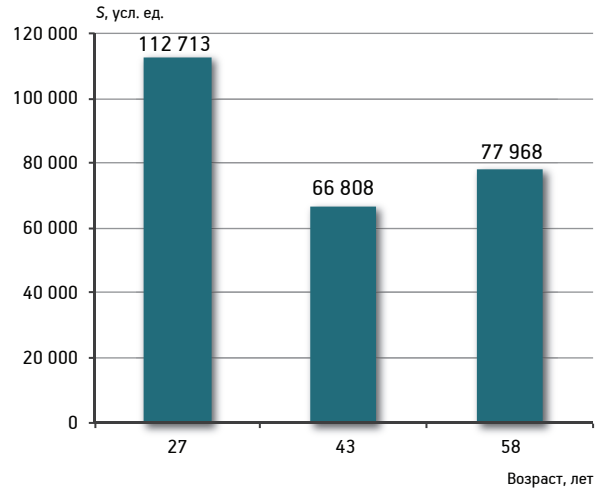


Рис. 3. Значения площадей S квазиаттракторов на основе расчета кардиоинтервалов x_1 и их скоростей изменений $x_2=dx_1/dt$ для трех возрастных групп женщин пришлового населения Югры

Существенно, что сдвиг параметров вегетативной нервной системы в область симпатотонии характерен для любого человека при физических нагрузках. Поэтому для пожилых женщин ханты преобладание SIM создаёт некоторую иллюзию их особого физического напряжения, что по Н.Амосову способствует долголетию. Женщины 3-й группы как бы находятся в условиях непрерывной физической нагрузки. Следовательно, другие люди (недолгожители, парасимпатотоники) должны искусственно создавать для себя выраженную симпатотонию, если у них имеется желание стать долгожителем.

Параметры квазиаттракторов пришлового населения и их модели

Если для пожилых женщин ханты преобладание SIM создаёт некоторую иллюзию их особого физического напряжения, то для пришлового населения картина совершенно иная. Женщины 3-й группы (рис. 3) показывают нарастание S . Простой способ изменения этой динамики — усиление физической нагрузки, что в условиях урбанизированного Севера РФ почти невозможно. Отметим, что параметры динамики КА у пришлового населения (см. рис. 3) с возрастом резко отличаются от данных у аборигенов. Уравнение Ферхюльста–Пирла в виде: $dS/dt=(a-bS)S$, (1), которое описывает рис. 2, уже неприменимо, так как сама динамика подобна параболической кривой: $y=ax^2+bx+c$. (2). В первую очередь, это обусловлено проживанием в урбанизированных

экосистемах, что снижает и продолжительность жизни. Мы выдвигаем тезис: нормальное старение должно давать динамику КА в виде рис. 1 и уравнения (1). Повышение S для КА с возрастом — это плохой прогноз продолжительности жизни и работоспособного возраста. Любая физическая нагрузка сразу и резко снижает объёмы КА, и тогда у 3-й группы мы бы могли получить аналог рис. 1 (нормальное старение).

Динамика реальных и модельных данных возрастных изменений площадей КА кардиоинтервалов у женщин пришлого населения описывается уравнением $y=0,12x^2-11,17x+327,26$, а для рис. 2 мы имеем уравнение Ферхюльста—Пирла $dx/dt=(a-bx)x$, где $a=0,0000284$ и $b=0,00000526$, как показали наши вычисления с учётом реальных значений площадей КА. Подчеркнем, что это первая попытка формализовать хаотическую возрастную динамику ССС с помощью детерминистского подхода. На рис. 4 показан график динамики КА с возрастом для пришлого населения (он описывает рис. 3 аналитически).

Исследование параметров ССС у коренного и пришлого женского населения северных территорий РФ показало для младшей возрастной группы доминирование парасимпатического (PAR) отдела вегетативной нервной системы над симпатическим (SIM) в обеих группах (и аборигены, и приезжие).

В целом групповой возрастной анализ динамики КА в фазовом пространстве способен определить нормальное старение (без патологии) и спрогнозировать возможность долгожительства как всей группы, так и её отдельных представителей. Сейчас мы уже проводим индивидуальный анализ, то есть выявляем, какие пациенты стареют по закону (1). С этих позиций становится очевидной роль физических нагрузок в геронтологии: они

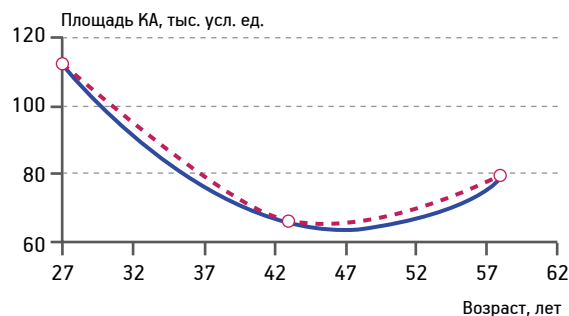


Рис. 4. Динамика реальных (пунктирная линия) и модельных (сплошная линия) данных возрастных изменений площадей квазиаттракторов (КА), построенных по кардиоинтервалам для группы женщин пришлого населения

уменьшают с возрастом КА для кардиоинтервалов, а значения площадей S для КА прогнозируют на долгожительство (положительное или отрицательное).

Существенно, что сдвиг параметров вегетативной нервной системы в область симпатотонии характерен для любого человека при физических нагрузках. Поэтому на рис. 5, 6 даны для сравнения величины SIM и PAR трёх возрастных групп женщин, представительниц коренного и пришлого населения Югры, в аспекте их возрастной динамики. Легко видеть, что по параметрам SIM и PAR аборигены и приезжие существенно не различаются, и только КА ССС демонстрируют существенные различия.

В дальнейшем можно определять параметры модели согласно значениям SIM и PAR как для пришлого населения, так и для коренного, только при условии, что для PAR асимптота достигается сверху вниз, то есть все x лежат выше $x_{\min}=a/b$. Наоборот, для параметра SIM у нас получается S -образная кривая Ферхюльста—Пирла, и асимптота $x_{\min}=a/b$ достигается снизу при увеличении

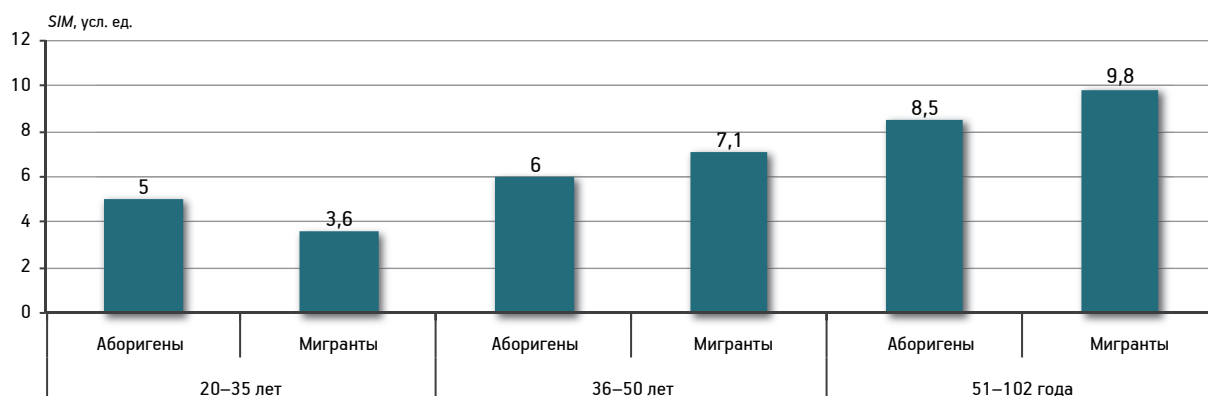


Рис. 5. Усреднённые значения параметра SIM для трех возрастных групп женщин населения Югры

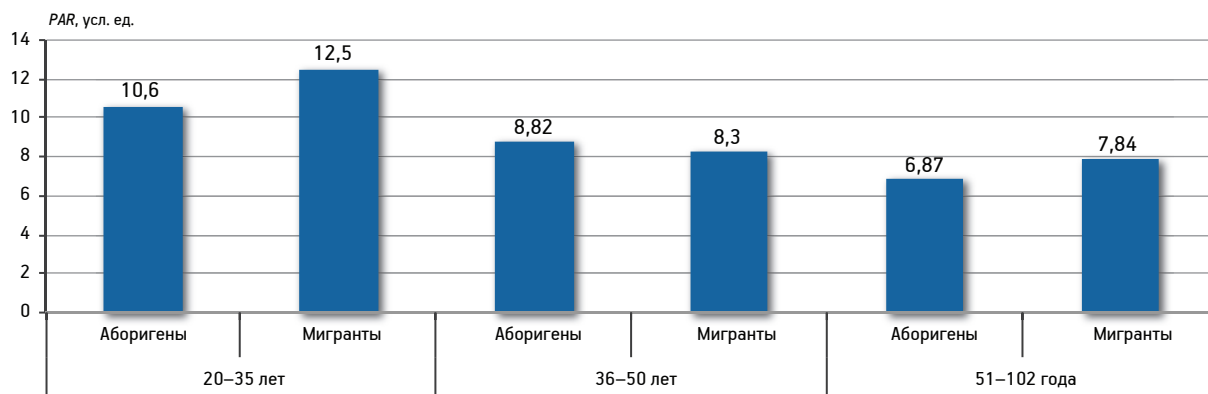


Рис. 6. Усреднённые значения параметра PAR для трех возрастных групп женщин населения Югры

SIM с возрастом. В целом модели (1) и (2) применимы для S_1 , SIM , PAR и для других параметров.

Заключение

Исследование хаотической динамики параметров кардиоинтервалов у женского коренного и пришлого населения северных территорий РФ позволяет прогнозировать долгожительство. Во-первых, возникает возможность определения биологического потенциала долгожительства по параметрам квазиаттракторов и уровню показателя SIM . Во-вторых, появляется возможность выявления отличительных особенностей параметров сердечно-сосудистой системы у аборигенов и у пришлого населения. В-третьих, можно выявить механизмы регуляции фазовых состояний организма человека в неблагоприятных климатических условиях, особенно в свете повышения уровня климатической нестабильности [1–6, 13–16] по всему северу планеты. В последнем случае проблема пролонгации жизни человека на Севере будет особенно актуальна, так как промышленное освоение Севера требует увеличения продолжительности работоспособного возраста (это снизит поток трудовой миграции, которая весьма затратна).

В результате исследований показано, что испытуемые в первой возрастной группе обладают достаточно высоким уровнем variability сердечного ритма. Средняя площадь квазиаттрактора у аборигенов в 3,7 раза больше, чем площадь у старшей группы, что противоположно пришлому населению. Это характерно для любого человека, находящегося в нормогенезе, но индивидуально динамика сердечно-сосудистой системы характеризуется большим объемом квазиаттрактора именно у лиц моложе 35 лет.

Исследование параметров квазиаттракторов сердечно-сосудистой системы реально характеризует состояние здоровья испытуемых в 3-й возрастной группе и является эффективным для прогнозирования долгожительства. Если в молодые годы увеличенные значения объемов квазиаттракторов — норма, то в старшем возрасте это весьма тревожный диагностический признак. Закономерная индивидуальная динамика площадей S квазиаттракторов — это снижение в 4 раза размеров S ($S_1/S_3 \sim 4$). Однако это нехарактерно для пришлого населения, что может быть важным признаком долголетия или, наоборот, его недостижения (приезжие), если эта пропорция подходит к соотношению для 1-й и 2-й групп ($S_1/S_2 \sim 2$). Задержка в уменьшении площади квазиаттрактора — сигнал о быстром старении сердечно-сосудистой системы и приближении к смеральному квазиаттрактору (обычно пребывание в последнем недолгое).

Литература

1. Агаджанян Н.А. Адаптационная и этническая физиология: продолжительность жизни и здоровье человека. М.: РУДН, 2009.
2. Вохмина Ю.В., Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Филатова О.Е. Измерение параметров порядка на основе нейросетевых технологий // Измерительная техника. 2015. № 4. С. 65–68.
3. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А. и др. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 30–36.
4. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В. и др. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 9. С. 50–55.
5. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Химикина О.И. Прогнозирование долгожительства у российской народности ханты по хаотической динамике параметров сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2014. № 5. С. 3–8.

6. Еськов В.М., Берестин Д.Н., Лазарев С.Н. и др. Хаотическая и стохастическая оценка влияния динамики метеорологических факторов Югры на организм человека // Вестн. мед. технологий. 2009. Т. XVI. № 1. С. 121–123.
7. Еськов В.М., Еськов В.В., Добрынин Ю.В., Гришаева Ю.Е. Системный анализ параметров квазиаттракторов кардиореспираторной системы больных, постоянно проживающих в условиях Севера РФ, в стадии обострения хронических заболеваний в зависимости от пола и возраста // Вестн. мед. технологий. 2010. Т. XVI. № 1. С. 19–21.
8. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. № 12. С. 53–57.
9. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестн. новых мед. технологий. 2011. Т. 18. № 3. С. 331–332.
10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем // Вестн. новых мед. технологий. 2011. Т. 18. № 3. С. 330–331.
11. Еськов В.М., Газя Г.В., Соколова А.А., Васильева А.Ю. Сравнительный анализ стохастических и хаотических матриц квазиаттракторов поведения вектора состояния организма коренного и пришлого населения Югры // Системный анализ и управление в биомед. системах. 2012. Т. 11. № 3. С. 586–591.
12. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. и др. Неопределенность и непрогнозируемость — базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 68.
13. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. и др. Complexity — особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестн. новых мед. технологий. 2013. Т. 20. № 1. С. 17–22.
14. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестн. МГУ (Серия 3: Физика. Астрономия). 2014. № 5. С. 41–46.
15. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химинова О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–60.
16. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем — complexity // Вестн. МГУ (Серия 3: Физика. Астрономия). 2015. № 2. С. 62–73.
17. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufmann M.T. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. Vol. 487. P. 51–56.
18. Eskov V.M., Filatova O.E. Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition // Neurophysiology. 1993. Vol. 25. № 6. С. 420.
19. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniq. 2012. Vol. 55. № 9. P. 1096–1101.
20. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. et al. Chaotic approach in biomedicine: Individualized medical treatment // J. Biomed. Sci. Engineering. 2013. Vol. 8. № 6. P. 847–853.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 44–51

V.M. Eskov, A.A. Khadartsev, V.V. Eskov, J.V. Vokhmina

CHAOTIC DYNAMICS OF CARDIO-INTERVALS IN THREE AGE GROUPS OF INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS POPULATION OF UGRA

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

The problem of life expectancy of indigenous and non-indigenous population of northern territories of the Russian Federation is considered in terms of economic growth and industrial development of the northern territories. The importance of prolonging the period of active working age of non-indigenous population of Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Ugra and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug is increasing. Four directions for possible prolongation of the active life of non-indigenous population were presented. The problem of comparative dynamics of age-related changes of cardiovascular system on three specific age groups of female indigenous and non-indigenous population is being considered. A decrease in volume of quasi-attractors in the phase space of states is equivalent to strengthening of physical activity, which is typical of normal aging. It is proposed to use the mathematical pattern to reduce these volumes in assessing the dynamics of human aging in the North.

Key words: phase space, quasi-attractor, cardio intervals

В. В. Внуков¹, И. В. Кролевец², С. Б. Панина¹, Н. П. Милютин¹, А. А. Ананян¹,
А. Б. Сагакянц¹, М. А. Забродин²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИХ СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ГОНАРТРОЗОМ*

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

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

Для изучения особенностей распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов *T-31C*, *C+3953T IL-1β* и *G-308A TNF-α* были обследованы 117 пациентов с посттравматическим гонартрозом и 94 здоровых человека. У 31 пациента было также исследовано содержание провоспалительных цитокинов *IL-1β* и *TNF-α* в плазме крови и синовиальной жидкости. Исследование показало, что при посттравматическом гонартрозе наблюдается возрастание содержания цитокина *IL-1β*, но не *TNF-α*, в плазме крови и синовиальной жидкости. Вместе с тем, продемонстрирована связь содержания *TNF-α* с генотипом локуса *G-308A TNF-α*, причем носительство мутантного аллеля *-308A* ассоциировано со снижением содержания *TNF-α*. Установлено, что генотипы полиморфных локусов *T-31C* и *C+3953T* гена *IL-1β* и *G-308A* гена *TNF-α* не являются маркерами предрасположенности к посттравматическому гонартрозу в русской популяции Ростовской области.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, посттравматический гонартроз, полиморфизм генов, синовиальная жидкость

Артроз — наиболее распространенное возраст-ассоциированное заболевание суставов, симптомы которого наблюдаются у 10–20 % населения земного шара. Артроз коленного сустава (гонартроз) — одна из частых причин длительной нетрудоспособности и инвалидности [11]. Известно, что травма коленного сустава увеличивает риск развития артроза в 10 раз, а внутрисуставные переломы — в 20 раз [3]. Травма способна инициировать процесс воспаления в тканях сустава, приводить к прогрессирующей дегенерации хряща и развитию посттравматического артроза [3].

Воспалительные изменения при артрозе включают гипертрофию синовиальной оболочки и ин-

фильтрацию в нее смешанной популяции клеток, включая синовиальные макрофаги, активированные *T*- и *B*-лимфоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины [8]. Установлено, что синовиальная оболочка вносит значительный вклад в возникновение болевого синдрома, воспаление и дегенерацию суставного хряща при артрозе [20]. Известно, что *IL-1β* регулирует экспрессию генов циклооксигеназы-2 (*COX2*), матриксной металлопротеиназы-13 (*MMP13*), индуцибельной *NO*-синтазы (*iNOS*) в хондроцитах и других типах клеток [9]. *IL-1β* и *TNF-α* активируют экспрессию матриксных металлопротеиназ в хондроцитах, особенно *MMP-1*, *-3*, *-8*, *-13* [9]. Аллельные варианты в промоторных и интронных областях генов *TNF* и его рецепторов, а также гена *IL-1β* могут быть ассоциированы с повышенной или пониженной продукцией цитокина, а также с развитием заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играют данные цитокины, например ревматоидный артрит, инфекционные заболевания [2].

Целью работы явилось исследование содержания провоспалительных цитокинов *IL-1β* и *TNF-α* в плазме крови и синовиальной жидкости, анализ распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов *T-31C IL-1β* (*rs1143627*), *C+3953T IL-1β* (*rs1143634*) и *TNF-α G-308A* (*rs1800629*), а также оценка влияния полиморфизма генов цитокинов на их содержание у больных с посттравматическим гонартрозом и у здоровых людей.

Материалы и методы

Критериями включения в группу для анализа являлись следующие характеристики: боль в

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

коленном суставе, затрудненная ходьба, ограничение движений в суставе, подтвержденный диагноз посттравматического гонартроза (ПТГА) II–III стадии по шкале Kellgren/Lawrence (K/L) (рентгенограммы, полная история болезни и анкеты). Критериями исключения были: дисплазия скелета, коллагенозы, почечная/печеночная недостаточность.

Анализ концентрации цитокинов одновременно с SNP-типированием были проведены у 31 пациента с ПТГА (средний возраст $42,5 \pm 3,4$ года, ИМТ $27,5 \pm 1,1$ кг/м², 12 мужчин/19 женщин), SNP-типирование — в общей выборке из 117 пациентов (средний возраст $46,33 \pm 1,44$ года, ИМТ $26,7 \pm 0,83$ кг/м², 33 мужчины/84 женщины). В контрольную группу были включены 94 человека (средний возраст $44,01 \pm 1,55$ года, ИМТ $25,41 \pm 0,58$ кг/м², 39 мужчин/55 женщин) без признаков гонартроза в анамнезе, что было подтверждено рентгенологическим методом. Все обследованные лица имели русскую национальность и проживали на территории Ростовской области.

Кровь (10 мл) отбирали в утренние часы натощак из локтевой вены в стерильные пробирки с K2-ЭДТА в качестве антикоагулянта, получали плазму крови. Синовиальную жидкость (СЖ) отбирали в стерильные пробирки с гепарином путем артроцентеза коленного сустава, далее центрифугировали; пробы плазмы и СЖ хранили при -30 °С.

Для определения концентрации *IL-1 β* и *TNF- α* использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа «*IL-1 β* ИФА-БЕСТ» и «*TNF- α* ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Результаты анализа оценивали на спектрофотометре «StatFax 2100» (США) при длине волн $\lambda_1=450$ и $\lambda_2=630$ нм. Для экстракции ДНК из периферической крови использовали коммерческий набор «ДНК-Экспресс-Кровь» («Литех», Россия). Для идентификации вариантов полиморфных генов *IL-1 β* и *TNF- α* проводили ПЦР. В исследовании были использованы коммерческие диагностикумы «SNP-экспресс» («Литех», Россия). Цикл повторяли 35 раз: денатурация 70 с при 93 °С, отжиг 10 с при 64 °С, элонгация 80 с при 72 °С. Ампликоны разделяли путем электрофореза в 3% агарозном геле, окрашивали этидиум бромидом и визуализировали в трансиллюминаторе «GelDoc» («BioRad», США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 6.1. Для оценки различий между

сравниваемыми группами использовали непараметрический *U*-тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Данные представляли в виде медианы (25–75 % квартили). Различия между двумя выборками считали достоверными при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ рассматривали тенденцию к изменениям. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена. Методы множественной регрессии использовали для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в группах с наличием и отсутствием заболевания использовали критерий χ^2 , до этого проверяли соответствие изучаемых выборок равновесию Харди–Вейнберга. Для оценки относительного риска развития заболевания вычисляли значение *OR* (отношение шансов, *odds ratio*) с помощью программы online Калькулятор в исследованиях случай–контроль (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты и обсуждение

В результате анализа было обнаружено увеличение на 41% ($p=0,044$) концентрации *IL-1 β* в плазме крови у пациентов с посттравматическим гонартрозом относительно нормы (табл. 1). Кроме того, установлено увеличение на 59% ($p=0,012$) концентрации *IL-1 β* в СЖ у пациентов с ПТГА по сравнению с его содержанием в плазме крови у здоровых лиц.

В исследовании [14] показано, что травма передней крестообразной связки коленного сустава приводит к значительному увеличению содержа-

Таблица 1

Концентрация провоспалительных цитокинов *IL-1 β* и *TNF- α* в плазме крови и синовиальной жидкости (СЖ) у пациентов с посттравматическим гонартрозом и у здоровых лиц

Показатель	Медиана (25–75 % квартили)	
	контрольная группа	пациенты с ПТГА
<i>IL-1β</i> , плазма крови, пг/мл	0,85 (0,5–1,4)	1,20 (1–1,35)*
<i>IL-1β</i> , СЖ, пг/мл	–	1,35 (1,2–1,7)*
<i>TNF-α</i> , плазма крови, пг/мл	2,29 (1–3,43)	0,71 (0–3,57)
<i>TNF-α</i> , СЖ, пг/мл	–	1,64 (0,14–2,79)

* Достоверные различия относительно контрольной группы; $p < 0,05$

ния *IL-1 β* в СЖ у пациентов, при этом отмечена положительная корреляция между концентрацией *IL-1 β* и тяжестью повреждения. Результаты другого исследования [4] показывают, что содержание *IL-1 β* в СЖ коленного сустава умеренно увеличивается сразу после травмы передней крестообразной связки и поддерживается на повышенном уровне в течение последующих 3 мес посттравматического периода, что подтверждает участие *IL-1 β* как в остром, так и хроническом воспалительном процессе. Превентивное внутрисуставное введение в травмированный или поврежденный коленный сустав ингибиторов *IL-1 β* в большей степени, чем ингибиторов *TNF- α* , показало возможность применения таргетной терапии для предотвращения развития посттравматического артроза [7].

IL-1 β также индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов (*IL-6*, *IL-17*, *IL-18*) и подавляет экспрессию генов, ассоциированных с фенотипом дифференцированных хондроцитов, например ген коллагена 2-го типа, *COL2A1* [8].

Проведенное исследование продемонстрировало, что концентрация *TNF- α* в плазме крови и СЖ у пациентов с ПТГА не отличалась от его уровня в плазме у здоровых лиц (см. табл. 1).

TNF- α обнаруживается в СЖ у пациентов с артрозом и, подобно *IL-1 β* , он способен активировать в хондроцитах продукцию катаболических протеаз [17]. Многие авторы исследовали уровни экспрессии провоспалительных цитокинов *IL-1 β* и *TNF- α* при артрозе. Так, было показано, что содержание *TNF- α* в СЖ в ранний период после травмы передней крестообразной связки коленного сустава было низким, но со временем прогрессивно возрастало, что свидетельствует об участии *TNF- α* в хроническом воспалительном процессе [4]. Результаты некоторых работ демонстрируют, что *IL-1 β* и *TNF- α* в СЖ при ПТГА или первичном гонартрозе или не обнаруживаются, или остаются на очень низком уровне [21]. В исследовании [13] установлено, что цитокины *IL-1 β* и *TNF- α* способствуют внутриклеточному окислительному стрессу путем повышенной генерации активированных кислородных метаболитов и вносят существенный вклад в процесс ангиогенеза. Известно, что прогрессированию артроза может способствовать рост новых кровеносных сосудов из субхондральной кости в хрящевую ткань, то есть остеохондральный ангиогенез, который тесно связан с воспалением и сенситизацией нервных волокон, приводящей к развитию болевого синдрома [5].

Согласно результатам генотипирования, распределение частот встречаемости генотипов полиморфных локусов генов *IL-1 β* и *TNF- α* соответствовало закону Харди—Вейнберга в выборках «случай» и «контроль». Исследование показало, что частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов *T-31C* и *C+3953T* гена *IL-1 β* и *G-308A* гена *TNF- α* не различаются у пациентов с ПТГА и у людей контрольной группы (табл. 2).

IL-1 β , *IL-1 β* , *IL-1Ra* (антагонист рецептора *IL-1*) и два рецептора *IL-1*, тип 1 и 2 (*IL-1RI*, *IL-1RII*) кодируются единым кластером генов, локализованным на хромосоме *2q14* [19]. В промоторном регионе гена *IL-1 β* показаны точечные замены *T-31C*, *G-511A*, а в кодирующей части гена описан полиморфизм в пятом экзоне *C+3953T*. Ген *TNF- α* лежит внутри кластера генов МНС (главный комплекс гистосовместимости) на шестой хромосоме в регионе *6p23-q12*. Описаны полиморфные замены (*G*→*A*) в участках промотора гена *TNF- α* : *-1031*, *-862*, *-574*, *-308* и др. [2].

Метаанализ результатов нескольких независимых исследований не показал влияния различных гаплотипов кластера генов *IL-1* на риск развития артроза коленного сустава [15]. В метаанализ Н. J. M. Kerkhof и соавт. были включены результаты шести опубликованных и восьми неопубликованных исследований, 3 595 пациентов с артрозом тазобедренного сустава и 5 013 пациентов с артрозом коленного сустава и 6 559 и 9 132 контрольных лиц [12]. Данный метаанализ не обнаружил ассоциации гаплотипа *C-G-C* (*rs1143634*, *rs16944*, *rs419598*) локусов генов *IL-1 β* и *IL-1RN* с риском возникновения артроза тазобедренного/коленного сустава.

Анализ возможных корреляционных связей между генотипом полиморфизма *T-31C* промотора гена *IL-1 β* , с одной стороны, и уровнем *IL-1 β* в плазме, с другой, не дал статистически значимых результатов: для пациентов с ПТГА $\rho=0,45$, для здоровых лиц $\rho=0,23$. Аналогичные результаты получены при анализе уровня *IL-1 β* в СЖ у пациентов с ПТГА и генотипом полиморфизма *T-31C*: $R=-0,38$, $\rho=0,277$. Метод множественной регрессии с учетом возраста, пола, ИМТ пациента и стадии ПТГА подтвердил полученные результаты. Согласно данным литературы, предполагается, что аллель *-31T* в позиции *-31 TATA*-бокса промотора гена *IL-1 β* увеличивает его транскрипционную активность за счет лучшего связывания с транскрипционными факторами, например *TBP* (*TATA binding protein*) [6]. Однако, по мнению большинства

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов провоспалительных цитокинов *IL-1β*, *TNF-α* у пациентов с посттравматическим гонартрозом (ПТГА) и у здоровых лиц

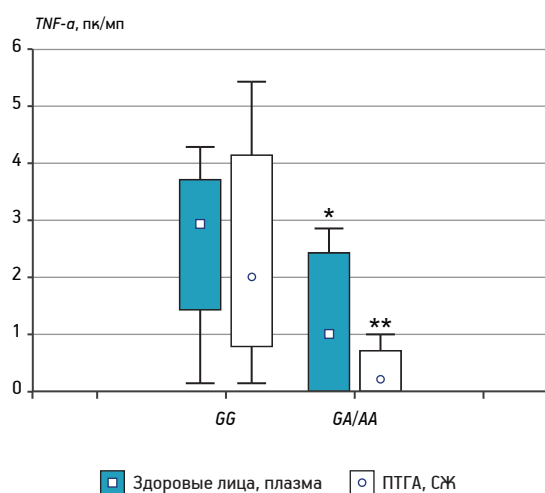
Показатель	Общая группа, %			Женщины, %		Мужчины, %	
	контрольная группа	пациенты с ПТГА	информация базы данных	контрольная группа	пациенты с ПТГА	контрольная группа	пациенты с ПТГА
<i>IL-1β T-31C (rs1143627)</i>							
<i>TT</i>	47,1	48,6	40,7	50	56,1	52	39,3
<i>TC</i>	38,6	41,7	46	38,9	36,6	32	46,4
<i>CC</i>	14,3	9,7	13,3	11,1	7,3	16	14,3
<i>T</i>	66,4	69,4	63,7	69,4	74,4	68	62,5
<i>C</i>	33,6	30,6	36,3	30,6	25,6	32	37,5
<i>OR (95 % CI)</i>							
<i>TT</i>	1,06 (0,55–2,05)			1,28 (0,52–3,14)		0,60 (0,20–1,78)	
<i>TC</i>	1,14 (0,58–2,23)			0,91 (0,36–2,28)		1,84 (0,60–5,65)	
<i>CC</i>	0,65 (0,23–1,81)			0,63 (0,13–3,03)		0,88 (0,19–3,94)	
<i>T</i>	1,15 (0,70–1,89)			1,28 (0,63–2,59)		0,78 (0,35–1,75)	
<i>C</i>	0,87 (0,53–1,43)			0,78 (0,39–1,58)		1,28 (0,57–2,85)	
$\chi^2_1(p)$	0,72 (0,70)			0,46 (0,79)		1,19 (0,55)	
$\chi^2_2(p)$	0,30 (0,59)			0,47 (0,49)		0,35 (0,55)	
<i>IL-1β C+3953T (rs1143634)</i>							
<i>CC</i>	54,3	60	63,7	46,7	61,7	54,5	57,1
<i>CT</i>	42,9	36	31	46,7	36,2	45,5	35,7
<i>TT</i>	2,8	4	5,3	6,6	2,1	0	7,2
<i>C</i>	75,7	78	79,2	70	79,8	77,3	75
<i>T</i>	24,3	22	20,8	30	20,2	22,7	25
<i>OR (95 % CI)</i>							
<i>CC</i>	1,26 (0,56–2,84)			1,84 (0,57–5,95)		1,11 (0,27–4,52)	
<i>CT</i>	0,75 (0,33–1,70)			0,65 (0,20–2,10)		0,67 (0,16–2,75)	
<i>TT</i>	1,42 (0,14–14,13)			0,30 (0,02–5,19)		2,17 (0,10–48,86)	
<i>C</i>	1,14 (0,58–2,22)			1,69 (0,67–4,28)		0,88 (0,27–2,83)	
<i>T</i>	0,88 (0,45–1,72)			0,59 (0,23–1,50)		1,13 (0,35–3,64)	
$\chi^2_1(p)$	0,51 (0,77)			1,49 (0,47)		0,99 (0,61)	
$\chi^2_2(p)$	0,14 (0,71)			1,25 (0,26)		0,04 (0,83)	
<i>TNF-α G-308A (rs1800629)</i>							
<i>GG</i>	72,3	68,4	67,3	68	64,7	71,4	73,5
<i>GA</i>	26,6	28,2	31	32	32,4	25,7	22,4
<i>AA</i>	1,1	3,4	1,8	0	2,9	2,9	4,1
<i>G</i>	85,6	82,5	82,7	84	80,9	84,3	84,7
<i>A</i>	14,4	17,5	17,3	16	19,1	15,7	15,3
<i>OR (95 % CI)</i>							
<i>GG</i>	0,83 (0,46–1,50)			0,86 (0,40–1,87)		1,11 (0,42–2,92)	
<i>GA</i>	1,08 (0,59–1,99)			1,02 (0,47–2,22)		0,84 (0,30–2,30)	
<i>AA</i>	3,29 (0,36–29,96)			3,80 (0,18–80,85)		1,45 (0,13–16,61)	
<i>G</i>	0,79 (0,47–1,34)			0,81 (0,41–1,60)		1,03 (0,44–2,41)	
<i>A</i>	1,27 (0,75–2,15)			1,24 (0,63–2,46)		0,97 (0,42–2,26)	
$\chi^2_1(p)$	1,39 (0,50)			1,52 (0,47)		0,19 (0,91)	
$\chi^2_2(p)$	0,77 (0,38)			0,38 (0,54)		0,01 (0,94)	

Примечание. χ^2_1 — критерий χ^2 при сравнении частот встречаемости генотипов в контрольной группе и у пациентов с ПТГА; χ^2_2 — критерий χ^2 при сравнении частот встречаемости аллелей в контрольной группе и у пациентов с ПТГА; *OR*—отношение шансов; 95 % *CI* — 95 % доверительный интервал; популяционный анализ *in silico* полиморфизма изучаемых генов был проведен с использованием баз данных ALFRED, GenBank, OMIM, NCBI

исследователей, на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос относительно того, какой полиморфный локус ($-IL-1b-31T$ или $IL-1\beta-31C$) ответственен за повышенный уровень экспрессии белка, возможно, из-за тесного взаимодействия с другими *SNP*, особенно $IL-1\beta-511C>T$ [6].

Для определения связи между содержанием цитокина $TNF-\alpha$ в плазме крови или СЖ и генотипом полиморфизма G-308A гена $TNF-\alpha$ использовали множественную регрессию с учетом возраста, пола, ИМТ и рентгенологической стадии К/L (для пациентов с ПТГА). В результате анализа в уравнение регрессии ($R=0,543$, $\rho=0,08$) для зависимой переменной содержания $TNF-\alpha$ в плазме у здоровых лиц был включен один статистически значимый предиктор: $y=3,07-1,59x_1-0,766x_2$, где x_1 — генотип полиморфизма G-308A ($\rho=0,032$): GG — 0, GA — 1, AA — 2, x_2 — пол ($\rho=0,265$): 0 — женский, 1 — мужской (табл. 3). Из полученных результатов следует, что мутантный аллель -308A связан со снижением содержания цитокина $TNF-\alpha$ в плазме у здоровых лиц. Действительно, при разделении здоровых лиц по генетическому признаку на две группы — -308GG и -308GA — выявлена тенденция к различию содержания $TNF-\alpha$ в плазме ($\rho=0,051$): у лиц с генотипом -308GG оно равнялось 2,93(1,43–3,71) пг/мл, у лиц с генотипом -308GA — 1,0 (0–2,43) пг/мл (рисунок).

В уравнение регрессии ($R=0,613$, $\rho=0,09$) для концентрации $TNF-\alpha$ в СЖ у больных ПТГА был



Содержание цитокина $TNF-\alpha$ в плазме у здоровых лиц и в синовиальной жидкости (СЖ) у пациентов с посттравматическим гонартрозом с различными генотипами полиморфного локуса G-308A $TNF-\alpha$.

* тенденция к достоверным различиям относительно генотипа GG ($0,05 < \rho < 0,1$); ** достоверные различия относительно генотипа GG ($\rho < 0,05$)

включен генотип полиморфизма G-308A, однако он не был статистически значимым: $y=4,58-0,06x_1-1,57x_2$, где x_1 — возраст ($\rho=0,163$); x_2 — генотип полиморфизма G-308A ($\rho=0,198$): GG — 0, GA — 1, AA — 2 (см. табл. 3). Однако при делении больных ПТГА на две группы, имеющих различные генотипы, — -308GG и -308GA/AA (носители мутантного аллеля) — оказалось, что концентрация $TNF-\alpha$ в СЖ у двух этих групп значимо различается ($\rho=0,028$). У пациентов с генотипом -308GG содержание $TNF-\alpha$ составляет 2 (0,79–4,14) пг/мл, у пациентов с генотипом -308GA/AA — 0,22 (0–0,72) пг/мл (см. рисунок). Следует отметить, что корреляционный анализ двух переменных — уровня $TNF-\alpha$ в СЖ и полиморфизма G-308A гена $TNF-\alpha$ — у больных ПТГА показал значимую отрицательную корреляцию между этими показателями ($R=-0,538$, $\rho=0,032$).

Можно заключить, что носительство мутантного аллеля -308GA/AA приводит к снижению содержания $TNF-\alpha$ в СЖ у пациентов с ПТГА. При этом сравнение концентрации $TNF-\alpha$ в плазме крови у здоровых лиц и у больных ПТГА с генотипами -308GG и -308GA/AA не выявило достоверных различий. Данные результаты согласуются с работой [16], в которой было показано, что уровень экспрессии мРНК гена $TNF-\alpha$ и уровень $TNF-\alpha$ в сыворотке были повышены при генотипе GG по сравнению с генотипом GA у пациентов с гонартрозом. В работе [10] при обследовании здоровых лиц показано, что носители генотипа -308GG имеют уровень $TNF-\alpha$ выше по сравнению с генотипом -308GA, а также более высокий уровень экспрессии мРНК в лейкоцитах крови. В то же время, полиморфизм -308G/A гена $TNF-\alpha$ не является маркером предрасположенности к гонартрозу в западно-мексиканской [16] и турецкой популяциях [18]. Кроме того, было установлено, что количество $TNF-\alpha$, продуцируемого мононуклеарными клетками, постепенно снижается в зависимости от генотипа локуса G-308A гена $TNF-\alpha$ в направлении от гомозигот GG к гомозиготам AA [1]. Вероятно, в культуре клеток и в организме человека, особенно у представителей различных популяций, на ассоциацию аллеля A с уровнем продукции белка влияет характер сцепления этого маркера с близлежащими локусами, например локусом *HLA-DR* [1].

Результаты множественного регрессионного анализа концентрации *TNF-α* в плазме и синовиальной жидкости (СЖ) у пациентов с посттравматическим гонартрозом (ПТГА) и у здоровых лиц

Зависимая переменная	Без учета возраста, пола, ИМТ, К/Л (для пациентов с ПТГА)		С учетом возраста, пола, ИМТ, К/Л (для пациентов с ПТГА)	
	коэффициент регрессии β для переменной <i>G-308A</i> гена <i>TNF-α</i>	<i>p</i>	коэффициент регрессии β для переменной <i>G-308A</i> гена <i>TNF-α</i>	<i>p</i>
<i>TNF-α</i> , плазма крови у здоровых лиц	-0,476	0,053	-0,561	0,032
<i>TNF-α</i> , плазма крови у пациентов с ПТГА	-0,192	0,144	-0,306	0,170
<i>TNF-α</i> , СЖ у пациентов с ПТГА	-0,281	0,291	-0,362	0,198

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые предикторы

Выводы

Исследование показало, что при посттравматическом гонартрозе возрастает содержание цитокина *IL-1β*, но не *TNF-α*, в плазме крови и синовиальной жидкости. Вместе с тем, продемонстрирована связь концентрации *TNF-α* с генотипом локуса *G-308A TNF-α*, причем носительство мутантного аллеля *-308A* ассоциировано со снижением концентрации *TNF-α*. В результате исследования установлено, что генотипы полиморфных локусов *T-31C* и *C+3953T* гена *IL-1β* и *G-308A* гена *TNF-α* не являются маркерами предрасположенности к посттравматическому гонартрозу в русской популяции Ростовской области.

Литература

1. Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов иммунной системы с количественными признаками, патогенетически значимыми для хронического вирусного гепатита // Молекул. биол. 2008. Т. 42. № 2. С. 242–246.
2. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед. иммунол. 2003. Т. 5. № 1–2. С. 11–28.
3. Anderson D.D., Chubinskaya S., Guilak Fet al. Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention // J. Orthop. Res. 2011. Vol. 29. P. 802–809.
4. Bigoni M., Sacerdote P., Turati M. et al. Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury // J. Orthop. Res. 2013. Vol. 31. № 2. P. 315–321.
5. Bonnet C.S., Walsh D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation // Rheumatology. 2005. Vol. 44. P. 7–16.
6. Chen H., Wilkins L.M., Aziz N. et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context // Hum. Molec. Gen. 2006. Vol. 15. No. 4. P. 519–529.
7. Furman B.D., Mangiapani D.S., Zeitler E. et al. Targeting pro-inflammatory cytokines following joint injury: acute intra-articular inhibition of interleukin-1 following knee injury prevents post-traumatic arthritis // Arthr. Res. Ther. 2014. Vol. 16 (3). P. 134.

8. Goldring S.R., Goldring M.B. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2004. Vol. 427. P. 27–36.
9. Gosset M., Pigenet A., Salvat C. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-3 and -13 synthesis induced by *IL-1b* in chondrocytes from mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1 // J. Immunol. 2010. Vol. 185. P. 6244–6252.
10. Haddy N., Sass C., Maumus S. et al. Biological variations, genetic polymorphism and familial resemblance of *TNFα* and *IL-6* concentrations: STANISLAS cohort // Europ. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 13. P. 109–117.
11. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features // Caspian J. Int. Med. 2011. Vol. 2. № 2. P. 205–212.
12. Kerkhof H.J.M., Doherty M., Arden N.K. et al. Large-scale meta-analyses of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis // Osteoarthr. Cartilage. 2011. Vol. 19. P. 265–271.
13. Kvietys P.R., Granger D.N. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation // Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52. P. 556–592.
14. Marks P.H., Donaldson M.L. Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee // Arthroscopy. 2005. Vol. 21. P. 1342–1347.
15. Moxley G., Meulenbelt I., Chapman K. et al. Interleukin-1 region met-analysis with osteoarthritis phenotypes // Osteoarthr. Cartilage. 2009. Vol. 18. P. 200–207.
16. Munoz-Valle J.F., Oregon-Romero E., Rangel-Villalobos H. et al. High expression of *TNF alpha* is associated with *-308* and *-238* *TNF alpha* polymorphisms in knee osteoarthritis // Clin. Exp. Med. 2014. Vol. 14. P. 61–67.
17. Scanzello C.R., Goldring S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis // Bone. 2012. Vol. 51. № 2. P. 249–257.
18. Sezgin M., Barlas I.O., Ankarali H. C. et al. Tumour necrosis factor a *-308G/A* gene polymorphism: lack of association with knee osteoarthritis in a Turkish population // Clin. Exp. Rheumatol. 2008. Vol. 26. P. 763–768.
19. Smith A.J.P., Keen L.J., Billingham M.J. et al. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the *IL1R1-IL-1A-IL-1B-IL-1RN* gene cluster // Genes. Immunol. 2004. Vol. 5. P. 451–460.
20. Sutton S., Clutterbuck A., Harris P. et al. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis // Vet. J. 2009. Vol. 179. P. 10–24.
21. Teunis T., Beekhuizen M., Van Osch G.V.M. et al. Soluble mediators in posttraumatic wrist and primary knee osteoarthritis // Arch. Bone Jt. Surg. 2014. Vol. 2. № 3. P. 146–150.

V. V. Vnukov¹, I. V. Krolevets², S. B. Panina¹, N. P. Milutina¹, A. A. Ananyan¹,
A. B. Sagakyants¹, M. A. Zabrodin²

**PROINFLAMMATORY CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS AND THE PLASMA AND SYNOVIAL FLUID
LEVELS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS**

¹ Southern Federal University, 105/42, ul. B. Sadovaya, Rostov-on-Don 344006; e-mail: tailana@donnetwork.ru;

² Rostov State Medical University, 29, Nahichevanskii per., Rostov-on-Don 344022

Post-traumatic knee osteoarthritis patients ($n=117$) and healthy people ($n=94$) were investigated to determine the genotypic and allelic frequency distribution of polymorphic loci *T-31C*, *C+3953T IL-1 β* and *G-308A TNF- α* . The plasma and synovial fluid levels of proinflammatory cytokines *IL-1 β* and *TNF- α* were measured in 31 patients. The research demonstrated that the blood and synovial fluid levels of *IL-1 β* but not *TNF- α* were increased in patients with post-traumatic knee osteoarthritis. Also, the linkage between *TNF- α* level and polymorphic locus *G-308A TNF- α* was shown: the presence of allele *-308A* was associated with decreased *TNF- α* level. We demonstrated that polymorphic loci *T-31C*, *C+3953T IL-1 β* and *G-308A TNF- α* do not predict the higher risk of post-traumatic knee osteoarthritis development in Russian population of Rostov-on-Don region.

Key words: *proinflammatory cytokines, post-traumatic knee osteoarthritis, gene polymorphism, synovial fluid*

М. Р. Экова¹, А. В. Смирнов^{1,2}, М. В. Шмидт^{1,2}, И. Н. Тюренков¹, Е. В. Волотова¹,
Д. В. Куркин¹, Н. В. Григорьева¹, В. В. Ермилов¹, Д. С. Медников¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕНТРАЛЬНОГО ГИППОКАМПА У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО СТРЕССА*

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1;
e-mail: alexey-smirnov@rambler.ru; ² Волгоградский медицинский научный центр, 400081 Волгоград, ул. Рокоссовского, 1Г

Животных подвергали семидневному комбинированному стрессу в специальной камере (шесть изолированных отсеков одинакового объема) со сменой разномодальных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация) каждые 5 мин по стохастической схеме на фоне ограничения подвижности и повышения температуры в камере в течение 30-минутных сеансов. После воздействия комбинированного стресса в вентральном отделе гиппокампа старых крыс (24 мес) по сравнению с взрослыми животными (12 мес) выявлены наиболее выраженные дистрофические изменения и увеличение экспрессии индуцибельной нитрооксидсинтазы в нейронах пирамидного слоя поля СА3, признаки нарушения кровообращения, периваскулярный отёк, снижение экспрессии эндотелиальной нитрооксидсинтазы в эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла, а также снижение экспрессии сериновой рацемазы в нейропиле радиального слоя СА1 зоны.

Ключевые слова: гиппокамп, стресс, старение, iNOS, eNOS, сериновая рацемеза

В настоящее время в развитии возрастзависимых и нейродегенеративных патологических процессов в головном мозге значительная роль отводится стрессорным воздействиям и нитроергической системе [6]. Наиболее чувствительной структурой к стрессорным воздействиям является гиппокамп [25], который, с одной стороны, сам является мишенью стрессорных гормонов, нейромедиаторов и цитокинов, а с другой, играет ведущую роль в формировании стресс-реакции. Вентральный гиппокамп регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма [11]. Полагают, что в ответ на повышение уровня глюкокортикоидных гормонов — кортизола у человека и кортикостерона у крыс — происходит снижение эфферентной

импульсации гиппокампа и торможение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма за счёт насыщения минералокортикоидных и низкоаффинных глюкокортикоидных рецепторов нейронов СА1 поля гиппокампа [8].

Известно, что стрессоустойчивость с возрастом снижается. При старении отмечают нарушение регуляции в лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к замедленной реакции на стресс, увеличению воздействия глюкокортикоидов и развитию возрастзависимых заболеваний [2], усугублению вероятности повреждения ЦНС, что ослабляет ее способность к адаптации [24].

Существующие в организме стресс-лимитирующие системы ограничивают стресс-реакции, и значительная роль в этом отводится NO-ергической системе [3]. NO синтезируется из L-аргинина под действием разных изоформ NO-синтазы — конститутивной нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS) [16]. Показано наличие конститутивной формы NOS, локализованной на внутренней мембране митохондрий (mtNOS), которая идентифицирована как изоформа nNOS и максимально проявляется в митохондриях нейронов различных отделах головного мозга, в том числе в коре и гиппокампе, участвует в обратимом ингибировании цитохром оксидазы, функционально связана с комплексом I митохондриальной дыхательной цепи, при инактивировании которого оказывает прооксидантное действие [20]. В нервных клетках NO контролирует высвобождение нейротрансмиттеров и принимает участие в процессах синаптогенеза, синап-

* Исследование выполнено при поддержке гранта ВолгГМУ.

тической пластичности, различных видах памяти и нейроэндокринной секреции [14]. Однако при определённых патологических состояниях чрезмерное образование *NO*, который трансформируется в пероксинитрит, активирует оксидативный стресс, который приводит к молекулярной и тканевой деградации и, как следствие, к широкому спектру заболеваний, среди которых и нейродегенеративные расстройства [9, 12].

Необходимо отметить, что при длительном стрессорном воздействии, особенно на этапах старения, повреждение нейронов гиппокампа может приводить к нарушениям процессов обучения и памяти, связанных с вовлечением *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*) рецепторов [25]. Для активации *NMDA*-рецептора требуется связывание не только нейротрансмиттера глутамата, но и одного из эндогенных коагонистов, глицина или *D*-серина, в «глицин-модулирующем сайте» [22]. Известно, что именно селективная деградация *D*-серина, а не глицина заметно снижает *NMDA*-нейротрансмиссию. *D*-серин образуется из *L*-серина с помощью сериновой рацемазы, которая локализована не только в глиальных клетках головного мозга, но и в нейронах (кора, гиппокамп) [17, 21, 26], участвует в реакции изомеризации, катализирует дегидратацию *L*- и *D*-серина, образуя пируват и аммиак, тем самым снижая уровень *D*-серина [22]. Известно, что в процессе старения отмечается снижение активности сериновой рацемазы и концентрации *D*-серина, что приводит к активации апоптоза и *NMDA*-опосредованной клеточной смерти [10, 23].

Целью настоящего исследования явилось изучение структурных изменений в вентральных отделах гиппокампа и особенностей экспрессии сериновой рацемазы, индуцибельной и эндотелиальной нитрооксидсинтаз у 12- и 24-месячных крыс при комбинированном стрессорном воздействии.

Материалы и методы

Работа выполнена на 40 нелинейных крысах-самцах в возрасте 12 и 24 мес (ФГПУ Питомник лабораторных животных «Рапполово») с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Животных содержали в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым свето-темновым циклом при температуре воздуха 20 ± 2 °C, влажности 60 %, свобод-

ным доступом к воде и полноценному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92).

Крысы были разделены на четыре группы по 10 животных: 1-я — контрольные крысы в возрасте 12 мес; 2-я — контрольные крысы в возрасте 24 мес; 3-я — крысы в возрасте 12 мес, подвергшиеся стрессорному воздействию; 4-я — крысы в возрасте 24 мес, подвергшиеся стрессорному воздействию. Моделирование стрессорного воздействия проводили в специальной установке, представляющей собой камеру размером $28 \times 36 \times 28$ см, разделённую на шесть изолированных отсеков ($4 \times 12 \times 28$ см) и закреплённую на наклонной плоской металлической платформе с регулируемым углом наклона от 1 до 12°, на стенках камеры по периметру расположены вентиляционные отверстия, обеспечивающие циркуляцию воздуха.

Животных подвергали длительному неизбежному стрессу в течение 7 дней (ежедневно по 30 мин) в установке со сменой разномодальных раздражителей (пульсирующий свет, громкий звук, вибрация) каждые 5 мин по стохастической схеме таким образом, чтобы каждое последующее стрессорное воздействие было непредсказуемым для животных. Во время стресса животные в ячейки были иммобилизованы, а температура внутри камеры повышалась на 7–8 °C, что обусловлено теплоотдачей животных, источниками света и работающим мотором установки, что являлось дополнительным повреждающим воздействием.

Эвтаназию проводили с помощью гильотинного метода с использованием «Гильотины для крыс» (AE0702, производитель «Open Science»). Головной мозг фиксировали в нейтральном забуференном 10 % формалине. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по методу Ниссля. Определяли степень повреждения нейронов методом подсчёта удельного количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы. Экспрессию нитрооксидсинтаз и сериновой рацемазы определяли иммуногистохимическим методом по классической схеме с использованием полимерной системы («Thermo Scientific», Fremont, CA). В качестве первичных антител использовали поликлональные кроличьи антитела к *iNOS*, *eNOS* («NeoMarkers», Fremont, CA 1:100, 1:50) и моноклональные мышиные антитела к сериновой рацемазе («Santa Cruz, Biotechnology», Inc. 1:50). В качестве хромогена был использован диаминобензидин. Оценку изменений уровня экспрессии нитрооксидсинтаз и сериновой рацемазы определяли путём подсчёта

удельного количества иммунопозитивных нейронов, определения относительной площади иммунопозитивного материала СА3 зоны гиппокампа с использованием модуля Image Analysis программы ZEN 1.1.2.0 («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Germany), а также интенсивности окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 — иммунонегативная реакция; 1 — слабо выраженное окрашивание; 2 — умеренно выраженное окрашивание; 3 — максимально выраженное окрашивание). Исследование микропрепаратов проводили с помощью микроскопа «Axio Lab. A1» («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Germany), фотодокументирование осуществляли камерой «AxioCam 105 color» («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Germany). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Обобщенные данные представляли в виде медианы (*Me*) с указанием интерквартильного интервала [Q1;Q3], где Q1 — 25 перцентиль, Q3 — 75 перцентиль. Различия между группами оценивали по критерию Манна—Уитни (*U-test*) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании вентральных отделов гиппокампа 12- и 24-месячных контрольных крыс в пирамидном слое поля СА3 отмечали увеличение количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы, удельное количество которых составило 12,5 [9,8; 15,0] и 25,9 [15,7; 52,7]%, соответственно. Среди клеток глии преобладали астроциты. При гистологическом исследовании вентральных отделов гиппокампа у 12- и 24-месячных крыс, подвергнутых стрессорному воздействию, наиболее выраженные изменения отмечали в пирамидном слое СА3 зоны. Наблюдали снижение, по сравнению с контрольными группами, ширины пирамидного слоя и плотности расположения нейронов, также отмечали участки очаговых выпадений нейроцитов и уменьшение размеров перикарионов части нейронов. При окраске по методу Ниссля в пирамидном слое выявляли нейроны с гиперхроматозом, хроматолизом и кариопикнозом. Удельное количество сморщенных гиперхромных нейронов в группе 12-месячных крыс, подвергнутых стрессу, составило 32,7 [15,7; 56,9]%, что выше контрольных значений на 20,2% ($p < 0,001$). Достоверных различий удельного количества сморщенных нейронов с гиперхроматозом цитоплазмы между 24-месячными контрольными и

животными, подвергнутыми стрессу, обнаружено не было. Наблюдали достоверное увеличение данного параметра у контрольных старых крыс на 13,4% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными 12-месячными крысами.

В сосудах микроциркуляторного русла наблюдали признаки нарушений кровообращения в виде очагового полнокровия капилляров, спазма артериол, стаза эритроцитов, а также признаки периваскулярного отека.

Необходимо отметить, что у 24-месячных крыс, подвергнутых стрессу, патоморфологические изменения имели более выраженный характер.

При иммуногистохимическом исследовании гиппокампа у 12-месячных крыс, подвергнутых стрессу, с использованием антител против *iNOS* в *st. pyramidalis*, *radialis* и *oriens CA1* поля встречались единичные мозаично расположенные нейроны с умеренной степенью экспрессии иммунореактивного материала (2 балла) в перикарионах. В *st. pyramidalis* и *oriens* поля СА2 обнаружено увеличение количества интенсивно окрашенных (3 балла) перикарионов нейронов по сравнению с контрольными крысами. В перикарионах нейронов пирамидного слоя СА3 и СА4 полей, а также в нейропиле прилегающей зоны радиального слоя наблюдали умеренно выраженную степень экспрессии (2 балла) иммунореактивного материала (рис. 1, а, б).

Обнаружено увеличение удельного количества иммунопозитивных нейронов в пирамидном слое поля СА3 на 39,2% ($p < 0,001$), которое составило 47,3 [21,0; 77,7]% (рис. 2), а также увеличение экспрессии *iNOS* в нейропиле *st. radialis*. Наблюдали умеренную степень экспрессии иммунореактивного материала (2 балла) в нейропиле субгранулярного слоя в зубчатой извилине и цитоплазматическую экспрессию в перикарионах единичных нейронов гранулярного слоя.

Относительная площадь иммунопозитивного материала в СА3 зоне гиппокампа у крыс, подвергнутых стрессу, увеличилась на 30,2% ($p < 0,001$), что составило 53,5 [46,4; 57,1]% (рис. 3).

В пирамидном слое СА1 и СА2 полей гиппокампа у 24-месячных крыс, подвергнутых стрессу, обнаруживали нейроны с умеренно выраженной степенью экспрессии (2 балла) *iNOS* в цитоплазме и единичные нейроны с максимально выраженным окрашиванием иммунореактивного материала (3 балла) по сравнению с контрольной группой (1 балл). В перикарионах нейронов *st. pyramidalis* СА3 зоны гиппокампа наблюдали увеличение

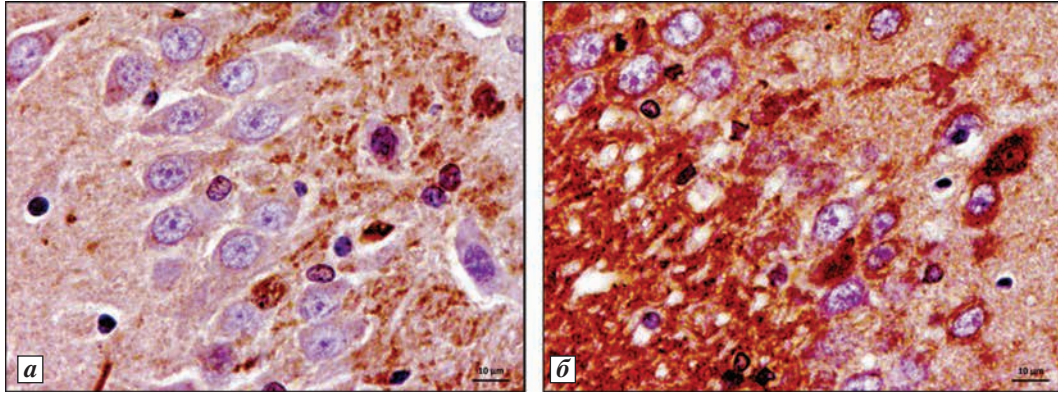


Рис. 1. Строение гиппокампа 12-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Увеличение содержания иммуореактивного материала в перикарионах нейронов поля СА3 при стрессе (б); иммуногистохимическое исследование, антитела против iNOS, докраска гематоксилином. Ув. 400

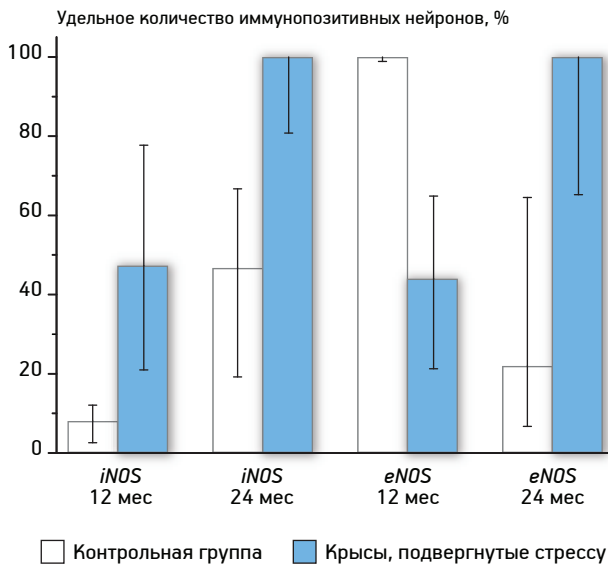


Рис. 2. Динамика изменения удельного количества iNOS- и eNOS-иммунопозитивных нейронов в СА3 зоне гиппокампа у стареющих крыс в условиях мягкого стресса.

* $p < 0,001$ — различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (критерий Манна–Уитни)

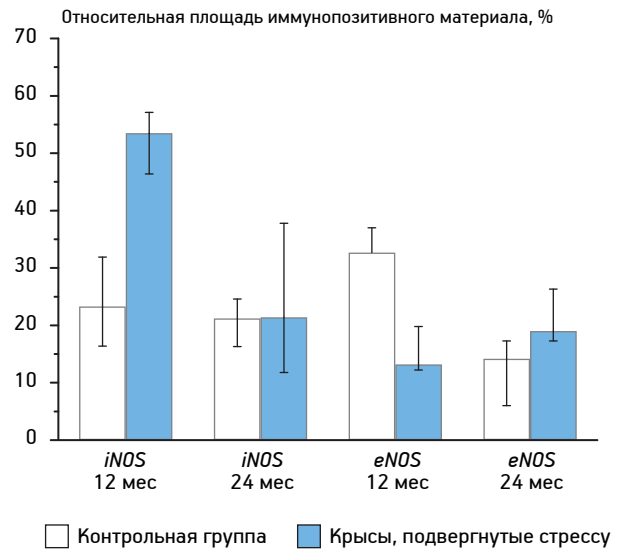


Рис. 3. Динамика изменения относительной площади iNOS- и eNOS-иммунопозитивного материала в СА3 зоне гиппокампа у стареющих крыс в условиях мягкого стресса.

* $p < 0,05$ и ** $p < 0,001$ — различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (критерий Манна–Уитни)

количества нейронов с умеренно выраженной степенью экспрессии (2 балла) иммуореактивного материала, встречались единичные нейроны с максимально выраженной экспрессией иммуореактивного материала (рис. 4, а, б).

Удельное количество iNOS-иммунопозитивных нейронов пирамидного слоя СА3 поля составило 100 [80,8; 100]%, что выше контрольных значений на 53,4% ($p < 0,001$) (см. рис. 2). Наблюдали сохранение умеренно выраженной экспрессии иммуореактивного материала (2 балла) в

нейропиле *st. pyramidalis*, *st. radialis* СА3 и СА4 полей. В нейронах пирамидного слоя СА4 зоны наблюдали слабо выраженную экспрессию иммуореактивного материала (1 балл). Достоверных различий относительной площади иммунопозитивного материала в СА3 зоне гиппокампа обнаружено не было (см. рис. 3).

При изучении гиппокампа с использованием антител против eNOS у 12-месячных крыс, подвергнутых комбинированному стрессорному воздействию, в перикарионах нейронов пирамидного слоя

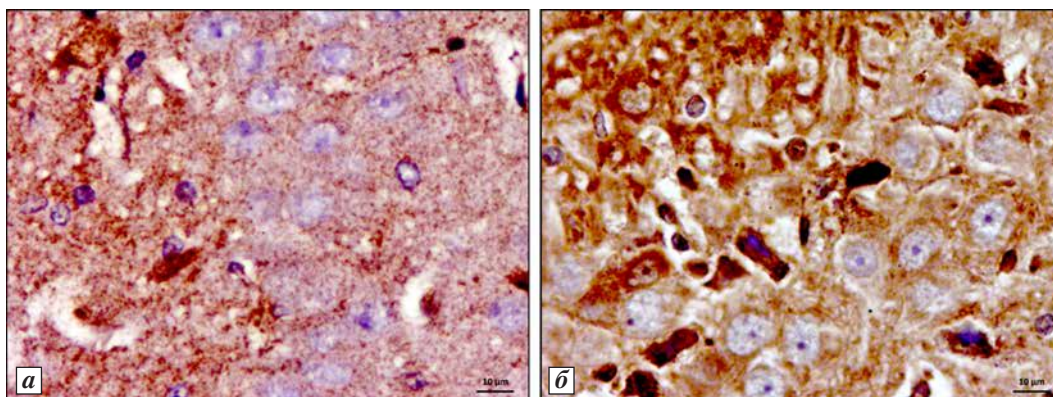


Рис. 4. Строение гиппокампа 24-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Увеличение содержания иммунореактивного материала в перикарионах нейронов поля СА3 при стрессе (б); иммуногистохимическое исследование, антитела против iNOS, докраска гематоксилином. Ув. 400

СА3 поля обнаружено снижение цитоплазматической экспрессии иммунореактивного материала на 56 % ($p < 0,001$), что составило 44 [23,1; 66,7] % (см. рис. 2). В нейропиле радиального слоя зоны СА3, а также в нейропиле субгранулярного слоя и перикарионах нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины отмечали сохранение умеренной экспрессии иммунореактивного материала (2 балла), рис. 5, а, б. Относительная площадь иммунопозитивного материала в СА3 зоне гиппокампа у крыс, подвергнутых стрессу, уменьшилась на 19,5 % ($p < 0,001$), что составило 13,2 [12,2; 19,8] % (см. рис. 3).

В эндотелии сосудов микроциркуляторного русла у 12-месячных крыс, подвергнутых стрессу, отмечено более выраженное мозаичное снижение экспрессии eNOS в венах и практически полное

исчезновение экспрессии eNOS в эндотелиоцитах большинства капилляров (см. рис. 5, а, б).

У 24-месячных крыс, подвергнутых стрессу, как и в контрольной группе, в пирамидном слое СА1 зоны гиппокампа отмечали умеренно выраженную экспрессию eNOS (2 балла) в перикарионах нейронов. В СА2 поле пирамидного слоя наблюдали сохранение слабо выраженного окрашивания иммунореактивного материала (1 балл) в цитоплазме нейронов. В перикарионах нейронов пирамидного слоя СА3 поля обнаруживали увеличение удельного количества нейронов с умеренно выраженной цитоплазматической экспрессией eNOS (2 балла), рис. 6, а, б, на 78 % ($p < 0,001$), что составляет 100 [65,2; 100] % (см. рис. 2). Относительная площадь иммунопозитивного материала в СА3 зоне гиппокампа у крыс, подвергнутых стрессу, увеличивалась на 4,8 % ($p < 0,05$), что

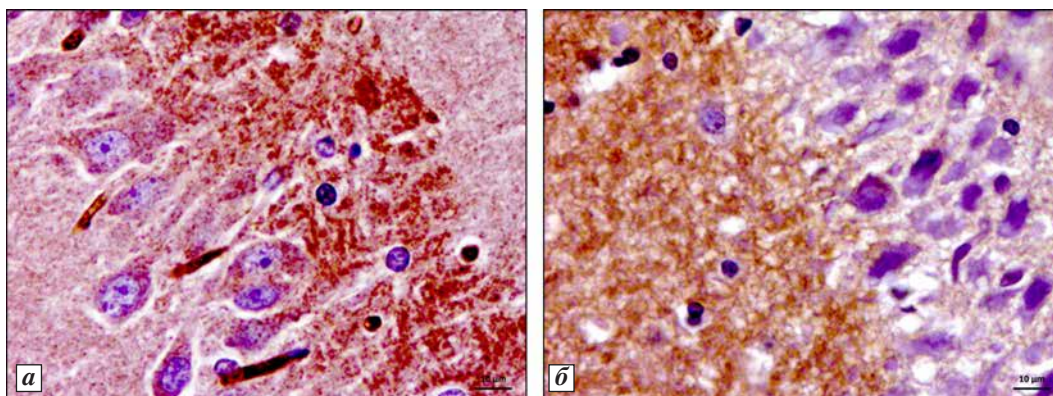


Рис. 5. Строение гиппокампа 12-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Уменьшение содержания иммунореактивного материала в перикарионах нейронов поля СА3 при стрессе (б); снижение содержания иммунореактивного материала в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла при стрессе; иммуногистохимическое исследование, антитела против eNOS, докраска гематоксилином. Ув. 400

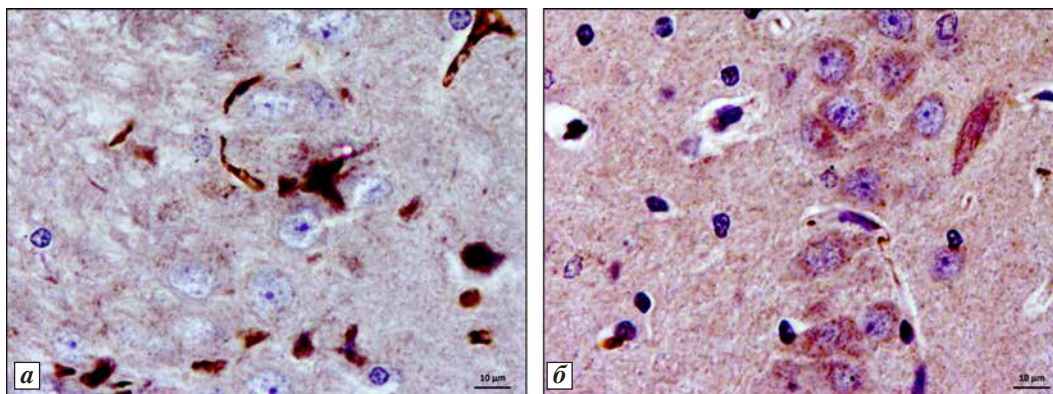


Рис. 6. Строение гиппокампа 24-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Увеличение содержания иммунореактивного материала в перикарионах нейронов поля СА3 при стрессе (б); снижение содержания иммунореактивного материала в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла при стрессе; иммуногистохимическое исследование, антитела против eNOS, докраска гематоксилином. Ув. 400

составило 19 [17,3; 26,3]% (см. рис. 3). В СА4 зоне пирамидного слоя у крыс контрольной группы и у крыс, подвергнутых стрессу, наблюдали слабо выраженное окрашивание иммунореактивного материала (1 балл).

В эндотелии сосудов микроциркуляторного русла гиппокампа у 24-месячных крыс, подвергнутых стрессу, отмечали снижение экспрессии eNOS (1 балл) по сравнению с контрольной группой старых животных (2 балла).

При иммуногистохимическом исследовании вентральных отделов гиппокампа у 12-месячных крыс, подвергнутых стрессу, с использованием антител против сериновой рацемазы, как и в контрольной группе животных, отмечали умеренную степень экспрессии иммунореактивного материала (2 балла) в перикарионах нейронов пирамидного слоя СА1–СА4 полей и нейропиле. Статистически значимых изменений удельного количества иммунопозитивных нейронов пирамидного слоя СА3 зоны гиппокампа не обнаружено. Однако отмечали снижение относительной площади иммунопозитивного материала в СА3 поле гиппокампа на 2,2%, что составляет у животных, подвергнутых стрессу, 7,9 [3,4; 10,6]%. Наблюдали мозаичное снижение экспрессии сериновой рацемазы в дендритах *st. radialis* СА1 поля.

У 24-месячных крыс, подвергнутых комбинированному стрессорному воздействию, статистически значимых изменений исследуемых параметров в СА3 зоне гиппокампа не выявлено. Однако отмечено снижение экспрессии сериновой рацемазы в дендритах *st. radialis* СА1 зоны гиппокампа как по сравнению с контрольной группой, так и по срав-

нению с 12-месячными крысами, подвергнутыми стрессу (рис. 7, а, б; рис. 8, а, б).

Обнаруженные в нашем исследовании структурные признаки повреждения нейронов, преимущественно, пирамидного слоя СА3 поля вентральных отделов гиппокампа могут свидетельствовать о нарастании выраженности возрастзависимых атрофических изменений и признаков повреждения нейронов. Это может рассматриваться как морфологическое подтверждение уменьшения влияния компонентов стресс-лимитирующих систем в условиях комбинированного стрессорного воздействия и может способствовать ослаблению ингибирующих эффектов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и более длительному ответу на стрессоры [4, 12]. Показано, что хронический стресс ухудшает функции гиппокампа на различных уровнях нервной организации, вызывает атрофию дендритов и исчезновение дендритных шипиков в пирамидном слое СА3 зоны гиппокампа, а также приводит к нарушению синаптических механизмов пластичности, депрессии, снижению процессов обучения и памяти, которые связаны с вовлечением глутаматных NMDA-рецепторов [13]. С помощью глутамата осуществляется динамическая регуляция содержания сериновой рацемазы, активация метаболитных глутаматных рецепторов приводит к расщеплению фосфатидилинозитола (4,5)-бифосфаткарбоксилазы (PIP2) фосфолипазой С (PLC), тем самым уменьшая ингибирование сериновой рацемазы [18]. Глутамат/D-серин активирует NMDA-рецепторы, максимальная концентрация которых у крыс представлена в СА1 зоне гиппокампа. Активация NMDA-рецепторов сопряжена с NO, который нейтрализует и инак-

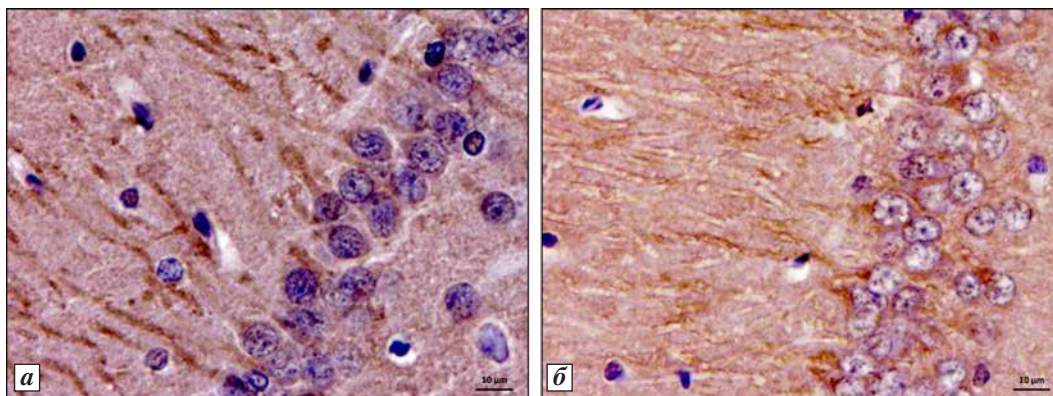


Рис. 7. Строение гиппокампа 12-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Уменьшение содержания иммунореактивного материала в дендритах нейронов радиального слоя поля СА1 при стрессе (б); иммуногистохимическое исследование, антитела против сериновой рацемазы, докраска гематоксилином. Ув. 400

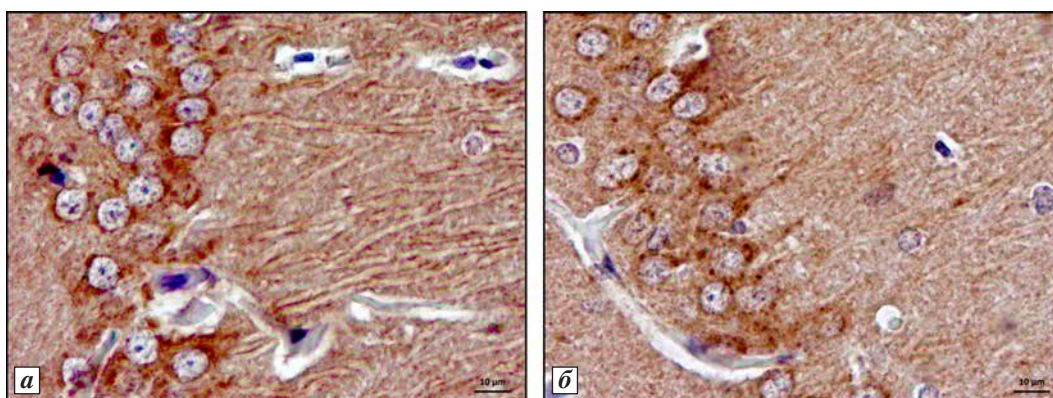


Рис. 8. Строение гиппокампа 24-месячной крысы контрольной группы (а) и крысы, находившейся в течение 7 сут под влиянием комбинированного стресса (б).

Отсутствие иммунореактивного материала в нейроне радиального слоя поля СА1 при стрессе (б); иммуногистохимическое исследование, антитела против сериновой рацемазы, докраска гематоксилином. Ув. 400

вирует сериновую рацемазу, обеспечивая обратную связь гомеостатической регуляции [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о снижении уровня экспрессии сериновой рацемазы в дендритах радиального слоя СА1 зоны вентрального отдела гиппокампа, которая рассматривается как маркер нарушения когнитивных функций, при старении у 24-месячных крыс по сравнению с 12-месячными. Обнаружено, что длительное комбинированное стрессорное воздействие вызывает снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у крыс 12- и 24-месячного возраста, а у старых животных — только ухудшение мнестической функции [1].

При комбинированном стрессе нами отмечено достоверное снижение уровня экспрессии сериновой рацемазы у 12-месячных животных, в то время как у старых крыс значимых различий не было выявлено. Подобная динамика исследуемого маркера может быть связана с нарушением интра-

нейронального транспорта фермента. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об увеличении количества мозаично расположенных иммунопозитивных пирамидных нейронов и выраженности экспрессии *iNOS*, преимущественно, в зоне СА3 в вентральном отделе гиппокампа, что согласуется с литературными данными об усилении экспрессии *pNOS* и *iNOS* в новой коре и гиппокампе при хроническом стрессе [5]. Активация *iNOS* является основным фактором увеличения продукции *NO*, который приводит к образованию больших количеств пероксинитрита, усилению оксидативного стресса, воспалительным сдвигам и повреждению тканей, наблюдаемым, в том числе, и при нейродегенеративных расстройствах [5, 7].

Помимо важной роли *NO*, который синтезируется *iNOS*, велико значение и эндотелиального *NO*, синтезируемого *eNOS*, который выступает в роли сосудорасширяющего агента, участвует в контроле вазодилатации и местного кровотока,

модулирует процессинг белка-предшественника амилоида (*APP*), влияет на функциональное состояние микроглии и когнитивные функции [14]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что потеря *NO* в культуре эндотелиоцитов церебральных сосудов человека вызывает повышенную экспрессию *APP* и β -сайта *APP* расщепляющего фермента 1 (*BACE1*), что приводит к увеличению секреции β пептидов (*A β 1–40* и *A β 1–42*) амилоида. Поскольку *A β* пептиды рассматривают как основные цитотоксические молекулы, ответственные за патогенез болезни Альцгеймера, потеря эндотелиального *NO* может значительно способствовать инициации и прогрессированию когнитивных нарушений [15].

Обнаруженное нами снижение уровня экспрессии *eNOS* в нейронах *CA3* зоны вентрального отдела гиппокампа и в эндотелии сосудов при старении, по-видимому, негативно отражается на многообразных функциях гиппокампа, поскольку когнитивные нарушения, например у *eNOS*-дефицитных мышей, сопровождаются селективной потерей эндотелиального *NO* и нарушением функционального состояния нейронов. Это позволяет рассматривать эндотелиальный *NO* в качестве ключевой молекулы, объединяющей в единый морфофункциональный блок сосуды головного мозга и нейроны [15].

Обнаруженные нами при длительном комбинированном стрессорном воздействии разномодалые изменения содержания *eNOS* в нейронах *CA3* зоны гиппокампа (снижение у 12-месячных и повышение у 24-месячных крыс) и уменьшение исследуемого биомаркера в эндотелии сосудов в обеих группах могут объяснить выявленные ранее различия в нарушениях мнестических и когнитивных функций у стареющих крыс при стрессе [1]. Кроме того, выявленные морфологические изменения могут свидетельствовать об активации процессов ускоренного старения у крыс в условиях хронического стрессорного воздействия при длительной сохранности механизмов увеличения образования эндотелиальной *NO*-синтазы у старых животных.

Выводы

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при длительном комбинированном стрессорном воздействии у 12- и 24-месячных крыс-самцов качественные и количественные признаки повреждения нейронов пирамидного слоя поля *CA3* вентрального отдела гип-

покампа увеличиваются с возрастом и сочетаются с повышением уровня экспрессии индуцибельной нитрооксидсинтазы в цитоплазматике перикарионов, а также со снижением экспрессии сериновой рацемазы в дендритах *st. radialis CA1* поля, что рассматривается как признак нарушения *NMDA*-рецепторно-опосредованной нейротрансмиссии в гиппокампе. Обнаруженные при длительном комбинированном стрессорном воздействии разномодалые изменения содержания *eNOS* в нейронах *CA3* зоны гиппокампа (снижение у 12-месячных и повышение у 24-месячных крыс) и уменьшение исследуемого биомаркера в эндотелии сосудов в обеих группах могут способствовать ускоренному старению, нарушению функционального состояния нейронов и приводить к различным нарушениям мнестических и когнитивных функций у стареющих крыс при стрессе.

Литература

1. Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. и др. Влияние фенибута на память и поведение крыс различных возрастных групп, подвергшихся 7-дневному комбинированному стрессорному воздействию // Вестн. Волгоград. гос. мед. унив. 2014. № 1. С. 23–25.
2. Гудошников В.И. Роль глюкокортикоидов при старении и возрастзависимой фармакотерапии // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 1. С. 48–53.
3. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. № 10. С. 1283–1292.
4. Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Шмидт М.В. и др. Характеристика морфологических изменений гиппокампа старых крыс в результате стрессового воздействия // Вестн. Волгоград. ГМУ. 2013. № 2. С. 14–17.
5. Ховряков А.В., Подрезова Е.П., Кругляков П.П. и др. Участие *NO*-синтазной системы в стресс-опосредованных реакциях головного мозга // Морфология. 2009. Т. 135. № 2. С. 7–11.
6. Austin S.A., Santhanam A.V., Katusic Z.S. Endothelial nitric oxide modulates expression and processing of amyloid precursor protein // Circ. Res. 2010. Vol.107. P. 1498–1502.
7. Calabrese V., Boyd-Kimball D., Scapagnini G., Butterfield D.A. Nitric oxide and cellular stress response in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of vitagenes // In Vivo. 2004. Vol. 18. P. 245–268.
8. De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // Endocr. Rev. 1998. Vol. 19. № 3. P. 269–301.
9. Doherty G.H. Nitric oxide in neurodegeneration: potential benefits of non-steroidal anti-inflammatories // Neurosci. Bull. 2011. Vol. 27. P. 366–382.
10. Esposito S., Pristera A., Maresca G. Contribution of serine racemase/D-serine pathway to neuronal apoptosis // Aging Cell. 2012. Vol. 11. P. 588–598.
11. Freund T.F., Buzsa'ki G. Interneurons of the hippocampus // Hippocampus. 1996. Vol. 6. № 4. P. 347–470.
12. Frodl T., Amico F. Is there an association between peripheral immune markers and structural/functional neuroimaging findings? // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 2014. Vol. 48. P. 295–303.

13. Ghosh S., Laxmi T.R., Chattarji S. Functional connectivity from the amygdala to the hippocampus grows stronger after stress // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. P. 7234–7244.
14. Guix E.X., Uribersalgo I., Coma M., Munoz F.J. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain // *Prog. Neurobiol.* 2015. Vol. 76. P. 126–152.
15. Katusic Z. S., Austin S.A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind // *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 888–894.
16. Leza J.C., Salas E., Sawicki G. et al. The effects of stress on homeostasis in JCR-LA-cp rats: the role of nitric oxide // *J. P. E. T.* 1998. Vol. 286. P. 1397–1403.
17. Miya K., Inoue R., Takata Y. et al. Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain // *J. Comp. Neurol.* 2008. Vol. 510. № 6. P. 641–654.
18. Mustafa A.K., Van Rossum D.B., Patterson R.L. et al. Glutamatergic regulation of serine racemase via reversal of PIP2 inhibition // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. P. 2921–2926.
19. Mustafa A.K., Kumar M., Selvakumar B. et al. Nitric oxide S-nitrosylates serine racemase, mediating feedback inhibition of D-serine formation // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 2950–2955.
20. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A. et al. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 367. № 4. P. 761–767.
21. Rosenberg D., Kartvelishvily E., Shleper M. et al. Neuronal release of D-serine: a physiological pathway controlling extracellular D-serine concentration // *FASEB J.* 2010. Vol. 24. P. 2951–2961.
22. Smith M.A., Mack V., Ebneith A. et al. The structure of mammalian serine racemase: Evidence for conformational changes upon inhibitor bindings // *J. biol. Chem.* 2010. Vol. 285. № 17. P. 12873–12881.
23. Turpin F.R., Potier B., Dulong J.R. et al. Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive function // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32. P. 1495–1504.
24. Wei Q., Hebda-Bauer E.K., Pletsch A. et al. Overexpressing the glucocorticoid receptor in forebrain causes an aging-like neuroendocrine phenotype and mild cognitive dysfunction // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 33. № 27. P. 8836–8844.
25. Whitehead G., Jo J., Hogg E.L. et al. Acute stress causes rapid synaptic insertion of Ca²⁺-permeable AMPA receptors to facilitate long-term potentiation in the hippocampus // *Brain.* 2013. Vol. 136. № 12. P. 3753–3765.
26. Wolosker H. NMDA receptor regulation by d-serine: new findings and perspectives // *Molec. Neurobiol.* 2007. Vol. 36. P. 152–164.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 59–67

M. R. Ekova¹, A. V. Smirnov^{1,2}, M. V. Schmidt^{1,2}, I. N. Tyurenkov¹, E. V. Volotova¹,
D. V. Kurkin¹, N. V. Grigorieva¹, V. V. Ermilov¹, D. S. Mednikov¹

**COMPARATIVE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ADULT AND OLD RAT
VENTRAL HIPPOCAMPUS TO COMBINED STRESS INFLUENCE**

¹ Volgograd State Medical University, 1, pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131;
e-mail: alexey-smirnov@rambler.ru; ² Volgograd Medical Research Center, 1G. Rokossovskiy st.,
Volgograd 400081

Animals were subjected to seven days combined stress in a special chamber (6 isolated compartments of equal area) with removable multi-modal stressors (noise, vibration, pulsating bright light) every 5 minutes on the stochastic scheme with restraint and temperature rise in the chamber during 30-minute stressing time sessions. After exposure to combined stress in the ventral hippocampus of old rats (24 months) compared with adult animals (12 months) following changes were revealed: marked dystrophic changes and increased inducible nitric oxide synthase expression in pyramidal neurons of CA3 field, signs of impaired hemodynamic disorders in the microvasculature, perivascular edema, decreased endothelial nitric oxide synthase expression in microvascular endothelial cells, as well as decreased expression of serine racemase in the neuropil of the radial layer of CA1 field.

Key words: hippocampus, stress, aging, iNOS, eNOS, serine racemase

*А. Ж. Фурсова^{1, 2}, Ю. В. Румянцева¹, Н. Г. Колосова^{1, 3}, С. А. Кедик^{4, 5},
А. В. Панов^{4, 5}, В. С. Тюкова^{4, 5}*

ДИСУЛЬФИРАМ ПОДАВЛЯЕТ РАЗВИТИЕ КАТАРАКТЫ У КРЫС *OXYS**

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; e-mail: anzhellafursova@yandex.ru; ² Государственная новосибирская областная клиническая больница, 630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2; ⁴ ЗАО «Институт фармацевтических технологий», Москва, Сколковское шоссе, 21/32, стр. 1; ⁵ Московский государственный университет тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова, 119571 Москва, пр. Вернадского, 86

Оперативное вмешательство остается единственным средством восстановления зрения при катаракте, которая является наиболее распространенной причиной снижения и потери зрения у людей старше 65 лет. Подсчитано, что задержка развития катаракты на 10 лет уменьшит необходимость хирургического вмешательства вдвое. В 2012 г. N. Nagai и соавт. продемонстрировали антикатарактальный эффект ингибитора фермента ацетальдегидрогеназы — широко используемого антиалкогольного препарата дисульфирам (ДСФ) на крысах *ICR/f* с наследственной катарактой. Цель настоящей работы — изучение влияния ДСФ на развитие катаракты, аналогичной сенильной катаракте у людей, у крыс *OXYS*. Инстилляции ДСФ с возраста 1,5 до 3,5 мес не предотвратили полностью, но существенно замедлили развитие катаракты у крыс *OXYS*. В концентрациях 0,25 и 0,5% ДСФ в 1,8 раза снизил выраженность патологических изменений хрусталиков и был эффективнее, чем в концентрации 1%. Результаты офтальмоскопии подтвердили гистоморфологическое исследование: на фоне лечения характерные для катаракты структурные нарушения капсулы, эпителия хрусталика и организации его волокон были существенно менее выражены. Таким образом, ДСФ перспективен для профилактики сенильной катаракты у людей.

Ключевые слова: профилактика катаракты, дисульфирам, крысы *OXYS*

Основной причиной снижения остроты зрения у людей старше 65 лет становится катаракта, заболеваемость которой растет по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения развитых и развивающихся стран. Хирургическая процедура остается единственным способом лечения, в то время как не только терапевтическое лечение, но и профилактика неэффективны [4].

В результате, проблема катаракты в большинстве случаев успешно решается заменой хрусталика на искусственный, однако оперативное вмешательство способствует прогрессии возрастной макулярной дегенерации и повышает вероятность потери зрения уже в результате этого заболевания [5]. Оценки показывают, что задержка развития катаракты на 10 лет уменьшит необходимость хирургического вмешательства на 50%. В связи с этим, создание новых эффективных способов профилактики и лечения катаракты исключительно актуально.

Исследования N. Nagai и соавт. [13] на крысах *UPL rats* и *ICR/f* с наследственной (наследуемой по рецессивному типу) катарактой показали, что перспективным антикатарактальным препаратом может быть ингибитор фермента ацетальдегидрогеназы — широко используемый в настоящее время антиалкогольный препарат дисульфирам. Эффекты дисульфирама в отношении катаракты авторы связывают с его антиоксидантными свойствами — способностью подавлять активность процессов ПОЛ, связывать гидроксильные радикалы и пероксинитрит. Действительно, окислительный стресс участвует в процессе старения и в патогенезе широкого спектра возрастных патологий, включая катаракту [3]. Однако масштабные рандомизированные исследования показали, что дополнительный прием антиоксидантов ни предотвращает, ни замедляет манифестацию и прогрессию возрастной катаракты [2, 12]. Более того, недавние исследования показали, что риск развития катаракты у людей растет по мере увеличения потребления витаминов С и Е [18]. В этой связи, очевидно, что оценка перспективности использования любого но-

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-00376, а также бюджетного проекта ИЦиГ СО РАН VI.53.2.4.

вого препарата для лечения и профилактики катаракты должна включать всесторонние экспериментальные исследования на биологических моделях, и прежде всего — на модели сенильной катаракты.

Как показали наши исследования, получить объективную оценку эффективности терапии и профилактики сенильной катаракты позволяет использование линии крыс OXYS — модели преждевременного старения и связанных с ним заболеваний [6, 8, 9]. Развивающаяся у крыс OXYS уже в молодом возрасте катаракта по клиническим проявлениям и морфологическим признакам соответствует сенильной катаракте у людей [6, 8, 11, 14]. Модель плодотворно используется для оценки эффективности новых методов лечения и профилактики этого заболевания [7, 10, 15, 16, 17]. Целью настоящей работы явилась оценка способности дисульфирама предупреждать и/или задерживать развитие катаракты у крыс OXYS в критический период её развития.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 48 крысах OXYS на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» ИЦиГ СО РАН. Животных содержали при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище группами по шесть особей в клетках размером 57×36×20 см при температуре 22±2 °С в условиях фиксированного режима освещения (12 ч свет /12 ч темнота) при свободном доступе к воде и пище — стандартному гранулированному корму для лабораторных животных («Чара», «Ассортимент-Агро», Россия). С возраста 1,5 до 3,5 мес животные опытных групп (по 12 особей) получали ежедневные инстилляции капель — комплекса циклодекстрина с дисульфирамом — действующим агентом в разных концентрациях — 0,25, 0,5 или 1%. Комплекс циклодекстрина с дисульфирамом был получен путем растворения исходных компонентов в мольном соотношении циклодекстрина и дисульфирама 2 : 1, соответственно, в спирте этиловом при термостатировании. Затем полученный раствор охлаждали, фильтровали, органический растворитель удаляли на роторном испарителе. В качестве исходных компонентов использовали гидроксипропил-β-циклодекстрин марки cavitron w7hp5, предоставленный компанией «Ashland», и дисульфирам, предоставленный компанией «Sintexim». С контрольными животными

проводили те же манипуляции, что и с опытными (хэндлинг), но инстилляций не проводили.

Офтальмоскопический осмотр проводили дважды — до и после лечения после расширения зрачков 1% раствором тропокамида с помощью прямого электрического офтальмоскопа «Beta» (Германия) и ручной щелевой лампы-насадки к нему, а также методами биомикроскопии с помощью щелевой лампы SL-45 «ShinNippon» (Япония). Для оценки наличия и степени выраженности патологических изменений хрусталика использовали принятую в клинической практике классификацию в соответствии с рекомендациями, представленными в [1] и [2] (<http://eyephoto.ophth.wisc.edu>). Результаты осмотров представлены в баллах, соответствующих стадиям заболевания: 0 баллов — хрусталик прозрачный; 1 балл — очаговые, нежные кортикальные или ядерные помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 1–4); 2 балла — очаги помутнения (соответствующие по десятичной шкале эталону 5–8); 3 балла — интенсивное помутнение коры или ядра хрусталика (соответствующие по десятичной шкале эталону 9–10) [1].

Для гистологического исследования брали хрусталики крыс OXYS, получавших инстилляцию дисульфирама в концентрации 0,25% ($n=10$), контрольных крыс OXYS ($n=6$), а также одно-возрастных крыс *Wistar* без признаков катаракты ($n=5$). Для этого после ингаляционной анестезии CO₂ извлекали глазное яблоко, очищали его от посторонних тканей, разрезали по линии лимба и извлекали хрусталик, который затем фиксировали в 4% параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4). После обезвоживания в растворах этилового спирта возрастающей концентрации и ацетоне, образцы заливали в смесь эпон-аралдит. С готовых блоков готовили полутонкие срезы на ультратоме «Ultracut» («Reichert», Австрия), которые окрашивали 1% раствором азура-П и изучали в микроскопе «Axioscope Plus» («Zeiss», Germany). Цифровые изображения получали с помощью цифровой камеры бокового ввода «Veleta» («SIS», Германия).

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

Результаты и обсуждение

Оценку профилактической эффективности дисульфирама проводили в период активной манифестации клинических признаков катаракты у крыс ОХУС. В возрасте 20 дней, согласно многолетним наблюдениям, клинические признаки катаракты у крыс ОХУС отсутствуют, а к возрасту 3 мес заболеваемость достигает 100 %. В большинстве случаев (80 %) у крыс ОХУС развивается ядерная катаракта разной степени зрелости (от начальных помутнений и уплотнения ядра — 1 балл, до плотного желтого ядра — 3 балла). Остальные случаи (20 %) приходятся на заднекапсулярные и корковые помутнения различной интенсивности. Сочетанное развитие выраженных ядерных и корковых или заднекапсулярных помутнений хрусталика приводит к интенсивному помутнению, в результате которого при офтальмоскопии глазное дно не просматривается (в таких случаях принято говорить об отсутствии рефлекса с глазного дна), в то время как при ядерной катаракте глазное дно офтальмоскопируется. Однако сочетание таких помутнений определяется, как правило, только у 10–15 % крыс ОХУС в возрасте 12–14 мес и старше.

При предварительном осмотре в возрасте 1,5 мес 25 % крыс ОХУС имели признаки начальной катаракты, при этом опытные и контрольная группы между собой по заболеваемости не различались ($p=0,8$). У контрольных крыс катаракта активно прогрессировала, чему способствовал хэндлинг (его проводили для коррекции эффекта процедуры инстилляций), являющийся стрессом для крыс: у интактных одновозрастных крыс ОХУС патологические изменения хрусталиков менее выражены. В результате, в 58 % глаз контрольных крыс ОХУС при повторном осмотре патологические изменения соответствовали 2 баллам, в

42 % — 3 баллам — наблюдали интенсивное помутнение преимущественно ядра хрусталика.

Дисульфирам не предотвратил полностью, но существенно замедлил развитие катаракты, при этом в концентрации 0,25 и 0,5 % был эффективнее ($p<0,00001$), чем в концентрации 1 % (таблица). На фоне инстилляций дисульфирама в концентрации 0,25; 0,5 и 1 % изменения, соответствующие 1 баллу, были выявлены в 67; 71 и 17 % глаз, соответственно, в остальных глазах выраженность патологических изменений была оценена в 2 балла (рис. 1).

Эффективность дисульфирама в профилактике катаракты подтвердило гистологическое исследование хрусталиков животных, получавших его инстилляцией в концентрации 0,25 %. Хрусталик состоит из эластичной коллагеновой оболочки — капсулы, однослойного эпителия, расположенного на передней половине хрусталика под капсулой, и веретенновидных, плотно прижатых друг к другу волокнистых клеток или фибрилл с чрезвычайно высокой (около 35 %) концентрацией белка. Необходимые для жизнедеятельности вещества хрусталик, лишенный кровеносных сосудов, получает из внутриглазной жидкости в результате их избирательного транспорта через капсулу. В обратном направлении происходит отток продуктов обмена веществ. Поддержание оптимальной толщины, проницаемости и эластичности капсулы хрусталика необходимо для обеспечения полноценного обмена и сохранения, в конечном итоге, остроты зрения. Ранее мы показали, что у крыс ОХУС, как и у людей, нарушения структурной организации капсулы нарастают по мере развития катаракты. Они проявляются как неоднородности в окраске, вызванные появлением уплотнений — нарушений организации трехмерной сети, образованной основным белком капсулы — коллагеном IV, развитием фиброза, который приводит к нарушению трофики хрусталика. В настоящем исследовании у крыс ОХУС контрольной группы выявляли типичные для катаракты изменения капсулы (рис. 2): снижение, по сравнению с контрольными крысами *Wistar*, ее толщины и характерные изменения структуры. На фоне инстилляций дисульфирама эти изменения у крыс ОХУС были менее выражены.

В хрусталике только клетки эпителия содержат все органеллы, типичные для обычных клеток, и обеспечивают активный транспорт ионов, аминокислот, предшественников синтеза липидов, а также облегченную диффузию глюкозы. В результате, эпителий хрусталика обеспечивает гомеостаз всего

Влияние инстилляций дисульфирама на развитие катаракты у крыс ОХУС

Концентрация дисульфирама, %	Число глаз	$M \pm m$
0	24	2,42±0,10
0,25	24	1,33±0,10* $p<0,00010$
0,5	24	1,29±0,09* $p<0,00014$
1	24	1,83±0,08* $p<0,00014$

* Достоверные различия между контрольными и получавшими препарат крысами ОХУС

Примечание. Данные представлены в баллах, соответствующих стадиям катаракты (см. методы)

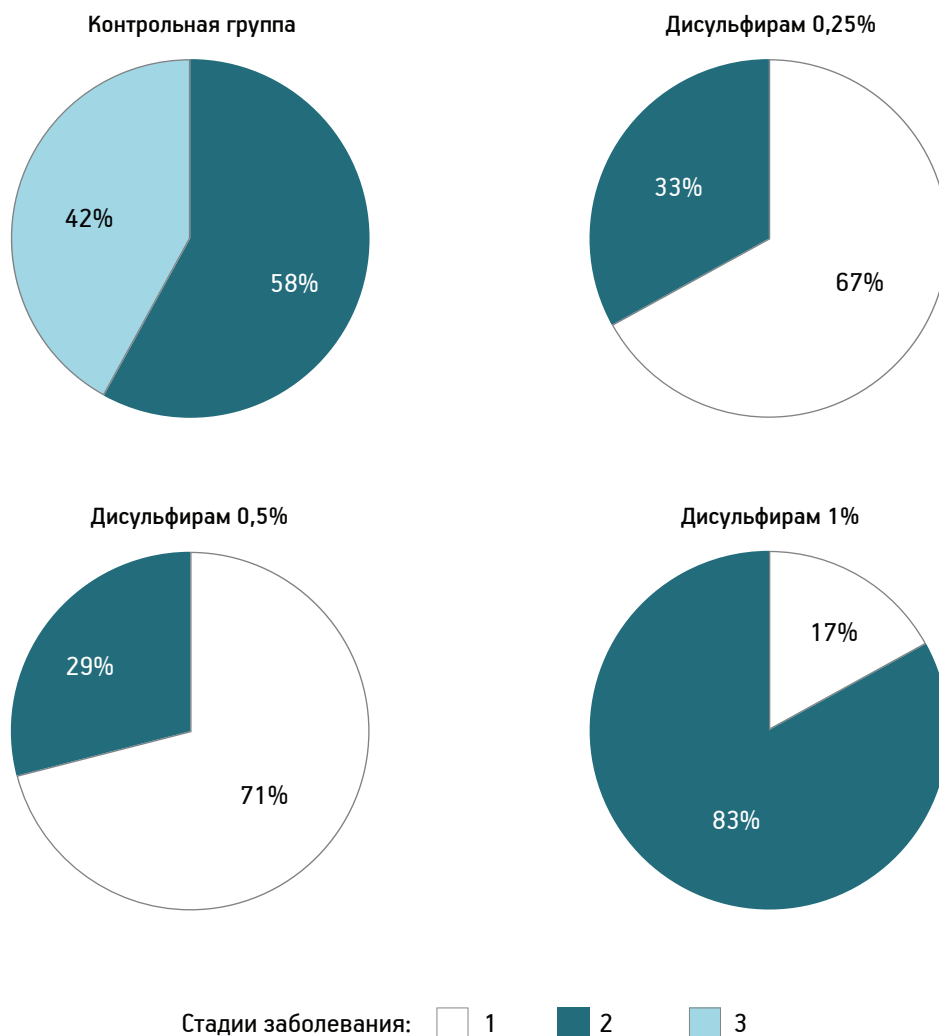


Рис. 1. Влияние инстилляций дисульфирама на развитие катаракты у крыс OXYS. Воздействие с возраста 1,5 мес, оценка профилактического эффекта в возрасте 3 мес; $n=24$ глаза.

Данные представлены в процентах глаз с соответствующей стадией заболевания (см. «Материалы и методы»)

органа. Он содержит большое количество ферментов, развитую транспортную систему, поддерживает связь с волокнами хрусталика, и повреждение эпителия или его ферментативных систем приводит к формированию катаракты. У контрольных крыс OXYS значительная часть эпителиоцитов имела деформированную форму, встречались клетки с полиморфизмом ядер и признаками аутофагической гибели (см. рис. 2). В то же время, на фоне инстилляций дисульфирама большинство клеток эпителия хрусталиков у крыс OXYS отклонений от нормальной формы не имело и практически не отличалось от таковых у крыс Wistar.

Прозрачность хрусталика зависит от упорядоченности расположения его компонентов как на микроскопическом, так и на молекулярном уровнях. На микроскопическом уровне хрусталик представляет собой регулярный массив уплотненных

кортикальных волокон с гексагональным сечением. Нарушение их регулярности — одно из проявлений катаракты, у контрольных крыс OXYS оно было ярко выражено (см. рис. 2). Кортикальные волокна у крыс OXYS контрольной группы характеризуются типичными признаками кортикальной катаракты: потерей гексагональной формы, гидратацией, разрушением участков мембран. Ядерная катаракта у крыс OXYS проявляется повреждением и потерей участков мембран ядерных волокон, наличием не переработанных остатков мембран — мультламеллярных тельц. На фоне инстилляций дисульфирама морфология ядерных волокон не имела ярко выраженных признаков катаракты, встречались лишь незначительные нарушения гексагональной формы волокон, не способные вызывать ощутимые нарушения светорассеяния (см. рис. 2).

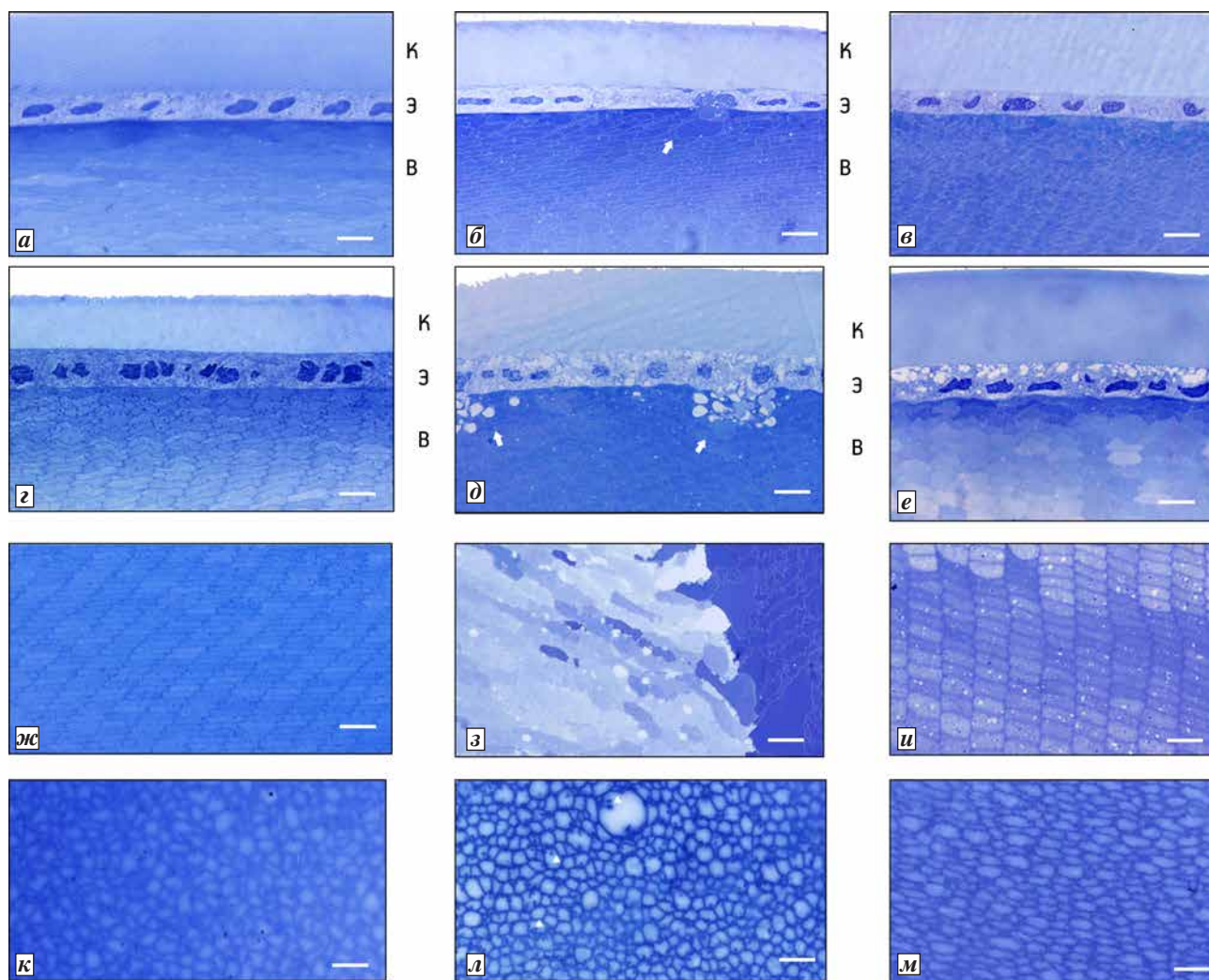


Рис. 2. Эпителий центральной зоны хрусталика у крысы Wistar (а), контрольной (б) и получавшей инстилляцию 0,25% дисульфирама (в) крысы OXYs; эпителий переходной зоны хрусталика у крысы Wistar (г), крысы OXYs контрольной группы (д) и получавшей инстилляцию 0,25% дисульфирама (е); кортикальные волокна хрусталика у крысы Wistar (ж), контрольной крысы OXYs с признаками кортикальной катаракты (з) и крысы OXYs, получавшей инстилляцию 0,25% дисульфирама (и); ядерные волокна хрусталика у крысы Wistar (к), крысы OXYs контрольной группы с признаками ядерной катаракты (л) и крысы OXYs, получавшей инстилляцию 0,25% дисульфирама (м).

К — капсула, Э — эпителий, В — волокна; стрелками показана аутофагическая гибель клеток, треугольниками — мультиламеллярные тельца; полутонкие срезы, окраска азуром-II; бар — 10 мкм

Заключение

Таким образом, выполненная в настоящем исследовании оценка влияния дисульфирама на развитие клинической картины катаракты и на гистоморфологические параметры хрусталиков у крыс OXYs показала, что данный препарат перспективен для профилактики сенильной катаракты у людей.

Литература

1. Офтальмология: Нац. рук. / Под ред. С. Э. Аветисова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementa-

tion with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9 // Arch. Ophthalmol. 2001. Vol. 119 (10). P. 1439–1452. Erratum in: Arch. Ophthalmol. 2008. Vol. 126 (9). P. 1251.

3. Babizhayev M.A., Vishnyakova K.S., Yegorov Y.E. Oxidative damage impact on aging and age-related diseases: drug targeting of telomere attrition and dynamic telomerase activity flirring with imidazole-containing dipeptides // Recent Pat. Drug. Deliv. Formul. 2014. Vol. 8 (3). P. 163–192.

4. Brian G., Taylor H. Cataract blindness — challenges for the 21st century // Bull. Wld Hlth Org. 2001. Vol. 79 (3). P. 249–256.

5. Dong L.M., Stark W.J., Jefferys J.L. et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery // Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127 (11). P. 1412–1419.

6. Kolosova N.G., Lebedev P.A., Aidagulova S.V., Morozkova T.S. OXYs rats as a model of senile cataract // Bull. Exp. Biol. Med. 2003. Vol. 136 (4). P. 415–419.

7. Kolosova N.G., Lebedev P.A., Dikalova A.E. Comparison of antioxidants in the ability to prevent cataract in prematurely aging OXYS rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004. Vol. 137 (3). P. 249–251.
8. Kolosova N.G., Lebedev P.A., Fursova A.Zh. et al. Prematurely aging OXYS rats as an animal model of senile cataract in human // *Adv. Geront.* 2003. Vol. 12. P. 143–148.
9. Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E. et al. The senescence-accelerated OXYS rats — a genetic model of premature aging and age-dependent degenerative diseases // *Adv. Geront.* 2014. Vol. 27(2). P. 336–340.
10. Kolosova N.G., Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 but not N-acetylcysteine reverses aging-related biomarkers in rats // *Aging (Albany NY)*. 2012. Vol. 4(10). P. 686–694.
11. Kopylova L.V., Cherepanov I.V., Snytnikova O.A. et al. Age-related changes in the water-soluble lens protein composition of Wistar and accelerated-senescence OXYS rats // *Molec. Vis.* 2011. Vol. 17. P. 1457–1467.
12. Mathew M.C., Ervin A.M., Tao J., Davis R.M. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol. 13 (6). doi: 10.1002/14651858.CD004567. pub2. Review.
13. Nagai N., Ito Y., Takeuchi N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the anti-cataract effect of eye drops containing disulfiram and low-substituted methylcellulose using ICR/f rats as a hereditary cataract model // *Biol. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 35 (2). P. 239–245.
14. Rumyantseva Y.V., Fursova A.Zh., Fedoseeva L.A., Kolosova N.G. Changes in physicochemical parameters and alpha-crystallin expression in the lens during cataract development in OXYS rats // *Biochemistry (Mosc)*. 2008. Vol. 73 (11). P. 1176–1182.
15. Rumyantseva Y.V., Ryabchikova E.I., Fursova A.Z., Kolosova N.G. Ameliorative effects of SkQ1 eye drops on cataractogenesis in senescence-accelerated OXYS rats // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015. Vol. 253 (2). P. 237–248.
16. Stefanova N.A., Fursova A.Z., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // *J. Alzheimers. Dis.* 2010. Vol. 21 (2). P. 479–491.
17. Stefanova N.A., Fursova A.Z., Sarsenbaev K.N., Kolosova N.G. Effects of *Cistanche deserticola* on behavior and signs of cataract and retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // *J. Ethnopharmacol.* 2011. Vol. 138(2). P. 624–632.
18. Zheng S.J., Rautiainen S., Lindblad B.E. et al. High-dose supplements of vitamins C and E, low-dose multivitamins, and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study of men // *Amer. J. Epidem.* 2013. Vol. 177 (6). P. 548–555.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 68–73

A.Z. Fursova^{1,2}, Yu. V. Rumyantseva¹, N. G. Kolosova^{1,3}, S.A. Kedik^{4,5}, A. V. Panov^{4,5},
V.S. Tyukova^{4,5}

DISULFIRAM INHIBITES THE DEVELOPMENT OF CATARACT IN OXYS RATS

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10 pr. Acad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090; e-mail: anzhellafursova@yandex.ru; ² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130, ul. Nemirovichya-Danchenko, Novosibirsk 630087; ³ Novosibirsk State University, 2, ul. Pirogova, Novosibirsk 630090; ⁴ Institute of Pharmaceutical Technology, 21/32, str. 1, Skolkovskoe sh., Moscow 121353; ⁵ Lomonosov Moscow University of Fine Chemical Technology, 86, pr. Vernadskogo, Moscow 119571

Surgical treatment remains the only way to restore vision in patients with cataract; this disorder is the most common reason for vision decline and vision loss in people older than 65 years. It is estimated that a 10-year delay in the development of cataract will reduce the need for surgery twofold. In 2012, Nagai and colleagues reported an anticataract effect of an inhibitor of acetaldehyde dehydrogenase — a widely used antialcoholism drug disulfiram (DSF) — in *ICR/f* rats with hereditary cataracts. Accordingly, the goal of the present study was to evaluate the influence of DSF on the cataract in OXYS rats, which develop lens alterations similar to senile cataract in humans. Instillation of DSF from age 1,5 to 3,5 months did not prevent but significantly slowed the development of cataracts in OXYS rats. At concentrations of 0,25% and 0,5%, DSF reduced the severity of pathological changes in the lens 1,8-fold and was more effective than at the concentration 1%. These data were consistent with the results of ophthalmoscopic histomorphological examination: the pharmacotherapy strongly reduced the (typical of cataract) structural damage to the capsule of the lens epithelium and to organization of its fibers. Thus, disulfiram is a promising drug for the prevention of senile cataract in humans.

Key words: prevention of cataract, disulfiram, OXYS rats

Н. А. Забияков¹, К. И. Процаев^{2, 3}, Г. А. Рыжак⁴, А. Н. Полторацкий⁴,
Е. И. Аносова¹, К. С. Азаров⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК КРОВИ У ЛЮДЕЙ СРЕДНЕГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ. СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ НА ЖИВОТНЫХ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

² Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125319 Москва, ул. 1-я Аэропортовская, 6, пом. VI;

³ Открытый институт человека и природы, 304067483 Литва, Вильнюс, пр. Лайсвес 60–1107; e-mail: prashchayeu@gmail.com;

⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Изучение реактивных изменений клеток крови при таких заболеваниях, как ХОБЛ или бронхиальная астма, у людей разных возрастных групп представляет собой непростую задачу. Имитация тех же условий в организме животных может служить надежной практической моделью. В определенных случаях изменения, происходящие на клеточном уровне у животных, могут отражать ту же тенденцию в организме человека.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, атомно-силовая микроскопия, эритроциты и нейтрофилы

В данной работе показано, что под влиянием острой и хронической гипоксии в организме крыс происходят изменения параметров клеток крови, однако такая же тенденция прослеживается и в организме людей при ХОБЛ и бронхиальной астме (БА). Предполагая, что однократное гипоксическое воздействие на организм крысы имитирует острое действие этого же стресс-фактора на организм человека при БА, а многократное — хроническое при ХОБЛ, можно сделать вывод, что «животная модель» подходит для диагностики возможных изменений, происходящих с клетками крови у людей. Важным условием при этом является то, что тенденция изменений у животных должна повторять такую же у людей. Проверка этой гипотезы является целью данной работы.

Много работ посвящено изучению ХОБЛ и БА, однако многие механизмы клеточного ответа в патогенезе остаются непонятными. Оба заболевания характеризуются глобальной распространенностью и существенным ростом числа случаев

заболеваний. К 2020 г. в промышленно развитых странах смертность от ХОБЛ превысит смертность от онкологических заболеваний и будет занимать пятое место среди всех болезней согласно ряду работ [4, 6, 7, 10]. Сложность диагностики, существенные затраты на лечение, высокая инвалидизация и смертность ставят изучение этих заболеваний в ранг приоритетных направлений медицины и физиологии [5, 8, 9, 12].

Материалы и методы

Вся работа была разделена на два крупных этапа: первый — исследование на животных для выявления общих закономерностей изменения параметров клеток крови при экспериментальной гипоксии; второй — исследование клеток крови людей среднего и старческого возраста с ХОБЛ и БА.

Работу с животными проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, изложенным в директиве Европейского сообщества (86/609/2008), и «Этическими правилами проведения биомедицинских исследований» [11]. Объектом исследования были эритроциты и нейтрофилы периферической крови у 48 беспородных лабораторных самцов крысы серой (*Rattus norvegicus*). Крыс содержали в стандартных клетках в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 19–21 °С и относительной влажности воздуха 30–70 %. Животные получали стандартный пищевой раци-

он (ПК-120–1) и воду, соответствующую ГОСТ «Вода питьевая» [1]. Число животных в каждой группе (контрольная группа, группа острого гипоксического воздействия, группа хронического гипоксического воздействия) составляло 16 особей. Состояние острой гипоксии моделировали путем помещения животных в замкнутый сосуд объемом 750 см³ на 25 мин, хронической — путем троекратного помещения крыс в сосуд на 25 мин с каждым перерывом в 24 ч. Крыс контрольной группы содержали 25 мин в вентилируемых банках в стандартных условиях окружающей среды. Забор крови проводили путем декапитации предварительно наркотизированных животных (ингаляционный наркоз диэтиловым эфиром). Изучали модуль упругости и потенциал поверхности эритроцитов и модуль упругости нейтрофилов с помощью атомно-силовой микроскопии.

Изучали также параметры клеток крови у 14 больных: 4 пациента 42–47 лет (пациенты 1, 2, 3, 4) с ХОБЛ; 4 пациента 80–84 лет (5, 6, 7, 8) с ХОБЛ; 3 пациента 42–45 лет (9, 10, 11) с БА; 3 пациента 80–82 лет (12, 13, 14) с БА. Были поставлены следующие диагнозы: у пациентов 1–8 — ХОБЛ IV стадии в фазе обострения, эмфизема легких, пневмосклероз, хроническое декомпенсированное легочное сердце; у пациентов 9 и 12 — БА смешанной формы, средней степени тяжести в фазе обострения, эмфизема легких, пневмосклероз; у пациентов 10, 11 и 14 — БА смешанной формы в фазе обострения, тяжелое течение, эмфизема легких, пневмосклероз; у пациента 13 — БА смешанной формы в фазе обострения, тяжелое течение, эмфизема легких, пневмосклероз, ХОБЛ II стадии.

Забор крови осуществляли из вены в количестве 3 мл у вновь поступивших людей с выраженными признаками обострения заболевания. Интервал между поступлением больного и забором крови составлял не более 40 мин. Контрольными были клетки крови 10 здоровых людей такого же возраста.

Методы разделения, пробоподготовки и сканирования форменных элементов крови животных и человека были идентичными. Разделение на лейкоциты и эритроциты осуществляли путем центрифугирования 10 мин при 1500 об/мин. Собирали слой лейкоцитов, в котором примесь эритроцитов разрушали 0,83 % раствором хлорида аммония. Суспензии лейкоцитов и эритроцитов дважды отмывали изотоническим буферным раствором (раствор Дульбекко, $pH=7,4$).

Структурно-функциональные свойства клеток крови изучали на атомно-силовом микроскопе «NTEGRA Vita» (NT-MDT, Зеленоград, Россия, конфигурация на базе инвертированного оптического микроскопа «Olympus IX-71», Япония). Сканировали в полуконтактном режиме с использованием кантилеверов марки NSG03, CSG11 (Nanoworld, USA), жесткость которых не превышала 0,5 Н/м. Препараты для сканирования готовили на чистых обезжиренных стеклянных подложках, которые помещали во влажную камеру для сохранения нативных свойств клеток [2, 7]. В каждой серии эксперимента в полуконтактном режиме сканировали 30 нейтрофилов и 40 эритроцитов согласно разработанному «Способу исследования нативных клеток крови» [6].

Упруго-эластические свойства (модуль Юнга) поверхности клеток измеряли в режиме силовой спектроскопии, в основе которого лежит оценка степени деформации поверхности образца при взаимодействии его с зондом [3, 11]. Регистрацию модуля Юнга производили с использованием модифицированного кантилевера на основе полимерных микросфер, прикрепленных к типлессу серии CSG11, согласно «Способу определения упругости клеток крови» [6].

Для исследования электрических свойств поверхности клеток крови работу проводили в режиме Кельвина с использованием зонда с токопроводящим титановым покрытием серии NSG03/TiN. Поверхностный потенциал (ПП) оценивали исходя из его градиентного распределения на АСМ-скане. Для измерения ПП готовили мазки из эритроцитарной массы на специальной обезжиренной металлической подложке.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований модуля упругости (МУ) эритроцитов и нейтрофилов, а также ПП эритроцитов у животных представлены на *рис. 1* и в *табл. 1*. После однократного воздействия гипоксического стресс-фактора МУ эритроцитов увеличился на 27 % (с $1,95 \pm 0,31$ до $2,67 \pm 0,34$ kPa) при $p < 0,05$, однако многократное воздействие не привело к изменению параметра. Вероятно, изменения произошли, но ввиду компенсаторных механизмов в течение продолжительного воздействия оставили МУ эритроцитов без изменений. Другую тенденцию наблюдали в группе нейтрофилов. Однократное и многократное воздействие достоверно ($p < 0,05$) меняло МУ нейтрофилов

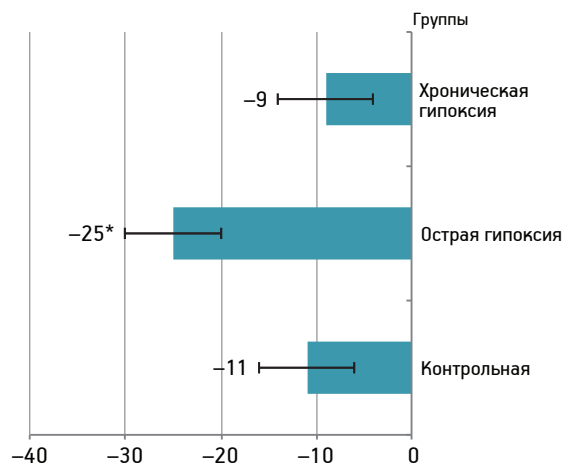


Рис. 1. Потенциал поверхности (mV) эритроцитов у трех групп животных.

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Таблица 1

Модуль упругости (kPa) эритроцитов и нейтрофилов у трех групп животных

Группа	Эритроциты	Нейтрофилы
Контрольная	$1,95 \pm 0,31$	$1,65 \pm 0,19$
Острая гипоксия	$2,67 \pm 0,34^*$	$1,34 \pm 0,22^*$
Хроническая гипоксия	$2,07 \pm 0,39$	$1,29 \pm 0,17^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

у крыс, соответственно, на 23 % (с $1,65 \pm 0,19$ до $1,34 \pm 0,22$ kPa) и 28 % (с $1,65 \pm 0,19$ до $1,29 \pm 0,17$ kPa) при $p < 0,05$.

Следует отметить, что острое воздействие гипоксии привело к изменению МУ как эритроцитов, так и нейтрофилов. Многократное гипоксическое воздействие не повлияло на МУ эритроцитов, понизив при этом МУ нейтрофилов. Подобный низкий показатель МУ нейтрофилов может свидетельствовать о готовности клеток мигрировать в

ткани, что согласуется с данными работ [13, 15]. Подобная готовность может сохраняться длительное время [13, 15].

Ожидаемые изменения произошли с другим параметром — ПП эритроцитов. Следует иметь в виду, что заряд поверхности измеряли относительно заряда металлической подложки, который в нашем эксперименте был равен нулю. Однократное воздействие гипоксии вызвало значительное уменьшение ПП эритроцитов крови у крыс на 56 % с $-11,0 \pm 1,9$ до $-25 \pm 1,9$ mV, $p < 0,05$. Многократное воздействие гипоксии никак не отразилось на ПП, как и в случае с МУ эритроцитов (см. рис. 1).

Не исключено, что изменение ПП эритроцитов свидетельствует о преобразовании метаболических процессов в клетке под действием острой гипоксии [14, 15] и/или о нарушениях в системе их антиоксидантной защиты в условиях кислородного голодания [15].

Результаты исследований МУ эритроцитов и нейтрофилов, а также ПП эритроцитов у людей подтвердили теорию «биологической модели» только для одного возраста (табл. 2, рис. 2).

Рассмотрим, в первую очередь, пациентов старческого возраста, у которых МУ эритроцитов и нейтрофилов имел следующие особенности. У пациентов с БА МУ эритроцитов достоверно увеличился на 30 % (с $1,87 \pm 0,19$ до $2,69 \pm 0,32$ kPa) при $p < 0,05$ по сравнению с данными у контрольной группы. У пациентов с ХОБЛ достоверных изменений отмечено не было. У больных старческого возраста с БА МУ нейтрофилов значительно уменьшился на 55 % (с $1,01 \pm 0,19$ до $0,65 \pm 0,13$ kPa) при $p < 0,05$ по сравнению с данными у контрольной группы. У пациентов с ХОБЛ аналогично не было отмечено изменений. У пациентов среднего возраста с БА было отмечено увеличение МУ эритроцитов на 24 % (с $1,66 \pm 0,21$ до $2,17 \pm 0,27$ kPa) при $p < 0,05$, уменьшение МУ нейтрофилов на 21 % (с $1,23 \pm 0,16$ до $1,02 \pm 0,21$ kPa)

Таблица 2

Модуль упругости (kPa) эритроцитов и нейтрофилов у здоровых людей и у пациентов среднего и старческого возраста с ХОБЛ и БА

Группа	Средний возраст		Старческий возраст	
	эритроциты	нейтрофилы	эритроциты	нейтрофилы
Контрольная	$1,66 \pm 0,21$	$1,23 \pm 0,16$	$1,87 \pm 0,19$	$1,01 \pm 0,19$
ХОБЛ	$1,8 \pm 0,21$	$1,06 \pm 0,14^*$	$2,03 \pm 0,21$	$0,90 \pm 0,14$
БА	$2,17 \pm 0,27^*$	$1,02 \pm 0,21^*$	$2,69 \pm 0,32^*$	$0,65 \pm 0,13^*$

при $p < 0,05$, а также достоверное ($p < 0,05$) уменьшение МУ нейтрофилов у пациентов с ХОБЛ на 16 % (с $1,23 \pm 0,16$ до $1,06 \pm 0,14$ kPa) по сравнению с показателями у контрольной группы, соответственно. У больных ХОБЛ изменений МУ эритроцитов отмечено не было.

ПП эритроцитов изменялся следующим образом. У пациентов 42–45 лет ПП эритроцитов уменьшился на 43 % (с $-4 \pm 0,8$ до $-7 \pm 2,2$ mV) при $p < 0,05$ по сравнению с данными у контрольной группы. У пациентов с ХОБЛ того же возраста изменений не отмечено. Получить какую-либо информацию о данных ПП у пациентов старческого возраста с ХОБЛ не удалось ввиду большого числа артефактов на АСМ-сканах, однако у пациентов 80–82 лет с БА отмечали значительное уменьшение ПП эритроцитов в 8 раз ($p < 0,05$) по сравнению с данными у контрольной группы. Вероятно, такие изменения ПП у людей старческого возраста связаны с возрастными изменениями мембран клеток либо ввиду коморбидности, что требует дополнительной проверки.

Изначально предполагалось, что тенденция изменения клеточных параметров при различных гипоксических воздействиях на животных будет сходна с таковой у людей с заболеваниями ХОБЛ и БА в старческом возрасте, однако полученные данные опровергают это утверждение. Вероятно, требуется дополнительная проверка с большим количеством больных и дополнительными параметрами, такими как архитектура и морфология поверхности.

Заключение

В конце следует провести параллели. Согласно полученным данным, тенденция изменения клеточных параметров при однократном воздействии гипоксии на животных повторяет такую же тенденцию при бронхиальной астме у людей среднего возраста. Её приступы можно рассматривать как кратковременное действие гипоксического стресс-фактора. Аналогично, изменения параметров при многократном воздействии гипоксии на организм крысы сходны с изменениями при ХОБЛ у людей среднего возраста. Это подтверждает предположение о том, что «животная модель гипоксии» может быть полезна при прогнозировании и изучении изменений параметров на клеточном уровне у людей с вышеназванными заболеваниями.

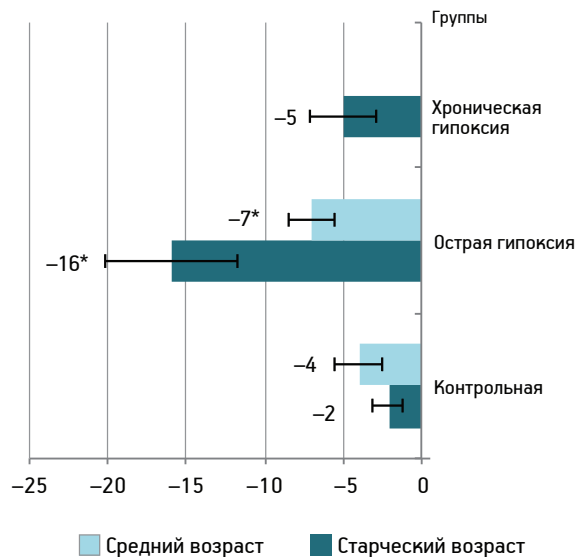


Рис. 2. Потенциал поверхности (mV) эритроцитов у здоровых людей и у пациентов с ХОБЛ и БА.

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Литература

- ГОСТ «Вода питьевая» 2874-82.
- Грищенко В.И. Проблемы криобиологии. Ред. Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 2002.
- Лебедев Д.В., Чукланов А.П., Бухараев А.А. Изменение модуля Юнга биологических объектов в жидкой среде с помощью специального зонда атомно-силового микроскопа // Письма в ЖТФ. 2009. Т. 35. Вып. 8. С. 54–61.
- Попова И.Е. Изучение структурных свойств эритроцитов крови новорожденных при оксидативном стрессе, вызванном гипоксией: Дис. канд. биол. наук. Воронеж, 2007.
- Рудаков Ю.В. Клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2009.
- Суворов В.В. Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких в условиях многопрофильного лечебного учреждения, пути оптимизации: Дис. канд. мед. наук. М., 2009.
- Федорова М.З., Скоркина М.Ю., Чернявских С.Д. и др. Способ исследования нативных клеток: Патент 2398234 РФ от 01.07.2009.
- Харитonenko Е.Ю. Клиническое течение хронической обструктивной болезни легких у лиц старческого возраста — ветеранов Великой Отечественной войны: оценка функционального статуса и качества жизни: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 5. С. 232–236.
- Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum. 2002. № 4. С. 492–496.
- Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практич. рекомендации / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Рос. общ. клин. исследователей, 2005.
- Baskurt O.K., Gelmont D., Meiselman H.J. Red blood cell deformability in sepsis // Amer. J. Respir. Critical Care Med. 1998. Vol. 57 (2). P. 421–427.

13. Pick R., Brechtefeld D., Walzog B. Intraluminal crawling versus interstitial neutrophil migration during inflammation // *Molec. Immunol.* 2013. Vol. 55 (1). P. 70–75.

14. Sato Y., Chiba T., Suzuki Y. Characterization of the anion transport channel protein in human erythrocytes. Induced circular dichroism of inhibitors bound to the anion transport channel

(republished) // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 856 (1). P. 11–18.

15. Wagner J.G., Roth R.A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol. 52 (3). P. 349–374.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 74–78

N.A. Zabiniakov¹, K.I. Prashchayev^{2,3}, G.A. Ryzhak⁴, A.N. Poltorackij⁴, E.I. Anosova¹, K.S. Azarov⁴

THE INVESTIGATION OF BLOOD CELLS OF MIDDLE AND OLD AGE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BY ATOMIC FORCE MICROSCOPY. SIMILARITIES AND DIFFERENCES WITH THE BIOLOGICAL ANIMAL MODEL

¹ Belgorod State University, 85, ul. Pobedy, Belgorod 308015; ² Researching Medical Centre «Gerontology», 6-VI, ul. 1^{-ya} Aeroporotvskaia, Moscow 125319; ³ The Open Institute of Human and Nature, 60–1107 Laisves av., Vilnius 304067483, Lithuania, e-mail: prashchayeu@gmail.com;

⁴ Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110

The investigation of reactive changes of blood cells in such diseases as COPD or asthma in people of different age groups is the very difficult problem. Simulating the same conditions in animals that occur in humans with these diseases can serve as a reliable practical model. It is possible because the changes which take places at the cellular level in animals might reflect a similar trend in the human body.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, atomic force microscopy, erythrocytes and neutrophils*

*В. С. Пыхтина, И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская,
В. А. Выгодин, Е. В. Плохова, А. С. Кругликова, С. А. Бойцов*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИИ ПОЧЕК С ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР И МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ; e-mail: vpykhtina@gnicpm.ru;
101000 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Снижение функции почек наблюдают у значительного числа лиц старше 60 лет. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) варьирует в широком диапазоне. Предполагается, что одним из вероятных механизмов ускоренного снижения функции почек может являться укорочение длины теломер, обусловленное хроническим воспалением. Цель исследования — изучение взаимосвязи функции почек с длиной теломер, показателями хронического воспаления у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании участвовали 253 пациента (81 мужчина, 172 женщины) без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний, средний возраст — $51,5 \pm 13,3$ года. 55 пациентов имели артериальную гипертензию I–II степени, 46 пациентов имели нормальную функцию почек, 207 — легкую недостаточность функции почек. Уровень альбуминурии у всех пациентов был < 30 мг/сут. В ходе многофакторного линейного регрессионного анализа при учете поправки на возраст и пол выявлена статистически значимая связь уровня альбуминурии с длиной теломер ($p=0,023$), С-РБ ($p=0,047$) и фибриногеном ($p=0,001$). Уровни СКФ, мочевины и креатинина оказались не связаны с длиной теломер и показателями воспаления, а хорошо коррелировали с возрастом ($p < 0,001$). Показано, что среди всех изучаемых показателей функции почек альбуминурия в большей степени связана с хроническим воспалением и длиной теломер — маркером репликативного клеточного старения. Альбуминурию можно рассматривать как главную мишень терапевтического воздействия для предупреждения изменений функции почек и состояния сосудистой стенки.

Ключевые слова: функция почек, длина теломер, С-реактивный белок, фибриноген

В последние годы в мире отмечается устойчивый рост численности пожилого населения. По прогнозам экспертов, к 2050 г. число пожилых людей увеличится до 2 млрд, что составит 21 % [38].

Наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение,

к числу возраст-ассоциированных заболеваний относится хроническая болезнь почек. Основным показателем функции почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая, как правило, снижается с возрастом [3, 29]. Снижение функции почек наблюдают у 36 % лиц старше 60 лет [1], при этом скорость снижения СКФ варьирует в широком диапазоне [12]. В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что «классические» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительные процессы могут ускорять снижение СКФ [42].

Существует мнение, что основными патогенетическими механизмами, приводящими к повреждению почек и ухудшению их функции на фоне заболеваний, являются окислительный стресс и хроническое воспаление [10, 42]. Сильнее всего уровень окислительного стресса выражен у пациентов с уремией при терминальной почечной недостаточности [18]. Механизм снижения СКФ с возрастом и роль в нем хронического воспаления изучены мало.

Мишенью возраст-ассоциированных изменений является почечный клубочек. На начальных этапах в нем наблюдают уменьшение количества подоцитов, повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к ухудшению работы почечного фильтра [21]. В определенный момент клубочку может быть нанесен непоправимый ущерб, приводящий к его гибели и ухудшению функции почек в целом. Для поддержания целостности структуры клубочка и сохранения его функциональной способности работают механизмы репарации [34]. Важную роль в репаративной функции почек играет репликативная способность эпителиальных клеток, которая характеризуется длиной теломер [45].

Теломеры — это концевые участки хромосом, состоящие из 5000–15000 TTAGGG повторений. Они являются защитными «колпачками» на концах хромосом, предотвращают ДНК от повреждения. С каждым клеточным циклом теломеры укорачиваются. Поэтому их называют «митотическими часами» клетки [15, 41]. Длина теломер регулируется ферментом теломеразой, которая катализирует процесс достраивания теломерных повторов на концах хромосом, поддерживая их целостность [16, 47]. Высокая активность теломеразы наблюдается в период эмбриогенеза и снижается в ходе клеточной дифференциации. В связи с этим, в зрелых клетках теломеры постепенно сокращаются и, в конце концов, происходит дестабилизация хромосом, старение клетки и ее апоптоз [17]. Длина теломер в значительной степени генетически детерминированный признак. С возрастом длина теломер укорачивается [7]. Их укорочение ускоряется под влиянием окислительного стресса и хронического воспаления [43]. Известно, что длина теломер имеет статистически значимую взаимосвязь с продолжительностью «здоровой жизни» людей [32].

Рядом авторов показано, что длина теломер связана с ухудшением почечной функции [30, 26]. В исследовании L. Wong и соавт. показали у пациентов с ИБС связь сниженной функции почек с «короткими» теломерами [46]. Следует отметить, что связь длины теломер и активности теломеразы с возраст-ассоциированным снижением функции почек у относительно здоровых людей не изучена.

Мы предполагаем, что возраст-ассоциированное снижение функции почек связано с длиной теломер как показателем репаративных возможностей почек. Хроническое воспаление, влияя на длину теломер, способствует снижению функции почек.

Цель исследования — изучение взаимосвязи функции почек с длиной теломер, показателями хронического воспаления у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

В одномоментном исследовании участвовали лица 25–85 лет, обратившиеся в ГНИЦ ПМ для профилактического обследования и подписавшие информированное согласие. Критерии исключения: хронические неинфекционные заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, артериальная гипертензия (АГ) III степени, сахарный диабет, хрониче-

ская болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² или СКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² с альбуминурией ≥ 30 мг/сут), хронические и острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, беременность и период лактации.

Уровень креатинина в сыворотке определяли на анализаторе «Konelab 20» фирмы «Thermo» с помощью набора реагентов «HemosIL». Расчет СКФ проводили по формуле MDRD: СКФ = 186 · (Кр. сыворотки, мг/дл) – 1,154 · (возраст, годы) – 0,203; для женщин результат умножают на 0,742 (мл/мин на 1,73 м²) [27].

Уровень альбумина в суточной моче определялся на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реактивов иммунотурбодиметрическим методом. Нормальным уровнем альбуминурии в суточной моче считали < 30 мг/сут [23].

Оценку выраженности хронического воспаления определяли по уровню фибриногена, высокочувствительного С-РБ. Уровень С-РБ в крови определяли на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реагентов «DiaSys». Уровень фибриногена в плазме определяли на автоматическом коагулометре «ACL-9000» фирмы «Instrumentation Laboratory» с помощью набора реактивов фирмы «HemosIL».

Количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме (T) оценивали методом ПЦР в реальном времени. Параллельно проводили ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК (S). Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц (T/S) пропорционально средней длине теломер. Для каждого образца делали три повторности теломерной реакции и три повторности контрольной реакции. Рассчитывали разницу циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена и из них — относительное значение длины теломер. В качестве реперной точки использовали геномную ДНК из клеточной линии HEK. Результаты представлены в условных единицах (усл. ед.).

Статистический анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Данные представлены при нормальном распределении показателей в виде $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение, при ненормальном распределении показателей $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка среднего. Для выявления взаимосвязи показателей функции почек с

показателями хронического воспаления и длиной теломер был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Взаимосвязь считали статистически значимой при $p \leq 0,05$. С целью исследования независимого от пола и возраста влияния хронического воспаления и длины теломер на показатели функции почек был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

Были обследованы 253 человека (81 мужчина, 172 женщины), удовлетворявших критериям включения и исключения, средний возраст — $51,5 \pm 13,3$ года. 55 пациентов имели АГ I–II степени, 198 были без АГ. 46 пациентов имели нормальную функцию почек (СКФ > 90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$), 207 — легкую недостаточность функции почек (СКФ $60–90$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$). Пациентов с повышенным уровнем С-РБ (≥ 5 мг/л) — 32, фибриногеном (≥ 4 г/л) — 20. Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Для изучения взаимосвязи показателей функции почек с параметрами хронического воспаления и длиной теломер был проведен корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Анализ показал статистически значимую взаимосвязь уровня мочевины и СКФ с возрастом ($p=0,001$). Выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь уровня альбуминурии с показателями воспаления — С-РБ и фибриногеном ($p=0,039$, $p=0,009$, соответственно). Также выявлена обратная статистически значимая взаимосвязь уровня СКФ с фибриногеном ($p=0,029$). Хочется отметить, что все параметры функции почек показали статистически значимую взаимосвязь с длиной теломер, значение p для всех показателей было $< 0,01$ (табл. 2).

Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Среднее значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	$51,47 \pm 13,27$
САД, мм рт. ст., $M \pm SD$	$125,37 \pm 16,42$
ДАД, мм рт. ст., $M \pm SD$	$78,21 \pm 10,22$
Пол (% мужчин), $M \pm SD$	34 % (103)
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	$84,79 \pm 15,81$
Мочевина, моль/л, $M \pm SD$	$5,69 \pm 1,54$
СКФ, мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, $M \pm SD$	$75,65 \pm 15,10$
Альбуминурия, мг/сут, $M \pm n$	$14,35 \pm 1,64$
Фибриноген, г/л, $M \pm SD$	$3,32 \pm 0,61$
С-РБ, мг/сут, $M \pm n$	$3,91 \pm 0,32$
Длина теломер, усл. ед., $M \pm SD$	$9,76 \pm 0,49$

Для выявления переменных, связанных с отдельными показателями функции почек независимо от пола и возраста, были составлены регрессионные уравнения, где в качестве зависимой переменной выступали показатели функции почек, а в качестве предикторных переменных по одной анализировались интересующие нас показатели хронического воспаления, длины теломер при обязательном включении пола, возраста и их взаимодействия. В результате анализа выявлено, что такие показатели, как уровень креатинина, мочевины и СКФ значимо связаны с возрастом, а уровень креатинина еще и с полом — выше у мужчин независимо от возраста ($p=0,001$ для всех показателей). После проведения поправки на пол и возраст не выявлено статистически значимого влияния маркеров хронического воспаления, длины теломер на уровни креатинина, мочевины, СКФ. С другой стороны, выявлена статистически значимая независимая от возраста взаимосвязь альбуминурии с уровнем С-РБ, фибриногена, длиной теломер.

В табл. 3, 4, 5 приведены результаты пошагового линейного регрессионного анализа зависи-

Взаимосвязь показателей почечной функции с параметрами хронического воспаления и длиной теломер

Показатель	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л	Альбуминурия, мг/л	СКФ, мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$
Возраст, годы	$r=0,08$ $p=0,162$	$r=0,27$ $p=0,001$	$r=0,12$ $p=0,071$	$r=-0,52$ $p=0,001$
Фибриноген, г/л	$r=-0,03$ $p=0,668$	$r=0,05$ $p=0,359$	$r=0,21$ $p=0,009$	$r=-0,13$ $p=0,029$
С-РБ, мг/л	$r=0,10$ $p=0,089$	$r=0,07$ $p=0,239$	$r=0,13$ $p=0,039$	$r=-0,10$ $p=0,086$
Длина теломер, усл. ед.	$r=-0,14$ $p=0,014$	$r=-0,19$ $p=0,001$	$r=-0,19$ $p=0,003$	$r=0,16$ $p=0,006$

Таблица 3

Результаты пошагового линейного регрессионного анализа с зависимой переменной альбуминурией и независимыми переменными — фибриногеном, полом, возрастом, взаимодействием пол–возраст

Предиктор	$\beta \pm S.E.$	p	Model R^2
Intercept	-0,222±0,089	0,0132	0,046
Фибриноген	0,087±0,026	0,0010	
Intercept	-0,289±0,088	0,0013	0,100
Пол–возраст	0,002±0,0006	0,0003	
Фибриноген	0,094±0,025	0,0003	
Intercept	-0,253±0,089	0,0049	0,122
Пол	-0,275±0,117	0,0201	
Пол–возраст	0,007±0,002	0,0011	
Фибриноген	0,086±0,025	0,0009	
Intercept	-0,224±0,109	0,0424	0,122
Пол	-0,312±0,142	0,0301	
Возраст	-0,0007±0,001	0,6525	
Пол–возраст	0,008±0,002	0,0030	
Фибриноген	0,088±0,026	0,0008	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: β — коэффициент регрессии; SE — стандартная ошибка; R^2 — накопленный коэффициент детерминации

Таблица 4

Результаты пошагового линейного регрессионного анализа с зависимой переменной альбуминурией и независимыми переменными — С-РБ, полом, возрастом, взаимодействием пол–возраст

Предиктор	$\beta \pm S.E.$	p	Model R^2
Intercept	0,029±0,019	0,1331	0,0462
Пол–возраст	0,002±0,001	0,0009	
Intercept	0,039±0,019	0,0464	0,0786
Пол	-0,325±0,114	0,0047	
Пол–возраст	0,008±0,002	0,0002	
Intercept	0,019±0,022	0,4075	0,0947
Пол	-0,330±0,113	0,0039	
Пол–возраст	0,008±0,002	0,0002	
С-РБ	0,005±0,003	0,0441	
Intercept	0,009±0,085	0,9194	0,0948
Пол	-0,320±0,141	0,0241	
Возраст	0,001±0,002	0,9040	
Пол–возраст	0,008±0,003	0,0029	
С-РБ	0,005±0,003	0,0473	

мости альбуминурии от С-РБ, фибриногена и длины теломер.

В табл. 3 можно видеть, что в представленной модели, где зависимой переменной выступает альбуминурия, а независимыми — возраст, пол, их

Таблица 5

Результаты пошагового линейного регрессионного анализа с зависимой переменной альбуминурией и независимыми переменными — длиной теломер, полом, возрастом, взаимодействием пол–возраст

Предиктор	$\beta \pm S.E.$	p	Model R^2
Intercept	0,030±0,020	0,1342	0,0470
Пол–возраст	0,002±0,001	0,0009	
Intercept	0,040±0,020	0,0460	0,0806
Пол	-0,334±0,116	0,0042	
Пол–возраст	0,009±0,002	0,0002	
Intercept	0,779±0,322	0,0165	0,1015
Пол	-0,317±0,115	0,0065	
Пол–возраст	0,008±0,002	0,0005	
Длина теломер	0,075±0,033	0,0009	
Intercept	0,841±0,372	0,0248	0,1019
Пол	-0,346±0,142	0,0162	
Возраст	-0,001±0,002	0,7369	
Пол–возраст	0,009±0,003	0,0022	
Длина теломер	0,078±0,034	0,0230	

взаимодействие и фибриноген, наиболее значимый вклад в вариабельность альбуминурии вносит фибриноген — 4,6 % ($\rho=0,0008$) и взаимодействие пола и возраста — 5,4 % ($\rho=0,0030$).

В табл. 4 представлена регрессионная модель, где зависимой переменной выступает альбуминурия, а независимыми — пол, возраст, их взаимодействие и С-РБ. Наиболее значимый вклад в вариабельность альбуминурии в данной модели вносят взаимодействие пол–возраст ($\rho=0,0029$) и пол ($\rho=0,0241$). Их вклад составляет 4,6 и 3,2 %, соответственно. Третьим показателем по значимости выступает С-РБ ($\rho=0,0473$), его вклад составляет 1,6 %. Возраст в данной модели не показал статистически значимой взаимосвязи с альбуминурией ($\rho=0,9040$).

В табл. 5 представлена регрессионная модель, где зависимой переменной выступает альбуминурия, а независимыми — пол, возраст, их взаимодействие и длина теломер. Наиболее значимый вклад в вариабельность альбуминурии в данной модели вносят, так же как и в модели с С-РБ, взаимодействие пол–возраст ($\rho=0,0022$) и пол ($\rho=0,0162$) непосредственно. Их вклад составляет 4,7 и 3,3 %, соответственно. Третьим показателем по значимости выступает длина теломер ($\rho=0,0230$), ее вклад составляет 2 %. Возраст в данной модели не показал статистически значимой взаимосвязи с альбуминурией ($\rho=0,7369$).

Первым результатом нашей работы можно считать выявление статистически значимой взаимосвязи основных показателей функции почек (креатинина, мочевины, СКФ) с возрастом и отсутствие их взаимосвязи с параметрами хронического воспаления и длиной теломер. Как известно, с возрастом в почках развивается гломерулосклероз [3, 29, 33], отражением которого является снижение СКФ и повышение уровней креатинина и мочевины. О связи креатинина, мочевины, СКФ с возрастом свидетельствуют и работы других авторов [11].

Относительно связи этих показателей с длиной теломер существуют противоречивые сведения. В ряде исследований показана взаимосвязь СКФ, креатинина, мочевины с длиной теломер. Эти исследования включали, преимущественно, пациентов уже с установленными заболеваниями: ИБС, ХСН, хронической болезнью почек, терминальной почечной недостаточностью [9, 40, 46]. Встречаются и другие работы, в которых не найдена взаимосвязь показателей функции почек с длиной теломер, а показатели функции почек связаны, в большей степени, с возрастом [5]. Так, например, в исследовании N. Vansal и соавт., в котором участвовали более 900 пациентов со стабильным течением ИБС и сохранной функцией почек, не было выявлено взаимосвязи СКФ с длиной теломер, но она четко прослежена с возрастом [5]. Отсутствие связи с длиной теломер говорит, вероятно, о не столь значимом их вкладе в развитие гломерулосклероза на данном этапе доклинической стадии хронической болезни почек. Как известно, длина теломер значимо взаимосвязана с продолжительностью «здоровой жизни» людей [5].

Мы ожидали выявить взаимосвязь уровня мочевины с длиной теломер. Это предположение было связано с тем, что повышенный уровень мочевины приводит к увеличению продукции АФК, то есть усиливает окислительный стресс [18]. Окислительный стресс, в свою очередь, является одним из важных патогенетических механизмов укорочения длины теломер [43]. Мы этой взаимосвязи не обнаружили. В нашем исследовании практически все пациенты имели нормальный уровень мочевины, который, вероятно, не оказывает патологического воздействия.

Вторым важным результатом нашего исследования можно считать отсутствие взаимосвязи СКФ, креатинина, мочевины с уровнями С-РБ и фибриногена. В противоположность нашим результатам, в ряде исследований выявлена взаимо-

связь вышеуказанных данных почечной функции с показателями воспаления. Однако следует отметить, что они изучали эту взаимосвязь в группах пациентов с хронической болезнью почек, сахарным диабетом [19, 28, 31]. Интересным представляется исследование D. Singh и соавт., в котором участвовали 990 амбулаторных пациентов с ИБС. Они выявили статистически значимую взаимосвязь СКФ с маркерами воспаления — С-РБ и фибриногеном у пациентов с СКФ ≤ 60 мл/мин, в то время как у пациентов с СКФ > 60 мл/мин данной взаимосвязи не выявлялось [35]. Хочется подчеркнуть, что участники нашего исследования имели, преимущественно, нормальные уровни как С-РБ, так и фибриногена и не имели хронической болезни почек.

Третьим важным результатом нашего исследования является обнаружение взаимосвязи альбуминурии с длиной теломер. Альбуминурия является маркером повреждения почек, а именно почечного фильтра. Почечный фильтр представлен тремя слоями клеток — эндотелиальных клеток, базальной мембраны и подоцитов. Каждый слой играет важную роль в нормальном функционировании почечного клубочка [21].

Несмотря на высокую рабочую нагрузку на нефрон, клетки нефрона имеют достаточно низкий пролиферативный потенциал. В норме в молодом возрасте в ответ на острое повреждение почек происходит «пролиферативный взрыв», который способствует практически полному восстановлению почечной ткани [8]. С возрастом снижается уровень клеточной пролиферации. Это может привести к прогрессивной потере эпителиальных клеток, к которым относятся и эндотелиальные, и подоцитарные клетки [15]. Одним из механизмов, приводящих к снижению пролиферативной способности, является укорочение теломер. Теломеры являются «митотическими часами» клеток. Как известно, с возрастом их длина укорачивается, и ускорить этот процесс могут хроническое воспаление и окислительный стресс [43]. При критическом укорочении теломер происходит старение клетки, включаются механизмы апоптоза [17]. В литературе есть данные о том, что восстановление почечной ткани после перенесенного острого почечного воспаления протекало хуже у пациентов с короткими теломерами [44]. Известно, что пожилые люди в 100 раз более склонны к развитию терминальной стадии почечной недостаточности, чем молодые [39]. С возрастом происходит также и снижение уровня циркулирующих эндотелиальных прогени-

торных клеток (предшественников эндотелиальных клеток), которые необходимы для замещения поврежденных клеток эндотелия, и нарушение их функции [36, 37]. Данный процесс имеет связь и с укорочением длины теломер [22]. В свете вышесказанного, мы можем говорить о том, что альбуминурия связана с репаративной функцией почек и является ранним маркером ее нарушения.

Следующим важным результатом нашего исследования является обнаружение взаимосвязи альбуминурии с маркерами хронического воспаления — С-РБ и фибриногеном. Наши результаты сопоставимы с результатами других исследований, в которых была показана взаимосвязь повышенного уровня фибриногена с альбуминурией как у здоровых пациентов, так и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, АГ [2, 20, 25]. В исследовании А. Festa и соавт., в котором участвовали более 1 500 людей с сахарным диабетом 2-го типа и без него, была показана положительная взаимосвязь альбуминурии с фибриногеном и С-РБ [4]. Также известно повышение уровня альбуминурии у пациентов с острыми состояниями — инфарктом миокарда, травмами, после хирургических вмешательств и т. д. [6, 13, 14].

Повышение белков острой фазы и воспалительные цитокины могут непосредственно влиять на работу почечного фильтра, в частности на метаболизм гликозаминогликанов [24] эндотелия и стенки базальной мембраны, создают отрицательный заряд на поверхности эндотелия и ответственны за селективность проницаемости базальной мембраны. Нарушение проницаемости базальной мембраны приводит к увеличению альбуминурии [21].

Выводы

Среди всех изучаемых показателей функции почек альбуминурия в большей степени отражает бремя хронического воспаления и состояние репаративных процессов. Именно этим можно объяснить тот факт, что альбуминурия признана маркером состояния эндотелия и связана с прогнозом развития сердечно-сосудистых заболеваний. Альбуминурию можно рассматривать как главную мишень терапевтического воздействия для предупреждения изменений функции почек и сосудов.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилиа Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг.: Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2009. № 11 (3). С. 144–233.
2. Agewall S., Fagerberg B., Attvall S. et al. Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men: Risk Factor Intervention Study Group // J. intern. Med. 1995. Vol. 237. P. 195–203.
3. Anderson S., Brenner B.M. Effects of aging on the renal glomerulus // Amer. J. Med. 1986. Vol. 80. P. 435–442.
4. Festa A., D'agostino R., Howard G. et al. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Kidney Int. 2000. Vol. 58. P.1703–1710.
5. Bansal N., Whooley M.A., Regan M. et al. Association between kidney function and telomere length: the heart and soul study // Amer. J. Nephrol. 2012. Vol. 36. № 5. P. 405–411.
6. Berton G., Citro T., Palmieri R. et al. Albumin excretion rate increases during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 3338–3345.
7. Blasco M.A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond // Nat. Rev. Genet. 2005. Vol. 6. P. 611–622.
8. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 55–61.
9. Boxall M.C., Goodship T.H., Brown A.L. et al. Telomere shortening and haemodialysis // Blood Purif. 2006. Vol. 24. P. 185–189.
10. Csizsar A., Toth J., Peti-Peterdi J. et al. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation // Acta Physiol. Hung. 2007. Vol. 94. P. 107–115.
11. Fehrman-Ekholm L., Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of lohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance // Scand. J. Urol. Nephrol. 2004. Vol. 38 (1). P. 73–77.
12. Glasscock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences // Trans. Amer. Clin. Climatol. Ass. 2009. Vol. 120. P. 419–428.
13. Goslin P., Sutcliffe A.J., Cooper M.A., Jones A.F. Burn and trauma associated proteinuria: The role of lipid peroxidation, renin and myoglobin // Ann. Clin. Biochem. 1988. Vol. 25. P. 53–59.
14. Gosling P., Shearman C.P., Gwynn B.R. et al. Microproteinuria: Response to operation // Brit. med. J. 1988. Vol. 296. P. 338–339.
15. Gourtsoyiannis N., Prassopoulos P., Cavouras D. et al. The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients // Amer. J. Roentgenol. 1990. Vol. 155. P. 541–544.
16. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // Cell. 1985. Vol. 43. P. 405–413.
17. Harley C.B., Vaziri H., Counter C.M., Allsopp R.C. The telomere hypothesis of cellular aging // Exp. Geront. 1992. Vol. 27. P. 375–382.
18. Himmelfarb J., McMonagle E. Manifestations of oxidant stress in uremia // Blood Purif. 2001. Vol. 19. P. 200–205.
19. Hsu-Shien Shu, Yi-Yun Tai, Kai-Ting Chang et al. Plasma high-sensitivity C-reactive protein level is associated with impaired estimated glomerular filtration rate in hypertensives // Acta Cardiol. Sin. 2015. Vol. 31. P. 91–97.
20. Jensen J.S., Myrup B., Borch-Johnsen K. et al. Aspects of haemostatic function in healthy subjects with microalbuminuria: A potential atherosclerotic risk factor // Thromb. Res. 1995. Vol. 77. P. 423–430.

21. Jorge E. Toblli, Bevione P., Di Gennaro F. et al. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications // *Int. J. Nephrol.* 2012. doi:10.1155/2012/546039
22. Ju Z., Rudolph K.L. Telomeres and telomerase in stem cells during aging and disease // *Genome Dyn.* 2006. Vol. 1. P. 84–103.
23. *Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. (Suppl.)* 2013. Vol. 3. P. 1–150.
24. Klein N.J., Shenna G.I., Heyderman R.S., Levin M. Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils // *J. cell. Sci.* 1992. Vol. 102. P. 821–832.
25. Knöbl P., Scherthner G., Schnack C. et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia.* 1993. Vol. 36. P.1045–1050.
26. Lauren P. W., Schnellmann R.G. Telomeres and Telomerase in Renal Health // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 39–41.
27. Levey A. S., Coresh J., Greene T. et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate // *Ann. intern. Med.* 2006. Vol. 145 P. 247–254.
28. Lin J., Hu F.B., Rimm E.B. et al. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 336–342.
29. Lindeman R.D. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging // *Amer. J. Kidney Dis.* 1990. № 16. P. 275–282.
30. Melk A., Ramassar V., Helms L.M. et al. Telomere shortening in kidneys with age // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 444–453.
31. Menon V., Wang X., Greene T. et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *Amer. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 44–52.
32. Njajou O.T., Hsueh W.C., Blackburn E.H. et al. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. № 8. P. 860–864.
33. Rule A.D., Amer H., Cornell L. et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults // *Ann. intern. Med.* 2010. Vol. 152. P. 561–567.
34. Schmitt R., Cantley L.G. The impact of aging on kidney repair // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol. 294. Febr. P. F1265–F1272.
35. Singh D., Whooley M., Shlipak M. Association of Cystatin C and Estimated GFR with Inflammatory Biomarkers: the Heart and Soul // *Care Med.* 2008. Vol. 36. № 1. P. 81–86.
36. Thijssen D.H., Vos J.B., Verseyden C. et al. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training // *Aging Cell.* 2006. Vol. 5. P. 495–503.
37. Thum T., Hoerber S., Froese S. et al. Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1 // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100. P. 434–443.
38. *United Nations: Department of Economic and Social Affairs: Population Division: World Population Ageing 2013 // ST/ESA/SER.A.* 2013. P. 348.
39. *USRDS (U.S. Renal Data System) Annual Data Report,* 1996.
40. Van der Harst P., Van der Steege G., De Boer R.A. et al. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 1459–1464.
41. Verdun R.E., Karlseder J. Replication and protection of telomeres // *Nature.* 2007. Vol. 447. P. 924–931.
42. Vlassara H., Torreggiani M., Post J.B. et al. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging // *Kidney Int. Suppl. Nature Publ. Group.* 2009. Vol. 76. № S114. P. S3–S11.
43. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres // *Trends Biochem. Sci.* 2002. Vol. 27. P. 339–344.
44. Westhoff J.H., Schildhorn C., Jacobi C. et al. Telomere shortening reduces re-generative capacity after acute kidney injury // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 327–336.
45. Wills L.P., Schnellmann R.G. Telomeres and telomerase in renal health // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 39–41.
46. Wong L. S.M., Van der Harst P., De Boer R.A. et al. Renal dysfunction is associated with shorter telomere length in heart failure // *Clin. Res. Cardiol.* 2009. Vol. 98. P. 629–634.
47. Zakian V.A. Life and cancer without telomerase // *Cell.* 1997. Vol. 91. P. 1–3.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 79–85

V.S. Pykhtina, I.D. Strazhesko, O.N. Tkacheva, D.U. Akasheva, E.N. Dudinskaya,
V.A. Vygodin, E.V. Plokhova, A.S. Kruglikova, S.A. Boitsov

ASSOCIATION OF RENAL FUNCTION, TELOMERE LENGTH AND MARKERS OF CHRONIC INFLAMMATION FOR PATIENTS WITHOUT CHRONIC KIDNEY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

The National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare,
RF, str. 3, 10, Petroverigskii per., Moscow 101000

Most of people over 60 years of age have decreased renal function and the velocity of glomerular filtration rate reduction varies greatly. Presumably, one of the probable mechanisms of accelerated decline of renal function may be a shortening of telomere length due to chronic inflammation. The main purpose of research was to appreciate the association of renal function, leukocytes telomeres length and markers of chronic inflammation in patients without chronic kidney disease and cardiovascular disease. 253 patients without chronic kidney diseases and cardiovascular diseases were included in the study. The average age of patients was 51,5±13,3 years. There were 172 women and 81 men. 55 patients had hypertension of 1–2 degree, 46 patients had normal renal function, 207 had mild failure of kidney function. Albuminuria was <30 mg/day in all patients. Multivariate linear regression analysis revealed statistically significant correlation between albuminuria level and telomere length ($p=0,023$), C-RP ($p=0,047$) and fibrinogen ($p=0,001$). Glomerular filtration rate, urea and creatinine were not associated with telomere length and markers of inflammation but were correlated well with age, $p<0,001$. Conclusions: Albuminuria is mainly associated with chronic inflammation and telomere length (from all studied indices of renal function). Albuminuria may be regarded as a marker of replicative cell senescence and a therapeutic target for the prevention of renal function reduction.

Key words: renal function, telomere length, C-reactive protein, fibrinogen

Б. Б. Пинхасов, В. Г. Селятицкая, А. Р. Карапетян, Ю. В. Лутов

АССОЦИАЦИЯ ВОЗРАСТНОГО ОЖИРЕНИЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У МУЖЧИН

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;
e-mail: pin@centercem.ru

Обследованы 253 мужчины 22–74 лет. Показано, что уже в конце первого периода зрелого возраста у них усиливается накопление жировой ткани, что ассоциировано со сменой доминирования гиноидного на андройдный тип ожирения. Наиболее выраженный прирост частоты встречаемости как отдельных компонентов, так и в целом метаболического синдрома выявлен у мужчин во втором периоде зрелого возраста с последующим снижением частоты таких компонентов, как гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина ЛПВП и гипергликемия в пожилом возрасте. Во всех трех возрастных группах величина индекса висцерального ожирения была статистически значимо выше у мужчин с андройдным типом ожирения по сравнению с гиноидным. Таким образом, мужчины с гиноидным типом ожирения имеют меньший риск развития метаболического синдрома во всех возрастных группах по сравнению с мужчинами с андройдным типом ожирения.

Ключевые слова: *возраст, мужчины, ожирение, андройдный и гиноидный типы, метаболический синдром*

С возрастом в организме повышается содержание жировой ткани, причем возрастное ожирение у человека ассоциировано с увеличением массы абдоминального жира, как подкожного, так и висцерального, а также с накоплением жира в нежировых тканях, в основном в печени и мышечной ткани [3, 11, 19]. Абдоминальное ожирение связано с негативными последствиями для здоровья человека, так как повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и других хронических неинфекционных заболеваний [8, 20]. В последние десятилетия отмечен рост распространенности абдоминального ожирения, особенно в развитых странах, причем он был выявлен во всех возрастных группах. Так, например, в США за период с 1988–1994 до 2003–2004 гг. значимо увеличилась средняя величина обхвата талии как у мужчин, так и у женщин, что привело к повышению распространенности абдоминального ожирения в

общем с 29,5 до 42,4 % у мужчин и с 47 до 61,3 % у женщин. Следует отметить, что при этом рост показателей был наибольшим в младшей возрастной группе 20–29 лет [14].

Процесс формирования возрастного ожирения подвержен множественным влияниям как внешних (рацион питания, двигательная активность, сексуальная активность, психоэмоциональные стрессы и т. д.), так и внутренних факторов (синтез и чувствительность клеток к действию гормонов — инсулина, катехоламинов, глюкокортикоидов, гормона роста, половых стероидов; адипоцитокиннов — лептина, адипонектина и др.; активность окислительного стресса) [7, 17, 19]. Возрастная динамика накопления жира в значительной степени зависит от пола человека [9, 11]. Абдоминальное ожирение у женщин, схожее по своим характеристикам с таковым у мужчин, формируется в период постменопаузы, когда снижены синтез и секреция в кровь эстрогенов [12]. На то, что именно половые стероиды оказывают протективное действие у женщин по отношению к формированию абдоминального ожирения, указывают также сведения об увеличении встречаемости абдоминального ожирения у молодых женщин с патологией репродуктивной системы [1]. У мужчин основной половой стероидный гормон тестостерон стимулирует нарастание мышечной массы [17] и также способствует нормализации углеводного и липидного обмена, уменьшает выраженность абдоминального ожирения при старении [18].

При исследовании возрастных особенностей формирования ожирения у мужчин практически не затрагивается вопрос о развитии разных его типов и их ассоциации с основными факторами риска развития соматических заболеваний, которые в настоящее время объединяют в виде метаболического синдрома (МС) [13]. Ранее мы показали, что в случайной выборке мужчин с избыточной массой тела и ожирением 80 % имеют верхний тип отло-

жения жира с формированием андройдного (абдоминального) ожирения, а 20 % имеют нижний тип отложения жира, характерный для гиноидного ожирения [16].

Целью работы было исследование возрастных закономерностей формирования андройдного и гиноидного типов ожирения у мужчин, а также частоты ассоциированного с ними МС и его отдельных компонентов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 253 мужчины 22–74 лет случайной выборки. Исследование было одобрено локальным Комитетом по биоэтической этике и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С мужчинами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

У мужчин измеряли массу тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Абсолютное (жир, кг) и относительное (жир, %) содержание жира в организме измеряли методом импедансометрии с применением прибора фирмы «OMRON». Рассчитывали ИМТ как отношение массы тела в кг к росту в м² (кг/м²). Должная масса тела (ИМТ < 25 кг/м²) была определена у 29 мужчин. У 224 мужчин величина ИМТ составила > 25 кг/м², что указывало на наличие у них избыточной массы тела и ожирения. Средний возраст мужчин с должной массой тела составил 39,0 ± 3,6 года. Всех мужчин с избыточной массой тела и ожирением разделили на три возрастные группы в соответствии с возрастной периодизацией онтогенеза, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [4]: 1-я — мужчины первого периода зрелого возраста (22–35 лет, n=47), 2-я — второго периода зрелого возраста (36–60 лет, n=128), 3-я — пожилого возраста (61 год и старше, n=49). В каждой возрастной группе выделили мужчин с гиноидным или андройдным типом ожирения, для чего использовали величину отношения ОТ/ОБ: при ОТ/ОБ < 0,95 выделяли гиноидный, а при ОТ/ОБ ≥ 0,95 — андройдный тип ожирения [16, 19]. Для выявления МС и определения частоты его компонентов применяли критерии американских экспертов Национальной образовательной программы по холестерину NCEP-АТР III [13].

Определение в сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, концентрации триглицеридов, холестерина ЛПВП и глюкозы проводили на биохимическом анализаторе стандартными методами. Величину индекса висцерального ожирения определяли расчетным методом [6].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Результаты в таблицах и тексте представлены в виде средней арифметической величины показателя и стандартной ошибки средней ($M \pm SD$) или частоты случаев в процентах. Для оценки различий между величинами использовали непараметрические критерии Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни, критерий χ^2 Пирсона (для двух групп с поправкой Йетса). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты, представленные на рис. 1, отражают закономерности нарастания относительного содержания и изменения топографии жировой ткани у мужчин в динамике возрастных периодов. В первом периоде зрелого возраста отмечали слабо выраженное и статистически недостоверное увеличение относительного содержания жировой ткани, при этом к концу периода возрастала величина отношения ОТ/ОБ. В результате, разница этого показателя между возрастными группами 21–25 и 31–35 лет достигла достоверных различий ($p < 0,05$). Мужчины во втором периоде зрелого возраста по относительному содержанию жировой ткани и отношению ОТ/ОБ достоверно отличались от мужчин первого периода зрелого возраста. Полученные результаты указывают на то, что в возрасте около 35–36 лет в организме мужчин начинает увеличиваться содержание жировой ткани с ее преимущественной локализацией в абдоминальной области, что подтверждается литературными сведениями [5]. В пожилом возрасте у мужчин выявлена тенденция к снижению относительного содержания жировой ткани и величины отношения ОТ/ОБ (см. рис. 1).

Соотношение частоты встречаемости гиноидного и андройдного типов ожирения у мужчин с избыточной массой тела и ожирением, выделенных по величине отношения ОТ/ОБ, приведено на рис. 2. В начале первого периода зрелого возраста у мужчин с избыточной массой тела и ожирением по частоте доминировал гиноидный тип ожирения,

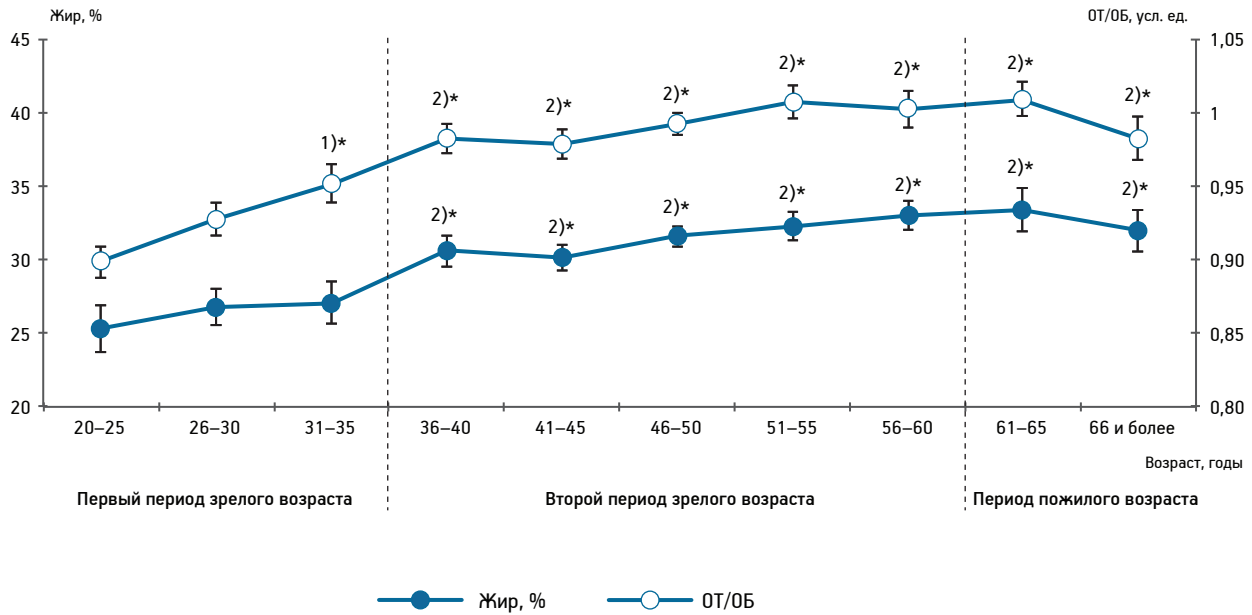


Рис. 1. Возрастная динамика относительного содержания жировой ткани (%) и величины отношения ОТ/ОБ ($M \pm SD$) у мужчин ($n=253$).

1)* $p < 0,05$ — различие между группами 1–3; 2)* $p < 0,05$ — различие между группами 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

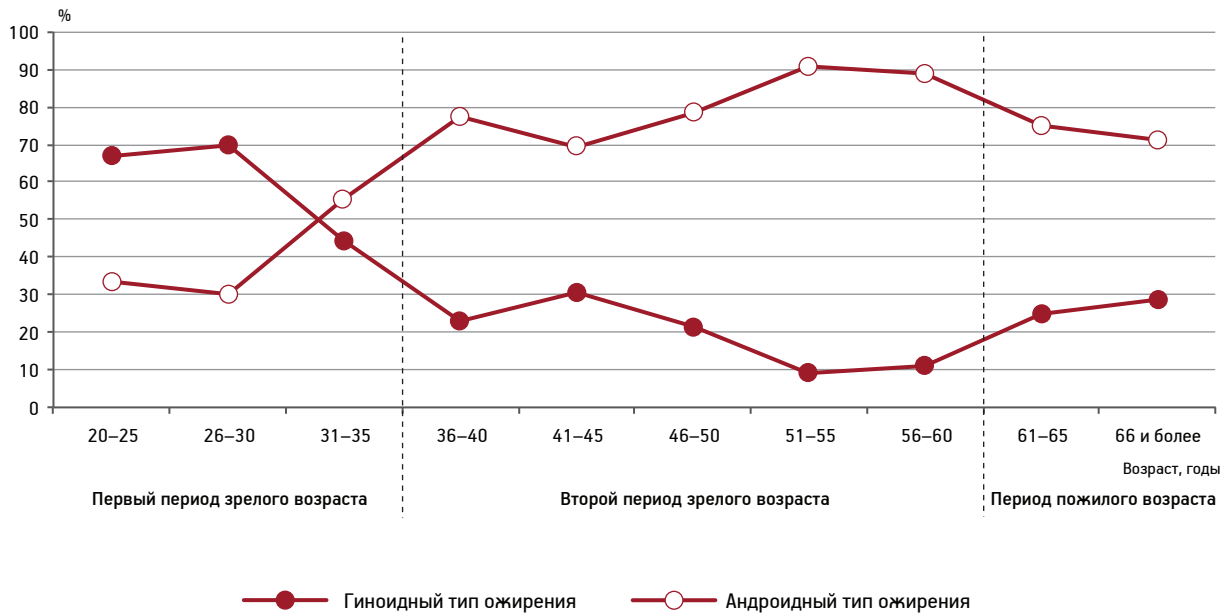


Рис. 2. Возрастная динамика частоты гиноидного и андроидного типов ожирения у мужчин с избыточной массой тела и ожирением ($n=225$)

однако уже в возрасте около 30–35 лет частота гиноидного и андроидного типов ожирения выравнивалась, а затем начинал доминировать андроидный тип ожирения. С возрастом разница в частоте гиноидного и андроидного типов ожирения среди мужчин нарастала и к концу второго периода она составила 80% (частота гиноидного типа — 10%, андроидного — 90%). Крайне интересным является тот факт, что в пожилом возрасте разница в ча-

стоте этих типов ожирения начала вновь снижаться за счет уменьшения относительной доли мужчин с андроидным типом ожирения. Учитывая высокий риск именно андроидного типа ожирения для развития сердечно-сосудистых заболеваний [20] и их доминирование в причинах смертности населения, можно предположить, что некоторая часть мужчин с ожирением, преимущественно морбидным, умирает в пожилом возрасте, что снижает долю лиц

с андройдным ожирением. Гиноидное ожирение у мужчин может оказывать протективное действие против развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [16], что также может быть одной из причин повышения доли мужчин с гиноидным типом ожирения в пожилом возрасте.

К настоящему времени сформировано представление о МС как кластере факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа и других болезней [7, 13]. В этой связи, для определения роли возрастного ожирения в формировании риска развития указанных заболеваний провели анализ частоты встречаемости МС в разных возрастных группах мужчин с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с группой мужчин с должной массой тела (табл. 1).

У мужчин с должной массой тела (ИМТ=21,8±0,2 кг/м²) не было выявлено ни одного случая абдоминального ожирения, самым распространенным компонентом была артериальная гипертензия, далее следовали гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина ЛПВП. МС был выявлен у 13,8 % мужчин.

Величины ИМТ у мужчин с избыточной массой тела и ожирением в возрастных группах не различались (32,8±0,7; 34,9±0,5 и 32,7±0,6 кг/м² в 1-й, 2-й и 3-й группах, соответственно). В 1-й группе в структуре МС доминировали гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия. Во 2-й группе относительно 1-й увеличилась встречае-

мость абдоминального ожирения, и данный компонент МС по частоте вместе с артериальной гипертензией вышел на первое место. Значительнее всего, почти в 3 раза, у мужчин 2-й группы увеличилась встречаемость гипергликемии. У мужчин 3-й группы по сравнению с мужчинами 2-й группы увеличилась частота встречаемости артериальной гипертензии, снизилась частота абдоминального ожирения, гипергликемии и гипертриглицеридемии, и в большей степени — частота встречаемости низкого уровня холестерина ЛПВП (в 1,9 раза). Полученные результаты указывают на изменение структуры МС у мужчин в пожилом возрасте, при этом среди компонентов МС сосудистая патология начинает преобладать над метаболическими нарушениями.

Можно предположить, что снижение частоты МС у мужчин пожилого возраста обусловлено изменением соотношения типов ожирения в сторону повышения доли мужчин с гиноидным типом ожирения (см. рис. 2). Для подтверждения этого предположения провели расчет частоты встречаемости отдельных компонентов и МС в целом среди мужчин разных возрастных групп в зависимости от типа ожирения (табл. 2). Показано, что во всех трех возрастных группах частота встречаемости как отдельных компонентов, так и в целом МС, была ниже у мужчин с гиноидным типом по сравнению с андройдным типом ожирения, причем в ряде случаев эта разница была статистически значимой.

Какие механизмы лежат в основе влияния андройдного типа ожирения на развитие МС? Этот

Таблица 1

Встречаемость метаболического синдрома и его отдельных компонентов у мужчин в зависимости от массы тела и возраста, n(%)

Показатель	Должная масса тела, n=29		Предожирение и ожирение						χ ² для 1, 2, 3	p
			1-я группа, n=47		2-я группа, n=128		3-я группа, n=49			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Абдоминальное ожирение	0	0	20	42,6	98	76,6	35	71,4	3,97	0,15
Гипертриглицеридемия	8	27,6	26	55,3	91	71,1	28	57,1	1,16	0,65
Низкий уровень холестерина ЛПВП	5	17,2	21	44,7	66	51,6	13	26,5	3,75	1,6
Гипергликемия	2	6,9	4	8,5	35	27,3	11	22,4	4,84	0,08
Артериальная гипертензия	12	41,4	25	53,2	97	75,8	40	81,6	2	0,3
Метаболический синдром	4	13,8	19	40,4	82	64,1	25	51,0	4,21	0,084

Таблица 2

Встречаемость метаболического синдрома и его отдельных компонентов у мужчин с разными типами ожирения

Показатель	1-я группа, n=47			2-я группа, n=128			3-я группа, n=49			При гиноидном типе ожирения		При андройдном типе ожирения					
	1			2			3			гиноидный тип, n=27		андройдный тип, n=101		гиноидный тип, n=8		андройдный тип, n=41	
	гиноидный тип, n=28		андройдный тип, n=19		гиноидный тип, n=27		андройдный тип, n=101		гиноидный тип, n=8		андройдный тип, n=41		гиноидный тип, n=8		андройдный тип, n=41		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	χ ² для 1,2,3	p для 1,2,3	χ ² для 1,2,3
Абдоминальное ожирение	4	14,3	16**	84,2	10	37,0	88*	87,1	1	12,5	34	82,9	2,76	0,25	0,04	0,96	
Гипертриглицеридемия	11	39,3	15	78,9	19	70,4	72	71,3	3	45	27	65,9	3,79	0,15	0,19	0,85	
Низкий уровень холестерина ЛПВП	8	28,6	13	68,4	12	44,4	54	53,5	1	12,5	13	31,7	3,56	0,16	3,01	0,2	
Гипергликемия	2	7,1	2	10,5	1	3,7	33*	32,6	0	0	11	26,8	0,75	0,85	2,63	0,26	
Артериальная гипертензия	13	46,4	12	63,2	16	59,3	81	80,2	6	75,0	34	82,9	0,64	0,91	0,42	0,8	
Метаболический синдром	5	17,9	14*	73,7	10	37,0	72	71,3	1	12,5	25	61	3,71	0,15	0,32	0,75	

* p<0,05; ** p<0,01; внутри возрастной группы между мужчинами с гиноидным и андройдным типами ожирения

тип ожирения характеризуется накоплением жировой ткани в абдоминальной области, что дает основание для использования термина «абдоминальное ожирение» как его синонима, причем увеличивается количество как подкожного, так и висцерального жира [3, 11, 19]. Висцеральный жир проявляет высокую метаболическую активность, в нем синтезируются адипоцитокينات и другие биологически активные соединения, играющие важную роль в развитии инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, выступает ведущим звеном патогенеза МС [8, 10].

Используя расчетный метод определения индекса висцерального ожирения, характеризующего функцию и распределение жировой ткани и связанного с инсулинорезистентностью и кардиометаболическим риском [6], мы определили его величины у мужчин в возрастных группах с разными типами ожирения. Так, у мужчин 1-й группы величина индекса висцерального ожирения при гиноидном типе ожирения составила $2,20 \pm 1,41$ усл. ед., а при андройдном — $3,74 \pm 2,25$ усл. ед. ($p=0,005$); у мужчин 2-й группы — $2,61 \pm 2,10$ и $3,64 \pm 3,3$ усл. ед. ($p=0,005$), соответственно; у мужчин 3-й группы — $1,31 \pm 0,40$ и $3,41 \pm 2,26$ усл. ед. ($p=0,05$), соответственно. Действительно, оказалось, что во всех трех возрастных группах величина индекса висцерального ожирения статистически значимо выше у мужчин с андройдным ожирением относительно гиноидного. Таким образом, мужчины с андройдным типом ожирения имеют больший риск развития МС во всех возрастных группах по сравнению с мужчинами с гиноидным типом, что может быть обусловлено большим количеством и более высокой метаболической активностью висцерального жира.

В возрастном аспекте интересно сравнение результатов по накоплению жировой ткани и ассоциации ожирения с МС у лиц разного пола. Ранее нами были проведены обследования женщин разных возрастных групп [2]. Наиболее выраженный рост накопления жировой ткани у мужчин обнаружен в конце первого периода, а у женщин — второго периода зрелого возраста. Смена доминирования гиноидного на андройдный тип ожирения у мужчин происходит в возрасте около 30–35 лет, а у женщин — в 50–55 лет (в конце репродуктивного периода). У мужчин даже с должной массой тела более чем в 10% выявляют МС, а у женщин с должной массой тела он не обнаружен. У мужчин наиболее выраженный прирост частоты встречаемости как отдельных компонентов, так и в целом

МС выявлен во втором периоде зрелого возраста с последующим снижением частоты некоторых компонентов в пожилом возрасте, а у женщин — рост частоты встречаемости отдельных компонентов и в целом МС отмечен, преимущественно, в пожилом возрасте. Частота МС у мужчин и женщин как с гиноидным, так и с андронидным типами ожирения в первом периоде зрелого возраста не имеет гендерных различий, во втором периоде — она выше при обоих типах ожирения у мужчин, а в пожилом возрасте, наоборот, у женщин.

Возрастные особенности накопления жировой ткани частично могут быть связаны с гендерной спецификой функционирования репродуктивной системы. У женщин в репродуктивном периоде энергетический обмен ассоциирован с фазными процессами синтеза и секреции эстрогенов, способствующих отложению подкожного, а не висцерального жира и формированию гиноидной фигуры. Только в периоды предменопаузы и менопаузы, когда протективное действие этих половых стероидов снижается, возрастает накопление висцерального жира, проявляются возрастные нарушения метаболизма и сопутствующая соматическая патология [3, 12]. У мужчин тестостерон также обладает защитными свойствами по отношению к развитию абдоминального жира и сопутствующей соматической патологии [18]. Однако характерная для последних лет ситуация с накоплением абдоминального ожирения уже у молодых мужчин (см. рис. 2), наличие у них андрогенного дефицита, клинических признаков гипогонадизма, эректильной дисфункции [15] позволяет предполагать снижение протективных свойств тестостерона и ускорение процессов старения, возможно, за счет усиления процессов окислительного стресса, ассоциированных с высокой метаболической активностью висцерального жира [7].

Заключение

Возрастное ожирение у мужчин характеризуется сменой доминирования гиноидного типа ожирения на андронидный уже в первом периоде зрелого возраста. Частота андронидного типа ожирения начинает повышаться уже к концу первого периода, достигая 90 % к концу второго периода зрелого возраста. Это ассоциировано с ранним ростом встречаемости как отдельных компонентов, так и в целом метаболического синдрома и, соответственно, увеличением риска развития уже в мо-

лодом возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Пинхасов Б.Б., Шорин Ю.П., Скосырева Г.А., Селятицкая В.Г. Характер ожирения и скорость старения у женщин с нарушениями репродуктивной функции // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 564–569.
2. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р. и др. Возрастная зависимость ассоциации метаболического синдрома с типами ожирения у женщин // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 617–622.
3. Терешина Е.В., Иваненко С.И. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого // Биохимия. 2014. Т. 79. Вып. 7. С. 739–752.
4. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология (2-е изд.). М.: Изд-во МГУ, 2005.
5. Шевцов В.И., Свешников Е.Н., Овчинников Е.Н. и др. Возрастные изменения массы мышечной, соединительной и жировой ткани у здоровых людей // Гений ортопедии. 2005. № 1. С. 58–66.
6. Amato M.C., Glordano C., Galia M., Criscimanna A. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 4. P. 920–922.
7. Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress // Aging Dis. 2015. Vol. 6. № 2. P. 109–120.
8. Castro A.V.B., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities — mechanisms of association // Arq. Bras. Endocr. Metab. 2014. Vol. 58. № 6. P. 600–609.
9. Chen S.C., Lo T.C., Chahg J.H., Kuo H.W. Variations in aging, gender, menopause, and obesity and their effects on hypertension in Taiwan // Int. J. Hypertension. 2014. Article ID515297.
10. Cicero A.F., Magni P., More M. et al. Adipokines and sexual hormones associated with the components of the metabolic syndrome in pharmacologically untreated subjects: data from the Brisighella Heart Study // Int. J. Endocr. 2011. Article ID724816.
11. Enzi G., Gasparo M., Biondetti P.R. et al. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography // Amer. J. clin. Nutr. 1986. Vol. 44. P. 739–746.
12. Franklin R.M., Ploutz-Snyder L., Kanaley J.A. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause // Metabolism Clin. Exp. 2009. Vol. 58. P. 311–315.
13. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association: National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 2735–2752.
14. Li C., Ford E.S., McGuire L.C., Mokdad A.H. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among U.S. adults // Obesity. 2007. Vol. 15. № 1. P. 216–224.
15. Novikova E., Selyatiitskaya V., Mitrofanov I. et al. Association of erectile dysfunction and hypogonadism with metabolic syndrome in men with lower urinary tract symptoms of younger and older age groups // Adv. Sex. Med. 2014. Vol. 4. P. 55–64.
16. Pinkhasov B.B., Selyatiitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhanseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution // Health. 2012. Vol. 4. № 12A. P. 1381–1389.
17. Sakuma K., Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age // Int. J. Endocr. 2013. Article ID204164.
18. Sattler F.R., He J., Chukwuneke J. et al. Testosterone supplementation improves carbohydrate and lipid metabolism in some older men with abdominal obesity // J. Geront. Geriat. Res. 2014. Vol. 3. № 3. Article 1000159.

19. Scafoglieri A., Clarys J. P., Cattrysse E., Bautmans I. Use of anthropometry for the prediction of regional body tissue distribution in adults: benefits and limitations in clinical practice // *Aging Dis.* 2014. Vol. 5. № 6. P. 373–393.

20. Shimizu I., Yoshida Y., Minamino T. Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders // *Int. Heart. J.* 2015. Vol. 56. № 3. P. 255–259.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 86–92

B. B. Pinkhasov, V. G. Selyatitskaya, A. R. Karapetyan, Yu .V. Lutov

ASSOCIATION OF AGE OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN MEN

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, 2, ul. Timakova, Novosibirsk 630117;
e-mail: pin@centercem.ru

The study included 253 men aged 22 to 74 years. Was shown that at the end of the first period of middle age the accumulation of adipose tissue was enhanced that was associated with the change of dominance from the gynoid to the android type of obesity. The most pronounced increase in the frequency of occurrence of individual components and the overall metabolic syndrome was diagnosed in men in the second period of middle age with a following decrease in the frequency such components as hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol and hyperglycemia in elderly age. In the all three age groups the value of the index of visceral obesity was significantly higher in men with android type of obesity compared with gynoid. Thus, the men with gynoid compared with android type of obesity have a lower risk of development metabolic syndrome in all age groups.

Key words: *age, men, obesity, android and gynoid types, metabolic syndrome*

Н. И. Глушков¹, Т. Л. Горшенин²

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: AbdSurg@maps.spb.ru; ² Госпиталь для ветеранов войн, 193079 Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, к. 2

В статье представлены результаты лечения 100 больных пожилого и старческого возраста раком ободочной кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью. Пациенты были распределены на две группы по 50 человек. Больным основной группы операции на толстой кишке выполняли с использованием лапароскопических технологий. Показана эффективность таких операций — уменьшилось число послеоперационных осложнений и койко-дней. В основной группе летальных исходов не было (в контрольной — 6%).

Ключевые слова: рак ободочной кишки, малоинвазивные технологии, пожилой и старческий возраст

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости раком толстой кишки. В мире ежегодно регистрируют 600 тыс. новых случаев колоректального рака. В России раком толстой кишки заболевает до 60 тыс. человек в год. Прогнозируется, что в первой половине XXI в. колоректальный рак прочно займет первое место в структуре всех онкологических заболеваний [2, 9, 14]. Увеличение заболеваемости раком толстой кишки происходит на фоне изменяющейся демографической картины мира, а именно — его старения. За последнее время среди заболевших заметно увеличилось количество пациентов пожилого и старческого возраста. Так, пациенты старше 60 лет составляют 72,5 %, среди которых лиц старше 70 лет — 42,5 % [10]. Частота возникновения рака ободочной кишки в возрасте 40–60 лет составляет 8 случаев на 100 тыс. населения, а в возрасте старше 60 лет — до 150 случаев [7]. Более чем у 77 % больных старше 70 лет отмечают III и IV стадию рака толстой кишки, что в 2 раза чаще, чем у пациентов моложе 70 лет. Не менее 70 % заболевших доставляют в стационар в экстренном порядке (при этом в абсолютном большинстве случаев развившиеся осложнения стали первым

проявлением болезни). В результате этого более половины пациентов госпитализируют в тяжелом состоянии, и, как правило, в общехирургические стационары [4].

Среди осложнений рака толстой кишки чаще всего встречаются острую кишечную непроходимость (20–85,5 %), перфорацию стенки кишки (0,39–18 %), кровотечение (0,78–14,7 %), прорастание опухоли в соседние органы и ткани (1,5–44,2 %), перифокальные гнойно-воспалительные процессы (5–29,9 %) [1, 3, 8]. Летальность при экстренных хирургических вмешательствах по поводу колоректального рака, по данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, составляет не менее 25–30 %, а у пациентов пожилого и старческого возраста достигает 74 % [5, 6, 12].

В этой связи все более актуальными становятся научный поиск и реализация новых направлений в лечении осложненных форм рака толстой кишки у больных пожилого и старческого возраста [2, 5, 9–11, 13].

Цель работы — сравнение результатов традиционных и лапароскопических оперативных вмешательств у больных пожилого и старческого возраста при раке толстой кишки, осложненном нарушением кишечной проходимости.

Материалы и методы

Обследованы 100 больных раком ободочной кишки из отделения общей хирургии Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн с 2009 по 2014 г., которые были распределены на две группы: основная — 50 пациентов 66–92 лет (средний возраст — $78,6 \pm 4,4$ года), 19 мужчин и 31 женщина, которым были выполнены лапароскопические операции; контрольная — 50 больных 65–90 лет (средний возраст — $74,5 \pm 4,2$ года),

Распределение больных раком ободочной кишки с учетом локализации опухоли

Локализация	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Слепая кишка	7	14	7	14	14	15
Восходящий отдел	5	10	5	10	10	10
Печеночный угол	3	6	4	8	7	7
Поперечно-ободочная кишка	3	6	3	6	6	6
Селезеночный угол	3	6	3	6	6	6
Нисходящий отдел	4	8	4	8	8	8
Сигмовидная кишка	25	50	24	48	49	49
<i>Всего</i>	50	100	50	100	100	100

16 мужчин и 34 женщины, оперированных традиционными методами. Чаще всего опухоли локализовались в левой половине ободочной кишки (табл. 1). Критерии включения: возраст старше 60 лет, наличие опухоли ободочной кишки. Критерии исключения: возраст младше 60 лет, местно-распространенный характер онкологического процесса.

Всем пациентам назначали стандартное комплексное обследование, включавшее: лабораторные исследования крови, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки и живота, фиброколоноскопию, УЗИ брюшной полости, спиральную КТ брюшной полости, ирригоскопию. Учитывая сопутствующую патологию, к стандартному набору предоперационных обследований добавлялись исследования, направленные на выявление и оценку степени компенсации имеющихся сопутствующих заболеваний: Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, определение функции внешнего дыхания.

Для всех больных была характерна полиморбидность. Нередко на одного пациента приходилось до пяти нозологических форм одновременно протекающих заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных раком ободочной кишки с учетом количества сопутствующих заболеваний

Число сопутствующих заболеваний	Основная группа		Контрольная группа	
	абс. число	%	абс. число	%
Одно	2	4	2	4
Два	6	12	5	10
Три	9	18	11	22
Четыре	14	28	14	28
Пять и более	19	38	18	36

Стадию опухолевого процесса окончательно определяли после гистологического исследования удаленного препарата. Большинство пациентов основной и контрольной групп имели III стадию заболевания. Влияние коморбидности на течение периоперационного периода оценивали, используя возрастзависимый индекс Charlson, средний показатель которого составил 6,9 при его вариации от 2 до 11.

На основании данных предоперационного обследования с помощью шкалы для колоректальных операций Cr-POSSUM для каждого пациента рассчитывали показатель прогнозируемой послеоперационной летальности. Средний показатель для основной группы составил 9,7 %, для контрольной — 10,6 %.

Оценку операционно-анестезиологического риска проводили согласно классификации состояния физического статуса больного Американского общества анестезиологов (ASA): I степень операционного риска зарегистрирована у 4 больных основной группы (8 %), II — у 18 (36 %), III — у 21 (42 %), IV — у 7 (14 %); в контрольной группе I степень — у 3 пациентов (6 %), II — у 17 (34 %), III — у 24 (48 %), IV — у 6 (12 %).

Интенсивность болевого синдрома после операций оценивали по визуально-аналоговой шкале в баллах от 0 до 10. Отсутствие боли расценивали как 0 баллов, слабую боль — 1–3 балла, умеренную — 4–6, сильную — 7–9, очень сильную — выше 9 баллов.

По возрастному, половому составу, наличию и тяжести сопутствующей патологии, локализации и стадии опухолевого процесса в толстой кишке, а также по степени операционно-анестезиологического риска больные обеих групп были представлены равномерно.

Лапароскопические операции выполняли, как правило, с использованием трех-четырех троакаров: первый троакар (10 мм), для лапароскопа, устанавливали параумбиликально; другие (5 и 12 мм) устанавливали в подвздошных областях и мезогастрии. Выполняли медиально-латеральную мобилизацию кишки с учетом фасциальных пространств с использованием ультразвукового скальпеля. Основные сосуды пересекали (клипировали или коагулировали аппаратом «LigaSure») непосредственно у места их отхождения от верхней брыжеечной артерии (подвздошно-ободочная, правая и средняя ободочные артерии) или аорты (нижняя брыжеечная артерия). Мобилизованный препарат извлекали через мини-лапаротомную рану и формировали анастомоз аппаратным или ручным способом. Затем выполняли контрольную лапароскопию и дренирование брюшной полости. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica (версия 6.1).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования изучены характер и объем проводимых оперативных вмешательств, величина интраоперационной кровопотери, послеоперационные осложнения, течение раннего послеоперационного периода, число послеоперационных койко-дней.

При локализации опухоли в правой половине толстой кишки в условиях непроходимости выполняли правостороннюю гемиколэктомию с формированием первичного анастомоза. В случаях расположения опухоли в левой половине ободочной кишки с явлениями нарушения кишечной проходимости компенсированной стадии выполняли резекционные вмешательства с формированием первичного анастомоза. При суб- и декомпенсированной стадиях нарушения кишечной проходимости вы-

полняли операцию типа Гартмана. Длительность операций в основной группе была сопоставима с таковыми вмешательствами, выполняемыми традиционным методом. Лапароскопические операции сопровождались меньшим объемом интраоперационной кровопотери (табл. 3).

Интраоперационных осложнений в обеих группах мы не отмечали. В основной группе величина интраоперационной кровопотери была достоверно меньше, чем в контрольной, и в среднем составила 52 ± 10 и 250 ± 30 мл, соответственно ($p < 0,05$). После лапароскопических операций интенсивность болевого синдрома была незначительной, и на 4–5-е сутки послеоперационного периода он полностью купировался. В контрольной группе купирование болевого синдрома было отмечено только к 8–10-м суткам, при этом требовалось более длительное введение наркотических и ненаркотических анальгетиков. Восстановление перистальтики кишечника в основной группе отмечено у всех больных на 2-е сутки, в контрольной — на 3–5-е сутки.

Послеоперационные осложнения отмечали в обеих группах. Инфекция в области хирургического вмешательства в основной группе отмечена у 4 (8%) пациентов, в контрольной — у 7 (14%), $t=0,96$. Значимых общесоматических осложнений (ОНМК, острый инфаркт миокарда, ТЭЛА) в основной группе не отмечено. В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде у 2 (4%) пациентов ($t=1,44$) развился острый инфаркт миокарда, в одном случае закончившийся летальным исходом. У 3 (6%) пациентов ($t=1,79$) контрольной группы отмечена нижнедолевая пневмония и у 1 (2%) пациента ($t=1,01$) — ОНМК, закончившееся летальным исходом. Несостоятельность илеотрансверзоанастомоза развилась у 1 (2%) пациента контрольной группы ($t=1,01$), что потребовало выполнения релапаротомии, разобщения анастомо-

Таблица 3

Вид, длительность оперативных вмешательств и объем кровопотери

Оперативное вмешательство	Основная группа			Контрольная группа		
	n	время, мин	кровопотеря, мл	n	время, мин	кровопотеря, мл
Правосторонняя гемиколэктомия	16	$110 \pm 20^*$	$50 \pm 10^{**}$	19	$100 \pm 20^*$	$200 \pm 30^{**}$
Левосторонняя гемиколэктомия	6	$130 \pm 20^*$	$70 \pm 20^{**}$	5	$130 \pm 20^*$	$400 \pm 50^{**}$
Резекция сигмовидной кишки	18	$90 \pm 10^*$	$40 \pm 10^{**}$	19	$110 \pm 10^*$	$200 \pm 20^{**}$
Обструктивные резекции левой половины ободочной кишки	10	$80 \pm 10^*$	$80 \pm 10^{**}$	7	$90 \pm 10^*$	$200 \pm 30^{**}$

* ** Различия между группами достоверны — $p < 0,05$

за и формирования илеостомы. Несостоятельность толсто-толстокишечных анастомозов также отмечали только в контрольной группе пациентов: 2 (4 %) случая ($t=1,44$) несостоятельности сигмо-сигмоанастомоза, потребовавших релапаротомии и разобщения анастомоза, один из которых закончился летальным исходом. У 1 (2 %) пациента основной группы ($t=1,01$) отмечен краевой некроз стенки кишки в области сформированной стомы. Таким образом, летальных исходов в основной группе не было, а в контрольной группе умерли 3 пациента (летальность — 6 %), $t=1,79$.

Длительность послеоперационного периода в основной группе составила 7–14 дней, в среднем $9,4 \pm 2,4$ дня, в контрольной — 10–26 дней, в среднем $13,6 \pm 3,4$ дня.

Заключение

Таким образом, лапароскопические операции при раке ободочной кишки, осложненном обтурационной кишечной непроходимостью, у пациентов старших возрастных групп в условиях полиморбидности имеют ряд несомненных преимуществ. Возраст пациента, как предполагаемый лимитирующий фактор, не может являться основанием для отказа от лапароскопических операций на толстой кишке, даже при условии нарушения пассажа по ней.

Литература

1. Антипова С.В., Калинин Е.В., Шляхтин В.В. Алгоритм и методы хирургического лечения осложненных форм колоректального рака // Онкология. 2009. Т. 11. № 4. С. 293–297.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. //

Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (прилож. 1).

3. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы // Новости хирургии. 2011. Т. 19. № 1. С. 103–111.

4. Коровин А.Я., Ралка Б.В., Манжос А.Н. и др. Выбор объема операции при обтурационной толстокишечной непроходимости // В сб.: Материалы III Всерос. съезда колопроктологов. Белгород, 2011. С. 75.

5. Маркарьян Д.Н., Никола В.В., Царьков П.В. Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011. № 1. С. 50–56.

6. Михайлов А.П., Данилов А.М., Земляной В.П. и др. Колоректальный рак, осложненный острой кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста // В сб.: Материалы III Всерос. съезда колопроктологов. Белгород, 2011. С. 78.

7. Пузин В.Н. Особенности хирургического лечения осложненных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста // Мед. помощь. 2006. № 6. С. 24–26.

8. Сингаевский А.Б., Цикоридзе М.Ю. Совершенствование хирургической тактики при осложненном раке ободочной кишки в многопрофильном стационаре // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 1. С. 59–65.

9. Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Пузин В.В. и др. Колоректальный рак. Выбор хирургической тактики при толстокишечной непроходимости. СПб.: Аграф-н, 2008.

10. Царьков П.В., Никола В.В., Стамов В.И. и др. Мультидисциплинарный подход в плановой хирургии колоректального рака у больных старческого возраста // Хирургия. 2012. № 2. С. 4–13.

11. Basili G., Lorenzetti L., Biondi G. et al. Colorectal cancer in the elderly. Is there a role for safe and curative surgery? // Anz. J. surg. 2008. Vol. 78. № 6. P. 466–470.

12. Monfardini S., Gridelli C., Pasetto L.M. et al. Vulnerable and frail elderly: an approach to the management of the maintenance types // Europ. J. Cancer. 2008. Vol. 44. № 4. P. 488–493.

13. Mongan J. et al. Management of colorectal cancer in the elderly // Clin. Geriat. 2010. Vol. 18 (Iss. 1). P. 37.

14. Van Schaik P.M., Hermans E., Van der Linden J.C. et al. Micro-metastases in stages I and II colon cancer are a predictor of the development of distant metastases and worse disease-free survival // Europ. J. surg. Oncol. 2009. Vol. 35. № 5. P. 492–496.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 93–96

N. I. Glushkov¹, T. L. Gorshenin²

THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT OF OBSTRUCTIVE ILEUS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: AbdSurg@maps.spb.ru; ² Hospital for Wars Veterans, 21, k.2, Narodnaya ul., St. Petersburg 193079

The article presents results of treatment of 100 patients with elderly colon cancer complicated by obstructive ileus. Patients were divided into two groups of 50 people. Main group patients for colon surgery performed using laparoscopic techniques. The efficiency of operations on the colon laparoscopically — fewer postoperative complications, length of postoperative hospital stay days. Deaths in the study group was not (control — 6%).

Key words: colon cancer, minimally invasive technology, elderly and senile age

К. А. Киреев^{1,2}, А. А. Фокин^{1,2}, Т. С. Киреева²

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ-ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

¹ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск, 54048 Челябинск, ул. Доватора 23; e-mail: kkirееv83@mail.ru;

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Проведён ретроспективный анализ 50 случаев лечения острого инфаркта миокарда у пациентов 90–101 года. Реперфузионная терапия выполнена у 20 (40%) больных: тромболитическая терапия — у 2 (4%), экстренное коронарное стентирование — у 18 (36%). Летальность составила 26%, в группах с/без реперфузионной терапии — 20 и 30%, соответственно. В группе коронарного стентирования умерли 4 пациента (летальность 22,2%). Специализированная медицинская помощь пациентам старше 90-летнего возраста при остром инфаркте миокарда ассоциирована с высокой летальностью (26%). Статистически достоверное снижение ($p < 0,05$) летальности связано с проведением коронарного стентирования. При наличии эндоваскулярных технических возможностей, даже при многососудистом поражении, необходимо выполнять коронарное стентирование инфаркт/ишемия-ответственной коронарной артерии. Особенно это касается случаев, осложнённых острой сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, острый инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, долгожители

Лечение пациентов старшей возрастной группы сопровождается клиническими трудностями, обусловленными снижением активности общих адаптационных механизмов, которые лежат в основе противостояния болезни и последующей реабилитации [1, 5–7, 9]. Значительное влияние на течение любого заболевания оказывает полиморбидность [8], изменяющая общую клиническую картину, затрудняющая диагностику и выбор оптимальных способов терапии.

В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ, долгожителями являются лица, достигшие 90-летнего возраста. В отношении этой группы обозначенные выше особенности имеют крайнюю форму проявлений. Когда речь заходит о таком urgentном состоянии, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), вероятность неблагоприятных результатов возрастает.

В отечественной кардиологии за последние годы активное развитие в научно-практическом отношении получило направление, связанное с улучшением лечебно-диагностического процесса при ОИМ, в том числе у пациентов старших возрастных групп [3, 4]. В настоящее время доказана высокая эффективность чрескожных коронарных вмешательств в восстановлении коронарного кровообращения [2, 10]. В отношении пациентов-долгожителей исследования не проводились.

Целью работы являлся анализ непосредственных результатов оказания специализированной медицинской помощи при ОИМ у пациентов-долгожителей с оценкой эффективности чрескожных коронарных вмешательств.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Междоурожного центра сердечно-сосудистой хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД»». Данная медицинская организация оказывает специализированную кардиологическую и рентгеноэндоваскулярную медицинскую помощь пациентам с острой коронарной патологией с 2011 г., территория обслуживания включает четыре района Челябинского городского округа и семь прилегающих областных муниципальных образований.

В исследование вошло 50 случаев ОИМ, зарегистрированных у 50 пациентов-долгожителей 90–101 года, средний возраст — $92,1 \pm 0,7$ года. Каждый ОИМ рассматривали как отдельный случай. Среди пациентов с инфарктом преобладали женщины — 28 (56%).

Заключительный диагноз ОИМ был выставлен у 27 (54%) и 23 (46%) больных, исходно поступивших с острым коронарным синдромом с подъёмом и без подъёма сегмента ST, соответственно. У 27 (54%) пациентов с ОИМ выявля-

ны крупноочаговые поражения с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ. В 23 (46 %) наблюдениях зарегистрирован не-Q ОИМ. Для 30 (60 %) пациентов инфарктные нарушения коронарного кровообращения были первичными, для 20 (40 %) — на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Распространённость сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Распространённость факторов риска атеросклероза и их сочетание среди исследуемых пациентов-долгожителей представлены в табл. 2.

У пациентов-долгожителей с установленным диагнозом ОИМ зарегистрированы следующие классы острой сердечной недостаточности по Killip: I — 37 (74 %), II — 4 (8 %), III — 4 (8 %) и IV — 5 (10 %).

Все пациенты с ОИМ доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи. В первые 2 ч от начала заболевания госпитализированы 3 (6 %) больных. В сроки 3–6 ч доставлены 20 (40 %), 7–12 ч — 15 (30 %) и более 12 ч — 12 (24 %) пациентов. Всем больным проводили специализированное лечение в соответствии с дей-

ствующими стандартами и клиническими рекомендациями.

Результаты и обсуждение

Экстренные коронароангиографии были сделаны 48 % (24 процедуры) пациентам-долгожителям с ОИМ. По данным этих исследований не выявлено случаев отсутствия гемодинамически значимой патологии коронарных артерий, а также однососудистых поражений. Двухсосудистые и трёхсосудистые окклюзионно-стенотические изменения обнаружены в 7 (29,2 %) и 15 (62,5 %) наблюдениях, соответственно. Множественная патология коронарных артерий (в четырех и более артериях) отмечена у 2 (8,3 %) больных.

Особенности кровотока по инфаркт/ишемия-ответственной коронарной артерии: острая окклюзия — 8 (33,4 %) случаев, хроническая окклюзия — 5 (20,8 %) и множественные стенозы — 11 (45,8 %). У 4 пациентов с хроническими окклюзиями и 2 больных с множественными стенозами чрескожных коронарных вмешательств не проводили.

Всего реперфузионную терапию получили 20 (40 %) больных. Внутривенная тромболитическая терапия выполнена 2 (4 %) пациентам. Экстренные чрескожные коронарные вмешательства перенесли 18 (36 %) больных. Случаев фармакоинвазивного лечения не зарегистрировано. 30 (60 %) пациентам реперфузионную терапию не проводили.

Летальность среди пациентов-долгожителей с ОИМ составила 26 % (13 летальных исходов), в группах с/без реперфузионной терапии — 20 %

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у исследуемых пациентов

Заболевание	Распространённость	
	абс. число	%
Артериальная гипертензия	46	92
Стенокардия напряжения II–III ФК	22	44
ХСН II–IIIА ФК и выше	22	44
Постинфарктный кардиосклероз	20	40
Инструментально доказанная хроническая аневризма ЛЖ	4	8
Сосудисто-мозговая недостаточность (НМК в анамнезе или каротидные реконструкции)	12	24
Нарушения ритма и проводимости сердца	8	16
Патология аортоподвздошной зоны и/или артерий нижних конечностей	6	12
Сахарный диабет 2-го типа	12	24
ХОБЛ	10	20
ХПН	7	14
Железодефицитная анемия	6	12
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	6	12
Злокачественные новообразования в анамнезе	10	20

Таблица 2

Распространённость факторов риска атеросклероза и их сочетание у пациентов-долгожителей

Фактор риска	Распространённость	
	абс. число	%
Курение	6	12
Артериальная гипертензия	46	92
Гипергликемия	12	24
Гиперхолестеринемия	12	24
Ожирение II–III степени	11	22
<i>Сочетание факторов</i>		
1 фактор	6	12
2 фактора	23	46
3 фактора	14	28
4 фактора	7	14
5 факторов	–	–

Летальность пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от вида лечения

Пол	Без реперфузии, n=30			Коронарное стентирование, n=18			Тромболитическая терапия, n=2		
	всего больных	летальность		всего больных	летальность		всего больных	летальность	
		абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%
Мужчины	10	3	30	12	3	25	0	0	0
Женщины	20	6	30	6	1	16,7	2	0	0

(4 летальных исхода) и 30 % (9 летальных исходов), соответственно. В подгруппе коронарного стентирования умерли 4 пациента (летальность 22,2 %).

Летальность среди женщин составила 25 % (7 летальных исходов), среди мужчин — 27,3 % (6 летальных исходов). Летальность в зависимости от вида проводимой терапии и пола пациента представлена в табл. 3.

У всех умерших пациентов непосредственная причина смерти — острая сердечная недостаточность. 5 пациентов без реперфузии скончались в течение первых суток от момента госпитализации, ещё 2 больных умерли на 2-е сутки пребывания в стационаре. В одном случае на 7-е сутки нахождения в клинике, будучи в кардиологическом отделении при относительно стабильном течении субэндокардиального инфаркта, у пациента развилась внезапная декомпенсация сердечной деятельности с молниеносным отёком лёгких. Одна пациентка скончалась через 13 дней пребывания в палате интенсивной терапии, исходно поступив в состоянии клинической смерти и перенеся две успешных сердечно-лёгочных реанимации; состояние больной всё время оставалась крайне тяжёлым, с первых часов она находилась на ИВЛ в состоянии комы, с 11-х суток гемодинамику поддерживали вазопрессорами с постепенным нарастанием доз и последующим летальным исходом.

Летальные исходы у пациентов с коронарным стентированием также регистрировали, преимущественно, в первые дни пребывания в клинике: в двух случаях — в первые 12 ч, по одному наблюдению — на 2-е и 3-е сутки, соответственно. У всех больных состояние было крайне тяжёлым: трое пациентов находились в состоянии кардиогенного шока, ещё один больной был взят в рентгенооперационную после незначительной стабилизации отёка лёгких.

При оценке исходного статуса пациентов-долгожителей с ОИМ следует выделить следующие особенности. Во-первых, высокая распространённость коронарных заболеваний: артериальная

гипертензия — 92 %, стенокардия напряжения II–III ФК — 44 %, постинфарктный кардиосклероз — 40 %. Во-вторых, обращает на себя внимание относительно низкий средний показатель факторов риска атеросклероза: на одного больного — 1,74 фактора. Основным фактором риска являлась артериальная гипертензия, имевшая облигатное распространение. В сравнении с более молодыми пациентами, такие метаболические нарушения, как гиперхолестеринемия и ожирение II–III степени, встречались гораздо реже — 22–24 %, а гипергликемия, наоборот, — у каждого четвёртого больного-долгожителя. Доля курящих пациентов — всего 12 % от всей группы. Третья соматическая особенность пациентов-долгожителей — отягощённость по некардиальным заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа — 24 %, ХОБЛ — 20 %, злокачественные новообразования в анамнезе — 20 %.

Можно предположить, что у пациентов-долгожителей развитие всех перечисленных выше заболеваний происходило постепенно на фоне высокого потенциала здоровья, который обеспечивал относительную стабилизацию в различных органах и системах. По этой причине течение ОИМ условно происходило по типу декомпенсации имеющихся ресурсов организма. Подтверждением данного положения являются ангиографические результаты коронарных исследований. «Классическую» острую окклюзию сердечной артерии регистрировали только в каждом третьем случае. В остальных наблюдениях в отношении инфаркт/ишемии-ответственной коронарной артерии отмечали множественные стенозы с преимущественным кровотоком TIMI3 или хронические окклюзии с развитым коллатеральным кровообращением.

Возможно, механизм ОИМ у пациентов старшей возрастной группы ассоциирован с метаболическими нарушениями по типу дистрофии сенильного миокарда, которые со временем усугубляются хронической ишемией. С гемодинамической точки зрения, у исследуемых больных без острых окклюзий коронарных артерий ОИМ можно связать с

прогрессированием атеросклеротического процесса в коронарных артериях малого калибра, обеспечивающих компенсацию кровотока и формирование коллатералей. Поэтому у таких пациентов возможности эндоваскулярного лечения ограничены.

Каждый четвёртый пациент старше 90 лет с ОИМ поступал с явлениями острой сердечной недостаточности, которая у нескольких умерших не разрешалась даже после удачного и полноценного восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии в ранние сроки от начала заболевания. Можно предположить, что вероятность необратимых ишемических нарушений у долгожителей гораздо выше, чем в других возрастных группах.

В данной работе не проводили сравнительный анализ по общесоматическим параметрам с другими возрастными группами. Тем не менее, в отношении летальности мы обратились к группе старческого возраста. У данных больных общая летальность была ниже значения исследуемой группы долгожителей — 20,3 против 26 %, соответственно ($p < 0,05$).

Экстренное коронарное стентирование было проведено у 36 и 36,8 % инфарктных пациентов-долгожителей и больных старческого возраста, соответственно ($p > 0,05$). Летальность в данных возрастных группах при использовании эндоваскулярных реперфузионных технологий составила 22,2 и 10,4 %, соответственно ($p < 0,05$). У пациентов без реперфузионного лечения эта разница также была статистически достоверна ($p < 0,05$), но не такой ощутимой — 30 и 23,7 % у долгожителей и стариков, соответственно.

Учитывая, что в обеих возрастных группах применяли единые критерии отборов на чрескожные коронарные вмешательства и консервативное лечение, а также технические аспекты выполнения операций, полученные результаты свидетельствуют о значении возраста как значимого фактора риска неблагоприятного исхода вне зависимости от вида реперфузионного лечения.

Тем не менее, несмотря на высокую летальность среди долгожителей с ОИМ, перенесших коронарное стентирование (22,2 %), данные результаты являются лучшими ($p < 0,05$) в сравнении с группой без реперфузионного лечения. При этом доля больных с исходной острой сердечной недостаточностью II–IV класса по Killip, с повторным ОИМ и с заключительным диагнозом Q-ОИМ достоверно ($p < 0,05$) была больше у пациентов с коронарным стентированием.

Обобщая представленные результаты, у больных-долгожителей с ОИМ можно выделить следующие клинические особенности:

- незначительное преобладание пациентов женского пола — 56 %;
- высокая распространённость заболеваний сердечно-сосудистой системы, основных соматических нозологических форм;
- высокая распространённость случаев острой сердечной недостаточности II–IV класса по Killip — 26 %;
- поздние обращения (доля пациентов, поступивших спустя 6 ч от начала заболевания, составила 54 %), осложняющие проведение реперфузионной терапии;
- высокая распространённость гемодинамически значимых поражений трёх коронарных артерий и более (у 70,8 % пациентов, которым выполнены коронароангиографии), что усложняет проведение чрескожного коронарного вмешательства.

Выводы

Работа регионального сосудистого центра, ориентированного на экстренных пациентов кардиологического профиля, характеризуется интенсивным потоком больных с инфарктом разного возраста. В нашей работе доля долгожителей (90 лет и старше) за период 2012–2014 гг. составила 4,1 %.

Специализированная медицинская помощь пациентам старше 90 лет при остром инфаркте миокарда ассоциирована с высокой летальностью (26%). Статистически достоверное снижение ($p < 0,05$) летальности у этих пациентов связано с применением чрескожного коронарного вмешательства.

Дальнейшее снижение летальности в данной возрастной группе потенциально связано с увеличением доли экстренного коронарного стентирования у больных с острым инфарктом миокарда. Пациенту-долгожителю, поступившему с острой коронарной патологией, при наличии эндоваскулярных технических возможностей, даже при многососудистом поражении, необходимо выполнять коронарное стентирование инфаркт/ишемия-ответственной коронарной артерии. Особенно это касается клинических ситуаций, осложнённых острой сердечной недостаточностью.

Литература

1. Богомолов А.Н., Козлов К.Л., Курочкина О.Н., Олесьюк И.Б. Стентирование коронарных артерий у пожилых

больных с острым инфарктом миокарда // Успехи геронтол. 2013. № 1. С. 151–180.

2. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013.

3. Вышлов Е.В., Филошкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у больных 70 лет и старше // Сибир. мед. журн. 2014. Т. 29. № 1. С. 25–30.

4. Габинский Я.Л., Шимкевич А.М. Реперфузионная терапия у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ в реальной клинической практике // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2013. № 4. С. 34–37.

5. Данилов А.Н., Шульдяков В.А., Малинова Л.И. и др. Старение и долгожительство населения Поволжского региона // Саратов. науч.-мед. журн. 2012. Т. 8. № 2. С. 242–247.

6. Кочергина А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом: Проблемы и пути их решения // Атеросклероз. 2013. Т. 9. № 3–4. С. 65–72.

7. Маркова Т.Ю. Ишемическая болезнь сердца и долгожительство: неразгаданные вопросы // Саратов. науч.-мед. журн. 2015. Т. 11. №1. С. 37–41.

8. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рац. фармакотер. в кардиол. 2015. № 11 (1). С. 4–7.

9. Филонова М.В., Юсупов А.Р., Куимова Ж.В., Болотнова Т.В. Факторы риска ишемической болезни сердца у долгожителей // Акад. журн. Зап. Сибири. 2014. Т. 10. № 6 (55). С. 51–52.

10. Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomized trials // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 13–20.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 97–101

K. A. Kireev^{1,2}, A. A. Fokin^{1,2}, T. S. Kireeva²

SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OLDER THAN 90 YEARS

¹ Railway clinical hospital on the station of Chelyabinsk, 23, ul. Dovatora, Chelyabinsk 454048; e-mail: kkireev83@mail.ru; ² South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation

The retrospective analysis of 50 cases of acute myocardial infarction's treatment in patients older than 90 years old was held. Patients' age ranged from 90 to 101 years old. The average age was 92,1±0,7 years. 20 (40%) patients have had reperfusion therapy: thrombolytic therapy — 2 (4%), emergency coronary stenting — 18 (36%). The mortality rate was 26%. Mortality in groups with/without reperfusion therapy was 20 and 30%, respectively. In the subgroup of coronary stenting, 4 patients died (the mortality rate was 22,2%). The specialized medical care for patients over 90 years old with acute myocardial infarction associated with high mortality (26%). It was proved statistically that the reduction ($p<0,05$) of mortality is connected with coronary stenting. In cases with endovascular technical possibilities' presence, even with multivessel lesions, it is necessary to perform coronary stenting of the infarct/ischemia-responsible coronary artery. It is particularly important in cases complicated by acute heart failure.

Key words: *percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction, reperfusion therapy, long-livers*

И. Я. Михалойко¹, В. Д. Скрипко¹, Р. В. Сабдош¹, А. Л. Коваленко²

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И МЕДИАКАЛЬЦИНОЗОМ АРТЕРИЙ

¹ Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018 Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2, Украина; e-mail: sk-vasil@rambler.ru; ² Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Целью исследования стало изучение эффективности препарата «Цитофлавин» в комплексном лечении синдрома диабетической стопы смешанной формы с медиакальцинозом артерий у 75 пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа. В зависимости от схемы лечения, больные были разделены на две группы: контрольная получала базовую терапию; основная группа, дополнительно к базовой, получала препарат «Цитофлавин» по 10 мл на 0,9% NaCl 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму препарата — по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 1 мес. Включение Цитофлавина в схему лечения повышало эффективность терапии, что выражалось в улучшении оксигенации тканей за счет нормализации базального напряжения кислорода, восстановлении активности ферментов антиоксидантной системы и, как следствие, в достоверном уменьшении средних сроков стационарного лечения, в уменьшении числа повторных оперативных вмешательств и реампутаций в течение последующего года.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, синдром диабетической стопы, медиакальциноз, Цитофлавин

Синдром диабетической стопы — самое частое осложнение сахарного диабета (СД) [1]. С ним связана примерно $\frac{1}{3}$ госпитализаций этих больных. Синдром возникает у 80 % больных СД спустя 15–20 лет после начала болезни и в половине случаев заканчивается ампутацией одной или обеих нижних конечностей. $\frac{2}{3}$ пациентов умирают от гангрены нижних конечностей, причем ее развитие у больных СД наблюдают в 40 раз чаще, чем в общей популяции [2, 3, 6].

У пожилых пациентов с СД 2-го типа поражаются, преимущественно, крупные сосуды (макроангиопатия), что приводит к ишемическим осложнениям. В формировании диабетической макроангиопатии, по современным научным данным, участвуют два патогенетических механизма: атеросклероз крупных сосудов, который проявля-

ется формированием атеросклеротических бляшек с сужением просвета сосудов, и кальцифицирующий артериосклероз Менкеберга, или медиакальциноз (МК) артерий [1, 5, 12].

Особенности атеросклероза при СД изучены на сегодняшний день достаточно хорошо. Что касается МК, то о нем в литературе встречаются лишь единичные данные [1]. Вместе с тем, это осложнение привлекает к себе все большее внимание клиницистов. Это объясняется, во-первых, тем, что МК является распространенным патологическим процессом, частота которого сопоставима с атеросклерозом, во-вторых, отложение солей кальция в сосудистую стенку не является случайным явлением, как считалось ранее: обызвествление артерий не только нарушает их функциональные свойства, но и оказывает существенное влияние как на местное кровообращение, так и на общую гемодинамику [2, 5, 13]. В результате МК, артерия превращается в ригидную трубку с фиксированным диаметром, что создает предпосылки для развития «функциональной» ишемии конечности, — ишемии, возникающей на фоне состояний, требующих увеличения объемного кровотока и, в первую очередь, при физической нагрузке, а также, возможно, и при других состояниях (воспаление).

Поэтому использование вазодилататоров у пациентов с МК для улучшения оксигенации тканей стопы неэффективно и приводит к развитию «синдрома обкрадывания», тем самым углубляя ишемию [3, 6, 8]. При СД в процесс вовлекаются также мелкие коллатеральные артерии, в которых обнаруживают явления МК [11]. Это препятствует развитию коллатерального кровообращения, что, в свою очередь, усиливает явления гипоксии тканей [1, 7].

Кальциноз стенок артерий нижних конечностей может обнаруживаться у людей с нормальным

углеводным обменом, причем с возрастом его частота возрастает. Его обнаруживают у лиц моложе 45 лет в 5 % случаев, у лиц 45–60 лет — в 16 %, у пожилых старше 60 лет — в 37 % [2, 6, 13]. Однако у больных СД, кальциноз артерий нижних конечностей во всех возрастных группах выявляется, в среднем, в 3 раза чаще — в 15; 53 и 100 %, соответственно. Наиболее выраженные изменения обнаруживают у мужчин старше 80 лет с длительностью СД более 10 лет. У больных с гангреной нижней конечности на фоне СД артериосклероз Менкеберга выявляют практически всегда [1, 7, 15].

Многие считают, что обызвествление артериальной стенки является важным предиктором тяжелых сосудистых событий, следовательно, своевременное выявление у пациентов кальцификации артерий должно сигнализировать об опасности и способствовать проведению адекватного лечения [8, 9]. По современным научным данным, в патогенезе медиакальциноза участвует дистальная полинейропатия, микроангиопатия (поражение *vasa vasorum*), а также оксидативный стресс. Арсенал современных лекарственных средств, которые обладают широким спектром воздействия на развитие и течение синдрома диабетической стопы, в наше время весьма ограничен [7, 14].

На современном этапе развития медицины используют многокомпонентные препараты, в том числе с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. В этом плане интересен препарат «Цитофлавин» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), использование которого в клинической практике является весьма перспективным. Современные представления о течении патологического процесса при синдроме диабетической стопы дают основания для применения этого препарата при данной патологии [8–10].

Цель работы — оценка эффективности препарата «Цитофлавин» в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с медиакальцинозом артерий у пациентов с СД 2-го типа.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 75 пожилых (средний возраст — $68,7 \pm 4,2$ года) больных (60 мужчин и 15 женщин) с диагнозом СД 2-го типа (субкомпенсированная форма), с синдромом диабетической стопы смешанной формы, с медиакальцинозом артерий стопы и голени, нахо-

дившихся на лечении в хирургическом отделении Ивано-Франковской ЦГКБ.

В зависимости от схемы лечения, все больные были разделены на две группы: контрольная ($n=37$) получала базовую терапию: инсулинотерапию, антибактериальные, дезинтоксикационные, иммуномодулирующие средства, вазодилататоры, спазмолитики, анальгетики, витаминотерапию; основная ($n=38$), дополнительно к базовой терапии, получала препарат «Цитофлавин» по 10 мл на 0,9 % NaCl 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму препарата — по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 1 мес; больным основной группы была отменена вазодилатационная и спазмолитическая терапия.

Хирургическое лечение гнойно-некротических процессов при синдроме диабетической стопы (характер процесса оценивали по F.W. Wagner, 1979) включало: при гнойно-некротических ранах стопы — радикальную хирургическую обработку, при очаговых некрозах кожи стопы, трофических язвах — некрэктомию, при флегмонах, абсцессах стопы и панарициях пальцев стопы — радикальную некрэктомию и дренирование раны, при остеомиелите костей стопы — секвестрэктомию или некрэктомию. В случае развития влажной гангрены пальца проводили его экзартикуляцию с резекцией $2/3$ плюсневых костей, при влажной гангрене дистальных отделов стопы — трансметатарзальную ампутацию или ампутацию по Лисфранку, при влажной гангрене всей стопы с переходом процесса на голень — ампутацию нижней конечности на уровне верхней или средней трети бедра.

Послеоперационное местное консервативное лечение проводили в зависимости от фазы раневого процесса: в I фазе при перевязках проводили химическую и ферментативную некрэктомию, накладывали повязки с гидрофильными мазями, антибиотиками широкого спектра действия, ингибиторами протеаз, антисептиками; во II фазе накладывали повязки с нейтральными мазями.

Помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования, пациентам были проведены: рентгенография пораженной стопы и голени в прямой и боковой проекциях — для определения наличия и степени выраженности медиакальциноза, который оценивали по классификации В.А. Горельшева (1989) [5]; дуплексное сканирование — для определения типа кровотока по артериям стопы; определение ферментов антиоксидантной системы — каталазы и СОД —

по стандартным методикам [4]. Для оценки микроангиопатии изучали показатель транскутанного напряжения кислорода ($tcrO_2$) аппаратом «ТСМ-2 Radiometer» (Дания), который укомплектован нагревательным кислородным электродом типа «Clark». При этом измеряли как базальный уровень $tcrO_2$, так и динамику изменений при проведении ортостатической пробы с опусканием ноги ($tcrO_2OH$) [6].

Все больные были обследованы в динамике — до начала лечения, на 10-й день и по завершении курса приема Цитофлавина (40-й день). Отдаленные последствия лечения (в течение года) оценивали по частоте повторных операций, в том числе реампутаций.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Распределение каждой из исследуемых переменных была проверена «на нормальность» методом Шапиро—Уилка. Для описания переменных с нормальным распределением использовали среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Описание переменных, распределение которых отличалось от нормального, осуществлено с помощью медианы (Me) нижнего и верхнего квартилей (q^1 и q^3). Оценка достоверности различий средних величин для выборок с нормальным распределением проведена с использованием критерия Стьюдента. При сравнении в двух независимых группах показателей, распределение которых не соответствовало закону нормальности, использовали критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных выявил более выраженную положительную динамику клинико-лабораторных данных у больных, получавших Цитофлавин, по сравнению с контрольной группой. Так, до начала лечения у пациентов обеих групп были выявлены признаки нарушения микроциркуляции субкомпенсированной формы (табл. 1). В динамике (на 10-е и 40-е сутки) лечения уровень базального напряжения кислорода в тканях стопы достоверно повысился у пациентов, получавших Цитофлавин, — $36,5 \pm 1,98$ мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой ($27,4 \pm 1,18$ мм рт. ст.), где он оставался на грани критической ишемии ($p < 0,05$).

Это свидетельствует о выраженном положительном антигипоксическом эффекте Цитофлавина. Что касается уровня максимального напряжения кислорода, после пробы на реактивную гиперемии с опусканием конечности, то его возрастание было минимальным и достоверно не отличалось у больных обеих групп ($p > 0,05$, $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). Это закономерно, поскольку антигипоксическое средство не может влиять на ригидность сосудистой стенки, а соответственно, и на максимальное напряжение кислорода в тканях. Таким образом, Цитофлавин улучшает оксигенацию тканей за счет нормализации базального напряжения кислорода.

Изучение механизмов функционирования антиоксидантной системы (АОС) позволяет регулировать процессы ПОЛ и белков. Система антиоксидантов включает высокомолекулярные СОД, глутатионпероксидазу и каталазу, глутатионредуктазу и глутатионзависимую трансферазу и низко-

Таблица 1

Динамика нарушения микроциркуляции в процессе лечения, $M \pm \sigma$

Показатель, мм рт. ст.	Контрольная группа, $n=37$			Основная группа, $n=38$		
	до лечения	10-е сутки	40-е сутки	до лечения	10-е сутки	40-е сутки
$tcrO_2$	$24,3 \pm 1,12$	$26,7 \pm 1,34$ $p > 0,05$	$27,4 \pm 1,18$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$25,2 \pm 1,02$	$28,7 \pm 1,04$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$36,5 \pm 1,98$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
$tcrO_2 OH$	$14,4 \pm 1,23$	$16,5 \pm 1,08$ $p > 0,05$	$16,8 \pm 1,45$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$13,9 \pm 1,14$	$14,3 \pm 1,25$ $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$15,2 \pm 2,04$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — достоверность разницы показателей на 10-е, 40-е сутки лечения по сравнению с показателями до лечения; p_1 — достоверность разницы показателей на 40-е сутки лечения по сравнению с показателями на 10-е сутки; p_2 — достоверность разницы показателей на 10-е сутки лечения в основной группе больных по сравнению с контрольной; p_3 — достоверность разницы показателей на 40-е сутки лечения в основной группе больных по сравнению с контрольной

Динамика уровня ферментов антиоксидантной системы в процессе лечения, $M \pm \sigma$

Показатель	Контрольная группа, $n=37$			Основная группа, $n=38$		
	до лечения	10-е сутки	40-е сутки	до лечения	10-е сутки	40-е сутки
Каталаза, мг H_2O_2 /мл	7,34±1,34	7,98±1,75 $p>0,05$	8,56±1,17 $p>0,05$ $p_1>0,05$	7,24±1,11	9,94±1,14 $p<0,05$ $p_2<0,05$	12,54±1,34 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_3<0,05$
СОД, усл. ед.	32,51±2,36	36,72±2,27 $p>0,05$	43,65±3,14 $p<0,05$ $p_1<0,05$	33,4±2,45	45,8±4,53 $p<0,05$ $p_2<0,05$	62,5±5,34 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_3<0,05$

молекулярные антиоксиданты (восстановленный глутатион, витамины *E*, *C*, *A* и каротиноиды и др.). СОД является внутриклеточным ферментом, который участвует в реакциях дисмутации супероксидного анион-радикала. Каталаза катализирует расщепление пероксида водорода, который образуется в результате действия СОД и органических гидропероксидов липидов [7,12]. Анализ состояния АОС показал, что в динамике наблюдения (на 10-е и 40-е сутки) у пациентов основной группы по сравнению с контрольной были достоверно более высокие показатели каталазы и СОД (табл. 2).

В ряде исследований было подтверждено, что в основе антиоксидантного эффекта Цитофлавина лежит его способность к повышению уровня клеточных антиоксидантов за счет активного компонента — янтарной кислоты. Кроме того, препарат косвенно стимулирует синтез низкомолекулярных антиоксидантов (убихинон, α -токоферол) [6, 7].

Анализ сроков пребывания пациентов в стационаре выявил, что пациенты, получавшие Цитофлавин, находились на стационарном лечении в среднем 22 ± 2 сут, в то время как больные контрольной группы достоверно больше — $32,7 \pm 5$ сут ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что терапевтический эффект Цитофлавина проявляется в индуцирующем действии на активность ферментативного звена антиоксидантной защиты и блокировке образования свободных радикалов на мембранах клеток, что ведет к более быстрому разрешению клинического течения заболевания и, как следствие, уменьшает сроки лечения пациентов в стационаре.

Исходя из того, что использованная хирургическая тактика характеризовалась одномоментностью и радикальностью, следовательно, создавала предпосылки для снижения числа осложнений, были также проанализированы отдаленные результаты

лечения. Выявлено, что в течение года повторные оперативные вмешательства вследствие прогрессирования гнойно-некротического процесса стопы были проведены у 9 (24,3 %) пациентов контрольной группы и только у 3 (7,9 %) — основной ($p < 0,05$). Кроме того, в контрольной группе было проведено 10 реампутаций у 8 (21,6 %) пациентов (у 6 больных — по одной операции, у 2 — по две операции), в то время как в основной группе — 3 реампутации у 3 (7,9 %) пациентов (у каждого пациента — по одному оперативному вмешательству), $p < 0,05$.

Выводы

Включение препарата «Цитофлавин» в схему лечения больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа субкомпенсированной формы с синдромом диабетической стопы (смешанная форма) и медиакальцинозом артерий стопы и голени показало повышение эффективности терапии, которая проявлялась в улучшении оксигенации тканей за счет нормализации базального напряжения кислорода, восстановлении активности ферментов антиоксидантной системы и, как следствие, в достоверном уменьшении средних сроков стационарного лечения, в уменьшении числа повторных оперативных вмешательств и реампутаций в течение последующего года.

Литература

1. Атаман Ю.А. Исследование особенностей поражения артерий нижних конечностей у людей старческого возраста, больных сахарным диабетом 2 типа // Вестн. СумГУ (Серия «Медицина»). 2009. № 1. С. 47–49.
2. Бенсман В.М. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы // Хирургия. 2009. № 4. С. 37–41.
3. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н., Гурьева И.В. Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы. Челябинск: Пирс, 2010.

4. Камышнев В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: 2004.
5. Ляпис М.О., Герасимчук П.О. Синдром стопы діабетика. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.
6. Маркевич Ю.А., Бойко Н.И., Павловский М.П. Современный подход к классификации, диагностике и комплексному лечению диабетической стопы // М.П. АМЛ ХИ. 2005. № 4. С. 105–109.
7. Маркевич П.С., Маркевич Л.Б., Даниленко С.Ю., Плеханов А.Н. Опыт применения препарата «Цитофлавин» у больных с синдромом диабетической стопы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (2). С. 44–49.
8. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 3. С. 109–112.
9. *Международное соглашение по диабетической стопе*: Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Берг, 2000.
10. Токмакова А.Ю. Современная концепция диагностики и лечения хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет. 2009. № 1. С. 14–17.
11. Удовиченко А.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. М.: Практич. мед., 2010.
12. Druke T.B. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1583–1584.
13. Edmonds M., Morrison N., Laws J. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy // Brit. med. J. 2009. № 284. P. 928–930.
14. *International Consensus for Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers* // Diabetes Metab. Res. Rev. 2007. № 20. (Supl. 1). P. 78–89.
15. Proudfoot D., Shanahan C. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media // Herz. 2006. № 26 (4). P. 245–251.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 102–106

I. Ya. Myhaloyko¹, V. D. Skrypko¹, R. V. Sabadosh¹, A. L. Kovalenko²

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME AND MEDIAKALTSINOZOM ARTERIES

¹ Ivano-Frankivsk national medical university, 2, ul. Halytskaya, Ivano-Frankovsk 76018, Ukraine; e-mail: sk-vasil@rambler.ru; ² Institute of toxicology of Federal Medical-Biology Agency, 1, ul. Behtereva, St. Petersburg 192019

The objective of the research was to study the effectiveness of the drug Cytoflavin in the comprehensive treatment of mixed form diabetic foot syndrome with media calcification arteries in 75 elderly patients with type 2 diabetes. Depending on the regimen, patients were divided into two groups: control received basic therapy; main group in addition to the base, received the drug Cytoflavin 10 ml 0,9% NaCl/200 ml for 10 days, followed by a transition to the tablet form of the drug — 2 tablets 2 times per day orally for one month. The inclusion of the drug Cytoflavin in the treatment regimen increased the effectiveness of treatment, which was shown to improve tissue oxygenation due to the normalization of the basal oxygen tension, restoring the activity of antioxidant enzymes and, consequently, in an authentic decrease in the average time of hospital treatment and a decrease in the number of repeated surgical interventions and reamputatsy over the next year.

Key words: *type 2 diabetes, diabetic foot syndrome, media calcification, Cytoflavin*

В. П. Нестеров^{1, 2}, М. Ф. Баллюзек³, А. О. Конради², А. И. Бурдыгин¹, С. М. Коротков¹,
И. В. Шемарова¹, С. Н. Цыгвинцев¹, С. В. Нестеров^{1, 4}

ОСЛОЖНЕННАЯ ИНСУЛЬТОМ КАРДИОГЕМОДИНАМИКА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44;

² Федеральный северо-западный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, 194017 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 72;

⁴ ПЭТ-Центр Университета, Финляндия, 20520 Турку, Киинмиллинкату, 4–8; e-mail: nesterov@iephb.ru

Разработка нового метода артериальной пьезопульсометрии позволила с высокой аналитической точностью в течение длительного (12 лет) периода исследовать особенности возрастного изменения показателей кардиогемодинамики у пожилого мужчины, перенесшего ишемический инсульт. Полученные результаты дают возможность использовать эти показатели как прогностические критерии индивидуальной устойчивости организма к факторам ускорения старения, а также его сопротивления развитию патологии сердечно-сосудистой системы, вызванной инсультом. Синхронная двухканальная регистрация пьезопульсограмм позволила установить значительный рост величин индекса аугментации пульсового АД (AIxPP) и скорости распространения пульсовой волны АД крови по лучевой артерии (Var) в парализованной правой руке по сравнению с контрольной левой рукой ($p < 0,05$). Диапазон колебаний относительной величины этой разницы может служить объективным индикатором функционального состояния парализованной конечности пациента в ходе восстановительного лечения, а резкое снижение этой разницы и ее последующая стабилизация может служить индикатором момента завершения болезни и начала выздоровления.

Ключевые слова: кардиогемодинамика, пьезопульсометрия, ишемический инсульт, индекс аугментации пульсового давления, скорость распространения пульсовой волны артериального давления крови по артериям

В процессе естественного старения человека ухудшается структурно-функциональное состояние его сердечно-сосудистой системы (ССС) и возникает сердечная недостаточность [1]. Усиливающееся в мире воздействие негативных психоэмоциональных и экологических факторов увеличивает риск развития заболеваний ССС у пожилых людей, а относительный рост их популяции создает острую социально-экономическую проблему. Актуальность проблемы стимулировала бы-

строе развитие технических средств ранней неинвазивной диагностики состояния ССС. Одним из таких методов является сфигмография (пульсометрия), которая получила широкое распространение в клинической практике благодаря использованию плетизмографических датчиков, регистрирующих пульсирующее изменение объема крови в ткани, прилегающей к датчику (объемная сфигмография) [5, 11]. Однако при этом на регистрируемый сигнал влияет дополнительная объемная составляющая, обусловленная структурными компонентами ткани (кожа, мышцы, капилляры и другое), что сглаживает контур графика пульсовой волны давления крови и ограничивает точность анализа ее параметров. Такое ограничение в сочетании со значительной вариабельностью параметров пульсовой волны вынуждает обследовать большие группы населения для выявления достоверных изменений показателей функционального состояния ССС под влиянием разных факторов [10].

Появление новых сенсорных устройств и развитие компьютерных технологий позволило повысить точность пульсометрического анализа. Разработка новых, более совершенных вариантов метода дифференциальной сфигмографии, в частности артериальной пьезопульсометрии [3, 4], расширила диагностические возможности этого метода. Стало возможным увереннее перейти к анализу кардиогемодинамики (КГД) и других характеристик ССС при возрастных перестройках организма конкретного пациента и/или при развитии у него патологических изменений в ССС на ранних этапах заболевания, еще в отсутствие клинической картины. Индивидуальный подход к диагностике измененного функционального состояния ССС представляется весьма актуальной задачей,

решение которой востребовано практической медициной.

Данное исследование посвящено пульсометрическому изучению особенностей индивидуальной изменчивости ряда показателей функционального состояния ССС у пожилых пациентов, перешагивающих 75-летний рубеж своей жизни и входящих в еще недостаточно изученный период старческого возраста с характерным для него снижением эффективности физиологических функций. Ускоряющим стимулом исследования стало острое сосудистое заболевание — ишемический инсульт у пациента, которого мы обследовали.

Материалы и методы

Для основного исследования был выбран пожилой мужчина — М., который дал информированное согласие на добровольное систематическое обследование его ССС. М. родился в Ленинграде в 1934 г., пережил блокаду Ленинграда, в школе и вузе активно занимался спортом, не курит. Ознакомление с образом жизни М. позволяет рассматривать его как типичного представителя образованного мужского населения Петербурга с обычными для этой категории характеристиками качества жизни. Пациент М. на протяжении более 50 лет систематически обследовался в поликлинике, и состояние его здоровья было хорошо изучено и документировано. До 75-летнего возраста он оставался практически здоровым человеком без заболеваний ССС. Позднее у него в анамнезе появились характерные для этого возраста заболевания ССС: изолированная систолическая артериальная гипертензия, пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии, и с 2010 г. (76 лет) для её профилактики он начал постоянно принимать β -блокатор «Конкор» (2,5 мг/сут). В конце июля 2013 г. он перенес ОНМК по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом. После интенсивной госпитальной терапии он приступил к обычной работе и продолжает работать до настоящего времени. После инсульта постоянно принимает, кроме «Конкора», еще «Липримар» (10 мг/сут), «Акатинол» (10 мг/сут) и «Аспирин кардио» (100 мг/сут). Сеансы обследования проводили утром, после инсульта — до приема лекарств. Результаты, полученные от лучевой артерии его левой руки, стали контролем при исследовании правой руки, парализованной при инсульте.

Для сравнения в качестве контроля мы обследовали практически здоровых (без патологии ССС

в анамнезе) мужчин-добровольцев 18–78 лет. Все дали информированное согласие на проведение обследования и в зависимости от возраста были подразделены на три группы: 1-я — 22 человека 18–30 лет, 2-я — 25 человек 31–55 лет и 3-я — 22 человека старше 56 лет.

Обследование испытуемых проводили в условиях физического и эмоционального покоя с помощью двухканального пьезопульсометра (условное название «Пьезопульсар»), изготовленного в ООО «ВАСА-ПУЛЬС» (Санкт-Петербург) на основе нашей разработки (Патенты РФ на изобретение) в виде малогабаритной приставки к персональному компьютеру. Опытный образец этого диагностического комплекса прошел клинические испытания, которые подтвердили, что данный вариант классического метода дифференциальной сфигмографии — артериальная пьезопульсометрия адекватно отражает функциональные свойства ССС и достоверно определяет количественные показатели КГД и их отклонения, вызванные патологией ССС. В качестве референтного метода совместно с сотрудниками ФМИЦ им. акад. В. А. Алмазова использовали систему анализа пульсовой волны «SphygmoCor» (модель «SCOR-Px, AtCor Medical Pty. Ltd.», Австралия).

Аппаратную базу метода артериальной пьезопульсометрии составляют два синхронно функционирующих аппланационных пьезокерамических датчика и адаптер-преобразователь, осуществляющий интерфейс между датчиками и персональным компьютером. Специально разработанное программное обеспечение визуализирует локальные изменения пульсового АД (ПАД) в виде двух (или одной, по выбору) дифференциальных пульсограмм и осуществляет непрерывную запись, преобразование, математическую обработку и отображение получаемых результатов на мониторе компьютера. Пьезопульсограмма представляет собой график зависимости скорости изменения величины ПАД от времени на разных этапах сердечного цикла в течение всего периода обследования и представляет каждый цикл сердечной деятельности в виде волнообразного контура с характерными перегибами и пересечениями с нулевой линией. Это позволяет с высокой точностью анализировать амплитудно-временные параметры таких графиков на основе разработанных устойчивых компьютерных алгоритмов выделения расчетных точек (рис. 1). В данной работе в качестве основного объекта при сравнительных исследованиях мы выбрали периферическую лучевую арте-

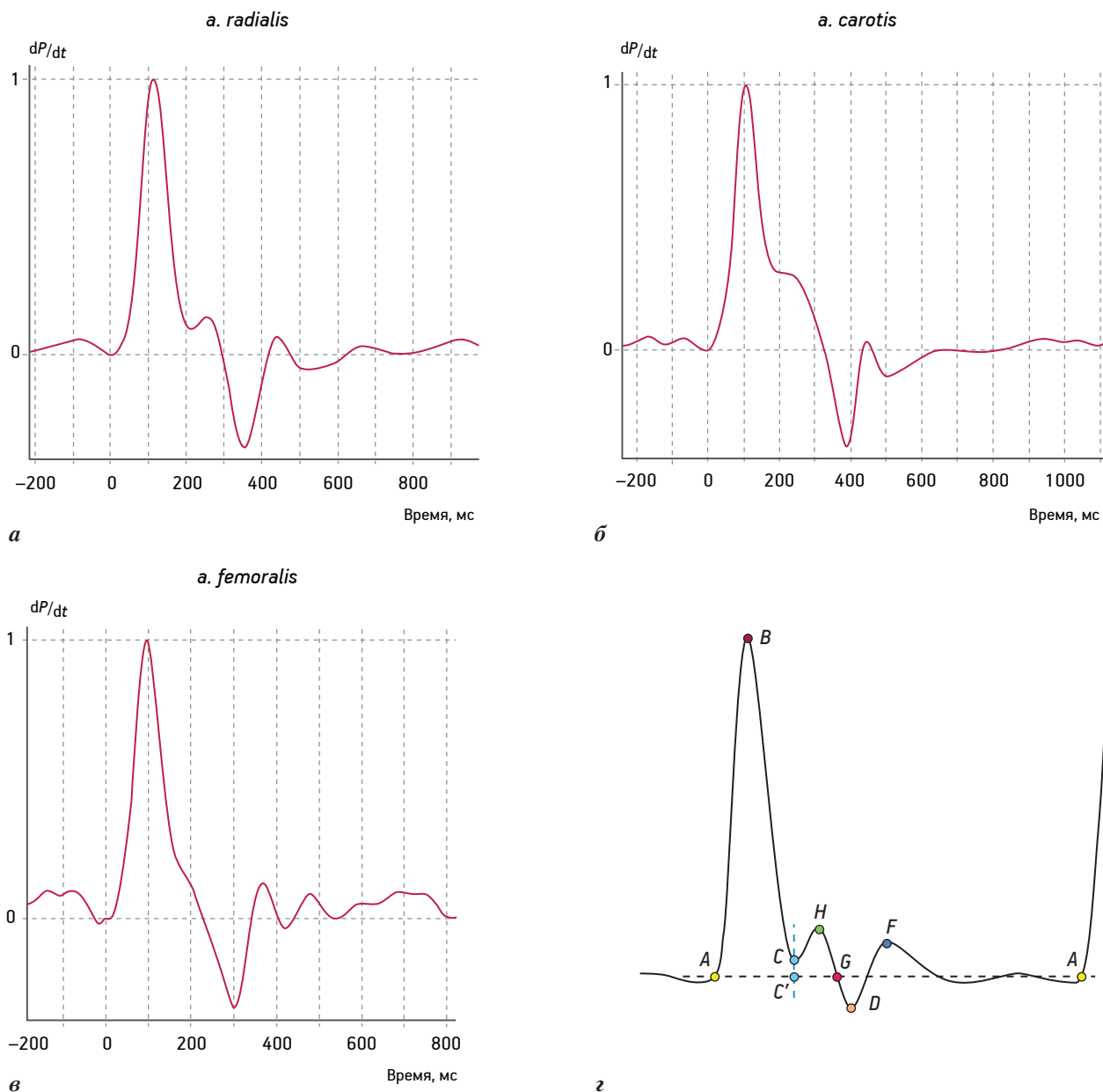


Рис. 1. Усредненные кардиоциклы, зарегистрированные от трех разных артерий.
 а — лучевой; б — сонной; в — бедренной; г — усредненный кардиоцикл с расчетными точками

рию мышечного типа (*a. radialis*) и регистрировали пульсограммы с обеих рук — от парализованной правой и левой, как контрольной. Величину ПАД (англ. — $PP=САД-ДАД$, мм рт. ст.) определяли интегрированием по площади, покрываемой ординатами между точками А и С, если площадь $CC \leq 0$, или между точками А и G, если площадь $CC > 0$. Это определяет математически однозначное расположение точки А как точки начала анакротической фазы изгнания крови из ЛЖ сердца, соответствующей моменту открытия аортального клапана. В этой точке величина АД соответствует ДАД, и первая производная величины PP равна

нулю, что позволяет провести через эту точку горизонтальную изолинию, определяющую площадь под и/или над кривой графика и отражающую прирост или уменьшение давления крови в артерии при прохождении пульсовой волны, обусловленной выбросом ударного объема крови из ЛЖ сердца. С помощью этого метода, используя интегрирование по определенным площадям графика кардиоцикла, оценивали широкий спектр показателей КГД и анализировали динамику их возрастных изменений, как в статье [4]. Пульсограммы записывали на жестком диске персонального компьютера в виде файлов для их последующей обработки и

сохранения. Вычисление амплитудно-временных характеристик регистрируемого сигнала дополняли процедурой калибровки сигнала по показаниям, снимаемым автоматическим сфигмоманометром («Microlife», model «BP; Heerbrugg», Switzerland) с *a. brahialis* левой руки в привычных и удобных единицах измерения АД крови — мм рт. ст. Соотнося измеренную величину $\rho\rho$ со средней величиной $\rho\rho$, вычисленной в этот же период в условных единицах компьютерной «оцифровки», определяли калибровочный коэффициент пропорциональности, с помощью которого единицы «оцифровки» автоматически пересчитывали и выражали АД в мм рт. ст. Всю совокупность полученных величин подразделили на последовательные возрастные этапы с дискретом в 3 года. Отличались от других первый и два последних возрастных этапа — надежная оценка скорости распространения волны АД по аорте и лучевой артерии началась со второго этапа, а 2013 г. (М. — 79 лет) был разделен на два подэтапа: *до* и *после* инсульта (*до* — с января до 30 июля и *после* — с августа до конца 2013 г.). Таким образом, последний возрастной этап включал результаты обследования пациента М., уже перенесшего ишемический инсульт.

Особенностью нашего метода является использование точки *B* — абсолютного положительного экстремума, наибольшего по амплитуде и четко выделяемого параметра на дифференциальном графике пульсовой волны АД крови. Этот параметр точно определяет величину максимальной скорости прироста пульсового АД во время систолы — $V_{\max\rho\rho}$ (мм рт. ст./с), отражающей сократительную способность миокарда ЛЖ сердца, и точно фиксирует момент ее достижения. На эту точку графика никогда не накладывается пульсовая волна, отраженная (ОПВ) от периферического сосудистого сопротивления, и момент регистрации этой точки уверенно оценивается с точностью ± 1 дискрет для каждой пульсовой волны, что составляет ± 1 мс при частоте дискретизации сигнала, равной 1 кГц. Средняя ошибка определения становится еще меньшей при регистрации обычно десятков кардиоциклов в каждом сеансе обследования. Это гарантирует наиболее точную оценку величины $V_{\max\rho\rho}$ и ее временного параметра на графике кардиоциклов по сравнению со всеми другими пульсометрическими методами, использующими, в основном, плетизмографические датчики и алгоритмы анализа графиков кардиоциклов с иными расчетными точками. Этот временной параметр (*B*) в данной работе мы использовали для определения показате-

телей КГД и скорости распространения пульсовой волны АД по аорте и крупным артериям.

Оценку степени ужесточения стенок артериальных сосудов выполняли путем определения прироста ПАД ($\Delta\rho\rho$) в виде относительной величины — индекса аугментации — $AIx = \Delta\rho\rho \cdot 100 / \rho\rho$ (%). Однако в последнее время лучшим методом определения этого фактора риска патологии ССС признается измерение скорости распространения пульсовой волны АД по аорте (V_{ao}) и крупным артериям (V_{ar}) — «золотой стандарт» [14]. Поэтому нами был разработан способ точной компьютерной оценки этих величин с помощью синхронной регистрации сигналов от двух пьезодатчиков с двух пульсирующих участков над артериями. Определяя с помощью компьютера время пробега пульсовой волны АД — Δt (с) по измеренному участку артерии — ΔL (м) как длительность сдвига графиков кардиоциклов этих двух пульсограмм (по точкам *B*), мы автоматически вычисляли среднюю величину V_{ao} (или V_{ar}) = $\Delta L / \Delta t$ (м/с).

Стандартное определение V_{ao} проводили в положении лежа, по магистральным артериям рук (V_{ar}) — сидя. Регистрацию пьезопульсограмм проводили после 10-минутного отдыха непрерывно. При определении величин V_{ar} и V_{ao} эпоха анализа составляла 20–30 с, при оценке показателей КГД эпоха анализа увеличивалась и составляла 2–5 мин и больше, в зависимости от задачи обследования. При определении V_{ao} измеряли расстояние между яремной вырезкой и пульсирующим участком над левой сонной артерией (*a. carotis*), с которой снимали сигнал первым (проксимальным) датчиком (L_c), а также расстояние между яремной вырезкой и пульсирующим участком над левой бедренной артерией (*a. femoralis*), с которой снимали сигнал вторым (дистальным) датчиком (L_f). Величина их разности $\Delta L = L_f - L_c$ (мм) представляет собой реальное расстояние, которое пробегает пульсовая волна АД по аорте за интервал времени Δt . Установлено [13], что такой способ определения величины ΔL является наиболее точным. Определение величины V_{ar} по магистральным артериям рук проводили аналогично, только устанавливали дистальный пьезодатчик над лучевой артерией левой или правой руки, а проксимальный — также над левой или правой, соответственно, сонной артерией.

Основные результаты представлены в виде средней величины \pm стандартная ошибка среднего; различия между средними значениями счи-

тали статистически достоверными по критерию Стьюдента — $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Разработка нового способа пьезопульсометрической оценки функционального состояния ССС сделала возможным проведение систематического анализа показателей КГД у индивидуальных пациентов, в частности у пожилых, вступающих в период жизни, насыщенный возрастными факторами риска сердечных и других патологий. Исследования показали, что величины амплитудно-временных параметров и показателей пульсовых волн АД крови, полученные у пациента М. и характеризующие особенности его КГД, вписываются в общие закономерности возрастных изменений аналогичных параметров и показателей у пациентов соответствующих контрольных групп (табл. 1 и 2). Выявленные тенденции несколько нарушались на конечном (V) возрастном этапе и были связаны, видимо, с активным воздействием терапевтических средств, используемых в период восстановительного лечения после инсульта.

Для большинства здоровых молодых людей 1-й контрольной группы характерна высокая эластичность их артериальных стенок и сравнительно низкая скорость возврата ОПВ. Поэтому у них редко выявляется аугментация ПАД, а ОПВ успевает наложиться только на дикротическую волну АД. Такой прирост АД у молодых людей обеспечивает в период диастолы экстракардиальное возрастание градиента АД в аорте, усиливающего артериальный и капиллярный кровоток без перегрузки миокарда ЛЖ и стенок артериальных сосудов, включая аорту. Сходную с характерной для представителей 1-й группы форму контура пульсовой волны АД можно наблюдать и у некоторых более молодых (31–40 лет) представителей 2-й возрастной группы, что позволяет рассматривать этот период как переходный в плане развития возрастных структурно-функциональных изменений стенок

артериальных сосудов. Ускорение возврата ОПВ в этой группе из-за начинающегося возрастного ужесточения стенок сосудов делает положение точки D на графике кардиодикла неустойчивым во времени, что проявляется в увеличении стандартной ошибки соответствующих временных параметров. У большинства обследованных из 2-й группы и у всех из 3-й группы, а также у пожилого пациента М., ОПВ успевает наложиться на завершающую фазу формирования систолической волны еще до закрытия аортального клапана и, таким образом, увеличивает ПАД. Этот прирост ($+\Delta PP$) увеличивает механическую работу, которую должен совершить миокард ЛЖ сердца, выполняя насосную функцию. Возникающая перегрузка миокарда удлинит период изгнания крови — ED и может привести к его гипертрофии. Возросшее ПАД оказывает повреждающее воздействие на стенки аорты и других сосудов артериального русла, ускоряя их ужесточение и склерозирование. Все это в совокупности у пожилых людей и, в частности, у пациента М. может ухудшить кровоснабжение сердца, мозга, почек и других органов и способствовать развитию ИБС, приводить к сердечной недостаточности и развитию митохондриальной энергетической дисфункции [2].

Величины $V_{\max PP}$, вычисленные при анализе пьезопульсограмм, зарегистрированных с лучевой артерии левой руки, превосходили таковые, синхронно зарегистрированные с бедренной артерии (также мышечного типа) и с центральной сонной артерии эластического типа. На этом основании можно предположить, что абсолютную величину $V_{\max PP}$ в лучевой артерии определяет не только сократительная способность миокарда ЛЖ сердца, но и сократительная активность гладкомышечного компонента стенок этих артерий, который также, как и миокард, находится под контролем вегетативной нервной системы (ВНС) [8]. Полученные результаты свидетельствуют, что, возможно, в лучевых артериях важную роль в повышении эффективности кровоснабжения напряженно работа-

Таблица 1

Возрастные изменения показателей кардиогемодинамики у пациентов контрольных групп (*a. radialis*)

Группа, число пациентов	Возраст, лет	ЧСС, уд/мин	ED (%) от TNN	T_{RS} , мс	$V_{\max PP}$, мм рт. ст./с	AIx, %	Var, м/с	V_{ao} , м/с
1-я, n=22	18–30	67±4	21±2	192±8	884±45	0,5±1,3	6,27±0,25	6,19±0,28
2-я, n=25	31–55	66±9	26±4	184±10	710±37*	2,4±1,7	7,21±0,39	7,37±0,23
3-я, n=23	56–75	64±9	34±2**	141±9**	541±46**	7,4±1,5**	8,33±0,26**	8,97±0,27**

Примечание. T_{RS} — время задержки отраженной пульсовой волны (временной интервал между точками H и B на рис. 1); $X = X \pm SDx$; * $p_{1-2} < 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,01$

Изменения показателей кардиогемодинамики у пациента М. в возрасте 68–81 года

Показатель	I этап	II этап	III этап	IV этап	V этап
Возраст, лет	68–70	71–73	74–76	77–79 (1–7 мес)	79 (8–12 мес)–81
<i>a. radialis</i> , <i>n</i>	7	18	33	119	228
ЧСС, уд/м	61	58	61	60	59
САД/ДАД	128/63	127/62	127/63	128/65	124/63
ED, мс (%)	323(35)	330(32)	322(33)	332(33)	339(34)
T_{RS} , мс	148±8	146±6	141±5	140±5	142±7
V_{maxPP} , мм рт. ст./с	813±36	709±31	674±29	659±26	678±32
$AIx-L$, %	7,1±1,4	6,7±1,8	6,9±1,4	7,1±1,4	6,1±1,5
$AIx-R$, %	–	–	–	–	12,5±1,3**↑
$Var-L$, м/с	–	7,68±0,09	8,04±0,11*↑	8,31±0,09	↓7,78±0,1*
$Var-R$, м/с	–	–	–	–	8,37±0,09**↑
<i>a. carotis</i> , <i>n</i>	11	28	46	55	107
ED, мс (%)	314(34)	312(35)	322(35)	337(35)	339(33)
T_{RS} , мс	115±11	118±8	119±8	117±9	117±9
V_{maxPP} , мм рт. ст./с	687±27	668±36	658±42	631±31	652±35
$AIx-L$, %	22,8±1,8	22,5±1,3	23,1±1,5	22,5±1,2	21,1±1,4
$AIx-R$, %	–	–	–	–	25,7±1,3*↑
<i>a. femoralis</i> , <i>n</i>	8	9	17	14	35
ED, мс (%)	332(34)	341(35)	347 (35)	357(34)	349(34)
V_{maxPP} , мм рт. ст./с	664±32	667±38	655±31	641±42	679±45
$AIx-L$, %	2,1±1,5	3,2±1,4	3,1±1,7	3,3±1,7	3,1±0,9
V_{ao} , м/с	–	8,64±0,12	9,18±0,11*↑	9,36±0,14	9,69±0,16

Примечание. *n* — число сеансов обследования за каждый этап; *L* — артерия слева, *R* — артерия справа; на IV и V этапах возраст включает 79-й год, поделенный на два периода: до инсульта — 79 (с 1 по 7 мес) и после инсульта — 79 (с 8 по 12 мес)

ющих скелетных мышц рук играет симпатическое звено ВНС, оказывающее через вазомоторные эфференты активирующее влияние на гладкомышечные клетки (ГМК) стенок этих артерий. При этом ГМК увеличивают тонус этих стенок, оказывая констрикторное воздействие на артерии и артериолы. В дистальной части лучевой артерии, включающей значительное число ГМК, это может усиливать амплитуду систолической пульсовой волны АД, обеспечивать большую скорость её пробега по стенкам сосудов и большее отражение от возросшего периферического сосудистого сопротивления. Такой миогенный механизм ВНС-регулируемого усиления аортального кровотока проявляется в меньшей степени при регистрации пульсограммы от проксимальной части бедренной артерии и минимально — от сонной артерии.

Для пациента М. характерной особенностью было превышение величин AIx и Var в правой (доминантной) руке относительно левой ($[AIx]_п/[AIx]_л=1,3$). Специфическим изменением КГД, связанным с отёком, возникшим при инсульте в правых парализованных конечностях,

стало ещё большее превышение величины AIx в правой руке над левой ($[AIx]_п/[AIx]_л=3,2$; $\rho<0,01$), снижающееся в процессе выздоровления. По-видимому, отёк, уплотняя мягкие ткани парализованной руки, делал артерию более ригидной, что вместе с нейрогенным тонусом артериальной стенки ускоряло распространение по ней пульсовой волны АД и, тем самым, увеличивало наложение ОПВ на систолическую волну АД. На рис. 2 это наглядно представлено графиками возрастного (помесячного) изменения величин AIx по результатам анализа пьезопульсограмм с лучевых артерий обеих рук. Ускоренное снижение величин AIx в них, наблюдаемое в июле 2014 г., связано с прохождением М. дополнительного курса восстановительной терапии, улучшившей показатели его КГД. Предположение о влиянии отёка на гемодинамику было подтверждено выявлением у М. увеличения Var по лучевой артерии правой руки по сравнению с левой (см. табл. 2). Следует отметить, что в доминантной правой руке и в отдаленный период восстановления ее подвижности (1,5 года после инсульта) величина AIx превышала

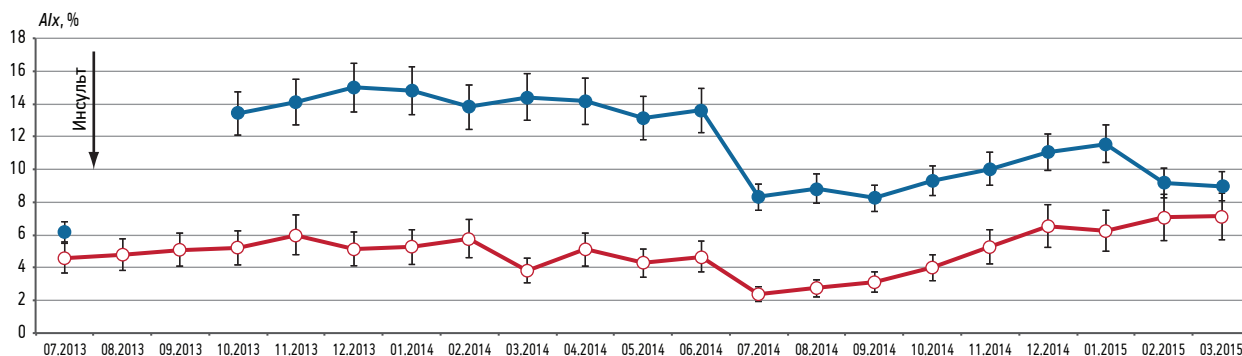


Рис. 2. Возрастные изменения AIx пульсовых волн АД от лучевых артерий левой (контрольной — светлые кружки) и правой (после инсульта — черные кружки) рук.

По оси абсцисс — период восстановительного лечения после инсульта с месячным дискретом

таковую в левой руке. Аналогичная асимметрия в этот же период (1,5 г) была обнаружена и в сонных артериях: в правой артерии величина AIx достоверно превышала таковую в левой (рис. 3). Однако в правой и левой бедренных артериях в это время величины AIx не обнаруживали достоверной разницы ($p > 0,05$).

Исследование показало (см. табл. 2), что показатели КГД зависят от специфики изучаемого артериального сосуда. В относительно короткой центральной сонной артерии систолическая волна АД быстро и, по-видимому, без потерь пробегает расстояние от дуги аорты до периферического сосудистого сопротивления и, отразившись, так же быстро, еще до закрытия аортального клапана, успевает добежать обратно и наложиться на первичную систолическую волну. Так можно интер-

претировать наибольшую среди изученных артерий относительную аугментацию ПАД ($AIx > 20\%$) в сонной артерии. В то же время, практическое отсутствие ГМК в этой артерии делают ее, как и аорту, минимально зависимой от нейрогуморальных влияний. Это позволяет считать величину нормализованного ПАД в этой артерии — $PP_n (= PP - \Delta PP)$, мм рт. ст., в значительной степени совпадающей с величиной систолического давления крови в аорте.

Сравнение ряда показателей КГД, полученных на IV и V возрастных этапах, показало, что, по-видимому, вследствие проведенной после инсульта интенсивной восстановительной терапии большинство показателей в табл. 2 сдвинулось в сторону, соответствующую улучшению («омоложению») характеристик функционального состояния ССС.

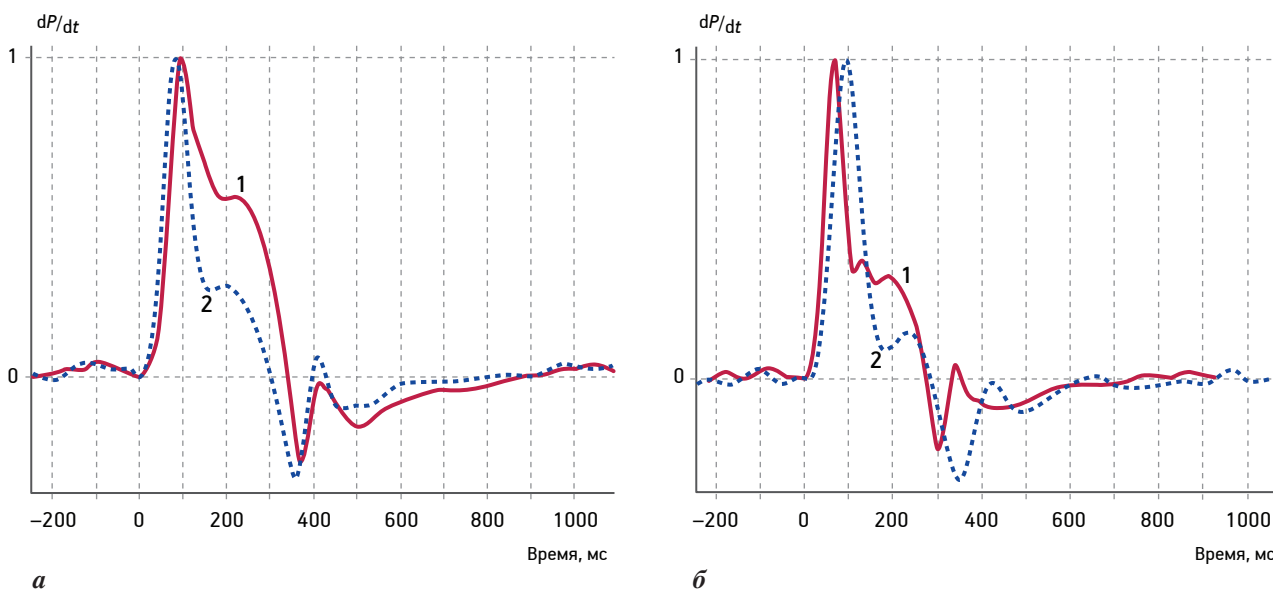


Рис. 3. Усредненные кардиоциклы от правой (1) и левой (2) сонных артерий через 18 (а) и 20 (б) мес после инсульта. По оси ординат — скорость изменения ПАД, мм рт. ст./с

Более наглядно это видно на рис. 4, где представлены усредненные графики двух фрагментов одной пульсограммы от сонной артерии пациента М., зарегистрированной на V этапе. У М. на 81-м году жизни на пьезопульсограмме, наряду с типичными для его возраста волновыми контурами, зарегистрированы устойчивые волны с контурами, характерными для мужчин более молодого возраста.

Для изучения структурно-функционального состояния аорты и лучевой артерии у пациента М. использовали определение V_{a0} и V_{ar} в качестве маркера ужесточения их стенок. Наблюдаемый устойчивый статистически достоверный рост этих скоростей подтвердил ожидаемое возрастное ужесточение артериальных стенок и их соответствие референтному графику зависимости скорости распространения волны ПАД от возраста человека [9], используемому в известном комплексе «SphygmoCor». Однако величины скоростей у М. в большинстве своем, оставаясь в пределах доверительного (95%) интервала, по абсолютной величине находились несколько ниже центральной линии референтного графика. Это могло свидетельствовать о том, что, возможно, биологический возраст сосудов пациента М. был несколько меньше принятого возрастного стандарта в комплексе «SphygmoCor».

Изменения, происходящие в ССС пожилого человека, похожи на изменения, возникающие при развитии ХСН [12]. В основе генеза многих пато-

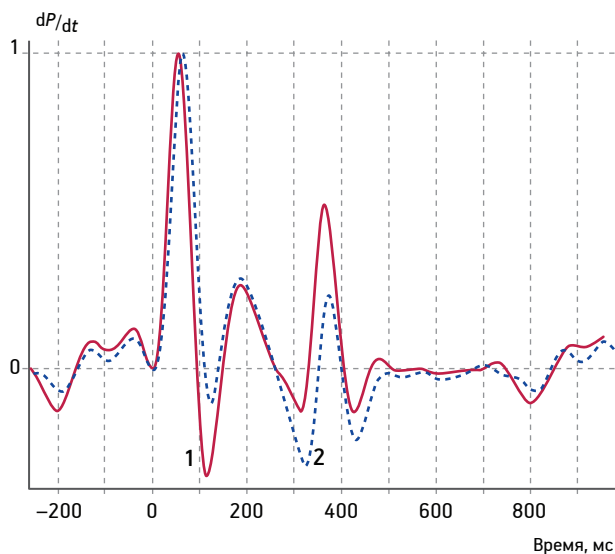


Рис. 4. Усредненные кардиоциклы двух фрагментов одной пульсограммы, зарегистрированной от левой сонной артерии пациента М. через полтора года после инсульта.

1 — вариант графика кардиоцикла «молодежного» типа;
2 — вариант графика кардиоцикла у пожилых людей

логических состояний у пожилых людей (ИБС и других), приводящих к ХСН, лежит кислородная недостаточность. Согласно современным представлениям, ключевую роль в развитии таких заболеваний играют измененные клеточные биоэнергетические механизмы [2]. Вероятными причинами таких изменений могут быть и описанная выше перегрузка миокарда ЛЖ и аорты избыточным АД пульсовой волны, увеличенным из-за наложения ОПВ, и гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, связанные с изменением ионных (Ca^{2+} и др.) механизмов электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах [6], и воздействие токсических веществ и катионов, приводящих к митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах [7], а также другие причины.

Учитывая полученные результаты, можно сделать заключение о перспективности использования метода артериальной пьезопульсометрии как для широкого медицинского обследования различных групп населения, так и для индивидуальной диагностики ССС у конкретных пациентов, в том числе в пожилом и старческом возрасте. Отечественная медицина испытывает острую потребность в подобных диагностических приборах, позволяющих выявлять начальные признаки патологии ССС на ранних доклинических стадиях ее развития. К сожалению, любезно предоставленный нам изготовителями опытный образец инновационного «Пьезопульсара» из-за отсутствия финансовой поддержки не смог пока реализоваться в виде промышленного прибора. Широкий диапазон диагностических возможностей «Пьезопульсара» (в нашей работе мы использовали не все), точность оценки показателей КГД и его доступность по цене для бюджетных медицинских учреждений позволяют нам рассматривать его в качестве конкурентоспособного импортозамещающего прибора.

Выводы

Впервые для исследования особенностей кардиогемодинамики у людей, переходящих от пожилого к старческому возрасту, применен новый компьютерный вариант метода дифференциальной сфигмографии — метод артериальной пьезопульсометрии. Синхронная двухканальная регистрация и анализ параметров двух волн АД с пульсирующих участков двух артерий позволила выполнить сравнительное обследование пожилого пациента до и после перенесенного им ишемического инсульта и точно определить изменения параметров кардиогемодинамики.

модинамики в парализованной правой руке относительно интактной левой.

В организме обследованного мужчины на возрастном отрезке 68–79 лет до инсульта наблюдали медленное и постепенное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ сердца и, соответственно, — эффективности изгнания крови из ЛЖ сердца в аорту ($\downarrow V_{\max} \rho \rho$, $\rho < 0,05$). Этот процесс сопровождался снижением эластичности (ужесточением) стенок артериальных сосудов ($V_{ao} \uparrow$ и $Var \uparrow$, $\rho < 0,05$) и развитием изолированной систолической артериальной гипертензии.

Связанный с инсультом паралич правых конечностей вызвал их отёк, который, увеличив механическое сжатие магистральных артерий, повысил жесткость их стенок и ускорил распространение по ним пульсовой волны АД. Установлен значительный рост величин AIx и Var в парализованной правой руке по сравнению с контрольной левой. На основании полученных результатов можно заключить, что относительные изменения этих величин могут служить объективным индикатором функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациента в ходе восстановительного лечения, а также момента завершения болезни и начала выздоровления.

Литература

1. Баллюзек М.Ф., Нестеров В.П., Тащилкина Е.Е. Возрастные особенности структурно-функционального состояния и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и методы их оценки // Успехи геронтолог. 2005. № 17. С. 50–54.
2. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма // Физиол. журн. 2003. Т. 49. № 3. С. 17–35.

3. Нестеров В.П., Хирманов И.Н., Нестеров С.В. и др. Пульсометрическое изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях, провоцирующих развитие нейрогенных обмороков // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 132. № 9. С. 310–313.

4. Нестеров В.П., Бурдыгин А.И., Нестеров С.В. и др. Возрастные особенности динамической структуры волны пульсового артериального давления крови человека // Журн. эволюц. биохим. 2009. Т. 45. № 5. С. 505–510.

5. Руководство по кардиологии: методы исследования сердечно-сосудистой системы. Т. 2 / Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1982.

6. Шемарова И.В., Нестеров В.П. Эволюция механизмов Ca^{2+} -сигналикации: роль Ca^{2+} в регуляции специализированных функций кардиомиоцитов при хронических заболеваниях сердца // Журн. эволюц. биохим. 2013. Т. 49. № 1. С. 3–14.

7. Шемарова И.В., Соболев К.В., Коротков С.М., Нестеров В.П. Действие иттрия на кальций-зависимые процессы в миокарде позвоночных // Журн. эволюц. биохим. 2014. Т. 50. № 3. С. 196–200.

8. Ferrara N., Komici K., Corbi G. et al. β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications // Front. Physiol. 2014. Vol. 4. P. 396.

9. McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. № 9. P. 1753–1760.

10. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham heart study // J. Hypertens. 2004. Vol. 43. P. 1239–1245.

11. O'Rourke M.F. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension // J. Hypertens. 2002. Vol. 20. P. 1901–1915.

12. Shioi T., Inuzuka Y. Aging as substrate of heart failure // J. Cardiol. 2012. Vol. 60. P. 423–428.

13. Weber T., Ammer M., Rammer M. et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 8. P. 1624–1630.

14. Wentland A.L., Grist T.M., Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness // Cardiovasc. Diagn. Ther. 2014. Vol. 4. № 2. P. 193–206.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 107–115

V.P. Nesterov^{1,2}, M.F. Ballyzek³, A.O. Konradi², A.I. Burdygin¹, S.M. Korotkov¹,
I.V. Shemarova¹, S.N. Cygvinzev¹, S.V. Nesterov^{1,4}

AGED CARDIOHEMODYNAMICS COMPLICATED BY STROKE

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, 44, pr. Toreza, Saint-Petersburg 19422;

² Federal North-West Medical Research Centre, 2, ul. Accuratova, Saint-Petersburg 197341;

³ Clinical Hospital of RAS, 72, pr. Toreza, Saint-Petersburg 194017; ⁴ Turku PET Centre of University, 4–8,

Kiinamyllynkatu, 20520 Turku, Finland; e-mail: nesterov@iephb.ru

A new method of arterial piezopulsometry allowed a 12-year study of the peculiarities of age-related changes in cardiac hemodynamic indices in an aged man after ischemic stroke. The obtained results enable use of these indicators as prognostic criteria of an individual organism's resistance to acceleration factors of aging, as well as its resistance to the development of the cardiovascular pathology caused by the stroke. Simultaneous dual registration of piezopulsograms allowed establishing a significant increase of the augmentation index of pulse pressure ($AIxPP$) and the velocity of the pulse wave of blood pressure propagation through the radial artery (Var) in a paralyzed right arm, compared to the left hand control ($\rho < 0,05$). Range fluctuations in the relative values of this difference can serve as an objective indicator of the functional state of a paralyzed arm of a patient during rehabilitation treatment, and a sharp decrease of this difference and its subsequent stabilization can serve as an indicator of the beginning of recovery.

Key words: *cardiohemodynamics, piezopulsometry, ischemic stroke, augmentation index pulse pressure, wave velocity of propagation through the arteries*

В. Н. Перфилова, Н. В. Садикова, И. И. Прокофьев, О. В. Иноземцев, И. Н. Тюренков

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ – ГЛУФИМЕТА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННО-БОЛЕВОГО СТРЕССА У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; e-mail: fibfuv@mail.ru

Изучено влияние 24-часового иммобилизационно-болевого стресса на сократимость миокарда у молодых (6 мес), среднего возраста (12 мес) и старых (24 мес) крыс-самок. Выявлено снижение функциональных резервов сердца, что проявилось в меньшем приросте скорости сокращения и расслабления миокарда ($+dP/dt \max$ и $-dP/dt \max$), левожелудочкового давления (ЛЖД) и максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) в условиях увеличения пред-, постнагрузки и стимулирования адренорецепторов сердца, особенно выраженное в группе 24-месячных крыс. У животных всех возрастных групп, получавших до и после стресса глуфимет в дозе 29 мг/кг, отмечены более высокие показатели прироста $+dP/dt \max$, $-dP/dt \max$, ЛЖД и МИФС при проведении нагрузочных тестов, наиболее существенные у старых крыс по сравнению с молодыми и среднего возраста. Препарат сравнения «Фенибут» улучшает исследуемые показатели в равной степени у 6-, 12- и 24-месячных самок, подвергавшихся стрессу.

Ключевые слова: иммобилизационно-болевого стресс, сократимость миокарда, животные разного возраста, производное глутаминовой кислоты, Фенибут

Возрастные морфофункциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, нарушения энергетического обмена и нейрогуморальной регуляции работы сердца ведут к снижению его функциональных резервов и сердечной недостаточности [3]. С возрастом, вследствие морфологических и функциональных изменений в сосудах, снижается скорость кровотока и поступления кислорода к тканям. Хроническая гипоксия инициирует образование АФК, причиной которого является утечка электронов в дыхательной цепи и аутоокисление адреналина, возникающее вследствие повышения активности симпатико-адреналовой системы [9, 11, 24]. Избыточное количество АФК вызывает развитие окислительного стресса и повреждение кардиомиоцитов. Возрастзависимое накопление

коллагена в сердце приводит к прогрессивному увеличению диастолической ригидности ЛЖ, нарушается регуляция цикла возбуждение—сокращение, связанная с изменением внутриклеточного обмена Ca^{2+} и активности кальциевых каналов саркоплазматического ретикула, что играет значимую роль в развитии диастолической дисфункции и депрессии сократительной функции миокарда [10, 23].

При старении снижаются адаптивные функции организма, обуславливающие повышение чувствительности сердца к повреждающему действию стрессорных факторов, являющихся пусковым механизмом патологических изменений в нем, вызывающих снижение инотропной и насосной функций миокарда. Снижение проявляется уменьшением скорости сокращения и расслабления, ударного и минутного объема крови и функциональных резервов сердца [13, 20, 22]. В этой связи, целесообразным является поиск веществ, селективно ограничивающих негативное влияние стресса на инотропную функцию миокарда в разные возрастные периоды. Ранее нами было установлено противострессорное и кардиопротекторное действие нового производного глутаминовой кислоты — глуфимета у животных 4–6 мес [5, 7].

Целью данной работы явилось изучение влияния глуфимета на ино- и хронотропные резервы сердца у крыс разных возрастных групп, подвергавшихся стрессу, — молодых (6 мес), среднего возраста (12 мес) и старых (24 мес).

Материалы и методы

Эксперименты проведены на беспородных крысах-самках. Животных содержали в стандартных условиях вивария согласно правилам GLP при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ З 51000.396 и 51000.4–96).

Экспериментальное исследование было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГУ Волгоградского МНЦ (протокол № 12–2011).

Стресс моделировали подвешиванием крыс за дорсальную шейную кожную складку на 24 ч [1]. Для оценки функционального состояния сердца использовали тесты: нагрузка объемом (преднагрузка) — быстрое, болюсное, внутривенное введение животным физиологического раствора из расчета 0,3 мл на 100 г массы тела; проба на адренореактивность — внутривенное введение адреналина в дозе 0,0001 мг/кг; максимальная изометрическая нагрузка (постнагрузка) — окклюзия восходящей части дуги аорты на 30 с [6]. Было сформировано 12 групп: три группы — интактные животные в возрасте 6 ($n=6$), 12 ($n=6$) и 24 мес ($n=6$); три группы контрольные — животные в возрасте 6 ($n=8$), 12 ($n=6$) и 24 мес ($n=7$), подвергавшиеся стрессу, которым вводили физраствор (0,1 мл на 100 г массы тела); три группы опытные — животные в возрасте 6 ($n=6$), 12 ($n=7$) и 24 мес ($n=7$), подвергавшиеся стрессу, которые получали производное глутаминовой кислоты — глүфимет в дозе 29 мг/кг; три группы опытные — животные в возрасте 6 ($n=7$), 12 ($n=6$) и 24 мес ($n=6$), подвергавшиеся стрессу, которые получали препарат сравнения «Фенибут» в дозе 25 мг/кг. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно за 10 мин до и через 10 мин после стресса. В названных дозах глүфимет и Фенибут оказывают наиболее выраженное кардиопротекторное действие, что показано в наших предыдущих работах [5, 7].

Оценку степени снижения сократимости миокарда в стрессе проводили через 30 мин после прекращения иммобилизации. Наркотизированных (хлоралгидрат, 400 мг/кг) животных интубировали и переводили на ИВЛ, затем осуществляли торакотомию и перикардотомию. Через верхушку сердца в ЛЖ вводили катетер, соединенный с датчиком давления («Элема», Швеция). С помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT регистрировали скорость сокращения $+dP/dt \max$ (мм рт. ст./с), скорость расслабления $-dP/dt \max$ (мм рт. ст./с) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин). Максимальную интенсивность функционирования структур (МИФС) определяли расчетным способом: $(\text{ЛЖД ср.} \cdot \text{ЧСС ср.}) / \text{масса ЛЖ} + 1/3$ межжелудочковой перегородки.

Статистическую обработку результатов проводили в пакете программ Statistica 6.0 с пред-

варительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро—Уилка. Достоверность различий оценивали по критерию Крускалла—Уоллиса, Сигела—Кастеллана.

Результаты и обсуждение

В результате исследования обнаружены более низкие исходные скорости сокращения, расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС у интактных животных 12- и 24-месячного возраста по сравнению с показателями у молодых крыс (табл. 1). У животных, подвергавшихся стрессу, не выявлено различий $+dP/dt \max$ и $-dP/dt \max$ в разных возрастных группах, при этом оба показателя были выше, чем у интактных самок. ЛЖД у 12- и 24-месячных животных было ниже такового у 6-месячных и интактных (см. табл. 1). У крыс, получавших глүфимет, исходные показатели скорости сокращения и расслабления миокарда не различались в разных возрастных группах, соответствовали таковым у интактных животных и были незначительно ниже, чем в контрольной группе. У самок среднего возраста и старых отмечено меньшее ЛЖД по сравнению с молодыми, но статистически значимо не отличающееся от показателей у интактной и контрольной групп (см. табл. 1). ЧСС у 24-месячных животных было ниже по сравнению с 6- и 12-месячными крысами контрольной группы. У самок, подвергавшихся стрессу, которые получали Фенибут, исходные показатели сократимости миокарда незначительно превосходили значения у животных, которым вводили глүфимет, и интактных. ЛЖД у старых и среднего возраста крыс было ниже, чем у молодых, выше значений у контрольной группы и равнялось таковым у интактной (см. табл. 1).

У интактных животных 6 мес на 20-й секунде в ответ на увеличение пред-, постнагрузки и стимуляцию адренорецепторов сердца, прирост показателей сократимости миокарда ($+dP/dt \max$, $-dP/dt \max$), ЛЖД, ЧСС и МИФС был значительно выше такового у крыс, подвергшихся 24-часовому стрессорному воздействию (табл. 2, рисунок). У животных, получавших глүфимет и Фенибут до и после стресса, в условиях нагрузки объемом прирост $+dP/dt \max$, $-dP/dt \max$, ЛЖД и ЧСС на 20-й секунде достоверно не отличался (см. табл. 2), а при введении адреналина и пережатии восходящей части дуги аорты превышал показатели у контрольной группы (см. табл. 2, рисунок), что свидетельствует о способности иссле-

Исходные показатели скорости сокращения и расслабления миокарда, левожелудочкового давления (ЛЖД) и ЧСС у интактных и животных разного возраста, подвергавшихся стрессу

Показатель	Группы животных разного возраста		
	6 мес	12 мес	24 мес
<i>Интактные</i>			
+dP/dt max, мм рт. ст./с	3854,3±590,1	3562,5±336,5	3259,4±324,2
-dP/dt max, мм рт. ст./с	3763,6±343,2	3382±290,1	3576,3±481,5
ЛЖД, мм рт.ст.	115,7±6,3	88,4±7,5 ^{2)*}	86,5±4,1 ^{2)*}
ЧСС, уд/мин	272±48,4	222,5±45,1	249,8±59,6
<i>Стресс + физраствор (контрольные)</i>			
+dP/dt max, мм рт. ст./с	4326,8±545,7	4322,9±1020,0	4496,4±659,8 ^{1)*}
-dP/dt max, мм рт. ст./с	4218,7±767,7	3899,2±1137,8	4730,5±1024,3
ЛЖД, мм рт.ст.	105,5±16,3	74,4±14,9	77,7±18,1
ЧСС, уд/мин	324,7±50,1	331,3±50,7 ^{1)*}	299,1±25,7
<i>Стресс + глүфимет</i>			
+dP/dt max, мм рт. ст./с	3690,9±356,9	3823,0±629,3	3690,5±485,1
-dP/dt max, мм рт. ст./с	3802,7±735,7	3872,4±745,1	3763,1±634,8
ЛЖД, мм рт.ст.	118,4±12,2	87,7±10,6	79,5±11,1 ^{2)*}
ЧСС, уд/мин	305,7±53,5	307,4±39,3	249,7±57,4
<i>Стресс + Фенибут</i>			
+dP/dt max, мм рт. ст./с	4620,9±1220,6	4822,2±1150,5	4476,4±1336,4
-dP/dt max, мм рт. ст./с	5002,5±1180,5	4852,2±1012,0	4817,2±1314,0
ЛЖД, мм рт.ст.	113,2±16,9	82,9±9,4	85,2±21,4
ЧСС, уд/мин-	305,1±50,7	285,2±39,0	292,5±34,5

^{1)*} Изменения достоверны относительно интактной группы при $p < 0,05$ (критерий Крускалла–Уоллиса, Сигела–Кастеллана); ^{2)*} изменения достоверны относительно группы животных 6 мес при $p < 0,05$ (критерий Крускалла–Уоллиса, Сигела–Кастеллана)

двумя соединениями ограничивать повреждающее действие стресса на миокард.

Такая же тенденция сохранялась и у 12-месячных крыс: в условиях нагрузки объемом, стимуляции адренорецепторов сердца и окклюзии восходящей части дуги аорты в интактной группе прирост +dP/dt max, -dP/dt max, ЛЖД, ЧСС и МИФС относительно исходных данных был выше, чем у животных контрольной группы, подвергавшихся стрессу, однако он существенно не отличался от такового при сравнении с молодыми крысами (см. табл. 2, рисунок). У самок, получавших глүфимет, увеличение исследуемых показателей при нагрузке объемом и введении адреналина было существеннее, чем у крыс 12 мес контрольной группы и у молодых крыс, которым также вводили исследуемое соединение. Прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД, ЧСС и МИФС у крыс, получавших Фенибут, также превышал таковой у животных 6 и 12 мес контрольной группы, подвергавшихся стрессу, в условиях теста на адренореактивность (см. табл. 2, рисунок).

У интактных 24-месячных самок увеличение +dP/dt max, -dP/dt max, ЛЖД, ЧСС и МИФС в ответ на нагрузки было существенно выше, чем у животных контрольной группы, подвергавшихся иммобилизационно-болевого стрессу. При сравнении исследуемых показателей обеих групп с таковыми у крыс 6 и 12 мес выявлен значительно меньший их прирост у 24-месячных самок (см. табл. 2, рисунок). У старых животных, получавших глүфимет, отмечено выраженное увеличение +dP/dt max, -dP/dt max, ЛЖД, ЧСС и МИФС по сравнению с контрольной группой, которой вводили Фенибут, а также с самками молодого и среднего возраста, получавшими изучаемое вещество (см. табл. 2, рисунок).

Таким образом, у 12- и 24-месячных самок всех исследуемых групп наблюдали более низкое исходное ЛЖД по сравнению с 6-месячными, существенно урежалась ЧСС у старых крыс. Вероятно, падение ЛЖД связано с возрастзависимым снижением эластических свойств артерий и тонуса вен, повышением объема депонированной

крови и уменьшением венозного возврата к сердцу. С возрастом нарушается симпатический контроль сердечного ритма, что проявляется снижением ЧСС и ФВ [18]. Исходные показатели инотропной функции (скорости сокращения и расслабления миокарда) у интактных животных и крыс, подвергавшихся стрессу, могут не отличаться, если нет заметных проявлений нарушений структуры кардиомиоцитов. И только при предъявлении повышенных требований к сердцу обнаруживается снижение ино- и хронотропных резервов, дефекты сокращения и расслабления. В эксперименте это достигается использованием функциональных тестов (нагрузка объемом, дозированная стимуляция адренорецепторов сердца, максимальная изометрическая нагрузка) [1, 4, 7]. Обнаружено зависимое от возраста снижение инотропной функции сердца у животных интактных групп, статистически значимые различия показателей выявлены у 24-месячных самок по сравнению с таковыми у крыс 6 и 12 мес при проведении нагрузочных тестов. Полученные результаты согласуются с литературными данными: показано снижение сократимости сердца с возрастом у людей в состоянии покоя, что ограничивает адаптационные возможности его во время нагрузки [2].

Причинами снижения функциональных резервов чаще всего являются морфофункциональные изменения в миокарде, нарушения обменных процессов и нейрогуморальной регуляции сердца [2, 12, 14]. С возрастом количество кардиомиоцитов уменьшается, нарастает содержание медленных изоформ миозина, развивается

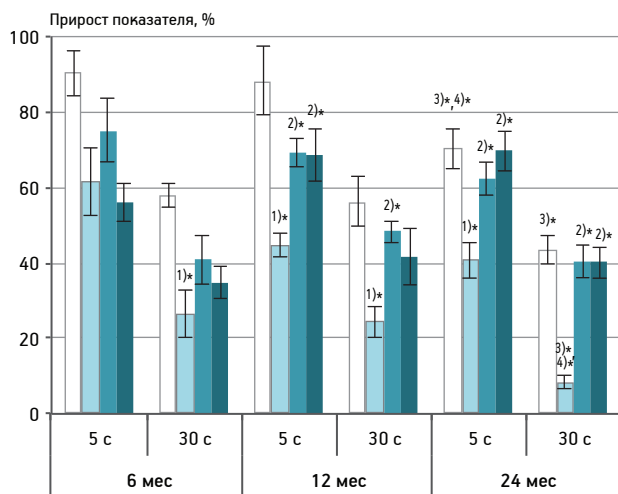
Таблица 2

Влияние глужфимета и Фенибута на скорость сокращения (+dP/dt max) и расслабления (-dP/dt max) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД), ЧСС у животных разного возраста, подвергавшихся стрессу, при проведении нагрузочных проб

Группа	Нагрузка объемом, % прироста показателей				Проба на адренореактивность, % прироста показателей			
	+dP/dt max	-dP/dt max	ЛЖД	ЧСС	+dP/dt max	-dP/dt max	ЛЖД	ЧСС
<i>Крысы-самки 6 мес</i>								
Интактная, n=6	58,7±10,3	54,4±3,3	47,9±4,2	6,9±4,8	94,0±8,6	69,6±11,5	74,1±12	21,9±5,3
Стресс-физраствор, n=8	31,4±6,1 ^{1)*}	29,0±7,7 ^{1)*}	30,8±6,7	-5,5±2,3	38,7±5,3 ^{1)*}	31,0±8	31,3±7,2	39,9±6,3
Стресс-глужфимет, n=6	48,8±6	33,6±8,2	19,2±6,6	6,7±5,2	44,3±4	41,3±5,5	43,6±6,3	43,7±11,9
Стресс-Фенибут, n=7	50,3±6,2	29,8±7,2	31,8±11,4	4,8±2,7	46,4±6,1	25,6±3,9	48,4±9,7	28,8±9,3
<i>Крысы-самки 12 мес</i>								
Интактная, n=6	52,1±6,9	59,0±7,6	39,7±8,5 ^{3)*}	10,9±8,8	69,9±6,8	66,1±6,7	59,8±8,0	37,0±9,7
Стресс-физраствор, n=6	31,7±3,4 ^{1)*}	44,3±10,7 ^{1)*}	19,8±9,6	7,3±6,4	32,3±4,2 ^{1)*}	25,6±2,9 ^{1)*}	21,4±3,9 ^{1)*}	31,3±8,0
Стресс-глужфимет, n=7	70,0±6,4 ^{2)*3)*}	44,9±9,3	23,0±4,9	6,2±1,0	68,2±1,2 ^{2)*3)*}	68,2±4,3 ^{2)*3)*}	55,9±6,7 ^{2)*}	17,2±5,6
Стресс-Фенибут, n=6	57,4±7,5	43,5±8,4	32,0±7,9	9,5±4,8	70,9±9,8 ^{2)*3)*}	57,7±9,5 ^{2)*3)*}	60,2±5,6 ^{2)*}	34,8±17,2
<i>Крысы-самки 24 мес</i>								
Интактная, n=6	35,3±8,2 ^{3)*4)*}	35,9±11,5 ^{3)*4)*}	37,9±5,6 ^{3)*}	8,9±5	79,7±6 ^{3)*}	44,4±7,9 ^{3)*}	33,8±5,8 ^{3)*}	39,7±5,1
Стресс-физраствор, n=7	9,1±1,6 ^{1)*3)*}	10,2±2,4 ^{3)*}	8,5±5 ^{1)*3)*}	0,3±2,1	13,9±2,1 ^{1)*3)*}	19,7±5,9 ^{3)*}	12,5±2,3 ^{3)*}	15,1±7,2
Стресс-глужфимет, n=7	79,2±6,5 ^{2)*3)*}	64,5±5,1 ^{2)*3)*}	51,6±6,6 ^{2)*}	22,9±7,8 ^{2)*3)*4)*}	65,0±6,9 ^{2)*3)*}	50,0±6,1 ^{2)*3)*}	61,4±8,3 ^{2)*}	22,3±8,3
Стресс-Фенибут, n=6	51,7±8,5 ^{2)*}	57,1±9 ^{2)*}	36,6±9,3 ^{2)*}	16,7±6,2 ^{2)*}	48,1±8,3 ^{2)*}	46,5±7,6 ^{2)*}	58,5±9,2 ^{2)*}	39±7,9

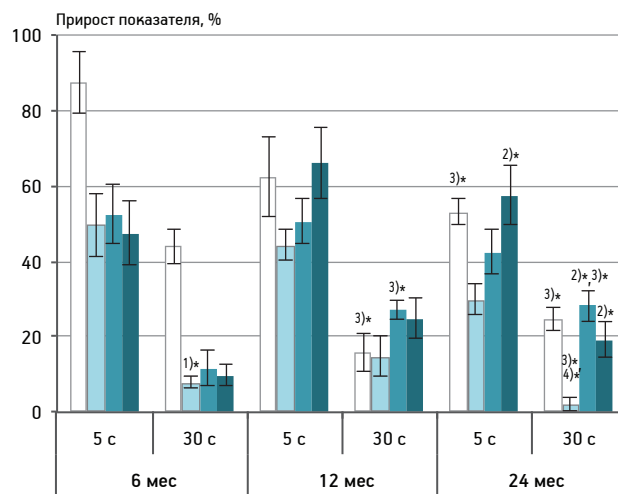
^{1)*} Изменения достоверны относительно интактной группы; ^{2)*} изменения достоверны относительно контрольной группы, подвергавшихся стрессу; ^{3)*} изменения достоверны относительно аналогичной группы животных 6 мес; ^{4)*} изменения достоверны относительно аналогичной группы животных 12 мес; *p*<0,05 (критерий Крускал-Уоллиса, Сигела-Кастеллана)

Скорость сокращения



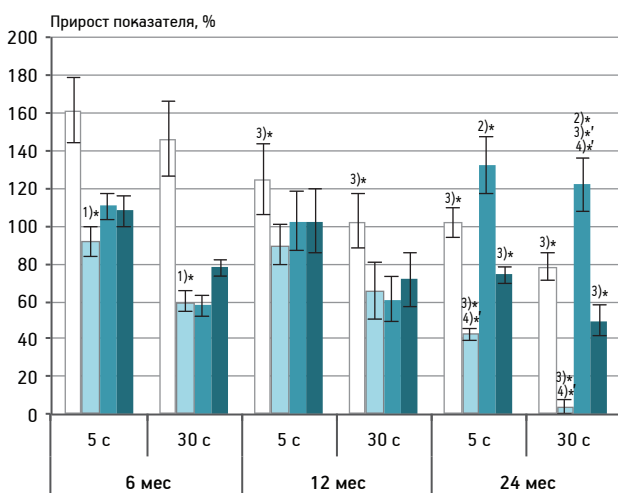
а

Скорость расслабления



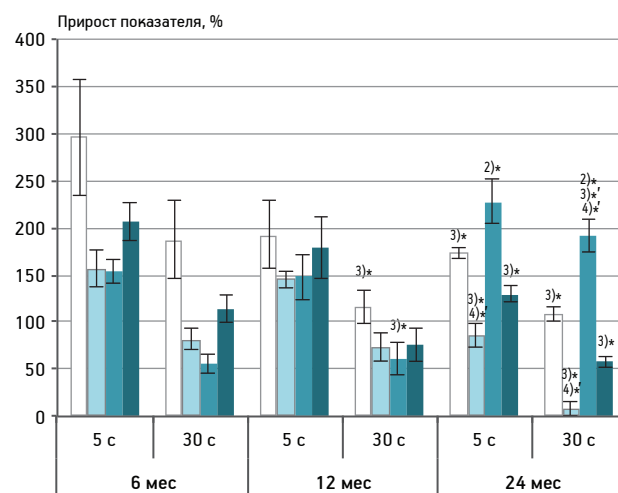
б

Левожелудочковое давление



в

МИФС



г

□ Интактная группа ■ Стресс + физраствор ■ Стресс + глүфимет ■ Стресс + Фенибут

Влияние глүфимета и Фенибута на скорость сокращения (а), скорость расслабления (б) миокарда, левожелудочковое давление (в) и максимальную интенсивность функционирования структур (МИФС) (г) у животных разного возраста, подвергавшихся стрессу, в условиях изометрической нагрузки.

1)* Изменения достоверны относительно интактной группы; 2)* изменения достоверны относительно крыс контрольной группы, подвергавшихся стрессу; 3)* изменения достоверны относительно аналогичной группы животных 6 мес; 4)* изменения достоверны относительно аналогичной группы животных 12 мес; $p < 0,05$ (критерий Крускала–Уоллиса, Сигела–Кастеллана)

очаговая дистрофия мышечных волокон, миокардиальный фиброз, наблюдается дефицит АМФ-активируемой протеинкиназы, контролирующей энергетический баланс клетки, нарушается обмен кальция между саркоплазматическим ретикуломом и митохондриями, развивается окислительный

стресс [10, 15–17, 21, 24]. Еще одной из существенных причин снижения сократительной функции миокарда при старении является развивающаяся с возрастом гипоксия, связанная с нарушением оксигенации крови в легких, снижением коронарного кровотока и поглощения кислорода миокар-

дом. Хроническая гипоксия усугубляет развитие метаболических изменений в кардиомиоцитах и способствует развитию у пожилых и старых людей контрактильной дисфункции миокарда [11].

Показано, что у людей пожилого и старческого возраста при стрессовых ситуациях и развитии патологических процессов диапазон компенсаторных реакций ограничен, так как система физиологических механизмов адаптации в пожилом возрасте функционирует уже в обычных условиях жизнедеятельности, без дополнительных нагрузок [2]. В этой связи, у них раньше возникает и быстрее прогрессирует сердечная недостаточность. Результаты проведенного нами исследования согласуются с литературными данными. У животных контрольных групп разного возраста, подвергавшихся стрессу, наблюдали меньший прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС в ответ на нагрузки по сравнению с таковыми у интактных крыс. У старых самок увеличение исследуемых показателей было существенно ниже, чем у крыс 6 и 12 мес.

У животных разного возраста, получавших до и после стресса глутимет, были зарегистрированы более высокие показатели при проведении нагрузочных тестов по сравнению с таковыми у контрольных групп. При этом наиболее выраженный прирост $+dP/dt \max$, $-dP/dt \max$, ЛЖД и МИФС отмечали у крыс 24 мес по сравнению с 6 и 12 мес. Препарат сравнения «Фенибут» улучшал исследуемые показатели в равной степени у крыс разного возраста, подвергавшихся стрессу. Возможно, кардиопротекторный эффект глутимета обусловлен его антиоксидантным действием, показанным для глутаминовой кислоты и ее производных [8]. Глутаминовая кислота обладает противогипоксической активностью, в организме она превращается в ГАМК, которая, в свою очередь, через янтарный полуальдегид — в янтарную кислоту, вступает в цикл Кребса и, таким образом, увеличивает энергообеспечение клеток [19]. Возможно также взаимодействие глутимета с ГАМК-ергической системой и активация ее стресс-лимитирующего действия. Зависимое от возраста увеличение кардиопротекторного действия глутимета может быть обусловлено состоянием митохондриальной системы печени и сниженной активностью цитохрома P450, что способствует более длительному поддержанию высоких концентраций его в тканях.

Выводы

Стрессорное воздействие в течение 24 ч вызывает снижение инотропных резервов сердца, наиболее выраженное у старых крыс, на что указывает низкий прирост скорости сокращения и расслабления миокарда, левожелудочкового давления и ЧСС у животных контрольной группы по сравнению с таковым у интактных самок при проведении нагрузочных проб.

Новое производное глутаминовой кислоты — глутимет — ограничивает повреждающее действие стресса на миокард, сохраняет функциональные резервы сердца на более высоком уровне. Наиболее выраженное действие наблюдали у животных 24 мес, о чем свидетельствует высокий прирост $+dP/dt \max$, $-dP/dt \max$, левожелудочкового давления и максимальной интенсивности функционирования структур у крыс, получавших препарат, по сравнению с животными контрольной группы.

Литература

1. Ковалев Г.В., Гурбанов К.Г., Тюренков И.Н. Влияние транквилизаторов на функциональное состояние миокарда при его стрессорном повреждении // Фармакол. и токсикол. 1983. Т. 46. № 3. С. 41–44.
2. Коркушко О.В., Ярошенко Ю. Т. Резервные возможности основных функций сердечно-сосудистой системы при старении // Пробл. старения и долголетия. 2012. № 2. С. 119–152.
3. Коркушко О.В. Особенности тканевого кислородного обмена у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Кровообращение и гемостаз. 2012. № 3. С. 5–26.
4. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988.
5. Перфилова В.Н., Садикова Н.В., Берестовицкая В.М., Васильева О. С. Кардиопротекторные свойства нового производного глутаминовой кислоты при стрессорном воздействии // Экспер. и клин. фарм. 2014. Т. 77. № 9. С. 13–17.
6. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012.
7. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Садикова Н.В. и др. Влияние нового производного глутаминовой кислоты на показатели сократимости миокарда стрессированных животных в условиях блокады синтеза оксида азота // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 159. № 3. С. 366–369.
8. Удинцев Н.А., Иванов В.В. Антиоксидантное действие глутаминовой кислоты // Пат. физиол. 1984. № 4. С. 60–62.
9. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютин Н.П. Свободнорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс // Рос. физиол. журн. 2004. Т. 90. № 1. С. 73–82.
10. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis // Aging Dis. 2011. Vol. 2. № 2. P. 158–173.
11. Cataldi A., Di Giulio C. «Oxygen supply» as modulator of aging processes: hypoxia and hyperoxia models for aging studies // Curr. Aging Sci. 2009. Vol. 2. № 2. P. 95–102.

12. Hua Y., Zhang Y., Ceylan-Isik A. F. et al. Chronic Akt activation accentuates aging-induced cardiac hypertrophy and myocardial contractile dysfunction: role of autophagy // *Basic Res. Cardiol.* 2011. Vol. 106. № 6. P. 1173–1191.
13. Ikeda Y., Sciarretta S., N. et al. Insights into the role of mitochondrial dynamics and autophagy during oxidative stress and aging in the heart // *Oxidative Med. cell. Longevity.* 2014. Article ID 210934. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/210934>.
14. Khan M., Steppan J., Schuleri K.H. et al. Upregulation of arginase-II contributes to decreased age-related myocardial contractile reserve // *Europ. J. Appl. Physiol.* 2012. Vol. 112. № 8. P. 2933–2941.
15. Kwak H.B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart // *J. Exer. Rehabil.* 2013. Vol. 9. № 2. P. 212–219.
16. Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M., Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circulation Res.* 1991. Vol. 68. № 6. P. 1560–1568.
17. Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure // *Heart Failure Clin.* 2012. Vol. 8. № 1. P. 143–164.
18. Stratton J.R., W.C., Caldwell J.H. et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal // *J. Amer. College Cardiol.* 2003. Vol. . P. 2077–2083.
19. Tiwari V., Susmitha A., Patel A.B. Glutamatergic and GABAergic TCA cycle and neurotransmitter cycling fluxes in different regions of mouse brain // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2013. Vol. 33. P. 1523–1531.
20. Townsend D., Daly M., Chamberlain J.S., Metzger J.M. Age-dependent Dystrophin Loss and Genetic Reconstitution Establish a Molecular Link Between Dystrophin and Heart Performance During Aging // *Molec. Ther.* 2011. Vol. 19. № 10. P. 1821–1825.
21. Turdi S., Fan X., Li J. et al. AMP-activated protein kinase deficiency exacerbates aging-induced myocardial contractile dysfunction // *Aging Cell.* 2010. Vol. 9. № 4. P. 592–606.
22. Uchino B.N., Holt-Lunstad J., Bloor L.E., Campo R.A. Aging and cardiovascular reactivity to stress: longitudinal evidence for changes in stress reactivity // *Psychol. aging.* 2005. Vol. 20. № 1. P. 134–143.
23. Unsöld B., Schotola H., Jacobshagen C. et al. Age-dependent changes in contractile function and passive elastic properties of myocardium from mice lacking muscle LIM protein (MLP) // *Europ. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 30–37.
24. Zhang Y., Mi S. L., Hu N. et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 accentuates aging-induced cardiac remodeling and contractile dysfunction: role of AMPK, Sirt1, and mitochondrial function // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol. 71. P. 208–220.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 116–122

V. N. Perfilova, N. V. Sadikova, I. I. Prokofiev, O. V. Inozemtsev, I. N. Tyurenkov

**CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF THE NEW DERIVATIVE OF GLUTAMIC ACID –
GLUFIMET IN ACUTE IMMOBILIZATION-PAINFUL STRESS IN ANIMALS OF DIFFERENT AGES**

Volgograd State Medical University, 1, pl. Pavshikh Bortsov Volgograd 400131; e-mail: vnperfilova@mail.ru

The effect of the 24-hour immobilization-painful stress on myocardial contractility of young (6-month), middle-aged (12-month) and old (24-month) female rats was studied. It was identified a reduction of the functional reserve of the heart, which showed a smaller growth rates of contraction and relaxation of the myocardium (+dP/dt max and -dP/dt max), left ventricular pressure (LVP) and the maximum intensity of the functioning of the structures (MIFS) under increased pre- afterload and adrenergic stimulation of the heart, especially pronounced in the group of 24-month old rats. The animals of all ages treated before and after stressing glufimet in a dose 29 mg/kg, have higher rates of growth +dP/dt max, -dP/dt max, LVP and MIFS during load tests, most significant rates of growth are noticed in older rats compared with the young and middle-aged. Phenibut improves studied parameters equally at 6, 12 and 24-month old females, subjected to stress.

Key words: immobilization-painful stress, myocardial contractility, animals of different ages, glutamic acid, Phenibut

О. В. Тукиш, С. А. Округин, Е. Ю. Юнусова, Е. В. Ефимова, А. А. Гарганеева

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРОГРАММЕ ВОЗ «РЕГИСТР ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА»

НИИ кардиологии, 634012 Томск, ул. Киевская, 111-А; e-mail: sa@cardio-tomsk.ru

В работе представлены результаты исследования эпидемиологии острого инфаркта миокарда (ОИМ) у постоянного населения старше 60 лет Томска, проведенного в 2008–2009 гг. Исследование выполняли по методике программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». Показано, что заболеваемость и смертность от ОИМ среди жителей указанного возраста Томска выше, чем у молодого населения. Показатели заболеваемости и смертности в мужской популяции превышали таковые у женщин во всех возрастных группах, за исключением населения старше 80 лет. Выявлена высокая госпитальная летальность, которая обусловлена значительным ее уровнем среди больных 60 лет и старше, лечившихся в непрофильных стационарах. Сделан вывод о том, что вся острота эпидемиологической ситуации в отношении ОИМ определяется частотой развития данной патологии среди населения старше 60 лет, что указывает на необходимость изменения стратегии совершенствования системы медицинской помощи больным с ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, заболеваемость, смертность, летальность

В настоящее время общей тенденцией изменения возрастной структуры населения всех стран, наряду со снижением рождаемости и ростом средней продолжительности жизни, является неуклонный рост доли лиц старших возрастных групп. По данным ВОЗ, количество людей старше 60 лет стремительно растет, в то время как численность категории граждан 15–59 лет также быстро сокращается. Прогнозируется, что к 2050 г. в странах Европы и Северной Америки будут проживать 80 % пожилых людей, в РФ к этому времени численность людей старшего поколения значительно возрастет и составит более 35 млн человек [2]. Естественно, что такая тенденция воспроизводства населения негативно сказывается на демографических процессах [8]. Кроме того, постарение жителей увеличивает демографическую нагрузку на работающее население, а также приводит к повы-

шенному спросу на медико-санитарную помощь и социальную поддержку [3].

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в лечении болезней системы кровообращения, они до настоящего времени остаются основной причиной смерти населения России. Сердечно-сосудистые заболевания, и прежде всего острый инфаркт миокарда (ОИМ), по-прежнему являются главной причиной смертности и инвалидности у людей пожилого и старческого возраста в большинстве развитых стран мира [7]. Так, по данным двух больших регистров острого коронарного синдрома «GRACE» и «CRUSADE», соответственно, 32 и 35 % пациентов в структуре больных с острым коронарным синдромом были в возрасте 75 лет и старше [9, 10]. Тем не менее, лица пожилого и старческого возраста, как правило, либо недостаточно представлены в исследованиях по вопросам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ОИМ, либо исключены полностью [11]. В этой ситуации возникает вполне логичный вопрос — насколько обоснованным является лечение пациентов с ОИМ молодого и пожилого возраста по единым принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, которые основаны на данных, полученных в исследованиях с преимущественным исключением лиц пожилого и старческого возраста? Вопрос не праздный, если учесть, что у больных данных возрастных групп почти всегда имеет место утяжеленный анамнестический статус, высокая частота коморбидной патологии и большое число случаев атипичного течения ОИМ, что создает определенные трудности в его диагностике и лечении.

Учитывая стойкую тенденцию к постарению населения и увеличению в возрастной структуре больных с ОИМ лиц пожилого и старческого воз-

раста, следует ожидать соответствующего роста заболеваемости и смертности населения от ОИМ, а также увеличения показателей летальности. Это обстоятельство не может не вызывать интереса к эпидемиологии ОИМ именно среди населения указанного возраста, поскольку хорошо известно, что без объективных знаний о частоте распространения, особенностях возникновения и течения ОИМ невозможно выяснить истинную потребность жителей в экстренной специализированной медицинской помощи, а также определить размер материальных и финансовых затрат для ее удовлетворения. Объективную информацию подобного рода можно получить только на основании данных многолетних эпидемиологических программ с унифицированным подходом к диагностике, таких как «Регистр острого инфаркта миокарда». К сожалению, почти все исследования по указанной программе ограничивались изучением эпидемиологии ОИМ среди жителей не старше 64–65 лет [1, 5, 6, 13]. Единичные работы по данной проблеме среди пожилого населения были выполнены очень давно и в настоящее время представляют только исторический интерес [12].

Все вышесказанное обуславливает актуальность настоящего исследования, целью которого является определение основных эпидемиологических показателей ОИМ среди постоянного населения 60 лет и старше Томска за 2008 и 2009 гг.

Материалы и методы

Исследование проводили в течение 2008 и 2009 гг. по стандартной программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ), действующей в Томске в течение 30 лет. Особый научный интерес представляла когорта больных пожилого и старческого возраста. Поэтому, кроме определения основных эпидемиологических показателей ОИМ среди населения старше 60 лет, они (первые за все время существования РОИМ) дополнительно анализировались отдельно в возрастных группах 60–69 лет, 70–79 лет и 80 лет и старше. Исследование проводили по методике, рекомендованной ВОЗ, с использованием единых диагностических критериев (клинических, электрокардиографических, биохимических и патоморфологических) [5]. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали непараметрический критерий χ^2 Пирсона для парных значений, а также точный критерий Фишера для особо малых величин (меньше 5). Критический

уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

За 2008 и 2009 гг. было зарегистрировано, соответственно, 800 и 840 случаев заболевания ОИМ, в том числе в возрасте 60 лет и старше — 497 (62,1%) и 531 (63,2%), моложе 60 лет — 303 (37,9%) и 309 (36,8%). В структуре больных молодых возрастных групп соотношение мужчин и женщин составило, соответственно, в 2008 г. — 254 (83,8%) и 49 (16,2%), в 2009 г. — 262 (84,8%) и 47 (15,2%). В группе больных 60 лет и старше количество мужчин и женщин было практически одинаковым: 245 (49,3%) и 252 (50,7%) — в 2008 г. и 261 (49,2%) и 270 (50,8%) — в 2009 г. Среди больных пожилого и старческого возраста максимальное число мужчин было отмечено в возрастной когорте 60–69 лет — 70,2 и 60%, соответственно, в 2008 и 2009 гг., а минимальное — в группе старше 80 лет — 21,7 и 25,6%, соответственно. За годы исследования стационарное лечение получили 1 224 (74,65%) больных, из них 992 (81,1%) — в специализированном отделении, остальные 232 (18,9%) — в непрофильных стационарах, в основном в общетерапевтических.

За анализируемый период от ОИМ погибли 674 больных, из них 466 (69,1%) — старше 60 лет. Из числа погибших летальный исход в стационаре был отмечен в 325 (48,2%) случаях, преимущественно среди больных пожилого и старческого возраста — 285 (87,7%). На догоспитальном этапе погибли 349 (51,8%) больных, при этом удельный вес лиц до и после 60 лет в возрастной структуре умерших был практически одинаковым (51,9 и 48,1%, соответственно).

Результаты и обсуждение

В 2008 г. уровень заболеваемости ОИМ у населения старших возрастных групп составил 7,6 случая на 1 000 жителей и был существенно выше, чем у населения моложе 60 лет, — 0,9 ($p < 0,001$). В 2009 г. ситуация не изменилась, составив 7,9 и 1,5 на 1 000 жителей, соответственно ($p < 0,001$). В течение всего срока исследования показатель заболеваемости у мужчин был значительно выше, чем у женщин. Эта закономерность отмечена во всех анализируемых возрастных категориях, за исключением возрастной группы старше 80 лет (табл. 1). С возрастом уровень заболеваемости значимо возрастал по отношению к предшествующим

щей возрастной группе, достигая максимальных значений в категории старше 80 лет.

Показатель смертности, так же как и заболеваемости, за анализируемые годы был значительно больше у населения пожилого и старческого возраста, а его уровень у мужчин выше, чем у женщин (табл. 2).

В 2009 г. по сравнению с первым годом исследования ни в одной возрастной категории не было отмечено значимого изменения показателя смертности. В целом в возрастном-половом аспекте для смертности оказались характерными те же закономерности, что и для заболеваемости.

Уровень общей летальности больных с ОИМ за анализируемый период практически не изменился. Величина данного показателя в возрастной группе 60 лет и старше оказалась несколько выше, чем у больных моложе 60 лет, но разница не достигала статистической значимости (табл. 3). Отсутствовали также значимые гендерные различия в уровне общей летальности как в первый, так и во второй год исследования. Тем не менее, и у мужчин, и у женщин пожилого и старческого возраста был выявлен значимый рост данного показателя в отдельных возрастных группах по отношению к предшествующим.

Как известно, уровень общей летальности складывается из соответствующих показате-

лей госпитальной и догоспитальной летальности. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что госпитальная летальность за 2 года осталась практически неизменной как в целом, так у мужчин и женщин, но при этом ее показатель оказался значительно выше у больных пожилого и старческого возраста (табл. 4).

Увеличение показателя госпитальной летальности прослеживалось вплоть до возрастной группы 70–79 лет, а в дальнейшем его уровень менялся незначительно.

Обращает на себя внимание тот факт, что значимое преобладание госпитальной летальности у женщин над соответствующим показателем у мужчин было отмечено только в 2009 г. у больных моложе 60 лет. За анализируемый период уровень госпитальной летальности у больных пожилого и старческого возраста, лечившихся в специализированном отделении, практически не изменился, составив, в среднем, 19,7%, и был существенно выше, чем соответствующий показатель среди больных моложе 60 лет, — 3,2% ($p < 0,002$). При этом необходимо отметить, что госпитальная летальность больных как моложе, так и старше 60 лет, получавших лечение в непрофильных стационарах, оказалась значительно выше, составив по своим средним значениям, соответственно, 26,4

Таблица 1

Заболеваемость острым инфарктом миокарда населения Томска в 2008–2009 гг., на 1 000 жителей

Возраст, лет	Оба пола		Мужчины (1)		Женщины (2)		p (1–2)	
	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.
До 60	0,9	1,5	1,6	2,8	0,3	0,4	<0,05	<0,05
60 и старше	7,6 ^{2)*}	7,9 ^{2)*}	11,1 ^{2)*}	11,5 ^{2)*}	5,8 ^{2)*}	6,1 ^{2)*}	<0,002	<0,002
60–69	5,3	5,1	9,6	8,3	2,6	3,0	<0,002	<0,002
70–79	8,9 ^{1)*}	9,7 ^{1)*}	13,3 ^{1)*}	15,7 ^{1)*}	6,9 ^{1)*}	6,9 ^{1)*}	<0,002	<0,002
80 и старше	12,2 ^{1)*}	13,5 ^{1)*}	12,8	17,1	12 ^{1)*}	12,5 ^{1)*}	>0,05	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2,3,5: * достоверность различий между показателями по отношению к предшествующей возрастной группе; ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,001$; p (1–2), ^{3)*} $p < 0,05$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин

Таблица 2

Смертность от острого инфаркта миокарда населения Томска в 2008–2009 гг., на 100 тыс. жителей

Возраст, лет	Оба пола		Мужчины (1)		Женщины (2)		p (1–2)	
	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.
До 60	34,2	45,8	59,5	78,8	11,8	17,4	<0,05	<0,05
60 и старше	328,9 ^{2)*}	372,8 ^{2)*}	507,6 ^{2)*}	544,4 ^{2)*}	237,9 ^{2)*}	285 ^{2)*}	<0,002	<0,002
60–69	196,4	206,8	393,1	349	69,6	115	<0,002	<0,002
70–79	403,2 ^{1)*}	457,1 ^{1)*}	617,1 ^{1)*}	799,9 ^{1)*}	306 ^{1)*}	294,4	<0,002	<0,002
80 и старше	614,1 ^{1)*}	761,4 ^{1)*}	868,2	930,7	547,6 ^{1)*}	718,7 ^{1)*}	>0,05	>0,05

Общая летальность больных от острого инфаркта миокарда в Томске в 2008–2009 гг., %

Возраст, лет	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.
До 60	38	30,1	37	28,2	42,9	40,4
60 и старше	43,3	47,3	45,7	47,5	40,9	47
60–69	36,5	40,6	40,8	42	26,4	38,1
70–79	45,1	47,1	46,3	50,9	44 ^{1)*}	43,2
80 и старше	50,4	56,6	68 ^{1)*}	54,5	45,6	57,3 ^{1)*}

Таблица 4

Госпитальная летальность больных от острого инфаркта миокарда в Томске в 2008–2009 гг., %

Возраст, лет	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.
До 60	6,6	6,5	6,3	5,3 ^{3)*}	8,2	12,8
60 и старше	27,6 ^{2)*}	27,9 ^{2)*}	26,9 ^{2)*}	24,5 ^{2)*}	28,2 ^{2)*}	31,1 ^{2)*}
60–69	15,7	15,4	17,6	14,3	11,3	17,5
70–79	31,9 ^{1)*}	30,4 ^{1)*}	29,5 ^{1)*}	27,6 ^{1)*}	33,9 ^{1)*}	33,3 ^{1)*}
80 и старше	38,3	40,3	64	48,5	31,1	37,5

Примечание. * Достоверность различий между показателями по отношению к предшествующей возрастной группе; ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,05$ — достоверность различий между группами мужчин и женщин

Таблица 5

Догоспитальная летальность больных от острого инфаркта миокарда в Томске в 2008–2009 гг., %

Возраст, лет	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.	2008 г.	2009 г.
До 60	31,4	23,6	30,7	22,9	34,7	27,7
60 и старше	15,7 ^{2)*}	19,4 ^{2)*}	18,8 ^{2)*}	23	12,7 ^{2)*}	15,9 ^{2)*}
60–69	20,8	25,1	23,2	27,7	15,1	20,6
70–79	13,2 ^{1)*}	16,7 ^{1)*}	16,8	23,3 ^{3)*}	10,1	9,9 ^{1)*}
80 и старше	12,2	16,3	4	6,1 ^{1)*}	14,4	19,8 ^{1)*}

и 65,7% ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация отмечена как в мужской, так и в женской когорте.

Показатель догоспитальной летальности за анализируемые 2 года существенно не изменился, и его уровень составлял не менее $\frac{2}{3}$ в структуре общей летальности. При этом уровень догоспитальной летальности у больных молодого возраста был значительно выше, чем у больных пожилого и старческого возраста (табл. 5). С увеличением возраста больных наблюдали тенденцию к снижению данного показателя как в целом, так у мужчин и женщин, приобретающую выраженное значение в наиболее старших (70–79 лет, 80 лет и старше)

возрастных группах. Не выявлено гендерных отличий в догоспитальной летальности, за исключением возрастной группы 80 лет и старше, где ее уровень у женщин превышал таковой у мужчин.

Заключение

Таким образом, установлено, что показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда у населения пожилого и старческого возраста Томска значительно выше, чем у жителей молодых возрастных групп, и ожидаемо возрастают с увеличением возраста, достигая максимальных значений у лиц 80 лет и старше. Показатели заболеваемости и смертности в мужской популяции превышают таковые у женщин во всех возрастных группах. Подобные закономерности подтверждены и в других исследованиях, выполняемых по аналогичной программе [1, 5, 6, 13]. Вместе с тем, необходимо указать, что по мере постарения населения данные закономерности становятся менее выраженными, а выявленные различия в наиболее важных эпидемиологических показателях, которыми являются заболеваемость, смертность и летальность, не всегда значимы. Так, при гендерном сравнении возрастной группы больных 80 лет и старше с острым инфарктом миокарда уровни заболеваемости и смертности статистически значимых различий не имеют. Возможно, это связано с тем, что в структуре жителей старше 80 лет удельный вес женщин значительно превышает таковой у мужчин.

В результате исследования не установлено выраженных возрастных и гендерных различий по уровню общей летальности больных с острым инфарктом миокарда. Обращает на себя внимание высокий уровень госпитальной летальности у больных пожилого и старческого возраста, значительно превышающий аналогичный показатель в возрастной группе моложе 60 лет. В значительной степени это обусловлено высокой госпитальной летальностью больных старших возрастных групп, лечившихся в непрофильных стационарах, где квалификация врачей и степень оснащенности специальным оборудованием не позволяют оказывать своевременную высококвалифицированную, в том числе высокотехнологичную, помощь [4]. Еще одним важным обстоятельством,

Литература

обуславливающим высокую госпитальную летальность от острого инфаркта миокарда пациентов старших возрастных групп, поступающих в непрофильные стационары, является частое наличие у них сочетанной и коморбидной патологии, которое усугубляет клинические проявления заболевания и является причиной его атипичного течения.

При изучении догоспитальной летальности в очередной раз подтвержден факт, свидетельствующий о более высоком ее уровне у больных молодых возрастных групп.

Представленные в настоящем исследовании данные в совокупности с всё возрастающим удельным весом лиц пожилого и старческого возраста в возрастной структуре больных с острым инфарктом миокарда позволяют сделать достаточно важный вывод: острота эпидемиологической ситуации в отношении острого инфаркта миокарда определяется, преимущественно, частотой развития данной патологии у населения старше 60 лет. Это касается как показателей заболеваемости и смертности, так и летальности, причем в большей степени госпитальной.

Учитывая явную тенденцию к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, к постарению населения, возможно ожидать дальнейшее увеличение заболеваемости, смертности и летальности от острого инфаркта миокарда. Данный факт не должен оставаться без внимания и обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса для выявления особенностей течения заболевания у пациентов старших возрастных групп и разработки рекомендаций по прогнозированию, диагностике, лечению и реабилитации данной когорты пациентов.

1. Блужас Й., Буйвидайте К., Домаркене С. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. // Кардиология. 2006. Т. 4. С. 52–53.

2. ВОЗ. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте, и меры ее профилактики: Доклад Регионального бюро. Женева, 2003. С. 3.

3. ВОЗ. Глобальное резюме для Всемирного дня здоровья. Женева, 2012. С. 13–15.

4. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. Догоспитальная и госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в г. Томске по данным Регистра острого инфаркта миокарда // Кардиол. вестн. 2014. Т. IX. №. 3. С. 64–68.

5. Гафаров В.В. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. Новосибирск, 1992.

6. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», «MONICA»: треть века (1977–2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска // Тер. арх. 2011. Т. 1. С. 38–45.

7. Перк Дж., Де Бакер Г., Голке Х. и др. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. журн. 2012. Т. 2. С. 4–96.

8. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2011. Т. 10 (6). С. 5–10.

9. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. P. 1479–87.

10. GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // Amer. Heart J. 2001. Vol. 141. P. 190–199.

11. Gurwitz J.H., Col N.F., Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction // J.A.M.A. 1992. Vol. 268. (11). P. 1417–1422.

12. Konu V. Myocardial infarction in the elderly. A clinical and epidemiological study with a one-year follow-up // Acta Med. Scand. 1977. Vol. 604. P. 3–68.

13. Lamm G. The cardiovascular disease programmer of WHO/EURO. A critical review of its first 12 years // Europ. Heart J. 1981. Vol. 2. P. 269–280.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 123–127

O. V. Tukish, S. A. Okrugin, E. Y. Yunusova, E. V. Efimova, A. A. Garganeeva

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS: EPIDEMIOLOGY STUDY ACCORDING TO THE WHO PROGRAM "REGISTRY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION"

Research Institute for Cardiology, 111–A, ul. Kievskaya, Tomsk 634012; e-mail: sao@cardio-tomsk.ru

The article presents results of the epidemiology study of acute myocardial infarction (AMI) among permanent Tomsk residents older than 60 years. The study was conducted in 2008–2009 according to the WHO program «Registry of Acute Myocardial Infarction». Data demonstrated that morbidity and mortality from AMI was higher in the above mentioned age group than in younger population. Rates of morbidity and mortality in men exceeded those in women in all age groups except population older than 80 years. The study showed high in-hospital lethality caused by high death rates in patients 60 years of age and older who were treated in non-specialized hospitals. Authors conclude that the severity of epidemiology situation with AMI is determined by the frequency of this pathology in population older than 60 years suggesting the necessity of change in the strategy of system development of medical care for AMI patients with focus on the older age groups.

Key words: acute myocardial infarction, morbidity, mortality, lethality

А. Г. Слугина¹, А. К. Иорданишвили², А. А. Сериков³, В. В. Самсонов⁴, Г. А. Рыжак¹

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ЧЕЛЮСТИ ПРИ СТАРЕНИИ (доклиническое исследование)

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; ⁴ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, 105203, Москва, ул. Первомайская Нижняя, 70

В статье представлены результаты доклинического исследования возможности оптимизации репаративного остеогенеза в послеоперационных костных полостях челюстей у старых крыс с применением пептидного биорегулятора «Карталакс». При использовании гистологического и морфометрического методов показано, что применение Карталакса положительно влияет на течение процесса репаративного остеогенеза нижней челюсти у старых крыс. Установлено, что при использовании Карталакса у старых животных за 30 сут до хирургического вмешательства процесс репаративного остеогенеза в стандартном дефекте нижней челюсти протекает на ранних этапах (до 30 сут) аналогично контрольной группе. На 60–120-е сутки от начала эксперимента при использовании пептидного биорегулятора «Карталакс» отмечено формирование сложного тканевого регенерата, содержащего меньшую долю соединительной и хрящевой ткани, а также более продвинутые процессы ремоделирования новообразованной костной ткани по сравнению с контрольной группой и группой животных, которые получали препарат с момента выполнения хирургического вмешательства.

Ключевые слова: геронтостоматология, костная ткань, возрастные особенности, репаративный остеогенез, оптимизаторы остеогенеза, остеогистология, костный регенерат, пептидные биорегуляторы

Вопросам возрастных особенностей репаративной регенерации костной ткани посвящены единичные публикации [1, 6, 9]. В них указывается, что при старении значительно снижаются количественные и качественные характеристики пролиферативного процесса. Это отражается на выраженности восстановительного процесса при заживлении дефектов костного скелета, а именно восстановление костной ткани в зоне бывшего дефекта у старых животных характеризуется вялым течением и слабой активацией стромальной ткани по периферии дефекта [2, 8, 11]. В ряде научных

публикаций показаны возрастные особенности течения репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти, а также различие в сроках заживления послеоперационных костных дефектов и качестве регенерата у зрелых и старых крыс [3–5]. В этих работах отмечается, что процесс репаративного остеогенеза в стандартном дефекте нижней челюсти, возникшем после удаления левого резца, протекает дольше, с формированием сложного тканевого регенерата. Значительная часть последнего представлена зрелой соединительной и хрящевой тканью, сохраняющейся в виде островков к окончанию эксперимента, который завершился на 120-е сутки после создания дефекта челюсти [7]. Также единичны научные работы, в которых рассматривали возможность оптимизации репаративной регенерации костной ткани челюстей при старении и применения пептидных биорегуляторов для решения этой медицинской проблемы [10, 11, 13].

Целью исследования было изучение возможности применения пептидного биорегулятора «Карталакс» для оптимизации репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти у старых крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на 45 старых (22–24 мес) белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 400–650 г по методике М. М. Соловьева и соавт. (1992). Карталакс является пептидным биорегулятором на основе синтезированного трипептида *Ala–Glu–Asp*, обладающего способностью оптимизировать процессы регенерации костной и хрящевой тканей, установленной в экспериментальных и клинических исследованиях [12].

Крысы были разделены на три группы: 1-я (контрольная, послеоперационная костная полость заполнялась сгустком крови) — 15 крыс; 2-я (опытная) — 15 крыс, которым со дня выполнения оперативного вмешательства ежедневно в корм добавляли Карталакс из расчета 0,12 мкг на 10 г массы тела животного (схема 1); 3-я (опытная) — 15 крыс, которым за 30 сут до начала эксперимента ежедневно в корм добавляли Карталакс из расчета 0,12 мкг на 10 г массы тела животного (схема 2).

Всем животным под внутрибрюшинным гексеналовым наркозом удаляли левый нижний резец. Для этого с помощью тонкой заточенной гладилки вначале отслаивали десну и пересекали ткани периодонта на глубину до 5 мм, а затем с помощью кровоостанавливающего зажима типа «москит», в котором заранее была отмоделирована форма обеих щечек рабочей части инструмента путем их истончения и создания в них незначительных округлых углублений, удаляли левый нижний резец. У всех животных после удаления зуба, края десны над лункой сближали швом, что позволяло уменьшить зияние лунки удаленного зуба и создать наиболее оптимальные условия для формирования кровяного сгустка, а в последующем — для его формирования и замещения в процессе регенерации костной ткани новообразованными тканями.

Животных выводили из опыта на 10-е, 20-е, 30-е, 60-е, 120-е сутки операции по удалению зуба. Далее препарат нижней челюсти фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, а затем декальцинировали в растворе с использованием аппарата ГБИ-1 [7], проводили по восходящим спиртам, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Для сопоставления результатов исследования с данными о сроках репаративного остеогенеза и составе костного регенерата у взрослых животных, оценивали течение процесса репаративного остеогенеза в лунке удаленного зуба у крыс всех групп с помощью световой микроскопии и морфометрии согласно рекомендациям А. К. Иорданишвили и соавт. (2014). Оценивали на единицу площади в процентном отношении доли костной, хрящевой и соединительной ткани в составе посттравматического регенерата. Просмотр и фотографирование срезов проводили в светооптическом микроскопе фирмы «ОРТОН» при разном увеличении объектива и окуляра. Также в данном исследовании была использована электронная микроскопия, для которой материал

готовили согласно рекомендациям Д. В. Абрамова и А. К. Иорданишвили (2011). Все хирургические вмешательства проводили с соблюдением правил и требований, предъявляемых к оборудованию, инструментарию, асептике и антисептике, в соответствии с ныне действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министра здравоохранения № 755 от 12 августа 1977 г.). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета Statistika 8.0 (Statsoft, США).

Результаты и обсуждение

Сравнительное изучение гистологических препаратов 1-й (контрольной) и 2-й (опытной) групп с использованием световой микроскопии и морфометрии показало некоторое улучшение процессов регенерации костной ткани во 2-й группе по сравнению с контрольной. Однако достоверных различий в течении репаративного остеогенеза в области лунки удаленного зуба во все сроки эксперимента не выявлено ($p \geq 0,05$). Таким образом, не были получены данные, показывающие эффективность применения пептидного биорегулятора «Карталакс» для оптимизации репаративного остеогенеза при его использовании по схеме 1, согласно которой начало введения препарата приходится на день выполнения оперативного вмешательства. В то же время, при назначении Карталакса по схеме 2, когда препарат вводили за 30 сут до начала хирургического вмешательства, были получены статистически значимые результаты. В 3-й (опытной) группе животных отмечены положительные сдвиги в регенерации костной ткани по сравнению с контрольной и 2-й группой, которые наиболее проявились на 60–120-е сутки от начала эксперимента и характеризовались как тканевым составом сформированного сложного тканевого регенерата, который содержал меньшую долю соединительной и хрящевой ткани, так и более продвинутыми процессами ремоделирования новообразованной костной ткани регенерата. Представим в сравнительном аспекте динамику репаративного остеогенеза во всех группах животных при доклиническом исследовании эффективности воздействия пептидного биорегулятора «Карталакс» на репаративный остеогенез челюсти.

Изучение заживления костного дефекта челюсти, образовавшегося после удаления левого нижнего резца, у контрольной группы на 10-е сутки эксперимента показало, что альвеола нижней че-

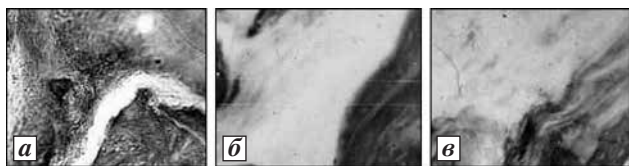


Рис. 1. 10-е сутки эксперимента. Альвеола заполнена рыхлой волокнистой соединительной тканью у животных контрольной (а), 2-й (б) и 3-й (в) опытных групп.

Окрашивание по Ван-Гизону. Ув. 240

люсти была заполнена реактивно измененной молодой рыхлой соединительной тканью (рис. 1, а), местами обнаруживали единичные нейтрофильные гранулоциты, сохраняющие морфологические признаки своего строения. Только в области дна и прилежащих к нему стенок альвеолы отмечали признаки образования ретикулофиброзной костной ткани.

Аналогичная морфологическая картина получена при изучении гистологических препаратов, полученных от животных 2-й и 3-й опытных групп. Во 2-й группе анализ заживления костного дефекта челюсти на 10-е сутки эксперимента показал, что полости, так же как и в контрольной группе, были заполнены реактивно измененной рыхлой соединительной тканью, в которой отмечали единичные полиморфноядерные лейкоциты и кругло-клеточные элементы. Местами, по краю и дну дефекта (лунки), можно было отметить образование в центростремительном направлении балок ретикулофиброзной костной ткани (см. рис. 1, б, в).

На 20-е сутки эксперимента у животных контрольной группы, а также у животных 2-й и 3-й групп отмечено активное формирование балок ретикулофиброзной костной ткани исключительно по краю дефекта, хотя большую часть бывшего дефекта по-прежнему занимала рыхлая волокнистая соединительная ткань (рис. 2). На этот срок исследования в препаратах, полученных от животных всех групп, были выявлены балки новообразованной ретикулофиброзной костной ткани, которые



Рис. 2. 20-е сутки эксперимента — альвеолы заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью, отмечается образование балок ретикулофиброзной ткани по краям альвеолы, главным образом у животных 2-й (б) и 3-й (в) опытных групп; а — контрольная группа.

Окрашивание по Ван-Гизону. Ув. 240

четче определялись на периферии бывшего дефекта (альвеолы) и, в меньшей степени, в центральной его части. Таким образом, на 20-е сутки эксперимента во всех изученных сериях гистологических препаратов выявлено наиболее активное новообразование балок ретикулофиброзной костной ткани по краю дефекта, особенно у животных 2-й и 3-й групп (см. рис. 2, б, в). Балки ретикулофиброзной костной ткани, независимо от серии эксперимента, были покрыты многочисленными остеобластами, находящимися в активном состоянии, о чем свидетельствовала их ультраструктурная характеристика в виде многочисленных полостей гранулярной эндоплазматической сети, заполненных содержимым умеренной электронной плотности (рис. 3).

Выраженные различия в течении репаративной регенерации костной ткани челюстей отчетливо определяли, начиная с 30-х суток от оперативного вмешательства, что подтверждалось не только сравнительной морфологической оценкой гистологических препаратов, но также данными морфометрического исследования. На 30-е сутки эксперимента у животных контрольной, 2-й и 3-й групп лунка удаленного зуба была заполнена сложным тканевым регенератом. Если в контрольной и 2-й группе в составе сложного тканевого регенерата преобладала соединительная ткань разной степени зрелости, а также островки хрящевой ткани, а именно гиалинового хряща (рис. 4), то у животных 3-й группы в составе сложного тканевого регенерата доля ретикулофиброзной ткани была достоверно больше ($p \leq 0,05$), чем у животных контрольной и 2-й групп. Кроме того, у животных 3-й группы на 30-е сутки эксперимента отмечены начинающиеся процессы перестройки костного регенерата и единичное появление пластинчатых структур (см. рис. 4) при хорошей васкуляризации сложного тканевого регенерата, заполнявшего полость бывшего дефекта челюсти.

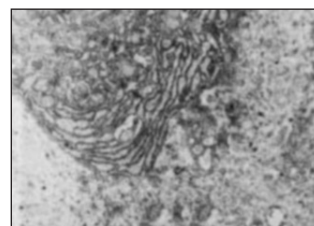


Рис. 3. Электронная микроскопия, 3-я опытная группа, 20-е сутки эксперимента — остеобласт с большим количеством полостей гранулярной эндоплазматической сети. Ув. 6 500

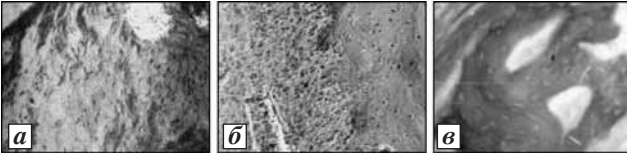


Рис. 4. 30-е сутки эксперимента — у животных контрольной (а) и 2-й (б) групп полость альвеолы заполнена сложным тканевым регенератом с преобладанием рыхлой волокнистой соединительной ткани и многочисленными островками гиалинового хряща; у животных 3-й (в) группы полость альвеолы заполнена сложным тканевым регенератом, содержащим 34% ретикулофиброзной ткани.

Окрашивание по Ван-Гизону. Ув. 240

Отмеченная динамика процесса репаративного остеогенеза в лунке зуба нижней челюсти в указанных группах сохранялась на 60-е и 120-е сутки эксперимента. Спустя 60 сут от начала эксперимента у животных всех групп бывший дефект нижней челюсти, образовавшийся после удаления левого резца, был заполнен ретикулофиброзной костной тканью с признаками его перестройки. Во всех гистологических препаратах можно было чётко определить ряд стадий созревания новообразованной костной ткани, а именно ремоделирования новообразованных костных структур. В то же время, мощные балки ретикулофиброзной ткани, формирующиеся остеоны и пластинчатую костную ткань в большей степени выявляли на гистологических препаратах, полученных от животных 3-й группы, что подтверждено при морфометрическом исследовании (рис. 5, в). На этот же срок эксперимента у животных контрольной и 2-й групп выявляли начинающиеся процессы перестройки костного регенерата, при этом ткани, заполняющие бывший костный дефект, образовавшийся после удаления нижнего левого резца, сохраняли признаки сложного тканевого регенерата (см. рис. 5, а, б).

Спустя 120 сут от начала эксперимента у животных 3-й группы процесс заживления костного дефекта можно считать практически завершённым (рис. 6). В тканевом костном регенерате, заполнявшем альвеолы, процессы ремоделирования были практически завершены, сформирована гаверсова система, характерная для пластинчатой костной ткани (см. рис. 6, в). В то же время, на этот срок исследования у животных контрольной и 2-й групп бывший костный дефект нижней челюсти хотя и был заполнен костной тканью, однако процессы её ремоделирования были значительно менее продвинуты, чем в 3-й группе (см. рис. 6,

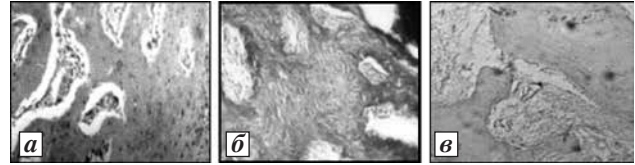


Рис. 5. 60-е сутки эксперимента — у животных контрольной (а) и 2-й (б) групп в сложном тканевом регенерате определяется преобладание рыхлой волокнистой соединительной ткани (до 40%), а также островки гиалинового хряща (до 12%); у животных 3-й группы (в) полость альвеолы более чем наполовину заполнена ретикулофиброзной и пластинчатой тканью (65%) с элементами ремоделирования.

Окрашивание по Ван-Гизону. Ув. 240

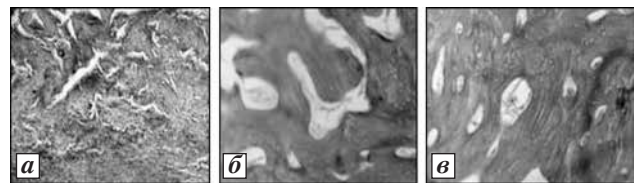


Рис. 6. 120-е сутки эксперимента — у животных контрольной (а) и 2-й (б) групп полость альвеолы заполнена костным регенератом, в котором началось формирование гаверсовых систем, характерных для пластинчатой костной ткани; у животных 3-й (в) группы процесс ремоделирования костного регенерата более продвинут по сравнению с двумя другими группами.

Окрашивание по Ван-Гизону. Ув. 240

а, б). При исследовании новообразованной костной ткани в контрольной и 2-й группах сохранялись разные стадии созревания костных структур. Наряду с формирующимися остеонами и пластинчатой костной тканью, у них сохранялись балки ретикулофиброзной костной ткани (см. рис. 6, а, б), что свидетельствует о менее продвинутых процессах ремоделирования костного регенерата. В некоторых препаратах в этих группах животных на 120-е сутки эксперимента можно было увидеть в составе регенерата островки гиалинового хряща, а местами — зрелой волокнистой соединительной ткани (см. рис. 6, а, б), что свидетельствовало о сохранении разнородности образовавшегося регенерата.

Исследованная динамика показателей пролиферации и соотношения костных клеток при регенерационном остеогенезе нижней челюсти у крыс всех групп на разные сроки эксперимента позволяет отметить, что при использовании пептидного биорегулятора «Карталакс» у старых животных процесс репаративного остеогенеза в стандартном дефекте нижней челюсти протекает на ранних эта-

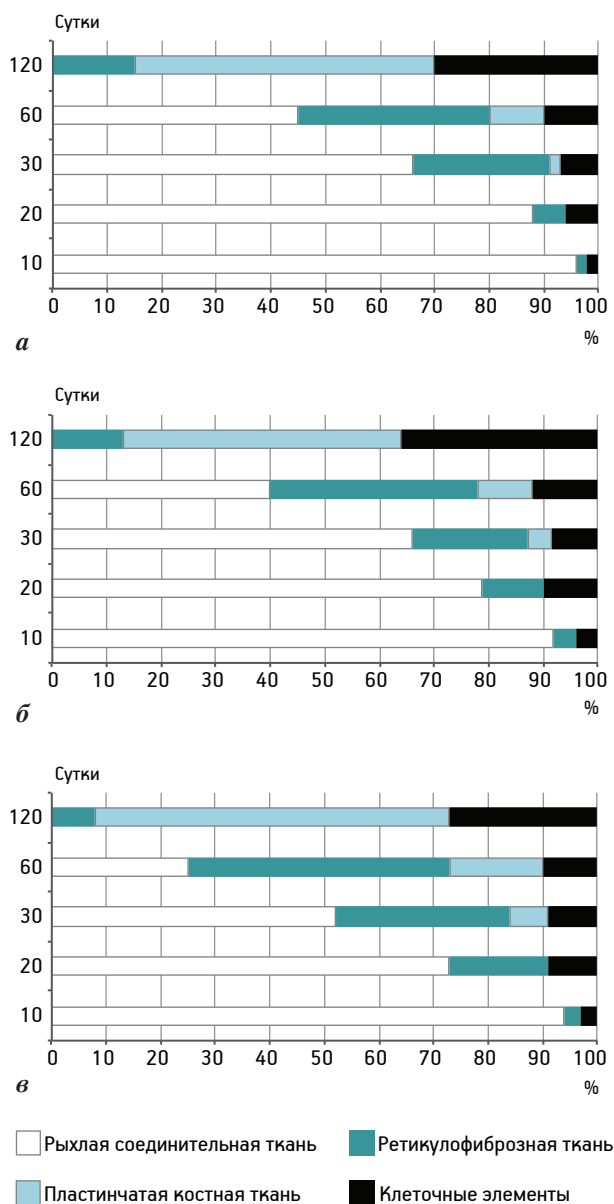


Рис. 7. Динамика и соотношение элементов регенерата при регенерационном остеогенезе нижней челюсти у животных контрольной (а), 2-й (б) и 3-й (в) групп в разные сроки эксперимента, усл. ед. (%)

пах (до 30 сут) аналогично во всех экспериментальных группах и сходен с репаративным остеогенезом, протекающим под кровяным сгустком в контрольной группе. На 60–120-е сутки от начала эксперимента в 3-й группе при использовании Карталакса по схеме 2 (за 30 сут до хирургического вмешательства) отмечено формирование сложного тканевого регенерата, содержащего меньшую долю соединительной и хрящевой ткани, а также более продвинутые процессы ремоделирования новообразованной костной ткани по сравнению с другими группами.

На рис. 7 представлены морфометрические показатели репаративного остеогенеза у животных трёх групп, которые, как и данные морфологического исследования, свидетельствуют, что использование пептидного биорегулятора «Карталакс» по схеме 2 позволяет оптимизировать процессы репаративной регенерации костной ткани нижней челюсти при старении.

Заключение

Результаты доклинического исследования эффективности пептидного биорегулятора «Карталакс» для оптимизации репаративной регенерации костной ткани челюсти при старении показали возможность его применения для указанных целей. В ходе исследования определена методика наиболее эффективного применения препарата — ежедневное использование препарата за 30 сут до хирургического вмешательства на костной ткани нижней челюсти животного. Представляется целесообразным апробировать использование пептидного биорегулятора «Карталакс» в клинической практике для оптимизации регенерации костной ткани челюсти в геронтостоматологии.

Литература

1. Абрамов Д. В., Иорданишвили А. К. Стоматологические конструкционные материалы: патофизиологическое обоснование к оптимальному использованию при дентальной имплантации и протезировании. СПб.: Нордмедиздат, 2011.
2. Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. СПб.: Петербург — XXI век, 1997.
3. Иорданишвили А. К. Хирургическое лечение зубов с хроническими периапикальными очагами одонтогенной инфекции (анатомическое, экспериментальное и клиническое исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 1994.
4. Иорданишвили А. К. Хирургическое лечение периодонитов и кист челюстей. СПб.: Нордмедиздат, 2000.
5. Иорданишвили А. К. Геронтостоматология: Учеб. пособие. СПб.: Человек, 2015.
6. Иорданишвили А. К., Гололобов В. Г. Репаративный остеогенез: теоретические и прикладные аспекты проблемы: Клиническая стоматология / Под ред. проф. А. К. Иорданишвили. М.: Мед. книга, 2010.
7. Иорданишвили А. К., Слугина А. Г., Балин Д. В. Возрастные особенности репаративного остеогенеза челюстей // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 15–21.
8. Курилов И. Н. Возрастные особенности репаративного процесса в коже и костной ткани: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2010.
9. Курилов И. Н., Рыжак Г. А. Морфологическая характеристика процесса регенерации костной ткани у молодых и старых животных // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 622–625.
10. Слугина А. Г., Балин Д. В., Сериков А. А., Иорданишвили А. К. Применение пептидных биорегуляторов при хи-

рургическом лечении хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции у людей пожилого и старческого возраста // Кубан. науч. мед. вестн. 2015. № 1 (150). С. 114–115.

11. Соловьев М.М., Ивасенко И.Н., Алехова Т.М. и др. Влияние гидроксилалата на заживление лунки зуба в эксперименте // Стоматология. 1992. № 3–6. С. 8–10.

12. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, нормализующий метаболизм в костной

и хрящевой тканях, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения: Патент РФ № 2299741 от 27.05.2007.

13. Mahr M.A., Bartley G.B., Bite U. et al. Norian craniofacial repair system bone cement for the repair of craniofacial skeletal defects // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2000. Vol. 16. № 5. P. 393–398.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 128–133

A. G. Slugina¹, A. K. Iordanishvili², A. A. Serikov³, V. V. Samsonov⁴, G. A. Ryzhak¹

OPTIMIZATION OF REPARATIVE OSTEOGENESIS JAWS ON AGING (PRECLINICAL STUDIES)

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;

e-mail: ibg@gerontology.ru; ² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, ul. Kirochnaya,

St. Petersburg 1193015; ³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, ul. Acad. Lebedeva, St. Petersburg 194044;

⁴ N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, ul. Pervomaiskaya Nijnyaya, Moscow 105203

The article presents the results of pre-clinical studies of the possibility of optimization of reparative osteogenesis in postoperative bone cavities of the jaws in old rats with a peptide bioregulator of Kartalaks. Using histological and morphometric methods in the experimental study, it is shown that the use of Kartalaks positive effect on the course of the process of reparative osteogenesis of the mandible in old rats. The features of the Kartalaks drug investigated for optimization of reparative osteogenesis jaw during aging. It is found that by using Kartalaks in old animals to 30 days before the surgical intervention, the process of reparative osteogenesis standard defect of mandible occurs at early stages (before 30 days), similar to the control. The deadlines for 60–120 days from the beginning of the experiment using the peptide bioregulator Kartalaks, noted the formation of a complex regenerate tissue containing a smaller proportion of connective tissue and cartilage, as well as more advanced remodeling of newly formed bone tissue compared with the control group, and older animals who received the drug after performing surgery.

Key words: *gerontostomatologiya, bone tissue, the age characteristics, reparative osteogenesis, optimizers osteogenesis, osteogistologiya, bone regeneration, peptide bioregulators*

А. А. Смолькин

ОТНОШЕНИЕ К ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ: КОНТУРЫ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОБЪЯСНЕНИЯ

Институт общественных наук РАНХиГС, 119571 Москва, пр. Вернадского, 82, стр.1; e-mail: anton.smolkin@gmail.com

В статье исследованы проблемы отношения к старости на примере современной России. Сбор материала проводили с помощью неструктурированного неформализованного интервью ($n=53$) студентов Саратова и Москвы в 2007–2014 гг. Выявлено, что отсутствие уважительных действий, независимо от причин, часто маркируется как «неуважение», в результате, понятие «нейтрального отношения» лишено форм практического воплощения. На практике имеющееся «хорошее отношение» к старости зачастую оказывается нереализованным из-за действий самих пожилых людей, несовместимых с практиками уважения. В частности, это несимметричные реакции пожилых людей в ситуациях межпоколенческих контактов, нестатусное поведение, дисквалифицирующее их как потенциальный объект уважения, и т. п.

Ключевые слова: старость, отношение к пожилым людям, уважение, стереотипы, межпоколенческие отношения

Пожилые люди — как правило, ограниченная в возможностях (в самом широком смысле этого слова) часть населения, а потому дискриминационные практики в их отношении оказываются особенно разрушительными. Проблема отношения к старости, таким образом, относится к числу базовых вопросов геронтологической проблематики в социальных науках. Даже если в конкретных исследованиях речь не идет о стереотипах или вопросах межпоколенческого взаимодействия, именно они во многом задают контекст и тональность повествования, так как зависимость от общества есть фундаментальная характеристика старости.

Российское общественное мнение обычно оценивает существующую межпоколенческую ситуацию как неудовлетворительную, особенно в сравнении с более успешными в этом смысле обществами; здесь типовыми стали апелляции либо к моделям успешного старения на Западе, где пожилые оказываются своего рода живой рекламой государства всеобщего благосостояния [14], либо к восточной традиции почитания старших, хорошо знакомой нам по народам Кавказа и Средней Азии. Однако

социологические исследования часто не фиксируют распространенность негативного отношения к представителям «третьего возраста».

Неоднозначность общей картины обнаруживается уже в первом приближении к проблеме. Например, исследование Э. М. Саралиевой и С. С. Балабанова показало, что только 12% пожилых респондентов считают, что большинство представителей других поколений относится к старикам неприязненно, и лишь 1% охарактеризовал отношения с детьми как плохие [5]. По данным А. В. Писарева, взгляды на пожилых как на экономический и социальный балласт характерны лишь для 6% опрошенных; при этом достаточно высоко оценивается человеческий потенциал представителей «третьего возраста» [4]. Согласно результатам наших исследований, негативные стереотипы о старости характерны лишь для 3–13% опрошенных, причем со многими из них согласны сами представители «третьего возраста» (приблизительно такая же доля). Выявленные негативные установки к старости имели латентный характер и проявлялись, скорее, в отнесении пожилого человека к категории «отработанного ресурса», в практиках социального игнорирования — иными словами, стереотипы о возрасте оказываются гораздо менее агрессивными, чем, например, расовые стереотипы. При этом положительные качества представителей геронтологической группы респонденты называли гораздо чаще отрицательных; большинство опрошенных высоко оценили жизненный опыт, практическую мудрость и толерантность пожилых людей [6].

Вместе с тем, обнаружилось, что практически все опрошенные старше 60 лет посчитали, что их общественное положение стало значительно ниже, чем было в 40 лет [5]; представители старших возрастных групп модель взаимоотношений в России гораздо чаще оценивают как конфликтную (в сравнении с ответами других когорт) [1]; зафиксированный в 1990-е гг. рост смертности среди пожилых носил явно криминальный характер [2]

и т.п. — иными словами, налицо широкий спектр признаков дискриминации. Это свидетельствует о большей сложности феномена межпоколенческих отношений, чем представляется в общественном, а иногда и научном дискурсе. Как объяснить следующее противоречие: с одной стороны, всеобщее убеждение, усиливается СМИ, что к пожилым людям относятся плохо, а с другой — незначительное число, низкая распространенность негативных стереотипов о старости и многочисленные частные утверждения об уважительном отношении к ней? Уважительное отношение к представителям «третьего возраста» оказывается нереализованным намерением; декларируемая модель «хорошего отношения» не переходит в «уважительные действия».

Материалы и методы

Интересовавший нас вопрос отличается высокой степенью неопределенности — в некотором смысле можно сказать, что мы не столько решаем конкретную проблему, сколько анализируем ее сложносоставной характер, выявляя возможные препятствия реализации «уважительного отношения». Это обусловило применение качественной методологии (интервью, включенное наблюдение) для детализации и картографирования проблемы, поскольку в известной нам научной литературе не удалось найти разработанного концептуального аппарата для изучения микросоциологических ситуаций проявления уважения к пожилым людям.

Теоретические основания нашего понимания исследуемого вопроса отсылают к одной из фундаментальных проблем социальной психологии — исследованию стереотипов, которое обнаружило, в частности, глубокую проблематичность взаимосвязи аффективных/когнитивных представлений об объекте и действий по отношению к нему. Можно ли считать рассматриваемую здесь проблему частным случаем парадокса Лапьера (несовпадение установки и реального поведения в ситуации)? Мы полагаем, только в очень широком смысле слова — скорее, речь идет о том, что норма демонстрации уважения к пожилым людям вынуждена сосуществовать с большим числом других, более приоритетных и практичных норм, она уже перестала быть элементом обязательного этикета и воспроизводится, скорее, ситуативно, чем целенаправленно. Базовые теоретические представления о двух ключевых моделях уважения к старости изложены в [11].

Сбор и анализ материала проводили по методике «двойной рефлексивности», с помощью неструктурированного неформализованного интервью (подробнее о методике см. [12]). В качестве респондентов выступали отобранные с помощью предварительного анкетирования студенты II–V курсов ($n=53$, 18–31 год; 35 юношей/18 девушек, 2007–2014 гг.) различных факультетов Саратовского государственного технического университета и Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (Москва) очной и заочной формы обучения. Пожилые люди в выборке не представлены. Для каждого цитируемого респондента указаны возраст, пол, основное место жительства (по умолчанию — Саратов) и, в некоторых случаях, принадлежность к культурной традиции (на момент интервью все респонденты проживали в Саратове от нескольких месяцев до нескольких лет и, таким образом, имели возможность сравнить влияние различных культурных контекстов). Цитаты из интервью даются с минимальными исправлениями и купюрами для сохранения эффекта живой речи и специфики словоупотребления респондентов. Выбор круга респондентов, кроме прочих факторов, был обусловлен относительно безболезненным вхождением в поле, что существенно снизило вероятность напряженности/неискренности интервьюируемых в разговоре на такую полусенситивную тему, как отношение к пожилым людям.

Результаты и обсуждение

Концептуальная картина «непроявления уважения»: неоднозначность практических ситуаций межпоколенческого взаимодействия

Общий контекст: аномические эффекты постперестроечного периода

Отношение к пожилым людям в современной России — часть проблемы обостренных взаимоотношений людей вообще, а потому рассмотрение ее в рамках исключительно межпоколенческой/геронтологической проблематики некорректно. Гармонизация межпоколенческих отношений невозможна без преодоления комплекса аномических последствий транзитивного периода, так как нередко отсутствие уважительных действий может быть объяснено не столько прямым («плохое отношение»), сколько латентным (блокирование хороших действий) влиянием аномии.

Всем тут наплевать. Не то, что там именно на стариков — наплевать на всех.

(С. (муж.), 19 л., пос. Октябрьский, 05.12.08)

И.: *А почему [Вы сами недостаточно хорошо относитесь]?*

Р.: *Ну, такие ситуации случаются... Не могу это объяснить.*

И.: *А пример? Ну, в транспорте там...*

Р.: *Стоит много народу... допустим в маршрутке на... (слово неразборчиво; речь идет о ситуации «не пропустить очередь в маршрутное такси»). Там уже, так сказать, другой инстинкт. Забываешь, как надо относиться к людям.*

(А. (муж.), 19 л., 23.10.07)

Однако в числе прочих проблем следствием аномического состояния российского общества в постперестроечный период оказалось и разрушение установки на уважение к пожилым людям, — для сегодняшней молодежи (а именно от нее в первую очередь ожидают уважительных реакций) характерны сомнения в обязательности почтительного отношения к старости, отсутствие автоматически выполняемых уважительных действий. При этом негативные ожидания любой из сторон помогают истолковывать всякие неоднозначные действия другого как потенциально конфликтные, что обостряет ситуацию, сокращая возможность действовать «нейтрально» с точки зрения всех участников ситуации. Типичное для аномических сообществ отсутствие репрессивных санкций за мелкие нормативные нарушения (в нашем случае — неоказание уважения) усиливает эти эффекты. Это становится особенно заметным в сравнении с сельскими сообществами или сообществами Кавказа/Средней Азии (подробнее об этом см. ниже).

Р.: *Я уступаю место, но не так прямо, чтобы 100% встать... но если возможность есть, то да, я, конечно, уступлю место. Именно если что бабушка старенькая, уж прям не ахти какая. Потому что, я так думаю, что за те 5 лет, что я здесь живу, наверное я чуть-чуть испортился в своем воспитании, когда я жил в Алгае, я был повоспитанней именно в этом плане. Уже меня общество немного испортило. Уже стал как все, можно сказать.*

...

И.: *Несмотря на то, что, как Вы говорите, поумнели?*

Р.: *Да, да. Влияние [города] — это сложно. Пытаешься... уступишь место... У нас в подъезде живут достаточно старые люди, и, в принципе, со всеми с ними общаешься, спрашиваешь, как дела... А допустим, когда в автобусе в транспорте, уступлю место ... из 5 раз максимум раза 4. Иногда уставший, сил нет, упадешь там... сделаешь вид, что спишь. Если бы это было в начале жизни в городе, то, я думаю, я бы уступал место каждый раз. Вот откуда такое взялось, чуть-чуть наплевательское отношение... хотя проявляется, конечно, не каждый раз, но иногда проскальзывает, вот именно к старым людям. Знаешь, конечно, что этого делать не стоит, но... все-таки... почему-то это делаешь... непонятно, почему и откуда это берется...*

(А. (муж.), 21 год, г. Александров Гай, 04.03.08)

Как показывают наши исследования, социально-психологическое взросление и события, способствующие вступлению в соответствующие ему социальные роли (рождение детей, опыт смерти близких и т. п.), обладают определенным потенциалом для улучшения реализации уважительного отношения к пожилым людям у молодежи, или, лучше сказать, делают рассматриваемую проблему рефлексивной.

«Преступное бездействие» и неразличимость «нейтрального» отношения

Говоря о плохом отношении, интервьюируемые приводили, главным образом, примеры не столько «плохих действий», сколько отсутствия действий уважительных. Так, пожилым не уступают место в транспорте, не замечая или делая вид, что не замечают их, не помогают «донести сумку», «перейти дорогу», не пропускают в очереди, в общении с пожилым человеком нет уважительного тона, наконец, государство уделяет им недостаточно внимания. Иными словами, в определенных контекстах старость обязывает других к действиям — примерно в той же логике, что и, например, несчастный случай.

В такой перспективе ситуации не продемонстрированного в силу объективных причин уважения (допустим, действительно не заметил в транспорте, не имел возможности помочь донести вещи, таблица) не имеют ясных границ с «плохим отношением», и при наличии фонового знания о

распространенности «плохого отношения» могут быть истолкованы как его проявления, поскольку оцениваются по результату (уступил место = «проявил уважение», и наоборот), в то время как другие составляющие процесса (представление о ситуации, ресурсы) даже при сфокусированном наблюдении считаются плохо. Соответственно, и спектр оценки действий окружающих оказывается смещенным в негативную сторону под давлением фоновых представлений о неуважительном отношении.

Таким образом, многие ситуации без явных признаков уважения могут пониматься наблюдателями как «плохое отношение», в то время как сам носитель «плохого отношения» будет склонен либо истолковывать свои действия как нейтральные (по крайней мере, оправданные), либо даже вовсе не подозревает о своей включенности в ситуацию взаимодействия с пожилым человеком. Более того, наличие в фоновом знании об отношении к пожилым людям готовой объяснительной модели «относятся плохо» с высокой вероятностью приведет к возникновению *стереотипа о распространенности стереотипов*, — любые действия, понятые как негативная реакция на конкретного пожилого человека, будут истолкованы как связанные именно с возрастом, а не с другими характеристиками человека/ситуации, в то время как на практике причиной действительно негативной реакции может оказаться многое — от тембра/интонации голоса и внешнего вида до национальной принадлежности. Всякая ситуация будет соотнесена, прежде всего, с идеей дискриминации по возрасту, и лишь потом, в случае очевидной объяснительной неудачи, может быть предпринят поиск более релевантных объяснений. Можно сказать, что само знание о возможности дискриминационной ситуации начинает работать как самореализующееся пророчество в области объяснения, и мы попадаем в ловушку «эйджецентристского видения», когда всякая попытка критиковать самих пожилых людей, независимо от оправданности таких действий, воспринимается как неуважение к старости. Здесь разумно задаться вопросом: не перестает ли человек замечать собственные недостатки, думая о себе как о жертве дискриминации?

Наконец, необходимо обратить внимание на еще один аспект: для наблюдателя часто неуважительные и нейтральные действия не только нераз-

Типология действий, демонстрирующих отношение к пожилым людям*

Модель демонстрации уважения	«Знать»	«Мочь, иметь возможность»	«Сделать»
«Хорошая»/«идеальная»	+	+/-	+
Не продемонстрированная (условно-нейтральная)	-	+	-
«Плохая»	+	+	-

* Предложенная таблица является условной и упрощенной и не позволяет сколь-нибудь полноценно классифицировать все практическое разнообразие практик отношения/действия к пожилым людям (так, «знать» в таблице предполагает, скорее, «наблюдение и предупреждение возможной просьбы о помощи», чем «включение в ситуацию вследствие прямой просьбы»; безусловно, подобные сценарии необходимо разграничить), но в данной работе такая детализация не представляется необходимой

личимы*, но и длительны во времени (мы наблюдаем, как человек не уступает место), в то время как акт уважения (уступить место) кратковременен, занимает, по нашим оценкам, 3–5 с и, безусловно, фиксируется наблюдателем реже.

Итак, не только собственно «плохие действия», но и отсутствие действий уважительных, независимо от причин, часто маркируется как «неуважение». Таким образом, понятие «нейтрального отношения» лишено форм практического воплощения; для наблюдателя «плохое» и «нейтральное» отношение нередко оказывается неразличимо, и последнее с высокой вероятностью будет истолковано как «безразличное» (что, по сути, подвариант «негативного», негативное в пассивном залоге). Следовательно, отношение к пожилым людям может представляться хуже, чем фактическое, формируя соответствующие фоновые ожидания [7].

Нереализованность уважительного отношения и его причины

Как показали наши исследования, на практике имеющееся «хорошее отношение» к пожилым людям зачастую оказывается нереализованным, декларируемое «уважительное отношение» не переходит в действия по следующим причинам.

1. Конфликтные ожидания

По всей видимости, ситуация межпоколенческих контактов в ряде случаев изначально имеет статус потенциально конфликтной: для молодежи

* Причем, согласно «фундаментальной ошибке атрибуции», он, видимо, будет склонен воспринимать действия, укладывающиеся в обе категории, скорее, как неуважительные, чем как нейтральные [13].

типичны настороженно-безразличные аттитуды по отношению к пожилым людям, при этом многими респондентами оговаривалась необходимость симметричного уважения со стороны самих пожилых; характерны уклонение от контактов, представление о том, что многие пожилые люди сами предвзяты по отношению к молодежи, неприятие традиционной роли объекта воспитания со стороны старших.

Я сам просто отношусь так, как ко мне относятся. <...> Если видишь, что та же самая бабушка на меня орёт, какое уважение может быть? А если там «сыннок, уступи место», то, конечно, я уступаю.

(В. (муж.), 21 год, апрель 2008 г.)

Для пожилого человека, со своей стороны, инициируемый им конфликт может быть способом общения для преодоления одиночества, психологической разрядки, артикуляции поколенческой идентичности, — наши данные не позволяют судить об этом однозначно, но определяющим здесь является то, что именно так они нередко воспринимаются наблюдателями. Важной причиной конфликтов является агрессивно-аномический (пост)советский стиль коммуникации (например, модель поведения «агрессивной жертвы»), препятствующий проявлению любых форм солидарности [9].

И.: *А почему [конфликты] случаются?*

Р.: *Из-за того, что многие пожилые люди одиноки, и им просто хочется пообщаться. В любой форме. Хоть конфликт, хоть спор, хоть диалог или монолог лучше вообще.*

И.: *То есть вообще никак не связано это с ситуацией?*

Р.: *Нет.*

(Т. (жен.), 19 лет, Энгельс, ноябрь 2008 г.)

2. Демотивирующие действия пожилых людей, препятствующие проявлению уважения

Отношение к пожилым людям может являться ответной реакцией на их собственные «нестатусные» действия; опыт таких ситуаций будет являться сдерживающим фактором для проявления «хорошего отношения», трансформируя его в «нейтральное». Например, бедность пенсионеров порождает специфические поведенческие практики (или блокирует социально желательные), потенциально способные понизить ситуативный статус пожилого человека либо запустить механизмы стигматизации. Это может быть вызвано широким набором

действий, ориентированных как непосредственно на преодоление бедности (например, нищенствование), так и удержание бедности на дистанции, режимы экономии (поиск способов получить/реализовать возможность льготного проезда в транспорте, доскональный подсчет сдачи в магазине, задерживающий очередь, и т.д.), а также рядом причин, не имеющих экономической этимологии (например, психологическая самозащита старыми вещами — см. на эту тему любопытную работу М. Э. Елютиной [3]). Представителям «третьего возраста» в силу ряда причин (состояние здоровья, необходимость приемлемого рабочего графика, низкая квалификация, эйджистские установки работодателей и т.д.) доступны лишь такие варианты трудоустройства (вахтер, уборщица, кондуктор), которые в силу их непрестижности и конфликтности с высокой вероятностью усилят негативное восприятие пожилых окружающими.

Принятие стигмы собственной бедности и ущемленности, нередко давая тактические выгоды в виде ситуативных льгот или снижения требований, оборачивается стратегическим поражением, понижает общий социальный статус старости в России, — метафорически это можно описать как «проедание перспектив», но не индивидуальных, а, скорее, групповых или даже относящихся к возрастной позиции [8].

3. Образы/реакции самих пожилых людей, несовместимые с практиками уважения

Причины неоказания уважения к пожилым людям со стороны молодежи неверно сводить, например, к «отсутствию воспитания» или каким-либо еще формам ее морального несовершенства. Для доказательства этого тезиса проанализируем следующее наблюдение: нередко даже носители культурной традиции, предполагающей уважение к старшим (например, мигранты из сельской местности, кавказских республик и Средней Азии), в условиях крупного российского города его не проявляют — по крайней мере, в предполагаемых их собственной культурой объемах. По всей видимости, представления о норме уважения у мигрантов остаются если не прежними, то, по крайней мере, все же более высокими, чем российские городские стандарты, и главные деформации приходятся именно на поведение, но происходят они медленно и, порой, почти незаметно для них самих. Среди причин того, что представители культур с традиционно уважительным отношением к старости не

проявляют его в должной степени в российских условиях, необходимо назвать следующие:

1) *исчезновение способов реализации уважения* — несимметричные реакции пожилых людей в России в ситуациях межпоколенческих контактов сбивают с усвоенных моделей реализации уважения даже носителей «уважительной» культурной традиции; несмотря на редкость таких случаев, они могут изменять траектории поведения субъекта или свидетеля таких ситуаций.

И.: *А здесь ваша модель поведения не поменялась? Или уже иногда не встанете [не уступаете место], задумаетесь?*

Р.: *Нет. Я встаю. ... И вот дело в том, что человек, которому я встала, он удивляется (смеется): «Зачем вы встали? Нет, садитесь, я постою!» И мне становится странно, почему он мне так говорит, когда он старше меня, и я ему уступаю место. Бывают такие случаи.*

(М. (жен.), 19 лет, ингушская культурная традиция, Назрань, 01.12.07)

Р.: *...Знаете, я никогда тоже с такими бабушками, как здесь, или дедушками не встречалась. Нет, ну я ничего плохого не могу сказать, но... все-таки уже не то. Чего-то боятся, они чего-то... <...>*

И.: *И здесь вы встретились с агрессивными старушками?*

Р.: *Ну не все, я говорю, некоторые есть такие.*

И.: *Но вот они сбили вас с модели, что всегда нужно помогать?*

Р.: *Да, не всегда нужно помогать. Не всем.*

И.: *И у вас были случаи, когда по отношению к вам была агрессия, недоброжелательность?*

Р.: *Ну, не то что бы... нет. Не то что агрессия, но как-то... «без вашей помощи обойдемся». И мне как-то уже неприятно самой становится. Что я буду? Мне это особо-таки и не надо, я просто хотела помочь...*

(З. (жен.), 19 лет, опыт дагестанской культурной традиции, Воронежская обл., с. Пески, 01.11.07)

2) *неопределенность объекта уважения* — нестатусное (в первую очередь, с точки зрения представителей традиционных культур) поведение пожилых может не просто вступать в противоречие с имеющимися представлениями о норме, но и дисквалифицировать пожилого человека как по-

тенциальный объект уважения; как следствие, не все пожилые люди воспринимаются молодежью как потенциальные объекты уважения, фактор возраста сам по себе не включает никаких соответствующих моделей поведения; необходимость предварительной классификации пожилых по признаку необходимости оказания уважения приводит к замедленным «положительным» реакциям либо нейтральному отношению.

И.: *А бывают ситуации, когда Вы не проявляете уважение?*

Р.: *Вы знаете, бывают. Особенно после того, как наблюдаешь такие моменты, когда... Зашли, вот опять ситуация, дед со своим внуком, посадили внука, а сами стоят. В таких случаях у меня тоже не возникает желания уступить этому человеку. Раз он решил посадить своего внука, а самому стоять — не знаю, я считаю, что это неправильное воспитание, и поэтому не желаю тоже вставать и уступать этому человеку.*

(Х. (муж.), 20 лет, дагестанская культурная традиция, Дербент, 15.03.08)

3) в городских условиях *строгое следование традициям*, особенно таким, которые непонятны/незаметны для аборигенов, может стать поводом для насмешек или иных репрессивных действий; возможно, частью мигрантов такая приверженность традициям под давлением окружения начинает восприниматься как признак слабости/несамостоятельности, непрестижный/устаревший вариант поведения, от которого следует отказаться для успешной адаптации [10].

Р.: *Даже если в аудиторию заходят, у нас принято старшего пропускать, даже если он не старый, а старше тебя ... [А здесь] ничего, никакого уважения незаметно.*

И.: *А для вас это дискомфорт?*

Р.: *Дискомфорт. Я когда первый год, я становилась у двери, и ждала, когда все зайдут старше меня. Меня всегда одноклассники подкалывали. Ну, я привыкла сейчас...*

(М. (жен.), 19 лет, ингушская культурная традиция, Назрань, 01.12.07)

Заключение

Специфика выборки не позволяет судить о распространенности описанных установок по отношению к пожилым, однако результаты предваритель-

ного анкетирования, данные других исследований и контекст интервью (информантам, как правило, казалось, что они проговаривают общеизвестные вещи) склоняют к предположению о типичности описанных ситуаций. Перевод полученных результатов в формат анкетного опроса поможет сделать оценки масштабов и ранжирования по значимости такого рода влияний на повседневные практики уважения к пожилым людям.

Литература

1. Голенкова З.Т., Игитханян Е.Д. Процессы интеграции и дезинтеграции в социальной структуре российского общества // Социол. исследования. 1999. № 9. С. 27–34.
2. Демченко Т.А. Тенденции смертности в России 90-х годов // Соц. исследования. 2002. № 10. С. 109–113.
3. Елютина М.Э. Пожилые люди и старые вещи в повседневной жизни // Социол. исследования. 2009. № 7. С. 101–109.
4. Писарев А.В. Образ пожилых в современной России // Социол. исследования. 2004. № 4. С. 51–56.
5. Саралиева З.М., Балабанов С. С. Пожилой человек в центральной России // Социол. исследования. 1999. № 12. С. 54–63.

6. Смолькин А.А. Возрастные группы: позиционирование в отношении к старости. Современный дискурс социальной эксклюзии. Саратов: СГТУ, 2005.

7. Смолькин А.А. Парадоксы отношения к пожилым людям в современной России // Социол. журн. 2008. № 3. С. 106–121.

8. Смолькин А.А. Бедность и социальный статус пожилых людей в современной России // Мониторинг общественного мнения. 2010. № 3 (97). С. 186–199.

9. Смолькин А.А. Межпоколенческие конфликты в повседневной жизни // Социол. исследования. 2010. № 11. С. 110–114.

10. Смолькин А.А. Трансформации уважительного отношения к пожилым людям у (им)мигрантов // Социол. журн. 2010. № 4. С. 66–91.

11. Смолькин А.А. Уважение к старости: социологическая концептуализация // Социология власти. 2014. № 3. С. 31–46.

12. Шанин Т. Методология двойной рефлексивности в исследованиях современной российской деревни // Социол. журн. 1998. № 3/4. С. 77–93.

13. Krull D.S., Loy M.H.-M., Lin J. et al. The Fundamental Attribution Error: Correspondence Bias in Individualist and Collectivist Cultures // Personality Soc. Psychol. Bull. 1999. Vol. 25. № 10. P. 1208–1219.

14. Phillipson C., Biggs S. Modernity and Identity: Themes and Perspectives in the Study of Older Adults // J. Aging Identity. 1998. Vol. 3. № 1. P. 11–23.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 134–140

A.A. Smol'kin

ATTITUDES TO ELDERLY PEOPLE IN EVERYDAY LIFE: CONCEPTUAL OUTLINES OF EXPLANATION MODEL

RANEPА, 82, pr. Vernadskogo; Moscow 119571; e-mail: anton.smolkin@gmail.com

The article deals with problems related to the third age in contemporary Russia. It is based on empirical data obtained in unstructured students interviews ($n=53$) in Saratov and Moscow in 2007–2014. The author shows that the lack of a respectful behavior regardless its reasons is often labeled as «disrespect». As a result a «neutral attitude» is devoid of practical implementation. In reality a «good attitude» to the third age is often unrealized because of the actions of older people themselves, as these actions are incompatible with respect practices. These asymmetrical actions are embodied in intergenerational contacts and may take form of non-status behavior that disqualifies an elder actor as a potential object of respect, etc.

Key words: *old age, attitude to elderly people, respect, stereotypes, intergenerational relationship*

А. Г. Соловьев¹, В. В. Попов¹, И. А. Новикова²

ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

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

В статье рассмотрена структура, критерии выраженности и рекомендации по диагностике расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста. Предложен алгоритм диагностики нарушений эмоциональной сферы, включающий четыре этапа: скрининг-диагностический, клинико-патопсихологический, лабораторно-инструментально-диагностический, психодиагностический, который может быть применен как для оценки распространенности различных форм эмоциональных расстройств, так и для их ранней коррекции и профилактики на индивидуальном уровне. Представлены критерии оценки степеней выраженности тревожного и астенического расстройств. Разработанные рекомендации могут быть использованы в деятельности врачей общесоматической практики (терапевтами, врачами общей практики, невропатологами).

Ключевые слова: диагностика, эмоциональные расстройства, лица пожилого возраста

Одной из важнейших проблем, приобретающих в последнее время огромное значение, является старение населения. Практически во всех странах мира происходит значительное увеличение пожилого контингента: $\frac{1}{5}$ часть населения — лица старше 60 лет. Подобная ситуация справедлива и для России [31]. Увеличение количества лиц пожилого возраста приводит к росту числа больных среди представителей старшей возрастной группы, что ставит серьезные задачи перед практическим здравоохранением. Особое беспокойство вызывает состояние психического здоровья населения в пожилом возрасте: отмечена высокая частота распространенности психических расстройств, составляющая, по данным разных авторов, 40–74 % [2, 14, 20]; у пациентов старше 60 лет, посещающих общесоматическую поликлинику, распространенность психических расстройств составляет до 5 на 100 населения [20].

Большую часть психических расстройств в пожилом возрасте составляют непсихотические расстройства [22, 33, 38], которые у лиц старше 60 лет, никогда не обращавшихся за психиатрической

помощью, выявляют более чем в 51 % случаев [15]. Среди психических расстройств непсихотического уровня у пожилых пациентов часто отмечают расстройства эмоциональной сферы, в большинстве случаев имеющих коморбидную природу [14], при расстройствах депрессивного и тревожного спектра выявляют высокую частоту кардио- и цереброваскулярных заболеваний с высоким риском осложнений [25, 30, 34]. Психические расстройства эмоциональной сферы развиваются, как правило, на фоне основного заболевания и являются одним из его проявлений [25]. Наблюдается сложное взаимодействие соматических и психических нарушений, зачастую требующее совместного наблюдения и лечения больных терапевтом и психиатром [29].

Несмотря на имеющиеся в литературе исследования, посвященные разным аспектам распространенности, клинического течения и оказания помощи при эмоциональных расстройствах в пожилом возрасте, до сих пор остаются малоизученными вопросы их диагностики.

Цель исследования — разработка рекомендаций по диагностике расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста.

Общие изменения в эмоциональной сфере пожилого человека характеризуются следующими признаками: изменение динамичности эмоциональных состояний, выражающееся либо в инертности, либо в лабильности эмоций; возрастание роли и места, занимаемого отрицательными эмоциями; высокая устойчивость высших эмоций, в том числе связанных с индивидуальным творчеством. В пожилом возрасте отчетливо снижается контроль за проявлением эмоций (смех, радость, печаль), хотя нередко наблюдают и противоположное явление — эмоциональная черствость, снижение эмпатийности [13].

Ряд особенностей эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста обусловлен изменением их социальной роли в обществе в связи с уходом на пенсию

и необходимостью адаптации к новым условиям жизни. Несмотря на то, что у одних это вызывает позитивные эмоции, когда человек радуется, что наконец-то может свободно распоряжаться своим временем и посвятить себя интересным делам, у других — появление негативных эмоциональных переживаний.

Среди психических расстройств у пожилых пациентов, с которыми сталкиваются в повседневной практике врачи амбулаторного звена (терапевты, невропатологи), можно отметить астенический (варианты — гиперстенический, гипостенический), депрессивный и тревожный синдромы. На практике чаще встречаются смешанные варианты — астенодепрессивный, тревожно-депрессивный, тревожно-ипохондрический.

Известно мнение, что с возрастом риск возникновения депрессии возрастает в 1,4 раза каждые 10 лет жизни [9]. По данным ряда авторов, распространенность депрессивного синдрома у лиц старше 60 лет составляет 7–36% [32, 43], при этом в случаях госпитализации частота встречаемости возрастает до 40% [6]. В то же время, данные расстройства плохо распознаются в общемедицинской практике [17].

Наибольшая доля нераспознанных и нелеченных депрессий приходится именно на пожилую возраст. Как правило, они протекают на фоне органических неврологических и соматических заболеваний, что порождает многочисленные проблемы — от сложностей выявления депрессивных состояний до трудностей понимания их патогенеза, причинно-следственных отношений с органическими заболеваниями и определения подходов к терапии [7], нарушает возможность оценки потребности в уходе за пожилыми людьми [8], а также существенно снижает их качество жизни [26].

Значимость депрессии в качестве предиктора фатальных сердечно-сосудистых осложнений особенно отчетливо прослеживается в популяции лиц старше 60 лет. Наличие депрессии рассматривают как фактор риска атеросклероза, артериальной гипертензии, аритмии [18, 28, 45], повышает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, причем у лиц мужского пола старше 70 лет эта вероятность возрастает в 2 раза [27]. У пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ИБС, тревожные и депрессивные расстройства встречаются достаточно часто, — распространенность аффективных расстройств в большей степени связана с тяжестью основного заболевания [19].

Депрессия, дебютирующая в пожилом возрасте, часто бывает продромальным феноменом, возникая на ранней стадии сосудистой или дегенеративной патологии головного мозга, ведущей к деменции. При этом влияние депрессии может быть опосредовано гиперсекрецией кортизола, активацией нейровоспалительного процесса в головном мозге, сопряженной с отложением в мозге амилоида, а также недостаточной продукцией трофических факторов [21]. При депрессивно-ипохондрических реакциях на первый план выходят многочисленные соматические жалобы с тревожными опасениями за здоровье, фобическими эпизодами. Депрессивные расстройства у пожилых больных достаточно трудны для распознавания, так как часто проявляются в атипичных формах. Маскированные депрессии встречаются у 60% пожилых больных с тяжелыми у 20% — с легкими соматическими расстройствами. Типичны разнообразные кардиалгии, гипервентиляционный синдром, нарушения функции кишечника, артралгия, бессонница, упорные алгии, нередко сочетающиеся со злоупотреблением лекарственными средствами. Снижение умственной работоспособности (вследствие невозможности сконцентрировать внимание), ухудшение памяти и общая дезорганизация психических процессов также могут служить проявлением депрессии.

В МКБ-10 [24] основное значение придается следующим вариантам течения депрессии: единственный депрессивный эпизод, рекуррентная депрессия, биполярное расстройство (смена депрессивных и маниакальных фаз), циклотимия, дистимия, а также степени их выраженности — легкая, умеренная, тяжелая депрессии. Центральное место в систематике занимает категория «депрессивный эпизод».

Среди основных симптомов, позволяющих заподозрить наличие депрессии, выделяют следующие [10]:

- значительное снижение настроения по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 нед вне зависимости от ситуации;
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение активности;
- повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы, которые не всегда указывают на присутствие депрессивного состоя-

ния, однако учитываются в комплексной диагностике:

- снижение работоспособности, концентрации внимания;
- чувство неуверенности в себе, снижение самооценки;
- ощущение вины и склонность к самоуничтожению (даже при легкой депрессии);
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, направленные на самоповреждение или самоубийство;
- плохой сон;
- нарушенный аппетит.

Диагностика депрессии у пожилых имеет определенные сложности. Особенности ее клинической картины проявляются видоизменением основных симптомов [49]: практически отсутствуют жалобы на печаль и уныние; имеют место ипохондрические и соматические жалобы, а также на плохую память, апатию, или встречается клиническая картина, напоминающая деменцию, отмечается позднее появление невротической симптоматики (с выраженной тревогой, обсессивно-компульсивной или истерической симптоматикой). Среди симптомов, трудно интерпретируемых у пожилых из-за сопутствующего соматического заболевания, — анорексия, уменьшение массы тела, снижение «жизненной энергии».

Необходимо учитывать, что некоторые лекарственные препараты могут вызывать органическую депрессию у лиц пожилого возраста [40]: гипотензивные — бета-блокаторы, метилдопа, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), дигоксин; кортикостероиды (преднизолон); анальгетики — кодеин, опиоиды, СОХ-2-ингибиторы (целекоксиб, рофекоксиб); лекарственные средства для лечения паркинсонизма (леводопа, амантадин, тетрабензин) и психотропные лекарственные препараты (антипсихотические препараты, бензодиазепины).

У лиц старшей возрастной группы наличие соматических расстройств может служить органической причиной депрессии [40]: эндокринные и обменные заболевания — гипо- и гипертиреоз, синдром Кушинга, гиперкальциемия (первичный гиперпаратиреоз или карцинома), пернициозная анемия, дефицит фолиевой кислоты; органическое поражение головного мозга — заболевание сосудов головного мозга/инсульт, опухоли ЦНС, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера; латентная карцинома (поджелудочной железы, легких), а

также хронические инфекционные заболевания — нейросифилис, бруцеллез, опоясывающий лишай.

Таким образом, депрессивный синдром в пожилом возрасте встречается довольно часто, как правило, он сочетается с коморбидной соматической патологией; клинические проявления депрессии видоизменены.

Тревожные расстройства (ТР) являются чаще всего встречающимися формами психической патологии у лиц пожилого возраста. Распространенность ТР среди населения составляет 3–30%, в пожилом возрасте — более 25% [6]. В России среди пациентов первичного звена здравоохранения доля пациентов с ТР, которые включают соматоформные расстройства, насчитывает 45,9% [23]. Симптомы тревоги относятся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений. Они сопровождаются как большими затратами ресурсов здравоохранения, так, снижением работоспособности и качества жизни пациентов [44].

К группе ТР относят ряд различных психических заболеваний, а именно: острое стрессовое, паническое расстройства, агорафобию, генерализованное ТР, тревожные нарушения, обусловленные соматическими заболеваниями или вызванные употреблением психоактивных веществ, обсессивно-компульсивное, посттравматическое стрессовое расстройства, социофобию и специфические фобии [24].

У пожилых больных среди ТР преобладают фобии и специфические фобии [39]. Среди фобий можно выделить страх падений, который обусловлен изменениями походки и равновесия. Он нередко бывает чрезмерным и сопровождается избеганием падений, последствия которых могут быть весьма сложными, вплоть до отказа от обычной повседневной деятельности. Распространенность генерализованного ТР в возрастной группе 55–85 лет составляет 2,8%; наиболее значимыми его предикторами являются коморбидное депрессивное расстройство, беспокойность по поводу наличия серьезного соматического заболевания, прием медикаментов и тревожные нарушения в семейном анамнезе [47].

Одним из ТР, встречающимся в пожилом возрасте, является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), диагностика которого имеет ряд трудностей, обусловленных характерными пусковыми факторами, например насилием на улице или дома, проблемами со здоровьем, со-

общениями о войнах и насилии в средствах массовой информации, несчастными случаями в быту. Распространенность ПТСР среди лиц 60–85 лет составляет 4%, а отдельные симптомы встречаются у 12,2%; при этом отмечена прочная взаимосвязь ПТСР и суицидального поведения [46].

ТР в позднем возрасте часто сопутствует депрессия [50]. Течение ТР и депрессивных расстройств различно. Более благоприятное течение характерно для «чистых» депрессивных расстройств (хронические эпизоды — в 24,5% случаев), менее благоприятное — для ТР (в 41,9%), наихудший прогноз — для смешанных тревожно-депрессивных (в 56,8%) [52]. При ТР у лиц пожилого возраста обнаруживается отрицательное влияние на познавательные функции и повышение риска их ухудшения [53].

Тревожным состояниям в пожилом возрасте часто сопутствуют различные соматические заболевания. Сочетание ТР и сердечно-сосудистой патологии имеет взаимное отрицательное влияние [51]. Исключение составляет генерализованное ТР при остром коронарном синдроме: у таких лиц отмечается лучший исход на протяжении 5 лет; беспокойство у них является конструктивным, и они с большей вероятностью своевременно обращаются за помощью, лучше соблюдают предписания, режим программ реабилитации [51].

Исходя из вышесказанного, можно сказать, что в пожилом возрасте нередкой патологией являются ТР в виде фобий и специфической фобии. Данные расстройства могут быть предикторами сосудистой патологии.

У лиц пожилого возраста широко распространены **астенические расстройства (АР)** — астения (греч. «бессилие», «отсутствие сил»), или астенический синдром. Частота астенического синдрома в популяции колеблется в пределах 12–18%, врачи общей практики сталкиваются с ней примерно у 20–25% пациентов. Частота хронической формы астении, или синдрома хронической усталости, достигает 2,8% [1, 11].

Ключевыми симптомами в определении астении являются слабость и утомляемость. Утомлением называют чувство слабости, вялости, возникающее после нагрузки; это естественное физиологическое состояние, проходящее после отдыха. Патологические слабость и утомляемость характеризуются тем, что возникают не только при нагрузке, но и без нее и не проходят после отдыха.

В МКБ-10 [24] астения относится к классу «Невротические, связанные со стрессом и со-

матоформные расстройства» (F4) в рубрике «Неврастения» и к классу «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицируемые в других группах» (R13) в рубрике «Недомогание и утомляемость» (R53); определение астенического синдрома звучит следующим образом: «постоянное ощущение и/или жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также в случаях снижения работоспособности, сочетающихся с двумя или более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головные боли напряжения, головокружение, нарушения сна, диспепсия, неспособность расслабиться, раздражительность» [24].

В клинической практике чаще всего встречаются следующие варианты астении:

- астения как один из симптомов различных заболеваний — соматических, инфекционных, эндокринных, психических и т.д.;
- астенический синдром в виде временного и преходящего состояния, обусловленного влиянием различных факторов, среди которых могут быть физические и психические перегрузки, инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, прием некоторых лекарственных препаратов и пр.; в подобных случаях речь идет о реактивной или вторичной астении;
- хроническая патологическая утомляемость, или синдром хронической усталости, как отдельное клиническое проявление.

Астенический синдром может быть соматогенным (вторичным, или симптоматическим, органическим) или психогенным (функциональным, первичным); выделяют также реактивную и хроническую астению. Соматогенные астении являются одним из проявлений различных заболеваний или следствием воздействия определенных факторов [10]: инфекционных, соматических, онкологических, неврологических, гематологических и соединительнотканых заболеваний; эндокринных и метаболических расстройств; ятрогенных воздействий (прием медикаментозных препаратов); профессиональных вредностей; эндогенных психических заболеваний (депрессия).

Диапазон АР в пожилом возрасте варьирует от легкой утомляемости, раздражительности, нарушений сна до выраженных астенических состояний с невозможностью выполнять привычные функции, то есть существенно нарушающих качество жизни

больных. Важную роль играют и нарушения функции биологических часов (биологических ритмов).

АР в целом включают триаду болезненных нарушений: собственно астению, вегетативные расстройства, расстройство сна. Первыми проявлениями обычно выступают повышенная утомляемость, раздражительность наряду с аффективными нарушениями в виде неустойчивости настроения, раздражительной слабости и пр. [29].

Таким образом, астенический синдром в пожилом возрасте чаще проявляется повышенной утомляемостью и раздражительностью на фоне соматической и сосудистой патологии, также снижая качество жизни больных.

На *рисунке* представлен алгоритм диагностики расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста. Обследование пациентов, у которых есть подозрение на наличие эмоциональных расстройств, можно начинать со скрининговых методик — Госпитальной шкалы депрессии и тревоги (HADS) и Визуальной аналоговой шкалы астении (Visual Analogue Scale measuring fatigue, VAS-A).

При признаках эмоционального расстройства, полученных по результатам скрининговой диагностики, на следующем этапе необходимо оценить наличие признаков депрессивного, тревожного или астенического синдрома. Это может выполнить врач общесоматической практики (терапевт, врач общей практики, невропатолог). Лабораторно-инструментально-диагностический этап позволяет убедиться, что выявленный синдром не является первичным проявлением соматической или неврологической патологии. По результатам обследования проводят консультацию психотерапевта или психиатра для установления диагноза эмоционального расстройства у пожилого человека. Далее на психодиагностическом этапе исследования для более детальной диагностики расстройства используют психодиагностические методики, позволяющие установить особенности проявлений депрессивного, тревожного или астенического синдрома. Данный этап позволяет врачу-психотерапевту или психиатру подобрать более адекватные психотерапевтические подходы и психофармакотерапию.

В *табл. 1* представлено более полное описание методик, рекомендуемых для диагностики расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста. Данные методики могут быть использованы врачами общесоматической практики и психиатрами (психотерапевтами) для уточнения нарушений эмоциональной сферы в пожилом возрасте.

При диагностике эмоциональных расстройств у лиц пожилого возраста важным является определение степени их тяжести, так как в зависимости от нее определяют тактику лечебного подхода.

При депрессивном расстройстве выделяют легкую, умеренную и тяжелую степень выраженности (*табл. 2*).

В МКБ-10 [24] выделены четыре степени тяжести депрессии:

1) легкая депрессия (легкий депрессивный эпизод) включает сниженное настроение, утрату интересов и способности получать удовольствие, повышенную утомляемость (достаточно двух из этих симптомов, а также еще хотя бы двух симптомов из перечня, включающего такие признаки, как: а) сниженная способность концентрировать внимание; б) снижение самооценки и уверенности в себе; в) идеи виновности и самоуничтожения; г) пессимистическое мировосприятие и мрачное видение будущего; д) идеи или действия по самоповреждению и суициду; е) нарушения сна и аппетита;

2) умеренная депрессия (умеренный депрессивный эпизод) характеризуется, по меньшей мере, двумя из трех типичных симптомов легкой депрессии и, кроме того, хотя бы тремя (надежнее — четырьмя) другими симптомами из вышеупомянутого перечня;

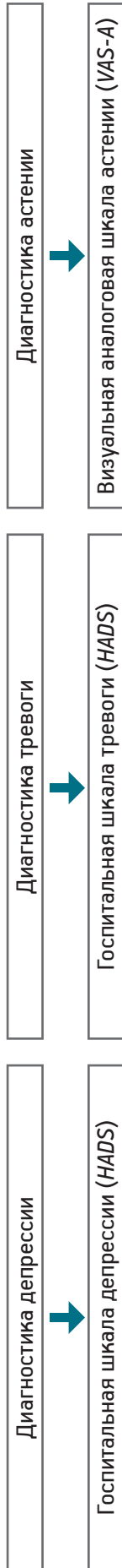
3) тяжелая депрессия (тяжелый депрессивный эпизод) проявляется значительно выраженным беспокойством, ажитацией или значительной психомоторной заторможенностью, могут быть выражены потеря самоуважения, чувство никчемности или чувство вины, суицидальное поведение;

4) тяжелая депрессия с психотическими симптомами (тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами) отличается наличием бреда депрессивного содержания, галлюцинаторных галлюцинаций обвиняющего, оскорбляющего содержания и/или неприятных обонятельных галлюцинаций, а также психомоторной заторможенности до степени депрессивного ступора.

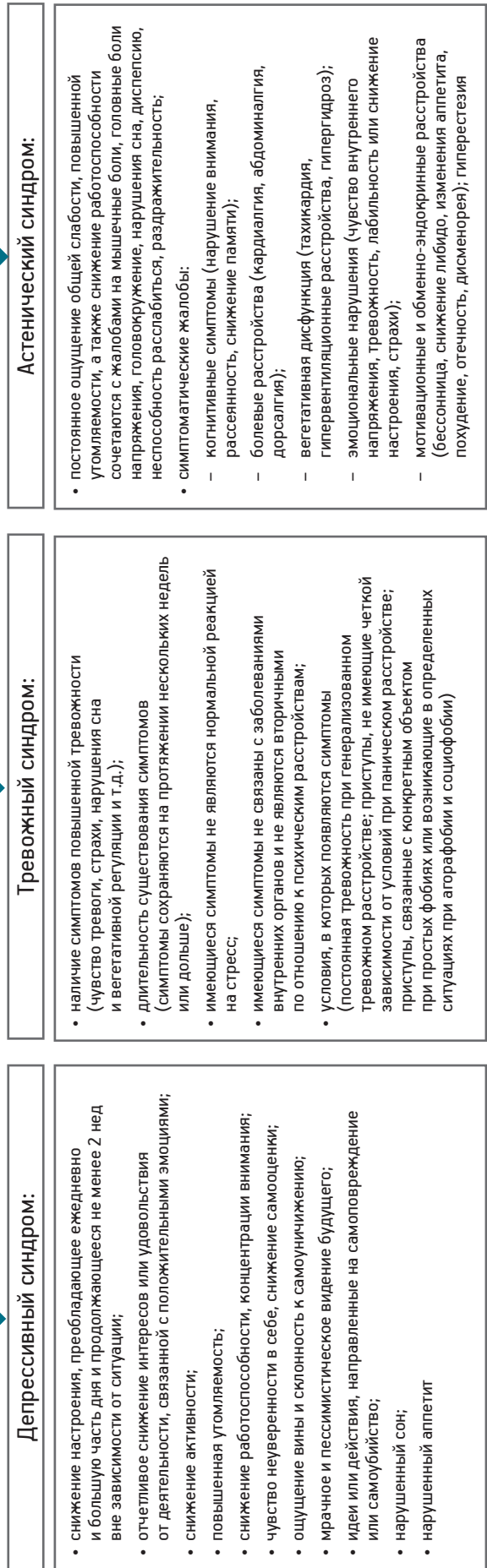
Категория ТР традиционно включает состояния различной степени выраженности. Основным маркером тяжести ТР является стойкость избегающего поведения, а также число фобических ситуаций, на которые оно распространяется [16]. Анализ литературы позволил нам обобщить критерии степеней выраженности ТР (*табл. 3*).

Клиническая картина астенического синдрома изменчива, динамична, во многом определяется текущим балансом процессов торможения и возбуждения, что рождает разнообразие клинических

I этап – скрининг-диагностический



II этап – клинико-патопсихологический



Депрессивный синдром:

- снижение настроения, преобладающее ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 нед вне зависимости от ситуации;
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, связанной с положительными эмоциями;
- снижение активности;
- повышенная утомляемость;
- снижение работоспособности, концентрации внимания;
- чувство неуверенности в себе, снижение самооценки;
- ощущение вины и склонность к самоуничижению;
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, направленные на самоповреждение или самоубийство;
- нарушенный сон;
- нарушенный аппетит

Тревожный синдром:

- наличие симптомов повышенной тревожности (чувство тревоги, страхи, нарушения сна и вегетативной регуляции и т.д.);
- длительность существования симптомов (симптомы сохраняются на протяжении нескольких недель или дольше);
- имеющиеся симптомы не являются нормальной реакцией на стресс;
- имеющиеся симптомы не связаны с заболеваниями внутренних органов и не являются вторичными по отношению к психическим расстройствам;
- условия, в которых появляются симптомы (постоянная тревожность при генерализованном тревожном расстройстве; приступы, не имеющие четкой зависимости от условий при паническом расстройстве; приступы, связанные с конкретным объектом при простых фобиях или возникающие в определенных ситуациях при агорафобии и социофобии)

Астенический синдром:

- постоянное ощущение общей слабости, повышенной утомляемости, а также снижение работоспособности сочетаются с жалобами на мышечные боли, головные боли напряжения, головокружение, нарушения сна, диспепсию, неспособность расслабиться, раздражительность;
- симптоматические жалобы:
 - когнитивные симптомы (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти);
 - болевые расстройства (кардиалгия, абдоминалгия, дорсалгия);
 - вегетативная дисфункция (тахикардия, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз);
 - эмоциональные нарушения (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи);
 - мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (бессонница, снижение либидо, изменения аппетита, похудение, отечность, дисменорея); гиперестезия

III этап – лабораторно-инструментально-диагностический

- исследования соматического и неврологического статуса;
- ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи;
- КТ или МРТ головного мозга;
- лабораторная диагностика: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (кальций и другие электролиты, глюкоза, белок, альбумин, глобулин, креатинин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, С-РБ, ревматоидный фактор), гормоны щитовидной железы;
- консультация врача-терапевта, узкого специалиста – кардиолога, пульмонолога, эндокринолога и др., невропатолога;
- консультация психотерапевта или психиатра

IV этап – психодиагностический

<p>Депрессивный синдром:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала самооценки депрессии (В. Цунга) • Опросник депрессивных состояний (ОДС- 2) • Опросник раннего выявления соматизированной депрессии
<p>Тревожный синдром:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory) • Шкала тревожности Спилбергера–Ханина • Интегративный тест тревожности (ИТТ) • Метод цветочных выборов М.Люшера
<p>Астенический синдром:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала астенического состояния (ШАС) • Опросник невротической астении (УНА)

Алгоритм диагностики эмоциональных расстройств у лиц пожилого возраста

Методики, рекомендуемые для диагностики

Методика	Предмет исследования	Число вопросов	Время тестирования
Шкала самооценки депрессии В. Цунга (в адаптации Т. И. Балашовой)	Депрессия	20	20–30 мин
Опросник депрессивных состояний (ОДС-2)	Депрессия	97 (мужск.) и 93 (женск.)	30–40 мин
Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression)	Депрессия	17 (до 24)	20–25 мин
Скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра (американское руководство PRIME-MD)	Депрессивные расстройства и тревожные расстройства (используют в общесоматической сети)	7	5–7 мин
Опросник раннего выявления соматизированной депрессии	Соматизированная депрессия	39	15–20 мин
Шкала депрессии CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression scale)	Депрессия	20	10–20 мин
Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)	Депрессия	21	15–20 мин
Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory)	Тревога	21	15–20 мин
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Тревога, депрессия	14 (по 7)	7–15 мин
Шкала тревожности Спилбергера–Ханина	Тревога	40 (по 20)	15–20 мин
Интегративный тест тревожности (ИТТ)	Тревога	30 (по 15)	15–20 мин
Метод цветовых выборов М. Люшера	Эмоциональная сфера	8 карточек	2–3 мин
Визуальная аналоговая шкала астении (VAS-A)	Астеническое состояние	3	2–3 мин
Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)	Астеническое состояние	20	10–15 мин
Шкала астенического состояния (ШАС)	Астеническое состояние	30	15–20 мин
Опросник невротической астении (УНА)	Астеническое состояние	38	20–25 мин

нарушений эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста

Показатели шкал	Автор методики
Определяют уровень депрессии (УД): показатель не более 50 баллов — состояние без депрессии; 50–59 баллов — легкая депрессия; 60–69 баллов — субдепрессивное состояние или маскированная депрессия; > 70 баллов — истинное депрессивное состояние	W. Zung [60]
По шкале «депрессия–норма» при значении 70 баллов и выше — имеется депрессия; по шкале «эндогенная–невротическая депрессия» при значении < 40 баллов — невротическая депрессия; 40–60 баллов — область диагностической неопределённости; > 60 баллов — большая депрессия	И. Г. Беспалько [3]
Степень тяжести депрессии: 0–7 баллов — норма (нет депрессии); 8–13 — легкое депрессивное расстройство; 14–18 — депрессивное расстройство средней степени тяжести; 19–22 — депрессивное расстройство тяжелой степени; > 23 — депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести	M. Hamilton [48]
О наличии депрессивных расстройств и тревожных расстройств свидетельствуют результаты анкеты: положительные ответы не менее чем на 3 любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопросы одновременно; положительный ответ на 6-й вопрос (изолированно или в любой комбинации); положительный ответ на 7-й вопрос (изолированно или в любой комбинации)	R. L. Spitzer, K. Kroenke, J. B. W. Williams [57]
Наличие астении, депрессии или ипохондрии констатируется при результате 7 баллов и более по каждой шкале	С. Г. Сукиасян, А. М. Минасян [36]
Суммарное число баллов: 0–17 — норма; 18–26 — легкая депрессия; 27–30 — депрессия средней тяжести; 31 и выше — тяжелая депрессия	L. S. Radloff [54]
Суммарный балл: 0–9 — отсутствие симптомов депрессии; 10–15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжелая депрессия. Субшкалы: когнитивно-аффективная субшкала (С-А); субшкала соматических проявлений депрессии (S-P)	A. T. Beck, C. Ward, M. Mendelson [42]
Суммарный балл: до 21 — незначительный уровень тревоги; 22–35 — средний уровень; выше 36 — очень высокая тревога	A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown, R. A. Steer [41]
Суммарный показатель по каждой подшкале (Т и Д): 0–7 — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8–10 — «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 и более — «клинически выраженная тревога/депрессия»	A. S. Zigmond, R. P. Snaith [59]
Показатель реактивной и личностной тревожности: до 30 баллов — низкая, 31–44 — умеренная; 45 и более — высокая	C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene [56]
Показатели ситуативной и личностной тревожности. Субшкалы: «эмоциональный дискомфорт»; «астенический компонент тревожности»; «фобический компонент тревожности»; «тревожной оценки перспективы»; «социальные реакции защиты». 1–3 балла — низкий уровень тревоги, 4–6 — норма, 7–9 — высокий уровень тревожности	А. П. Бизюк, Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев [4]
Позволяет измерить психофизиологическое состояние человека, его стрессоустойчивость, активность и коммуникативные способности	M. Lüscher [35]
Дает возможность определить три параметра астении: психическая астения, соматическая астения, нарушение социального функционирования. Шкала ранжирована от 0 (очень хорошее самочувствие) до 10 (чрезмерное истощение) таким образом, что более высокий балл свидетельствует о большей выраженности астении	E. C. Huskisson [58]
В норме общее число баллов — 20–30. Показатели: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. Сумма баллов >12 хотя бы по одной шкале — основание для диагноза астении	E. M. Smets et al. [55]
30–50 баллов — отсутствие астении, 51–75 — слабая астения, 76–100 — умеренная астения, 101–120 — выраженная астения	Л. Д. Малкова [37]
Показатель 60 % — значительное количество симптомов невротической астении; 30–60 % — высокие показатели; 10–30 % — средние; 0–10 % — низкие	Л. И. Вассерман, А. Я. Вукс, Б. В. Иовлев и др. [5]

Критерии степеней выраженности депрессивных расстройств [12]

Степень выраженности	Признаки
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> • нерезкое угнетение настроения («безрадостное настроение»); • некоторое снижение активности и интересов (в значительной степени компенсируемые усилиями пациентов); • субъективное ощущение заторможенности умственных процессов; • ослабление интенсивности позитивных эмоций и упадок жизнерадостности и воображения, ослабление привязанности к жизни; • осознание пациентом того факта, что его настроение остается ниже того, которое соответствует обстоятельствам его жизни
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • выраженная подавленность настроения; • объективно выявляемая заторможенность умственных и двигательных процессов; • значительное снижение активности и трудоспособности; • суицидальные мысли, намерения и попытки; • снижение самооценки; • потеря перспективы будущего и пессимистическая оценка прошлого и настоящего; • утрата критического отношения к болезненному состоянию
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • присоединение бредовых идей (самоуничужения, виновности, обвинения и др.), галлюцинаций с созвучным депрессии содержанием; • усиление симптомов депрессии; • явления депрессивного ступора и/или меланхолического возбуждения

Критерии степеней выраженности тревожных расстройств

Степень выраженности	Признаки
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> • наличие тревожных расстройств (чаще изолированная форма социальной фобии, характеризующаяся одной-двумя социальными ситуациями, вызывающими страх и избегание); • первичная патологическая тревога, проявляющаяся «неврологическими» знаками и симптомами; • отчетливая вегетативная симптоматика
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • наличие тревожных расстройств; • выраженное ощущение тревоги, сопровождающееся вегетативными, соматическими симптомами (для панического расстройства критерий — 4 панические атаки за 4 нед наблюдения); • симптомы нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование пациента
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • наличие выраженного тревожного расстройства; • выраженное ощущение тревоги, сопровождающееся вегетативными, соматическими симптомами; • отчетливый страх смерти, потери контроля, сумасшествия, ощущения дереализации и деперсонализации (для панического расстройства – не менее 4 панических атак в неделю за 4 нед наблюдения); • симптомы значительно нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование пациента

проявлений. Проведенный нами анализ литературы позволил определить с клинической точки зрения три степени выраженности астении (табл. 4).

Выводы

Наиболее частыми расстройствами эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста являются депрессивный, тревожный и астенический синдромы, которые часто сочетаются с коморбидной кардио- и цереброваскулярной патологией.

Предлагаемый нами алгоритм диагностики нарушений эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста, включающий четыре этапа (скрининг-диагностический, клиничко-патопсихологический, лабораторно-инструментально-диагностический, психодиагностический) направлен на выявление пациентов с донозологическими формами эмоциональных нарушений, что способствует получению оценки их распространенности и осуществлению ранней коррекции и профилактики на индивидуальном уровне.

Критерии степеней выраженности астенических расстройств

Степень выраженности	Признаки
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> • повышенная утомляемость; • выраженная гиперестезия; • повышенная раздражительность, отвлекаемость внимания; • нетерпеливость и постоянное стремление к деятельности, даже в обстановке, благоприятной для отдыха; • снижение работоспособности и продуктивности труда
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> • постоянное ощущение общей слабости; • повышенная утомляемость (при умеренной нагрузке); • гиперестезия; • непродолжительные вспышки раздражительности, которые быстро истощаются и часто заканчиваются слезами («слезы бессилия»); • умеренное снижение работоспособности; • головные боли напряжения; • головокружение; • нарушения сна; • диспепсия
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • выраженное и постоянное ощущение общей слабости; • повышенная утомляемость (характерен «полный упадок сил»); • аспонтанность, пассивность и адинамия; • истощение всех психических процессов; • выраженное снижение работоспособности; • головные боли напряжения; • головокружение; • мышечные боли; • нарушения сна (повышенная сонливость или упорная бессонница); • диспепсия; • вегетативные проявления

Разработанные рекомендации могут быть использованы в деятельности врачей общесоматической практики (терапевтами, врачами общей практики, невропатологами).

Литература

1. Аведисова А. С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 22. С. 1290–1292.
2. Аксенов М. М., Стоянова И. Я., Цыбульская Е. В. и др. Психологические особенности пациентов пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами // Вестн. ТГПУ. 2015. Т. 3 (156). С. 58–63.
3. Беспалько И. Г. Шкала для психологической экспресс-диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств: Пособие для психологов и врачей. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2004.
4. Бизюк А. П., Вассерман Л. И., Иовлев Б. В. Применение интегративного теста тревожности: Методические рекомендации. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005.
5. Вассерман Л. И., Вукс А. Я., Иовлев Б. В. и др. Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротической астении (УНА): Пособие для врачей и психологов. СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1999.
6. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л., Дюкова Г. М. Депрессия в неврологической практике. М.: Мед. информ. агентство, 2007.
7. Вознесенская Т. Г. Депрессия в пожилом возрасте // Consilium medicum. 2009. Т. 11. № 2. С. 74–79.
8. Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Соловьев А. Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности по уходу за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–53.
9. Горбунов В. В. Патогенетическое значение изменений variability ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств: Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2001.
10. Дубенко А. Е., Коростий В. И. Депрессия и деменция: коморбидность, дифференциальная диагностика и тактика ведения пациентов // НЕЙРОNEWS. 2014. № 2/1. С. 22–27.
11. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии // Клин. эффективность. Неврол. и психиатр. 2012. № 1. С. 16–22.
12. Жмуров В. А. Большая энциклопедия по психиатрии. М.: Джангар, 2010.
13. Ильин Е. П. Эмоции и чувства. СПб.: Питер, 2001.
14. Калын Я. Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1999.
15. Карпунин И. Б. Психические расстройства непсихотического уровня у городского пожилого населения, не обращавшегося за психиатрической помощью: Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2005.
16. Колюцкая Е. В. Тревожные расстройства: диагностика и терапия // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 15. С. 1009–1011.
17. Корнетов Н. А. Депрессия в пожилом возрасте: диагностика, тактика ведения и особенности терапии // Неврол.

- вестн. (журн. им. В.М. Бехтерева). 2014. Т. XLVI. № 3. С. 90–96.
18. Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания // Практикующий врач. 2002. № 2. С. 18–22.
19. Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т.117. № 2. С. 53–56.
20. Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Клинические особенности психических расстройств у лиц пожилого возраста в общемедицинской практике // Сибир. вестн. психиатр. и наркол. 2005. № 3. С. 81–84.
21. Левин О.С., Васенина Е.Е. Депрессия и деменция у пожилых: диагностические и терапевтические аспекты // Фарматека. 2012. № 19 (252). С. 76–80.
22. Местечко В.В., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Эпидемиологическая характеристика непсихотических психических расстройств у лиц пожилого возраста в Архангельской области // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 654–660.
23. Михайлова Н.М., Сиряченко Т.М. Тревожное расстройство в позднем возрасте // Рос. мед. журн. 2006. № 29. С.14–16.
24. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. ВОЗ. СПб., 1994.
25. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Осипова В.А. и др. Ранняя диагностика коморбидных психических расстройств в пожилом возрасте. СПб.: НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2011.
26. Новикова Н.А., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Качество жизни при психосоматических заболеваниях // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2002. № 5. С. 7–11.
27. Оганов Р.Г. Деев А.Д., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. № 2. С. 59–66.
28. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // Кардиология. 2012. № 12. С. 4–11.
29. Подрезова Л.А., Маркина Т.Р., Сейку Ю.В. Психические нарушения у пожилых терапевтических больных // Альманах клин. мед. 2014. № 35. С. 89–93.
30. Раевский А.А., Осипова В.А. Нарушения эмоциональной сферы у пожилых пациентов с органическим расстройством головного мозга (обзор литературы) // Проф. и клин. мед. 2012. № 3. С. 121–125.
31. Российский статистический ежегодник // В сб.: Росстат. М., 2011.
32. Ряховский В.В. Ближайшие исходы депрессии у лиц в инволюционном и позднем возрасте: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011.
33. Семке В.Я., Цыганков Б.Д., Одарченко С.С. Основы пограничной геронтопсихиатрии. М.: Медицина, 2006.
34. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Мед. информ. агентство, 2003.
35. Собчик Л.Н. МЦВ — метод цветовой выборки: Модифицированный восьмичетовой тест Люшера: Практич. рук. СПб.: Речь, 2001.
36. Сукиасян С.Г., Минасян А.М. Клинические опросники для раннего выявления соматизированных психических нарушений // Обзорение психиатр. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева. 1994. № 2. С. 73–76.
37. Шкала астенического состояния. Практикум по психологии состояний: Учеб. пособие / Под ред. О.А.Проخورова. СПб.: Речь, 2004. С. 127–129.
38. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. 2002. № 10. С. 539–542.
39. Andrade L., Eaton W.W., Chilcoat H. Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles // Brit. J. Psychiat. 1994. Vol. 165 (3). P. 363–369.
40. Baldwin R., Wild R. Treatment of depression in the elderly // Adv. Psychiat. Treat. 2002. Vol. 10. P.131–139.
41. Beck A.T., Epstein N., Brown G. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties // J. Consult. Clin. Psychol. 1988. Vol. 56. P. 893–897.
42. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. An inventory for measuring depression // Arch. gen. Psychiat. 1961. Vol. 4. P. 561–571.
43. Beekman A.T., Copeland J.R., Prince M.J. Review of community prevalence of depression in late life // J. Psychiat. 1999. Vol. 174. P. 307–311.
44. Blay S.L., Marinho V. Anxiety disorders in old age // Curr. Opin. Psychiat. 2012. Vol. 25 (6). P. 462–467.
45. Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E. et al. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms // J. Psychosom. Res. 2002. № 53 (4). P. 897–902.
46. Glaesmer H., Gunzelmann T., Braehler E. et al. Traumatic experiences and post-traumatic stress disorder among elderly Germans: Results of a representative population-based survey // Int. Psychogeriatr. 2010. Vol. 22 (4). P. 661–670.
47. Goncalves D.C., Byrne G.J. Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: systematic review and meta-analysis // J. Anxiety Dis. 2012. Vol. 26. № 1. P. 1–11.
48. Hamilton M.A. Rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
49. Koenig H.G., George L.K., Peterson B.L. et al. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic symptoms // Amer. J. Psychiat. 1997. Vol. 154. P. 1376–1383.
50. Lamers F., Van Oppen P., Comijs H.C. et al. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) // J. clin. Psychiat. 2011. Vol. 72. P. 341–348.
51. Parker G., Hyett M., Hadzi-Pavlovic D. et al. GAD is good?: Generalized anxiety disorder predicts a superior five-year outcome following an acute coronary syndrome // Psychiat. Res. 2011. Vol. 188 (3). P. 383–389.
52. Pennix B.W., Beekman A.T., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study // Arch. gen. Psychiat. 2001. Vol. 58 (3). P. 221–227.
53. Potvin O., Hudon C., Dion M. et al. Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2011. Vol. 26. P. 1080–1088.
54. Radloff L.S. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population // Applied Psychol. Measurement. 1977. Vol. 1. P. 385–401.
55. Smets E.M.A., Garssen B., Bonke B. et al. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J. Psychosom. Res. 1995. Vol. 39. P. 315–325.
56. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, Calif., 1970.
57. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study // J.A.M.A. 1999. Vol. 282 (18). P. 1737–1744.
58. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nursing Hlth. 1990. Vol. 13. P. 227–236.

59. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // Act. Psychiat. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

60. Zung W. K., Durham N. C. A self-rating depression scale // Arch. gen. Psychiat. 1965. Vol. 12. P. 63–70.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 141–153

A. G. Soloviev¹, V. V. Popov¹, I. A. Novikova²

DIAGNOSIS OF EMOTIONAL SPHERE DISORDERS IN ELDERLY

¹ Northern State Medical University, 51, Troitsky pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, 17, nab. Severnoi Dviny, Arkhangelsk 163002

The article describes the structure of criteria of severity and recommendations for the diagnosis of emotional sphere disorders in elderly. An algorithm for diagnosis of emotional sphere is described, which includes four phases: screening and diagnostic, clinical and patho-psychological, laboratory and instrumental diagnostic, psycho-diagnostic; it can be applied as to estimate the prevalence of various forms of emotional disorders, and for their early correction and prevention at the individual level. The criteria of anxiety expression evaluation and asthenic disorders are presented. The recommendations can be used in the activities of somatic practices doctors (therapist, general practitioners, neurologists).

Key words: *diagnosis, emotional disorders, the elderly*

Н. В. Багшиева¹, Т. Ю. Удалова², А. В. Мордык¹, А. Р. Ароян¹, О. Г. Иванова¹, С. А. Руденко³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

¹ Омский государственный медицинский университет, 644099 Омск, ул. Ленина, 12; e-mail: ppi100@rambler.ru;

² Омский государственный педагогический университет, 644099 Омск, наб. Тухачевского, 14;

³ Клинический противотуберкулёзный диспансер № 4, 644050 Омск, ул. Химиков, 8А

ХОБЛ и туберкулёз являются социально значимыми заболеваниями, которые могут развиваться в любом возрасте и требуют длительной, иногда пожизненной, терапии. Заболевания неизбежно вызывают дефицит поступления кислорода в организм, что может стать причиной нарушения деятельности нервной системы, от изменения настроения до снижения интеллекта, особенно в пожилом возрасте. По результатам исследования, у подавляющего большинства пациентов с ХОБЛ и у 1/3 пациентов с туберкулёзом отмечены значительные проблемы эмоционального плана, особенно в старшем и пожилом возрасте, выраженные депрессивными тенденциями (от субдепрессивных состояний до истинной депрессии), причем практически половина пациентов нуждаются в специально организованной психологической или медицинской помощи.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулёз, возраст, депрессивные расстройства

Проблема туберкулёза не утратила своей актуальности, важно как выявление новых случаев туберкулёза, так и их полноценное излечение для предотвращения дальнейшего распространения инфекции [15, 17]. Малая эффективность лечения туберкулёза часто связана с низкой приверженностью к длительной и плохо переносимой противотуберкулёзной терапии, проводимой, к тому же, в условиях изоляции пациента, особенно в пожилом возрасте [10, 12, 15]. Знание особенностей психологического статуса пациентов важно для совершенствования противотуберкулёзной помощи [4, 21].

ХОБЛ значительно распространена в популяции [1, 7, 22]. Это заболевание второй половины жизни. Ее связь с длительным воздействием неблагоприятных факторов, главным из которых является курение, должна приводить к поражению населения старших возрастных групп [2, 3, 19, 20]. При ХОБЛ часто сложно найти взаимопонимание с пациентом, объяснить ему необходимость пожиз-

ненной бронхолитической терапии и отказа от курения [8, 13, 16].

Туберкулёз и ХОБЛ имеют несколько повторяющихся факторов риска, самым важным из которых является курение [2, 5]. Кроме того, оба заболевания могут рассматриваться как факторы риска для развития друг друга, могут усугублять течение каждого при их сочетании [3, 6].

Туберкулёзом чаще всего поражаются легкие, а название ХОБЛ говорит само за себя, при этих заболеваниях страдает дыхательная система и нарушается основная функция легких по осуществлению газообмена, что способствует развитию гипоксии [11, 14]. Наиболее чувствительна к гипоксии ЦНС, и в ответ на гипоксию у пациентов, особенно в пожилом возрасте, могут появляться самые разнообразные симптомы — от изменения настроения до снижения интеллекта [14, 15, 18].

Актуальными представляются исследования по сравнению пациентов с туберкулёзом и с ХОБЛ, в том числе и по уровню депрессивных тенденций, для совершенствования тактики их ведения.

Цель работы — анализ распространенности и выраженности депрессивных расстройств у пациентов с ХОБЛ в различных возрастных группах и сравнение полученных результатов у пациентов с активным туберкулёзом.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе пульмонологических кабинетов ГКБ № 1 и ГП № 2 (группа с ХОБЛ) и Клинического противотуберкулёзного диспансера № 4 (группа с туберкулёзом). Пациентов включали в исследование сплошным способом: все обратившиеся к пульмонологу с диагнозом ХОБЛ, все пациенты противотуберкулёзного стационара с впервые выявленным туберкулёзом, без сочетания его с ВИЧ-инфекцией. В исследовании приняли участие 195 пациентов с

ХОБЛ: 139 мужчин и 56 женщин, средний возраст — $60,95 \pm 12,1$ года (мужчин — $61,08 \pm 12,4$ года, женщин — $60,84 \pm 11,23$ года); 150 пациентов с активным туберкулёзом — 87 мужчин и 63 женщины: средний возраст — $37,21 \pm 11,15$ года ($z=2,451, p=0,014$), мужчин — $35,49 \pm 10,75$ года ($z=2,868, p=0,004$), женщин — $39,57 \pm 11,35$ года ($z=3,648, p=0,001$). Распределение включенных в исследование пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Всем респондентам были разъяснены цели исследования, а также кругу лиц, имеющих доступ к индивидуальным результатам опроса. Обязательным критерием участия в исследовании было подписание добровольного согласия.

Исследование проводили с помощью методики дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга [9]. Тест адаптирован в отделении наркологии НИИ им. Бехтерева Т. И. Балашовой. Шкала Зунга для самооценки депрессии была опубликована в 1965 г. в Великобритании и впоследствии получила международное признание. Опросник разработан для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и близких к депрессии, для скрининг-диагностики при массовых исследованиях и в целях предварительной, доврачебной диагностики. Валидизация выполнена с участием пациентов с депрессией (как в амбулаторных условиях, так и в стационаре), страдающих психическими или органическими заболеваниями. Испытуемый отмечает ответы на бланке. Оценку тяжести депрессии проводили на основе самооценки пациента. При обработке результатов уровень депрессии (УД) рассчитывали по формуле: $УД = [(\sum_{пр.} + \sum_{обр.}) / 80] \cdot 100$, где $\sum_{пр.}$ — сумма зачеркнутых цифр к «прямым» высказываниям; $\sum_{обр.}$ — сумма цифр «обратных». В результате, получаем УД, который колеблется от 20 до 80 баллов. Нормативные данные, полученные при разработке

опросника на 200 здоровых испытуемых, указывают, что средняя величина индекса снижения настроения равна $40,25 \pm 5,99$ балла.

Если показатель УД был не более 50 баллов, то диагностировали состояние без депрессии; это лица, не имеющие в момент опыта ухудшения настроения. Если показатель УД был более 50 баллов и менее 59, то делали вывод о легкой депрессии ситуативного или невротического генеза; это незначительное, но отчетливо выраженное ухудшение настроения. При показателе УД 60–69 баллов диагностировали субдепрессивное состояние или маскированную депрессию; это значительное ухудшение настроения. При показателе УД более 70 баллов диагностировали истинное депрессивное состояние; это сильное ухудшение настроения.

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин с использованием пакета прикладных программ Statistica 6. Проверку гипотезы нормального распределения значений в группах проводили по асимметрии в программе Statistica 6. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение. Для сравнения показателей в группах использовали ϕ^* критерий углового преобразования Фишера и χ^2 . Статистическую значимость результатов выражали в виде $p=0,000$, результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среднее арифметическое у пациентов с ХОБЛ составило $58,32 \pm 13,87$, что соответствует легкой депрессии ситуативного или невротического генеза, незначительное, но отчетливо выраженное ухудшение настроения. У пациентов с активным туберкулёзом среднее арифметическое в целом по группе равно $44,71 \pm 11,67$, у муж-

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	ХОБЛ		Туберкулёз		χ^2, p
	мужчины ($n=139$), абс. число (%)	женщины ($n=56$), абс. число (%)	мужчины ($n=87$), абс. число (%)	женщины ($n=63$), абс. число (%)	
25–34	4 (2,88)	1 (1,79)	45 (52,33)	24 (37,5)	$\chi^2=0,034, p=0,853$
35–44	11 (7,91)	4 (7,14)	26 (30,23)	20 (31,75)	$\chi^2=0,728, p=0,394$
45–54	20 (14,39)	10 (17,86)	9 (10,34)	13 (20,31)	$\chi^2=2,449, p=0,118$
55–64	54 (38,85)	22 (39,29)	6 (6,98)	2 (3,13)	$\chi^2=0,031, p=0,860$
65–74	28 (20,14)	12 (21,43)	1 (1,16)	4 (6,25)	$\chi^2=2,913, p=0,088$
75–84	19 (13,67)	7 (12,50)	–	–	–
85 и более	3 (2,16)	–	–	–	–

чин — $43,39 \pm 11,31$, у женщин — $46,53 \pm 12,0$, что соответствует состоянию без депрессии. Однако полученные нами данные несколько выше результатов выборки стандартизации данного опросника ($40,25 \pm 5,99$ балла), что говорит о тенденции к неблагополучию.

Показатели по шкале Зунга у пациентов в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 2.

Анализируя данные таблицы, у пациентов с ХОБЛ можно констатировать повышенный уровень субдепрессивных тенденций во всех возрастных группах, за исключением самых молодых женщин 25–44 лет, у которых нормальное эмоциональное состояние. Как видно, с возрастом степень выраженности депрессивных тенденций увеличивается. Легкая депрессия ситуативного или невротического генеза в среднем отмечена у мужчин 25–74 лет, у женщин 45–54 лет. У мужчин 75–84 лет и у женщин старше 55 лет зафиксировано значительное ухудшение настроения, вплоть до маскированной депрессии. Мужчины старше 85 лет имеют истинное депрессивное состояние. Достаточно большие показатели стандартного отклонения у большинства пациентов свидетельствуют о необходимости анализа распределения па-

циентов по уровням выраженности депрессивных тенденций.

У пациентов с туберкулёзом уровень депрессивных тенденций во всех возрастных группах был несколько выше нормы. Исключение составляли мужчины 65–74 лет, у которых эмоциональное состояние значительно лучше. Однако у их ровесниц, больных туберкулёзом, отмечали легкую депрессию ситуативного или невротического генеза. В среднем у мужчин туберкулёзом настроение несколько лучше, чем у их сверстниц с тем же диагнозом (табл. 3).

На основании данных таблицы можно утверждать, что оптимальный эмоциональный фон имеют только 27,69 % пациентов с ХОБЛ: 30,22 % мужчин и несколько меньшая доля — 21,43 % — женщин, то есть $\frac{2}{3}$ пациентов с ХОБЛ имеют проблемы в эмоциональном статусе. У значительного количества пациентов (30,77 %) констатировано субдепрессивное состояние или маскированная депрессия, особенно это касается лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Такие люди теряют обычную работоспособность и находятся в состоянии хронической усталости, имеют плохой ночной сон и чрезмерную сонливость в дневное время, резкое ухудшение памяти, сложности в кон-

Таблица 2

Степень выраженности депрессии у пациентов с ХОБЛ и туберкулёзом в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	ХОБЛ, баллы ($M \pm \sigma$)		Туберкулёз, баллы ($M \pm \sigma$)		χ^2, p
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
25–34	$53,75 \pm 15,91$	30	$42,58 \pm 11,51$	$43,15 \pm 12,79$	$\chi^2=3,083, p=0,853$
35–44	$51,00 \pm 18,96$	$42,50 \pm 13,50$	$45,13 \pm 11,28$	$47,30 \pm 11,13$	$\chi^2=0,435, p=0,510$
45–54	$51,01 \pm 10,47$	$57,63 \pm 9,10$	$47,92 \pm 12,30$	$48,85 \pm 9,08$	$\chi^2=0,032, p=0,857$
55–64	$56,39 \pm 11,31$	$60,57 \pm 11,62$	$38,96 \pm 9,20$	$35,63 \pm 13,26$	$\chi^2=0,127, p=0,721$
65–74	$57,01 \pm 15,67$	$64,27 \pm 8,60$	32,50	$57,81 \pm 12,68$	$\chi^2=2,175, p=0,140$
75–84	$69,68 \pm 11,50$	$67,14 \pm 18,61$	–	–	–
85 и более	$71,67 \pm 6,88$	–	–	–	–
Среднее по группе	$58,64 \pm 14,03$	$53,68 \pm 13,34$	$43,39 \pm 11,31$	$46,53 \pm 12$	$\chi^2=0,169, p=0,681$

Таблица 3

Распределение по наличию и выраженности депрессии, n (%)

Состояние	ХОБЛ			Туберкулёз			ϕ^*, p
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	
Без депрессии	54 (27,69)	42 (30,22)	12 (21,43)	97 (64,67)	57 (65,52)	40 (63,49)	6,998; $\leq 0,01$
Легкая депрессия ситуативного или невротического генеза	44 (22,56)	34 (24,46)	10 (17,86)	35 (23,33)	21 (24,14)	14 (22,22)	0,147; $\geq 0,05$
Субдепрессивное или маскированная депрессия	60 (30,77)	35 (25,18)	25 (44,64)	15 (10)	9 (10,34)	6 (9,52)	5,332; $\leq 0,01$
Истинное депрессивное	37 (18,97)	28 (20,14)	9 (16,07)	3 (2)	–	3 (4,76)	5,69; $\leq 0,01$
Всего	195	139	56	150	87	63	–

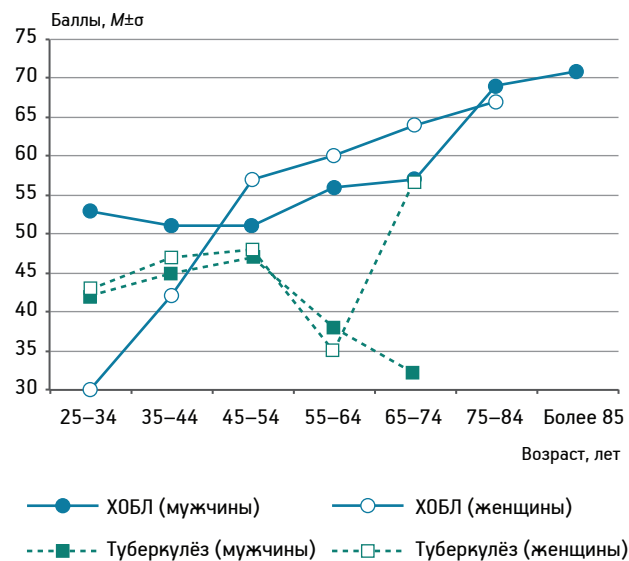
центрации на определенном виде занятий, причем данный симптом может быть начальной стадией углубляющейся эндогенной депрессии. Истинное депрессивное состояние отмечено у 18,97 % опрошенных: мужчин — 20,14 %, женщин несколько меньше — 16,07 %. Данная категория пациентов характеризуется ухудшенным настроением (гипотимией), торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением витальных побуждений, пессимистическими оценками себя и своего положения в окружающей действительности, соматоневрологическими расстройствами. Таким образом, практически половина пациентов с ХОБЛ (49,74 %) нуждаются в специальной медицинской и психологической коррекции депрессивных тенденций.

Большинство пациентов с туберкулезом имеют оптимальный эмоциональный фон — 64,67 %, мужчин — 65,52 %, женщин — чуть меньше — 63,49 % (за счет более молодого возраста). Это означает, что порядка $\frac{1}{3}$ больных активным туберкулезом имеют проблемы в эмоциональном статусе. Истинное депрессивное состояние отмечено у 2 % опрошенных — это исключительно женщины (4,76 %). Несмотря на относительно небольшую долю, данная категория пациентов требует пристального врачебного контроля. Таким образом, $\frac{1}{3}$ больных туберкулезом (35,33 %) нуждаются в специальной медицинской и психологической коррекции депрессивных тенденций.

С помощью подсчета критерия углового преобразования Фишера мы можем утверждать, что доля пациентов с ХОБЛ с истинным депрессивным состоянием статистически значимо выше, чем в группе туберкулезных больных. Данная закономерность характерна и для людей с субдепрессивным состоянием: оно встречается чаще у больных ХОБЛ, чем у туберкулезных пациентов. А вот доля лиц с легкой депрессией ситуативного или невротического генеза значимо не отличается. В то же время, статистически значимо больше туберкулезных пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом.

Кроме того, мы произвели подсчет коэффициента корреляции, который показал наличие связи между показателями депрессивных тенденций и возрастом пациентов с ХОБЛ ($r=0,38, p<0,001$). Таким образом, чем старше пациент с ХОБЛ, тем больше вероятность развития у него депрессивных тенденций. В то же время, у пациентов с туберкулезом отсутствует связь между показателями депрессивных тенденций и возрастом ($r=0,1511, p>0,05$). Таким образом, уровень депрессивных

тенденций у пациентов с туберкулезом не зависит от возраста (рисунк).



Уровень депрессивных тенденций у пациентов с ХОБЛ и туберкулезом

В настоящее время высока вероятность сочетания ХОБЛ и туберкулеза или развитие туберкулеза на фоне ХОБЛ. У данной категории пациентов возможность развития депрессивных расстройств будет еще выше, учитывая возраст, что требует комплексного подхода к терапии.

Заключение

Пациенты с ХОБЛ относятся, преимущественно, к зрелому и пожилому возрасту. Больные с туберкулезом относятся, преимущественно, к среднему возрасту. Мужчины болеют туберкулезом и ХОБЛ чаще, чем женщины.

Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В.Зунга в адаптации Т.И.Балашовой может быть использована для выявления пациентов, нуждающихся в коррекции эмоционального статуса, в том числе и пациентов любого возраста с ХОБЛ и активным туберкулезом.

У подавляющего большинства пациентов с ХОБЛ отмечают значительные проблемы эмоционального плана, особенно в старшем и пожилом возрасте, выраженные в наличии депрессивных тенденций, причем практически половина пациентов нуждается в специально организованной психологической или медицинской помощи по преодолению депрессивных и субдепрессивных тенденций. Лишь у $\frac{1}{3}$ пациентов туберкулезных больниц выявлена легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Есть пациенты с субдепрессивным состоянием, а также с истинной де-

прессией, которые также нуждаются в психологической и медицинской помощи.

У пациентов с туберкулёзом не выявлено связи между уровнем депрессивных тенденций и возрастом. Но чем старше пациенты с ХОБЛ, тем выше уровень депрессивных расстройств и тем больше они нуждаются в специализированной помощи по их коррекции.

Литература

1. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия: обзор // Пульмонология. 2013. № 1. С. 68–76.
2. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулёз и ХОБЛ: проблемы коморбидности // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2014. Т. 9. № 4 (36). С. 329–331.
3. Бекмухамбетова Н.В., Иванова О.Г., Мордык А.В., Багишева Н.В. Некоторые особенности клинического течения туберкулёза органов дыхания и сопутствующей соматической патологии // Омск. науч. вестн. 2014. № 2 (134). С. 8–10.
4. Брюханова Н.С., Мордык А.В. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом легких // туберкулёз и болезни легких. 2011. Т. 88. № 4. С. 71–72.
5. Василькова Т.Н., Рыбина Ю.А. Коморбидная кардиореспираторная патология и поведенческие факторы риска: новый взгляд на старую проблему // Бюл. сиб. мед. 2013. Т. 12. № 1. С. 118–121.
6. Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта // Леч. врач. 2013. № 9. С. 20–24.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пересмотр 2011 г. М.: Атмосфера, 2012.
8. Гучев И.А., Сидоренко С.В. Политика рациональной антибактериальной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких: подход, основанный на минимизации риска параллельного ущерба (обзор) // Пульмонология. 2013. № 4. С. 102–108.
9. Диагностика здоровья: Психологический практикум / Под ред. Г. С. Никифорова. СПб.: Речь, 2007.
10. Лысов А.В., Иванова О.Г., Мордык А.В. Факторы, влияющие на эффективность химиотерапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом легких // Проф. и клин. мед. 2006. № 4. С. 140–143.
11. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. № 3. С. 36–40.
12. Мартыненко Т.И., Параева О.С., Дронов С.В. «Язык одышки» как инструмент первичной дифференциации легочной и сердечной патологии // Пробл. клин. мед. 2013. № 1. С. 86–95.
13. Мирихулава Н.Г., Военбранд К.Л., Швайка А.В. Зависимость качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких от спектра базисной терапии // Пульмонология. 2013. № 4. С. 56–59.
14. Мордык А.В. Роль гипоксии в патогенезе кардиотоксического действия противотуберкулёзных препаратов // Патогенез. 2011. Т. 9. № 3. С. 48.
15. Мордык А.В., Брюханова Н.С., Антропова В.В., Пузырева Л.В. Роль личности пациента в процессе выявления и лечения туберкулёза органов дыхания // Кубан. науч. мед. вестн. 2011. № 4. С. 148–151.
16. Мордык А.В., Иванова О.Г., Сулим Д.А., Багишева Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология // Леч. врач. 2014. № 10. С. 14.
17. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Аксиутин Л.П. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулёзом // Дальневосточ. журн. инфекцион. патол. 2013. № 22 (22). С. 92–97.
18. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии // Пульмонология. 2013. № 3. С. 31–35.
19. Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Губа Ю.В. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции // Пульмонология. 2013. № 2. С. 81–84.
20. Попова А.Н., Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Качество жизни и коррекция диссомнических нарушений у больных ХОБЛ пожилого возраста // Медицина и качество жизни. 2013. № 1. С. 36–37.
21. Овчаренко С.И. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2013. № 2. С. 74–80.
22. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / updated 2013* [Electronic resource]. 2013. Access mode: www.goldcopd.org.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 154–158

N. V. Bagisheva¹, T. Y. Udalova², A. V. Mordyk¹, A. R. Aroyan¹, O. G. Ivanova¹, S. A. Rudenko³

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DEPRESSIVE TENDENCIES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹ Omsk State Medical University, 12, ul. Lenina, Omsk 644099; e-mail: ppi100@rambler.ru;

² Omsk State Pedagogical University, 14, nab. Tukhachevskogo, Omsk 644099;

³ Clinical TB Dispensary № 4, 8A, ul. Himikov, Omsk 644050

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and tuberculosis are socially significant diseases that can develop at any age, and require long-term, sometimes lifelong, therapy. Diseases will inevitably cause a deficiency of oxygen in the body that can cause disorders of the nervous system, from the mood changes to reduce intelligence, especially in the elderly. According to the results of the study the majority of patients with COPD and a third of patients with tuberculosis, there are significant problems of the emotional plane, especially in older and elderly expressed in the presence of depressive tendencies (from subdepressive states to real depression), and almost half of the patients in need of specially organized psychological or medical assistance.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, age, depressive disorders

А. М. Кулеш, В. Г. Черкасова

УРОВЕНЬ *sRAGE* И ЕГО СВЯЗЬ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СМЕШАННЫХ СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;
e-mail: kulesh.anja@gmail.com

Изучены различия в содержании растворимой формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования (*sRAGE*) в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. У пациентов с болезнью Альцгеймера уровень *sRAGE* в сыворотке крови ниже, чем у больных со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. Выполнен корреляционный анализ содержания *sRAGE* в сыворотке крови и показателей когнитивного статуса. Выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что низкий уровень *sRAGE* связан с худшим состоянием функции памяти, что специфично для альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость изучаемого биомаркера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения, рецепторы конечных продуктов гликозилирования

Несмотря на высокий потенциал, роль биомаркеров в нозологической диагностике когнитивных нарушений окончательно не установлена. В последние годы показано, что одним из патофизиологических признаков болезни Альцгеймера является хроническое нейровоспаление, которое ускоряет нейродегенерацию [4, 6, 21]. Генерация АФК и провоспалительных факторов происходит, в частности, при взаимодействии амилоида с рецепторами конечных продуктов гликозилирования (*RAGE*) [13]. Тогда как клеточная изоформа *RAGE* связана с амилоидогенезом, растворимая форма (*sRAGE*) обладает способностью ингибировать *RAGE*-опосредованные патологические эффекты, служа «приманкой» для циркулирующих лиганд [15, 20]. Таким образом, *sRAGE* может отражать некоторые периферические черты патофизиологического процесса болезни Альцгеймера и рассматривается в качестве потенциального биомаркера заболевания [10].

С другой стороны, показана роль рецепторов в развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением, в том числе цереброваскулярной патологии [7, 8, 14, 20, 22]. Так, исследование E. Emanuele и соавт. (2005), целью которого была оценка роли *sRAGE* как биомаркера болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [5], показало, что уровень *sRAGE* в плазме у пациентов с болезнью Альцгеймера снижен не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с больными с сосудистой деменцией. Исходя из этого, актуальным представляется исследование уровня рецепторов среди пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями с детальной характеристикой познавательной сферы.

Материалы и методы

Выполнено количественное определение уровня *sRAGE* в сыворотке крови у 40 пациентов 54–85 лет (средний возраст $71,53 \pm 7,97$ года), среди которых 15 мужчин (33%) и 25 женщин (67%). Опытную группу составили 15 (50%) пациентов с диагнозом вероятной болезни Альцгеймера и 15 (50%) пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. Контрольную группу составили 10 человек, сопоставимых по полу и возрасту, с нормальным когнитивным статусом. Определение уровня *sRAGE* в сыворотке крови проводили методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human RAGE Immunoassay» («Quantikine ELISA», Minneapolis, USA).

Всем пациентам проводили комплексное нейропсихологическое обследование с применением следующих тестов и шкал: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных

тестов (FAB), тест рисования часов и тест пяти слов, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест на категориальную вербальную беглость, гериатрическая шкала депрессии из 15 вопросов, шкала самооценки апатии. Также оценивали функциональный статус при помощи шкалы повседневной активности (Lawton, Brody, 1969) [1–3].

Синдромальные и нозологические диагнозы устанавливали на основании действующих диагностических критериев [9, 11, 12, 16–19].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, двух зависимых групп — по критерию Вилкоксона. Корреляционный анализ показателей проводили с использованием непараметрического метода Спирмана. Также использовали дисперсионный анализ ANOVA и его непараметрический аналог — критерий Крускала–Уоллиса. Критерием статистической значимости результатов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Была выявлена следующая структура когнитивных нарушений: деменция легкой степени — у 8 пациентов (27%), из них болезнь

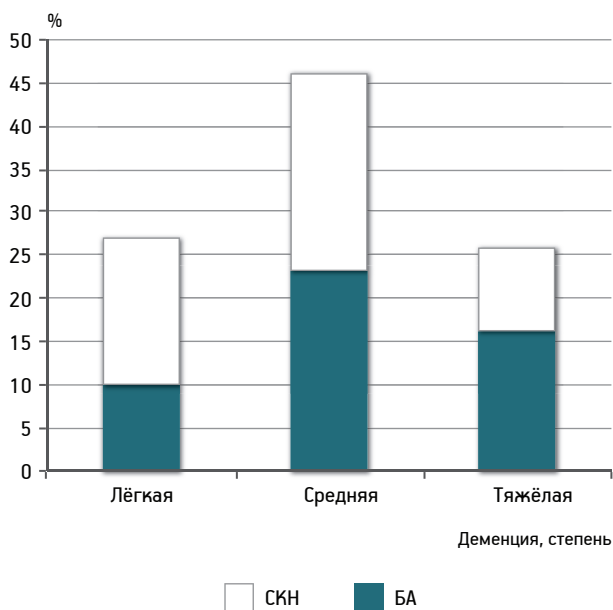


Рис. 1. Структура когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями (СКН)

Альцгеймера — у 3 (10%), смешанные когнитивные нарушения — у 5 (17%); деменция средней степени — у 14 пациентов (46%), из них болезнь Альцгеймера — у 7 (23%), смешанные когнитивные нарушения — у 7 (23%); деменция тяжелой степени — у 8 пациентов (27%), из них болезнь Альцгеймера — у 5 (17%), смешанные когнитивные нарушения — у 3 (10%), рис. 1.

Результаты обследования пациентов по основным нейропсихологическим шкалам представлены в табл. 1.

Были изучены различия в содержании *sRAGE* в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и в контрольной группе (табл. 2). В таблице представлены средние значения уровня *sRAGE* у обследованных пациентов. Непараметрическим методом Манна–Уитни получено статистически значимое различие в содержании *sRAGE* между группами пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями ($p=0,04$). Различий в уровне *sRAGE* у пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и контрольной группой выявлено не было. Данный факт может быть связан с тем, что среднее содержание *sRAGE* в контрольной группе лежит между уровнями рецептора при болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях. Таким образом, вероятно, для выявления статистически достоверных различий требуется большая выборка пациентов.

Для уточнения различий между группами был использован критерий Крускала–Уоллиса, который является аналогом дисперсионного анализа. Данный критерий получился положительным с уровнем достоверности $p=0,082$, что говорит о наличии различий между группами на уровне тенденции. Различия в содержании *sRAGE* между больными с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и контрольной группой представлены на рис. 2. Таким образом, в целом гипотезу о том, что данные группы различаются по уровню рецепторов, можно считать обоснованной, но для подтверждения отдельных межгрупповых различий (между контрольной группой и больными с когнитивными нарушениями) требуется большая выборка.

У пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитив-

Нейропсихологическая и функциональная характеристика обследованных пациентов

Тест, шкала (число вопросов)	Me	95% доверительный интервал	Интерквартильный интервал
MMSE (0–30)	15,5	12,42–16,77	10; 20
Тест пяти слов (0–5)	2,5	1,42–2,83	0; 4
FAB (0–18)	11	9,15–11,77	9; 13
Тест рисования часов (0–10)	2	2,23–3,96	1; 5
MoCA (0–30)	10,5	8,97–12,55	8; 15
Герiatricкая шкала депрессии (0–15)	0	0,04–0,35	0; 0
Шкала самооценки апатии (0–54)	47,5	43,02–48,77	40; 51
Шкала повседневной активности (0–46)	27	22,22–28,83	22; 31

Таблица 2

Содержание sRAGE в сыворотке крови у обследованных пациентов

Показатель	Болезнь Альцгеймера, n=15	Смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения, n=15	Контрольная группа, n=10
	Me (25–75%)	Me (25–75%)	Me (25–75%)
sRAGE, пг/мл	905,3 (660,3; 1112)*	1086 (915,9; 1659)*	957,3 (812,1; 1102)

* Статистически значимое различие между группами пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями

ными нарушениями нами был выполнен корреляционный анализ содержания sRAGE в сыворотке крови и показателей когнитивного статуса, который представлен в табл. 3.

Несмотря на то, что нами не обнаружено корреляций между содержанием sRAGE в сыворотке крови и общими результатами нейропсихологических тестов и шкал, была выявлена взаимосвязь исследуемого маркера с субтестами, отражающими мнестическую деятельность. Так, низкий уровень sRAGE в сыворотке крови ассоциирован с низкими результатами субтеста «запоминание» теста пяти слов и результатами субтеста «отсроченное воспроизведение с учетом подсказок» MoCA, а также выявлена тенденция к наличию связи уровня sRAGE с субтестами «запоминание» MMSE, «отсроченное воспроизведение» теста пяти слов. Данный факт подтверждает гипотезу о роли sRAGE как патогенетического маркера болезни Альцгеймера, отражающего опережающее поражение медиобазальных отделов височных долей.

Наличие нарушений регуляторных функций не связано с уровнем sRAGE в сыворотке крови. Исходя из этого, более высокий уровень маркера при смешанных сосудисто-дегенеративных когни-

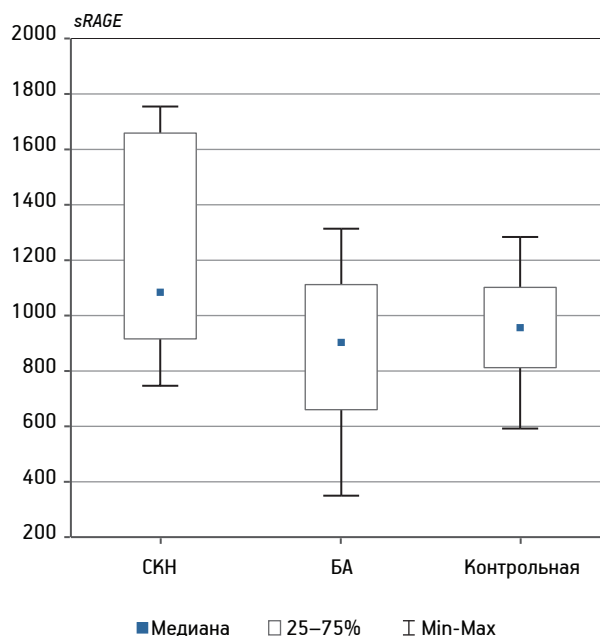


Рис. 2. Содержание sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями (СКН) и в контрольной группе

Таблица 3

Корреляция уровня sRAGE в сыворотке крови и результатов нейропсихологических тестов

Нейропсихологический тест	R	p
MMSE	0,17	0,31
Запоминание	0,29	0,072
Конструктивный праксис	0,33	0,037
FAB	0,13	0,43
Речевая активность (литеральная)	0,22	0,18
MoCA	0,11	0,49
Отсроченное воспроизведение с учетом подсказок	0,34	0,032
Тест пяти слов	0,21	0,19
Запоминание	0,32	0,041
Отсроченное воспроизведение	0,21	0,19

тивных нарушениях может отражать как процессы нейровоспаления и нейротоксичности у данной группы больных, так и компенсаторные механизмы, реализуемые на уровне периферии.

Таким образом, выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что низкий уровень *sRAGE* связан с худшим состоянием когнитивных доменов, характеризующих альцгеймеровский нейродегенеративный процесс. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость изучаемого биомаркера.

На основании анализа соотношения концентрации *sRAGE* у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями была получена пороговая величина уровня рецептора, равная 915,9 пг/мл. Статистическая значимость данного порогового значения подтверждена анализом различий между группами пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями (критерий Манна—Уитни, $p=0,048$).

Заключение

Таким образом, выполненное исследование показало, что у пациентов с болезнью Альцгеймера уровень *sRAGE* в сыворотке крови ниже, чем у больных со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. Полученный результат значительно дополняет данные Е. Emanuele и соавт. (2005) о более низком уровне рецепторов при болезни Альцгеймера по сравнению с сосудистой деменцией [5]. Руководствуясь результатами дисперсионного анализа с определенной долей допущения, можно также предположить, что уровень *sRAGE* при болезни Альцгеймера ниже, а при смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях — выше по сравнению с контрольной группой, тогда как по результатам исследования Е. Emanuele и соавт. содержание рецептора при болезни Альцгеймера было ниже контрольных значений [5]. Экстраполируя эти данные, можно предположить, что уровень *sRAGE* в сыворотке крови является наивысшим именно у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями.

Анализируя полученные данные о низком уровне растворимой формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования у пациентов с болезнью Альцгеймера, можно выдвинуть сле-

дующее объяснение. Согласно точке зрения о роли мембранных *RAGE* в медиации бета-амилоид-опосредованной токсичности, можно предположить, что у лиц с низким содержанием эндогенных «ловушек» *sRAGE* можно обнаружить чрезмерную чувствительность к бета-амилоид-опосредованному нейрональному повреждению. Выявленное в исследовании повышение уровня рецепторов у больных со смешанными сосудисто-нейродегенеративными познавательными нарушениями может свидетельствовать как о специфичности процессов нейровоспаления и нейротоксичности у данной группы больных, так и о компенсаторных механизмах, реализуемых на уровне периферии.

Особо важным, на наш взгляд, является то, что проведенное исследование подтверждает нозологическую самостоятельность смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений, которые являются не просто неким промежуточным вариантом между болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями или результатом суммирования данных процессов, а отражают специфическое взаимодействие, интерференцию двух патологических радикалов. Уточнение тонких механизмов, опосредующих данное взаимодействие, требует дальнейших исследований.

Литература

1. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
4. Akiyama H., Barger S., Barnum S. et al. Inflammation and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. 2000. Vol. 21. P. 383–442.
5. Emanuele E., D'Angelo A., Tomaino C. et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia // *Arch. Neurol*. 2005. Vol. 62. P. 1734–1736.
6. Fassbender K., Masters C., Beyreuther K. et al. Alzheimer's disease: an inflammatory disease? // *Neurobiol. Aging*. 2000. Vol. 21. P. 433–436.
7. Geroldi D., Falcone C., Emanuele E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target // *Curr. Med. Chem*. 2006. Vol. 13(17). P. 1971–1978.
8. Geroldi D., Falcone C., Emanuele E. et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension // *J. Hypertens*. 2005. Vol. 23(9). P. 1725–1729.
9. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease // *Europ. J. Neurol*. 2010. № 17. P. 1236–1248.
10. Liang F., Jia J., Wang S. et al. Decreased plasma levels of soluble low density lipoprotein receptor-related protein-1 (sLRP) and the soluble form of the receptor for advanced glycation end

products (*sRAGE*) in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease // *J. clin. Neurosci.* 2013. Vol. 20. P. 357–361.

11. *McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology.* 1984. Vol. 34(7). P. 939–944.

12. *McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7(3). P. 263–269.

13. *Miller M.C., Tavares R., Johanson C.E. et al.* Hippocampal *RAGE* immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease // *Brain Res.* 2008. Vol. 1230. P. 273–280.

14. *Nakamura K., Yamagishi S., Adachi H. et al.* Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (*sRAGE*) in diabetic subjects with coronary artery disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23(5). P. 368–371.

15. *Park I.H., Yeon S.I., Youn J.H. et al.* Expression of a novel secreted splice variant of the receptor for advanced glycation end products (*RAGE*) in human brain astrocytes and peripheral blood mononuclear cells // *Molec. Immunol.* 2004. Vol. 40. P. 1203–1211.

16. *Petersen R.S., Touchon J.* Consensus on mild cognitive impairment // Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C./A.D.C.S. Joint meeting. 2005. Vol. 10. P. 24–32.

17. *Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al.* Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2006. Vol. 77. P. 714–718.

18. *Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology.* 1993. Vol. 43(2). P. 250–260.

19. *Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7. P. 280–292.

20. *Srikanth V., Maczurek A., Phan Srikanth T.* Advanced glycation end products and their receptor *RAGE* in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32. P. 763–777.

21. *Yao L., Li K., Zhang L. et al.* Influence of the Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ on age at onset and *sRAGE* levels in Alzheimer's disease // *Brain Res.* 2009. Vol. 1291. P. 133–139.

22. *Yokota C., Minematsu K., Tomii Y. et al.* Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe leukoaraiosis in acute stroke patients // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 287. P. 41–44.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 159–163

A.M. Kulesh, V.G. Cherkasova

***sRAGE* LEVEL AND ITS ASSOCIATION WITH COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND MIXED VASCULAR-DEGENERATIVE COGNITIVE IMPAIRMENT**

E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, ul. Petropavlovskaya, Perm 614990;
e-mail: kulesh.anja@gmail.com

The differences in level of soluble forms of receptor for advanced glycation end-products (*sRAGE*) in the blood serum of patients with Alzheimer's disease and mixed vascular-degenerative cognitive impairment were studied. *sRAGE* in blood serum of the patients with Alzheimer's disease is lower than that in patients with mixed vascular-degenerative cognitive impairments. Correlation analysis of serum *sRAGE* level and indicators of cognitive status was performed. Low level of *sRAGE* is associated with worse memory that is typical for Alzheimer's neurodegenerative process. This fact confirms the pathogenetic significance of the studied biomarker.

Key words: *Alzheimer's disease, mixed vascular-degenerative cognitive impairments, receptors glycosylation end-products*

Д. В. Тепляков, Е. М. Назаров, А. Э. Тхагапсов, А. В. Волков

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ 2b/3a ЭПТИФИБАТИДА У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Городская Покровская больница, 199106 Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 85; e-mail: teplyakov.dv@gmail.com

Острый коронарный синдром является основной причиной смертности у больных старшей возрастной группы. Первичное ЧКВ является практически безальтернативным методом реваскуляризации в связи с надежным достижением реперфузии миокарда и меньшим числом геморрагических осложнений по сравнению с системной тромболитической терапией. Тем не менее, возраст пациентов является самостоятельным фактором риска значимого кровотечения, осложняет выбор и режим дозирования антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, необходимых для коронарного стентирования. Применение блокатора рецепторов 2b/3a эптифибатида позволяет избежать развития ишемических осложнений и улучшает перфузию миокарда, однако увеличивает риск кровотечений при стандартной продолжительности инфузии препарата (12–18 ч). Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида и инфузия только в течение коронарного вмешательства увеличивают безопасность выполненной процедуры.

Ключевые слова: антиагреганты, блокаторы рецепторов 2b/3a, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром, эптифибатида

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частым диагнозом и причиной смерти у лиц старческого возраста. В США 85 % смертей происходит у больных старше 65 лет [4], кроме того, смертность от острого инфаркта миокарда (ИМ) у лиц старше 85 лет в 3 раза выше, чем у больных моложе 65 лет [13]. Наиболее высокий показатель заболеваемости ИБС, как ведущей патологии в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, в РФ регистрируется в Северо-Западном регионе — он составляет 8 тыс. на 100 тыс. населения, в то время как в среднем по РФ — около 4 тыс., со значительным преобладанием (более 70 %) у лиц старше 60 лет. Поражение коронарных артерий у этой группы больных часто является многососудистым и так же часто сочетается с ар-

териальной гипертензией, симптомами сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, нарушением функции почек, хронической анемией и цереброваскулярной недостаточностью [1].

Применение тромболитических препаратов у больных старше 75 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) и подъемом сегмента ST сопровождается увеличением риска значимых кровотечений, разрыва миокарда до 2 % и интракраниального кровоизлияния до 1,4 % [2], приводит к статистически значимому увеличению относительного риска смерти на 38 % по сравнению с консервативным лечением ИМ [14], а по данным регистра NRMI-2, интракраниальное кровоизлияние наблюдаются в 2,5 % случаев [15].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является, фактически, единственным способом восстановления перфузии миокарда при развитии ОКС с подъемом ST у больных старческого возраста из-за меньшего числа осложнений по сравнению с тромболитической терапией. Выполнение коронарного стентирования сопровождается использованием антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, которые предотвращают тромбоз стента и рецидивирование ИМ, но при этом одновременно увеличивают риск развития значимого кровотечения. В обзоре неблагоприятных событий, опубликованном FDA, отмечено увеличение риска кровотечений при увеличении возраста больного с ОКС при использовании как тромболитических препаратов, так и аспирина или блокаторов гликопротеидных рецепторов 2b/3a. При оценке смертей у больных со средним возрастом 69 лет было обнаружено частое развитие кровотечений с интракраниальной локализацией [5].

Выбор антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов и режима их дозирования, при

первичном ЧКВ у больных старческого возраста, остается сложным, так как необходимо избежать как ишемических осложнений, так и кровотечений, особенно интракраниальной локализации. В клинической практике зачастую возникают ситуации, требующие усиления антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии блокаторами *2b/3a*. Так, ИМ, развивающийся на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты, может свидетельствовать о наличии толерантности к ее действию. Такой сценарий развития ОКС является одним из факторов риска, выявленных в исследовании TIMI, и используется в одноименной шкале оценки прогноза. Основанием к усилению антитромбоцитарной терапии и использованию блокаторов рецепторов *2b/3a* также служит наличие массивных тромбоцитарных изменений в коронарных артериях. Кроме того, первичное ЧКВ часто приходится выполнять сразу после приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела/тикагрелора, в тот период времени, когда еще не развился терапевтический эффект пероральных препаратов. В таких ситуациях сопутствующую терапию целесообразно усиливать блокаторами гликопротеидных рецепторов *2b/3a*.

Рецепторы *2b/3a* — это уникальные мембранные гликопротеиды, появляющиеся на поверхности тромбоцитов в процессе активации. На каждом тромбоците находится от 80 до 100 тыс. рецепторов, которые обладают высокой специфичностью к молекуле фибриногена. Фибриноген, соединяясь

с гликопротеидами на поверхности разных тромбоцитов, соединяет их — вызывает агрегацию. Блокаторы гликопротеидных рецепторов *2b/3a* — группа парентеральных препаратов, которые соединяются с рецепторами и препятствуют соединению тромбоцита с фибриногеном. Таким образом, блокируется агрегация тромбоцитов и прекращается прогрессирование тромбоза в коронарной артерии.

Существует три парентеральных блокатора *2b/3a* рецепторов — абциксимаб (*abciximab, Reopro*), эптифибатид (*eptifibatide, Integilin*), тирофибан (*tirofiban, Aggrastat*). Характеристики препаратов представлены в таблице. Абциксимаб — это моноклональное антитело, которое необратимо соединяется с гликопротеидными рецепторами *2b/3a*. Эптифибатид и тирофибан — низкомолекулярные препараты, блокирующие рецепторы на непродолжительное время, терапевтический эффект обеспечивается концентрацией вещества в плазме крови. Антитромбоцитарный эффект блокаторов *2b/3a* рецепторов достигается сразу после введения болюсной дозы и поддерживается внутривенной инфузией в течение длительного срока (от 12 до 96 ч). При этом разница в механизме блокирования рецепторов обуславливает разное время действия препаратов этой группы после окончания инфузии — антитромбоцитарный эффект абциксимаба сохраняется несколько суток,

Характеристики блокаторов гликопротеидных рецепторов *2b/3a*

Характеристика	Абциксимаб	Эптифибатид	Тирофибан
Класс	Моноклональное антитело	Циклогептапептид	Дериват тирозина
Механизм действия	Соединение с рецепторами вызывает изменение их формы	Имитирует нативную последовательность пептидов	Имитирует нативную последовательность пептидов
Размер	Большой (48 kDA)	Небольшой (0,8 kDA)	Небольшой (0,5 kDA)
Аффинность и связывание с рецепторами	Высокая аффинность; неспецифичный	Низкая аффинность; высокая специфичность к <i>2b/3a</i> рецепторам	Низкая аффинность; высокая специфичность к <i>2b/3a</i> рецепторам
Продолжительность ингибирования рецепторов	Длительного действия 24–48 ч	Короткого действия 2–4 ч	Короткого действия 4–8 ч
Время полувыведения	30 мин (плазма) 12–16 ч (тромбоцит-связанный)	0,85–2,8 ч секунды	1,2–2 ч секунды
Выведение	Разрушается протеазами плазмы	Преимущественно, почечный путь экскреции	Почечный путь экскреции
Дозировка	250 мкг/кг болюс + инфузия 0,125 мкг/кг в мин (max 10 мкг/мин) в течение 36 ч	180 мкг/кг болюс + инфузия 2 мкг/кг в мин в течение 72 ч	0,4 мкг/кг в мин за 30 мин + поддерживающая доза 0,1 мкг/кг в мин в течение последующих 48–108 ч

а тирофибан и эптифибатид прекращают действовать через 4–6 ч.

В Российской Федерации доступен к применению эптифибатид. Стандартно, после введения болюсной дозы 180 мкг/кг, проводят инфузию препарата в дозировке 2 мкг/кг в мин продолжительностью от 12 до 96 ч [7]. Однако эффективность схемы с такой продолжительной инфузией эптифибатиды была доказана в клинических исследованиях, проводившихся в 90-е гг., до появления в клинической практике эффективных пероральных препаратов. Использование клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС уменьшило значимость профилактики ишемических осложнений блокаторами рецепторов *2b/3a* при сохранении повышенного риска кровотечений и привело к последовательному сокращению показаний к тройной терапии.

Тем не менее, вероятность развития значимого кровотечения может быть снижена. Наиболее эффективным способом является использование трансрадиального доступа. Несмотря на то, что кровотечения из места пункции артерии составляют около 50 % от общего количества, радиальный доступ позволяет полностью исключить вероятность забрюшинного кровотечения и характеризуется легким контролем гемостаза. Также риск кровотечения уменьшается при сокращении времени инфузии блокатора рецепторов *2b/3a* эптифибатиды. В исследовании Brief PCI у 312 больных с инфузией эптифибатиды, длившейся менее 2 ч, большие кровотечения развились в 1% случаев, а у 312 больных с 18-часовой инфузией — в 4% [8].

Кроме того, эффективность терапии блокаторами *2b/3a* может быть усилена при их интракоронарном введении, в особенности — при селективном введении этих препаратов в инфаркт-связанную артерию через аспирационный катетер, что позволяет избежать рефлюкса препарата в аорту или проксимальную боковую ветвь. Поражение микроциркуляторного русла (феномен No-Reflow) сопровождается уменьшением скорости кровотока в эпикардиальной артерии, затрудняющим поступление препарата в дистальную часть артерии. Существующие аспирационные катетеры обладают хорошей доставляемостью и позволяют проводить селективную инфузию болюсной дозы эптифибатиды, создавая максимальную концентрацию препарата в зоне интереса.

Создание высокой локальной концентрации блокаторов *2b/3a* разрушает связи между тромбоцитам и фибриногеном, что приводит к дезагрегации свежего тромба и уменьшению его размера

[9, 12]. Эптифибатид, введенный интракоронарно, приводит к более полной связи с рецепторами *2b/3a* на поверхности тромбоцитов в анализах крови, взятых из синуса сердца у пациентов с ИМ, по сравнению с внутривенным введением [6]. В исследовании ICE (376 пациентов) во время первичного ЧКВ вводили интракоронарный болюс эптифибатиды без последующей инфузии. Такой подход продемонстрировал снижение риска геморрагических осложнений и сопровождался снижением частоты достижения комбинированных конечных точек MACE [10]. Интракоронарное введение эптифибатиды у части пациентов позволяет отказаться от последующей инфузии и обойтись одной лишь болюсной дозой.

Необходимость тройной антитромбоцитарной терапии у больных с высоким риском кровотечения делает актуальным выбор бивалирудина как средства антикоагулянтной терапии при первичном ЧКВ. Бивалирудин является прямым ингибитором тромбина и имеет ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином: короткий период полураспада, независимость терапевтического эффекта от концентрации антитромбина III, блокирование свободного и связанного тромбина. Бивалирудин не вызывает развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го и 2-го типа и не требует лабораторного контроля. Высокий уровень безопасности бивалирудина был показан при анализе данных 1 522 935 больных в регистре *Cath PCI* [3]. В исследовании HORIZONS — AMI, при выполнении первичного ЧКВ у больных с острым ИМ терапия бивалирудином сочеталась со снижением риска кровотечения (5,8% vs. 9,2%) и сердечно-сосудистой смертности (2,1% vs. 3,8%) [11]. Сочетанная терапия эптифибатидом и бивалирудином не показала лучших результатов по сравнению с монотерапией бивалирудином в исследованиях REPLACE — 2 и ACUTY. Однако коронарные вмешательства в этих исследованиях проводили из феморального доступа с длительностью инфузии эптифибатиды более 12 ч, поэтому применение трансрадиального доступа и кратковременная инфузия эптифибатиды увеличивают безопасность процедуры и возвращают интерес к использованию комбинации блокатора рецепторов *2b/3a* и бивалирудина.

В период с сентября 2011 по июль 2015 г. в Покровской больнице (Санкт-Петербург) эптифибатид использовали более чем у 500 больных с ОКС при выполнении первичного ЧКВ. Сочетание радиального доступа, интракоронарного введения

и сокращения времени инфузии блокатора рецепторов 2b/3a позволило значительно сократить число гемотрансфузий в отделении ОРИТ — до 3 в 2014 г. и до 1 — в 2015. Также не было случаев развития внутримозгового кровоизлияния.

Заклучение

Пожилой и старческий возраст является самостоятельным фактором риска значимого кровотечения. Проведение тройной антитромбоцитарной терапии при чрескожном коронарном вмешательстве у больных старческого возраста с острым коронарным синдромом обуславливает необходимость использования всех доступных способов профилактики кровотечения: применение трансрадиального доступа, интраоперационный контроль показателей свертываемости, селективное интракоронарное введение болюсной дозы и сокращение времени инфузии эптифибатиды, выбор оптимального антикоагулянтного препарата.

Литература

1. Козлов К.Л., Олексюк И.Б. Профилактика повторной реваскуляризации коронарного русла при помощи различных методов коронарного стентирования // Вестн. СПбГУ. 2008. Серия 1. Прилож. 1.
2. Angeja B.G., Rundle A.C., Gurwitz J.H. et al. Death or nonfatal stroke in patients with acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. 2001. Mar. 1. Vol. 87(5). P. 627–630.
3. Bertrand O.F., Jolly S.S., Rao S.V. et al. Meta-Analysis Comparing Bivalirudin Versus Heparin Monotherapy on Ischemic and Bleeding Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention // Amer. J. Cardiol. 2012. Vol. 110. P. 599–606.

4. *Biostatistical Fact Sheet: Older Americans and Cardiovascular Diseases*. Chicago, AHA, 1998.

5. Brown D. Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa treatment // Heart. 2003. May. Vol. 89. P. 535–537.

6. Deibele A.J., Jennings L.K., Tchong J.E. et al. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) trial // Circulation. 2010. Vol. 121 (6). P. 784–791.

7. ESPRIT: Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation: a randomised, placebo-controlled trial // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 2037–2044.

8. Fung A.Y., Saw J., Starovoytov A. et al. Abbreviated infusion of eptifibatide after successful coronary intervention // JACC. 2009. Vol. 53 (10). P. 837–845.

9. Goto S., Tamura N., Ishida H. et al. Ability of anti-glycoprotein IIb/IIIa agents to dissolve platelet thrombi formed on a collagen surface under blood flow conditions // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 316–323.

10. Hassan W., Al-Sergani H., Al-Buraiki J. et al. Immediate and intermediate results of intracoronary stand-alone bolus administration of eptifibatide during coronary intervention (ICE) study // Amer. Heart J. 2007. Vol. 154. P. 345–351.

11. Marso S.P., Amin A. P. Association between of bleeding avoidance strategies and risk of bleeding among patients undergoing PCI // J.A.M.A. 2010. Jan. 2. Vol. 303 (21). P. 2156–2164.

12. Moser M., Bertram U., Peter K. et al. Abciximab, eptifibatide, and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 41. P. 586–592.

13. Rich M.W., Mensah M.A. PRICE-2 Investigators // Amer. J. Geriatr. Cardiol. 2003. Vol. 12 (5). P. 307–318, 327.

14. Thiemann D.R., Coresh J. et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with MI who are older than 75 years // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 2239–2246.

15. Tiefenbrunn A.J., Chandra N.C., French W.J. et al. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2) // J. Amer. Coll. Cardiol. 1998. May. Vol. 31 (6). P. 1240–1245.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 164–167

D.V. Teplyakov, E.M. Nazarov, A.Z. Tkhapapov, A.V. Volkov

EXPERIENCE WITH THE USE OF EPTIFIBATIDE IN ACUTE CORONARY SYNDROME DURING CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS OLDER AGE GROUP

Pokrovskaya Municipal Hospital, 85, Bol'shoy pr. VO, St. Petersburg 199106; e-mail: teplyakov.dv@gmail.com

Acute coronary syndrome is the leading cause of death in patients older age group. Primary PCI is nearly uncontested revascularization method because of its efficacy in reperfusion achievement and less hemorrhagic complications compared to systemic thrombolytic therapy. Nevertheless, the age of the patients is a significant bleeding risk factor, sophisticating the choice and dosing antiplatelet and anticoagulant therapy during coronary angioplasty and stenting. Blocker 2b/3a receptor eptifibatide are used to avoid the development of ischemic complications and improves myocardial perfusion, but accompanied with bleeding risk during common infusion (12–18 hours). Combined intracoronary and intravenous infusion eptifibatide during only coronary intervention enhance procedure safety.

Key words: antiplatelet agents, angiotensin receptor blockers 2b/3a, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome, eptifibatide

А. Н. Каркавина

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ КАК СОВРЕМЕННЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Алтайский государственный медицинский университет; 656038 Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: Karkavina@yandex.ru

В статье использованы методы оценки функции коленного сустава, структуры и активности организма у пожилых больных остеоартрозом для представления в категориях Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), последующего выявления их реабилитационного профиля и эффективности медицинской реабилитации у этой категории больных. Показано, что включение в программу реабилитации КВЧ-ИК-терапии позволяет получить более выраженный клинический эффект. Анализ реабилитационного профиля пациентов свидетельствует о положительной динамике всех трех компонентов оценки их состояния (функция, структура, активность). Полученные данные использования МКФ подтверждают возможности ее применения в качестве критерия научной оценки эффективности реабилитации больных остеоартрозом.

Ключевые слова: Международная классификация функционирования, медицинская реабилитация, остеоартроз, коленные суставы, КВЧ-ИК-терапия

Одной из ведущих задач современной медицины является оценка состояния здоровья человека и эффективности лечебно-реабилитационных мер. Основой для междисциплинарных научных исследований в сфере заболеваемости, посвященных оценке состояния здоровья человека, является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [5, 10]. Она определяет три уровня медико-биологических и психо-социальных последствий болезни и рассматривает состояние человека с позиций трех категорий здоровья — структуры и функции тела (B — Body), активности организма (A — Activity) и социального участия пациента (P — Participation). Трехмерная концепция нарушений здоровья является теоретической основой для определения стратегии медицинской реабилитации [10, 17, 20].

МКФ принадлежит к «семье» классификаций, разработанных ВОЗ, которые применимы к разным аспектам здоровья и, что особенно важно, характеристикам жизни человека, связанным с его здоровьем [11, 16]. «Семья» международных классификаций ВОЗ обеспечивает структурой кодирования значительный объем информации, связанной со здоровьем, и использует стандартизированный общий язык, позволяющий общаться по проблемам, связанным со здоровьем и здравоохранением. МКФ — это многоцелевая классификация, разработанная для использования в разных дисциплинах и областях науки [3, 7, 9, 10, 18, 19]. Говоря о социально значимых заболеваниях, среди которых болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают ведущие позиции, отмечается, что одно из первых мест в этой группе принадлежит остеоартрозу, которым страдает 48–67,5% трудоспособного населения России [6, 12]. В период до 2020 г. ожидается удвоение числа заболевших остеоартрозом, особенно в возрастной группе старше 50 лет, в связи с чем проблема успешной терапии и реабилитации данной категории населения приобретает важное медико-социальное значение [4, 13].

Ведение пациентов с остеоартрозом представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода с использованием различных методов немедикаментозного воздействия, лекарственных препаратов, а в некоторых случаях — хирургического вмешательства. Выбор способа лечения определяется целым рядом факторов, среди которых основное значение имеют выраженность боли и воспалительные реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний. В настоящее время терапия остеоартроза направлена не только на уменьшение боли и

улучшение функции суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение инвалидности и, в конечном счете, на улучшение качества жизни [1, 8, 13]. Таким образом, поиск новых направлений воздействия на разные звенья патогенеза заболевания, эффективных технологий лечения с использованием физических факторов, а также расширение представлений о механизмах действия современных физиотерапевтических аппаратов, в том числе осуществляющих сочетанное воздействие на область проекции пораженных анатомических структур организма, является актуальным [6, 14].

Современный немедикаментозный метод лечения — сочетанное воздействие электромагнитным излучением миллиметрового диапазона крайне высокой частоты и инфракрасным излучением — КВЧ-ИК-терапия, которая является патогенетически обоснованным методом лечения больных остеоартрозом. Это обусловлено способностью данных преформированных физических факторов снижать повышенный тонус сосудов, улучшать состояние микроциркуляторного звена сосудистого русла, активизируя, тем самым, локальный кровоток и, следовательно, трофические процессы в тканях коленного сустава, ускорять процессы регенерации, оказывая выраженное противовоспалительное, обезболивающее действие, положительно влияя на реологические свойства крови, минимизировать скорость течения нейродистрофических процессов, корригировать состояние иммунного статуса. Это объясняет целесообразность включения КВЧ-ИК-терапии в комплексное лечение больных остеоартрозом [6, 15].

Использование МКФ в реабилитационной практике было рекомендовано I Российским конгрессом «Реабилитационная помощь населению России» (Москва, октябрь 2003 г.), несмотря на это, основные положения данной классификации остаются малоизвестными широкому кругу медицинских работников РФ [2, 5].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности медицинской реабилитации больных остеоартрозом коленных суставов на основе МКФ.

Материалы и методы

Моделью для исследований послужила рандомизированная группа из 77 женщин 61–70 лет с остеоартрозом коленного сустава II–III стадии (средний возраст $64,9 \pm 4,3$ года), давность забо-

левания — 5–12 лет. У обследованных пациентов среди сопутствующих патологий чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия (51,9%), ИБС (28,6%), а также заболевания ЖКТ (32,5%), сахарный диабет 2-го типа (15,6%). В течение первых 2 дней всех больных обследовали для уточнения симптоматики, затем через 1 мес после курса лечения проводили контрольное обследование. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза гонартроза со II–III рентгенологической стадией процесса по Kellgren–Lawrence, 0–II степенью нарушения функции суставов без осложнений или с их наличием в виде клинических проявлений реактивного синовита 1–2 градации. Критерии исключения: IV рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren–Lawrence; клинические проявления реактивного синовита 3–4 градации; нарушения функции суставов III степени; локальная терапия глюкокортикостероидами (внутрисуставное введение) за 3 мес до начала исследования; общие противопоказания для физиолечения.

Программа медицинской реабилитации пациентов включала базовое медикаментозное лечение; диетотерапию; массаж коленных суставов и рефлексогенной зоны (пояснично-крестцовой области), № 10; ЛФК № 10 и КВЧ-ИК-терапию при помощи аппарата «ЭЛИКС-1», № 10. Излучатель устанавливали контактно, стабильно по ходу суставной щели коленных суставов, на рефлексогенную зону — пояснично-крестцовый отдел позвоночника. Параметры лечения: одновременное воздействие излучением КВЧ с длиной волны 5,6 мм и инфракрасным некогерентным излучением, в непрерывном режиме, на пояснично-крестцовый отдел паравертебрально, продолжительностью 8 мин, на коленные суставы по латеральной и медиальной поверхности, продолжительностью 20 мин. Курс лечения — 10 процедур, ежедневно, кроме субботы и воскресенья.

Клиническое обследование пациентов проводили согласно протоколу, который включал оценку субъективных и объективных симптомов заболевания, а также результатов функционального тестирования больных до и после лечения: динамика клинико-функциональных тестов, альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC, УЗИ коленных суставов, электромиография, оценка артрологического статуса по шкале Ликерта и AIMS. Оценку текущего состояния (реабилитационный потенциал) и его динамику выполняли по валидизированному краткому набору кодов МКФ для

остеоартроза: *B280* — ощущение боли; *B710* — функции подвижности сустава; *B730* — функции мышечной силы; *S750* — структура нижней конечности; *S770* — дополнительные скелетно-мышечные структуры, связанные с движением; *D450* — ходьба; *D420* — перемещение тела. Индикаторы оценки значений различных кодов представлены в *табл. 1*.

Общую эффективность оценивали популяционным методом по доле пациентов с выраженной и умеренной эффективностью в исследованных выборках. Клиническую эффективность оценивали как «значительное улучшение» при значительном (более 50 %) уменьшении указанных показателей, как «улучшение» — при уменьшении показателей на 20 % и более. В остальных случаях состояние больных оценивали дефиницией «без перемен», а в случае их нарастания — как «ухудшение».

Результаты и обсуждение

После курса медицинской реабилитации большинство больных отмечали значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение скованности и увеличение подвижности коленного сустава. Коэффициент динамики боли, оцениваемой по ВАШ, у больных остеоартрозом составил 55,7 % ($p < 0,05$). По индексу суммарной оценки тяжести остеоартроза коленных суставов происходило снижение уровня показателя на 60,5 % ($p < 0,05$).

В ходе реабилитации было отмечено значимое улучшение изучаемых показателей по индексу WOMAC — оценки в баллах функционального состояния суставов. В процессе реабилитации болевой синдром уменьшился на 22,3 % ($p < 0,05$), показатель скованности — на 20,5 % ($p < 0,05$),

индекс функциональной активности снизился на 22,6 % ($p < 0,05$). По окончании реабилитационного курса зафиксировано увеличение объема движений (сгибания) в коленных суставах у больных остеоартрозом, угол пассивного сгибания коленного сустава увеличился на 11° ($p < 0,05$), активно — на 15° ($p < 0,05$).

Проведенные функциональные тесты указывают на положительную клиническую динамику проявлений остеоартроза. У пациентов зарегистрировано достоверное уменьшение времени прохождения фиксированного расстояния на 18 % ($p < 0,05$). Время подъема и спуска по лестнице на десять ступенек уменьшилось на 15,5 % ($p < 0,05$).

По результатам глобальной электромиографии зарегистрировано увеличение суммарной амплитуды интерференционной кривой максимального произвольного мышечного усилия прямой мышцы бедра на 12 мВ, что было статистически значимо, и, вероятно, обусловлено более полным вовлечением мышечных волокон в процесс сокращения.

Анализ результатов УЗИ коленных суставов после комплексной реабилитации выявил позитивную динамику ультрасонографических показателей у пациентов с остеоартрозом, осложненным реактивным синовитом, зафиксировано значимое уменьшение толщины синовиальной оболочки пораженного коленного сустава (на 56,7 %, $p < 0,05$). Количество жидкости в суставной полости уменьшилось на 52,7 % ($p < 0,05$). После курса медицинской реабилитации скорость кровотока в подколенной артерии увеличилась с 28,5 до 38,3 см/с ($p < 0,05$), степень нарастания скорости кровотока составила 25,2 % ($p < 0,05$). При анализе динамики перемещения тела по индексу суммарной оценки активности заболевания шкалы Ликерта и

Таблица 1

Индикаторы оценки категорий МКФ у больных остеоартрозом

Код МКФ	Категория МКФ	Индикаторы оценки
<i>B280</i>	Ощущение боли	Визуально-аналоговая шкала (ВАШ); индекс Lequesne; подшкала боли индекса WOMAC
<i>B710</i>	Функции подвижности сустава	Подшкала скованности и функции индекса WOMAC: объем движений
<i>B730</i>	Функции мышечной силы	Мышечное усилие прямой мышцы бедра
<i>S750</i>	Структура нижней конечности	Оценка опороспособности
<i>S770</i>	Дополнительные скелетно-мышечные структуры, связанные с движением	Динамика толщины синовиальной оболочки, скорости кровотока в подколенной артерии; наличие выпота
<i>D450</i>	Ходьба	Время прохождения 30 м, подъема и спуска на 10 ступенек
<i>D420</i>	Перемещение тела	Индекс суммарной оценки активности заболевания, шкала Ликерта, <i>AIMS</i>

Динамика значений категорий МКФ у больных остеоартрозом до и после курса реабилитации

Код МКФ	Категория МКФ	Уровень нарушений		p
		исходный	конечный	
B280	Ощущение боли	52	13,0	<0,001
B710	Функции подвижности сустава	69	49	<0,05
B730	Функции мышечной силы	41	26	<0,05
S750	Структура нижней конечности	36	17	<0,05
S770	Дополнительные скелетно-мышечные структуры, связанные с движением	45	25	<0,05
D450	Ходьба	78	58	<0,05
D420	Перемещение тела	36	18	<0,05

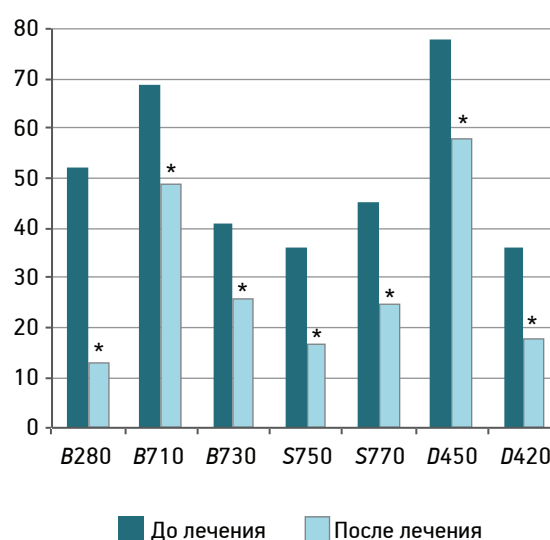
AIMS выявлено улучшение показателя категории «Перемещение тела» на 18 % ($p < 0,05$).

Динамика показателей реабилитационного профиля пациентов с остеоартрозом по валидизированному краткому набору кодов МКФ представлена в табл. 2.

По результатам анализа полученных данных был построен реабилитационный профиль пациентов (рисунок). Динамику показателей реабилитационного профиля пациентов с остеоартрозом проводили по валидизированному краткому набору кодов МКФ: ощущение боли (код B280) уменьшилось на 20 % ($p < 0,001$), функция подвижности сустава (код B710) улучшилась на 20% ($p < 0,05$), уровень нарушения структуры нижней конечности (код S750) снизился на 19 % ($p < 0,05$), прирост значения категории состояния дополнительных мышечных структур, связанных с движением (код S770), составил в среднем 20 % ($p < 0,05$), показатель категории «Перемещение тела» (код D420) улучшился на 18 % ($p < 0,05$). Объективная оценка реабилитационного профиля пациентов является обязательным требованием современной реабилитационной медицины.

Заключение

Таким образом, анализ реабилитационного профиля пациентов свидетельствует о положительной динамике всех трех компонентов оценки состояния пациентов (функция, структура, активность). Наиболее выраженная динамика зарегистрирована для компонентов функции и активности, что связано, вероятно, с их интегральным характером, объединяющим отклонения структур организма, формирующих функции движения. МКФ, наряду с общепринятыми шкалами, тестами и опросниками, позволяет повысить качество информации о здоро-



Реабилитационный профиль пациентов с остеоартрозом.

* Уровень значимости различий внутри группы $p < 0,05$

вье и заболевании пациента в контексте определения болезни, рекомендованного ВОЗ, так как она учитывает дополнительные сопутствующие факторы. Полученные данные использования МКФ подтверждают возможности ее применения в качестве критерия научной оценки эффективности реабилитации пожилых у больных остеоартрозом.

Литература

1. Алексеева Л.И., Шарпова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Науч.-практич. ревматол. 2014. № 2 (52). С. 1–4.
2. Аухадеев Э.И. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, — новый этап в развитии реабилитологии // Казан. мед. журн. 2007. Т. 88. № 1. С. 5–9.
3. Баклушин А.Е., Кочетков А.В., Ястребцева И.П. Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в

- неврологической практике // Доктор.ру. 2014. № 13 (101). С. 44–49.
4. Баскаков А.К., Яцицин Б.С., Герасименко М.Ю. Дифференциальный подход к физиотерапии артроза коленного сустава // Физиотер. бальнеол. реабилитация. 2007. № 1. С. 41–44.
5. Бодрова Р.А., Тихонов И.В. Реабилитация пациентов с болью внизу спины с использованием Международной классификации функционирования // Доктор.ру. 2014. № 13 (101). С. 22–25.
6. Викторова Р.В., Кулишова Т.В. Интегральная оценка эффективности применения КВЧ-ИК-терапии в комплексном санаторно-курортном лечении у больных гонартрозом // В кн.: Сборник научных трудов Sworld, 2013. С. 53–57 [Электрон. ресурс]: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru>.
7. Казьмин А.М., Перминова Г.А., Чугунова А.И. Прикладное значение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (краткий обзор литературы) // Клин. и спец. психол. 2014. № 2. С. 37–49.
8. Максимов Д.В., Лесняк О.М. Внедрение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеоартроза: результаты кластерного рандомизированного испытания // Науч.-практич. ревматол. 2012. № 53 (4). С. 57–61.
9. Орлова Г.Г., Лукьянова И.Е., Дагаева А.А. Роль и значение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в организации должной профилактической помощи населению // Мед. науки. Фунд. исследования. 2013. № 3. С. 358–361.
10. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физ. культуры. 2013. № 2. С. 57–62.
11. Рязанов Д.П., Липинская А.М. Об использовании Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в практике медико-социальной экспертизы // Мед.-соц. пробл. инвалидности. 2011. № 2. С. 40–43.
12. Сазонова Н.В., Чепелева М.В., Волокитина Е.А. и др. Идиопатический остеоартроз коленного сустава I–II стадии: иммунологические аспекты // Травматол. и ортопед. России. 2008. № 3 (49). С. 11–14.
13. Светлова М. С. Остеоартроз коленных суставов: диагностика и структурно-модифицирующая терапия терафлексом // Рус. мед. журн. 2011. Т. 19. № 31. С. 1959–1963.
14. Филиппова Т.В., Кулишова Т.В., Ефремушкин Г.Г. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на гемодинамику у больных артериальной гипертонией // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физ. культуры. 2003. № 4. С. 6.
15. Шеина А.Н., Довганюк А.П., Истомина И. С. КВЧ-терапия с использованием аппарата «Эликс-1» в клинической практике // Физиотер., бальнеол., реабилитация. 2009. № 5. С. 55–57.
16. Шестаков В.П. Международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья как современный инструмент оценки качества реабилитации инвалидов // Общественное здоровье и здравоохранение. 2005. № 3 (6). С. 31–36.
17. Bossman T., Kirchberger I., Glaessel A. et al. Validation of the comprehensive ICF Core Set for osteoarthritis perspective of physical therapists // Physiotherapy. 2011. № 97. P. 3–16.
18. Delitto A., George S.Z., L. Van Dillen L.R. et al. Low back pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association // J. Orthop. Sports. Phys. Ther. 2012. Vol. 42. № 4. P. 51–57.
19. Scobbie L., Dixon D., Wyke S. Goal setting and action planning in the rehabilitation setting: development of a theoretically informed practice framework // Clin. Rehab. 2011. Vol. 25. № 5. P. 468–482.
20. Stuki G. Current state of the application of the ICF in physical medicine and rehabilitation // Int. J. Rehab. Res. 2009. № 32 (Suppl. 1). P. 20.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 168–172

A. N. Karkavina

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH AS A MODERN TOOL FOR ASSESSING QUALITY REHABILITATION OF PATIENTS

Altai State Medical University, 40, pr. Lenina, Barnaul 656038; e-mail: Karkavina@yandex.ru

The article used the methods of assessment of knee function, structure and functional activity in elderly patients with osteoarthritis to represent in terms of the ICF structure and subsequent evaluation of the rehabilitation patient profile and effectiveness of medical rehabilitation of patients with osteoarthritis of the knee. It is shown that the inclusion in the program of rehabilitation of older patients with osteoarthritis of the knee EHF-IR therapy provides a more pronounced clinical effect. An analysis of the profile of the rehabilitation of patients shows positive dynamics of all three components of the assessment of the rehabilitated patients (function, structure, activity). The data confirm the possibility of using the ICF in its use as a criterion for the scientific evaluation of the effectiveness of rehabilitation of patients with osteoarthritis.

Key words: *International Classification of Functioning, medical rehabilitation, osteoarthritis, knee joints, EHF-IR therapy*

А. Л. Арьев, А. А. Чесноков, С. Д. Дзахова

ДИНАМИКА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Проведено исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, подвергшихся рентгеноэндоваскулярному вмешательству. Пациенты были разделены на три возрастные группы: 34–59 лет ($49,7 \pm 7,8$ года) — 35 человек (контрольная группа), 60–74 года ($65,5 \pm 4,1$ года) — 38 человек и 75–82 года ($77,5 \pm 2,5$ года) — 12 человек. Сопоставлены методы скринингового подсчета СКФ. Делается вывод о том, что вне зависимости от методики определения СКФ и ее исходного уровня, данный параметр снижается у всех больных после коронарографии, но в большей степени — у пациентов старческого возраста. Целесообразно использовать формулу Кокрофта–Гальта для скринингового определения СКФ у людей пожилого и старческого возраста, в частности у больных ИБС при рентгеноэндоваскулярных вмешательствах.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, креатинин плазмы, рентгеноэндоваскулярные вмешательства, пожилой и старческий возраст

Увеличение числа диагностических и лечебных процедур, требующих использования рентгеноконтрастных веществ, способствует повышению числа такого осложнения, как контраст-индуцированная нефропатия (КИН). Ее распространенность, или как стали в последнее время называть — Contrast Induced Acute Kidney Injury (CIAKI) — контраст-индуцированное острое почечное повреждение, после проведения коронарной ангиографии, по данным литературы, варьирует от 3,3 до 37 % [1, 2, 8] и существенно нарастает при наличии хронической болезни почек, что является самым значимым независимым предиктором КИН. Выраженность почечной дисфункции, измеряемой по креатинину плазмы, непосредственно коррелирует с частотой случаев возникновения КИН, что предопределяет необходимость мониторинга как величины креатинина плазмы, так и показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9].

Нуждаемость в диализной терапии на фоне развившейся КИН при коронарной ангиографии у пациентов группы риска, как показывает ряд ис-

следований, доходит до 7,1% при краткосрочном мониторинговании и до 0,9% — при долгосрочном [7].

У пациентов с множественными факторами риска (пожилой возраст, диабет, хроническая болезнь почек) частота развития КИН возрастает на 50 % [3]. Развитие острой почечной недостаточности на фоне интервенционного пособия соответственно ассоциируется и со значительным ростом госпитальной летальности [5, 6]. Почечная дисфункция на фоне коронарографического исследования и развитие КИН имеет свой пик к 3–5-му дню после ее проведения и полное восстановление функции почек лишь к 1–3-й неделе, что предопределяет необходимость динамического исследования функции почек на протяжении всего данного периода [4, 10–12]. Если функция почек не восстанавливается к 3-й неделе, то риск развития синдрома холестериновой эмболизации резко возрастает. Однако наиболее информативны в прогностическом отношении показатели СКФ на первые сутки после коронарографии.

Частота развития КИН может быть сведена к минимуму, если выявлять пациентов группы риска. Наиболее возможным фактором риска является указание на почечную недостаточность в анамнезе, и это усиливает риск нефропатии более чем в 20 раз.

Вероятность развития КИН можно сократить, если вовремя исследовать показатель СКФ в обязательном порядке у пожилых пациентов и у больных с высокой степенью риска развития побочных реакций. Знание величины СКФ необходимо, чтобы у пациентов с азотемией можно было провести дополнительные исследования перед введением контрастного вещества и профилактические мероприятия. Как правило, у пожилых пациентов, в связи со снижением массы почек, их функции и перфузии, частота нефротоксичности возрастает.

Таким образом, актуальность исследований, направленных на изучение вопросов мониторинга и профилактики КИН, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, при коронарографии сохраняется.

Цель исследования — сравнительный анализ информативности скрининговых расчетных методов определения СКФ у людей пожилого и старческого возраста на первые сутки после рентгеноэндоваскулярного вмешательства.

В задачи входило: исследование в динамике СКФ, рассчитанной разными методами, до и через сутки после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у больных пожилого и старческого возраста с ИБС; определение наиболее информативной методики подсчета СКФ у данной категории больных.

Материалы и методы

Обследованы 85 мужчин с ИБС до и после рентгеноэндоваскулярных вмешательств. Больные были разделены (согласно классификации ВОЗ) на три возрастные группы: 1-я (контрольная, $n=35$) — 34–59 лет ($49,7 \pm 7,8$ года); 2-я ($n=38$) — 60–74 года ($65,5 \pm 4,1$ года); 3-я ($n=12$) — 75–82 года ($77,5 \pm 2,5$ года). Критерии включения: пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие ИБС и имеющие показания к коронарографии. Критерии исключения: верифицированная первичная и вторичная нефропатия, патология печени, сахарный диабет.

У всех больных оценивали уровень сывороточного креатинина до и после коронарографии. Схема исследования представлена на рис. 1.

Результаты и обсуждение

При соблюдении адекватного питьевого режима и правильного подбора количества введенного

контрастного вещества достоверных различий по креатинину во всех исследуемых группах получено не было. Отмечена недостоверная тенденция к повышению уровня сывороточного креатинина после коронарографии в 1-й и 2-й группах. Неожиданно было зарегистрировано снижение уровня креатинина плазмы после коронарографии у пациентов старческого возраста (табл. 1).

Достоверность отличий по величине при использовании разных методик подсчета СКФ во всех возрастных группах представлена в табл. 2.

Сопоставительный анализ разных методик подсчета СКФ до и после коронарографии представлен на рис. 2. Наглядно видна разница значений СКФ при сравнении методов расчета: наиболее завышенные показатели — при использовании полной формулы MDRD, наиболее точные показатели — при подсчете по формуле Кокрофта—Гальта.

При использовании формулы Кокрофта—Гальта были получены достоверные отличия величины СКФ между 1-й и 3-й и между 2-й и 3-й группами.

На рис. 2 отражена динамика СКФ по разным методикам подсчета до и после коронарографии в исследуемых возрастных группах. Из данных рисунка видно, что у пациентов 34–59 лет, так же как у пациентов 60–74 лет, снижается СКФ после исследования по всем методам расчета.

При статистическом анализе достоверные изменения величины СКФ после коронарографии выявлены только во 2-й группе при использовании сокращенной и полной формул MDRD.

Обращает на себя внимание достоверное отличие между 1-й и 3-й группой, а также между 2-й и 3-й группой как до, так и после исследования, и между 1-й и 2-й группой после коронарографии



Рис. 1. Исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили до и через сутки после рентгеноэндоваскулярного исследования.

СКФ определяли по трем формулам при условии единой методики определения концентрации креатинина плазмы Cr_p

только в случае расчета СКФ по Кокрофту—Гальту, и отсутствие достоверных отличий между группами при использовании сокращенной и полной формулы MDRD.

Вне зависимости от метода расчета СКФ, во всех группах прослеживается прямая зависимость между показателем СКФ до коронарографии и возрастом пациента — чем больше возраст, тем меньше СКФ. Особенно наглядна эта зависимость у пациентов 3-й группы (75–82 года). Так, показатель СКФ при использовании любой из примененных расчетных формул определения имел достоверную тесную прямую корреляционную зависимость с возрастом пациента (табл. 4).

Выводы

Вне зависимости от методики определения скорости клубочковой фильтрации и ее исходного уровня, данный параметр характеризуется снижением во всех возрастных группах после выполнения

Уровень креатинина плазмы до и после коронарографии у обследуемых пациентов

Группа		Креатинин, ммоль/л		p>0,05
		до	через сутки	
1-я	34–59 лет, n=35	0,10±0,07	0,12±0,06	
2-я	60–74 года, n=38	0,08±0,07	0,09±0,08	
3-я	75–82 года, n=12	0,10±0,08	0,09±0,01	

коронарографии, но в большей степени — у пациентов старческого возраста.

Целесообразно использовать формулу Кокрофта—Гальта для скринингового определения скорости клубочковой фильтрации у людей пожилого и старческого возраста, в частности у больных ИБС при рентгеноэндоваскулярных вмешательствах.

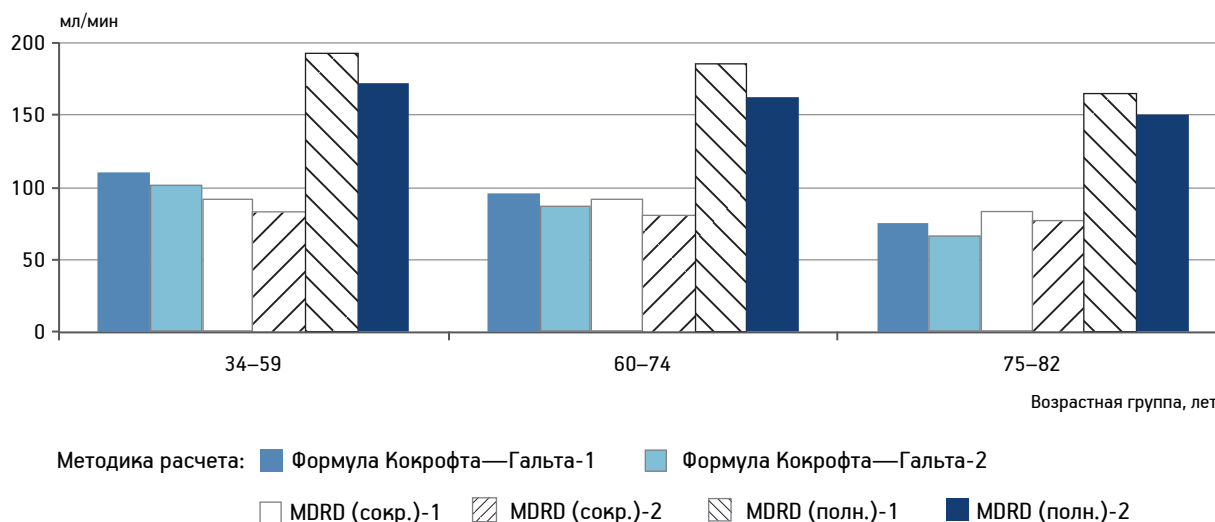


Рис. 2. Динамика скорости клубочковой фильтрации по разным методикам подсчета до (1) и после (2) коронарографии в исследуемых возрастных группах

Скорость клубочковой фильтрации до коронарографии по данным разных методик подсчета

Группа		Используемые формулы, мл/мин		
		Формула Кокрофта—Гальта	MDRD (сокращенная)	MDRD (полная)
1-я	34–59 лет, n=35	109,9±31,7	92,4±26,6	192,2±55,7
2-я	60–74 года, n=38	96,3±34,4	91,8±26,7	185,7±55,5
3-я	75–82 года, n=12	74,9±23,1	83,7±24,5	164,7±50,7
<i>Достоверность отличий между группами, p</i>				
	1–2	0,08	0,9	0,6
	1–3	0,001*	0,3	0,1
	2–3	0,04*	0,3	0,2

Примечание. Здесь и в табл. 3: * достоверные отличия, p<0,05

Показатели скорости клубочковой фильтрации до и после исследования у пациентов трех возрастных групп, $M \pm m$

Группа		Формула Кокрофта–Гальта		MDRD (сокращенная)		MDRD (полная)	
		до	после	до	после	до	после
1-я	34–59 лет, n=35	109,89±31,72	102,34±32,14	92,39±26,58	82,85±23,61	192,23±55,65	172,43±49,4
2-я	60–74 года, n=38	96,34±34,41	87,68±27,88	91,83±26,7*	80,15±20,88*	185,73±55,46*	162,37±43,44*
3-я	75–82 года, n=12	74,91±23,07	66,83±19,59	83,7±24,46	76,3±15,79	164,7±50,66	150,09±35,34
<i>Достоверность отличий между группами, p</i>							
1–2		0,08	0,04*	0,9	0,6	0,6	0,3
1–3		0,001*	0,0008*	0,3	0,3	0,1	0,1
2–3		0,04*	0,02*	0,3	0,5	0,2	0,3

Таблица 4

Корреляционный анализ взаимосвязи возраста и метода определения скорости клубочковой фильтрации до и после рентгеноэндоваскулярного вмешательства

Метод расчета СКФ	Пациенты 75–82 лет	
	Spearman Rank Order	Correlations
Формула Кокрофта–Гальта (до)	0,529971	
MDRD сокращенная (до)	0,472073	
MDRD полная (до)	0,457598	
Формула Кокрофта–Гальта (после)	0,481942	
MDRD сокращенная (после)	0,620438	
MDRD полная (после)	0,622564	

Литература

1. Fung J.W., Szeto C.C., Chan W.W. et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: A randomised trial // Amer. J. Kidn. Dis. 2004. Vol. 43. P. 801–808.
2. Gami A.S., Garovic V.D. Contrast nephropathy after coronary angiography // Mayo Clin. Proc. 2004. Vol. 79. P. 211–219.
3. Goldfarb S., McCullough P.A., McDermott J., Gay S.B. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography ra-

diology, and interventional cardiology // Mayo Clin. Proc. 2009. Vol. 84(2). P. 170–179.

4. Kuhn M.J., Chen N., Sahani D.V. et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure // Amer. J. Roentgenol. 2008. Vol. 191(1). P. 151–157.

5. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury // J. Amer. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 15. P. 1419–1428.

6. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors and relationship to mortality // Amer. J. Med. 1997. Vol. 103. P. 368–375.

7. Pichard A.D., Satler L.F., Leon M.B. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interval coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency // J. Amer. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36. P. 1542–1548.

8. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 2259–2264.

9. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: A randomised trial // Kidney Int. 1995. Vol. 47. P. 254–261.

10. Soltani M., Nejafi F., Sheikhvatan M. et al. Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty // Cardiorenal Med. 2013. Vol. 3. № 2. P. 128–135.

11. Synowiec T., Faner P., Palasz A. et al. Early renal dysfunction after contrast media administration despite prophylactic hydration // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 29. № 5. P. 959–966.

12. Thomson V.S., Narayanan K., Singh J.C. Contrast induced nephropathy in urology // Indian J. Urol. 2009. Vol. 25(4). P. 437–445.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 173–176

A.L.Ariev, A.A.Chesnokov, S.D.Dzakhova

DYNAMICS OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS OF ADVANCED AND SENILE AGE FOR THE FIRST DAYS AFTER X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS

I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015;
e-mail: ariev_al@mail.ru

Research of the glomerular filtration rate at the patients of advanced and senile age who underwent X-ray endovascular intervention is conducted. Patients of age groups are examined: 34–59 years (49,7±7,8 years) — 35 people (group of control), 60–74 years (65,5±4,1) — 38 people and 75–82 years (77,5±2,5) — 12 people. Methods of screening calculation of the glomerular filtration rate are compared. The conclusion that regardless of techniques of definition of GFR and its initial level, the orientation of change of this parameter is characterized by its decrease at all patients after performance of coronary angiography, but more at patients of senile age group is drawn. It is expedient to use Cockcroft-Gault's formula for screening determination of speed of the glomerular filtration rate at people of advanced and senile age, in particular in patients with ischemic heart disease when carrying out X-ray endovascular interventions.

Key words: glomerular filtration rate, plasma creatinine, X-ray endovascular interventions, advanced and senile age

Р. К. Кантемирова^{1,2}, Е. В. Кароль^{2,3}, Э. Д. Фидарова^{1,3}

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОВТОРНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД 2005–2014 гг.

¹ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; ² Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр., 58, литер А; e-mail: elena.v.karol@gmail.com; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В статье изложены данные о повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ) у лиц пожилого возраста по результатам освидетельствования в Главном бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в период с 2005 по 2014 г. Проведенный анализ выявил высокий удельный вес инвалидов пожилого возраста вследствие ЦВБ, а также рост удельного веса инвалидов I группы пожилого возраста в анализируемый период.

Ключевые слова: повторная инвалидность, цереброваскулярные болезни, пожилой возраст

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) — одна из трех групп заболеваний, занимающих первые ранговые места по показателям смертности. Среди выживших имеются высокие показатели инвалидизации, около $1/4$ из них испытывают определенные затруднения при самообслуживании. При тяжелой форме болезни больные не способны к самообслуживанию, при легких формах — возвращаются к нормальной жизни и даже сохраняют трудоспособность [1, 2].

В связи с распространенностью и тяжестью инвалидности вследствие цереброваскулярной патологии большую актуальность приобретает комплексное изучение различных аспектов медико-социальной экспертизы инвалидов с данной патологией, их социально-гигиенической характеристики, а также рассмотрение других факторов, оказывающих влияние на формирование мер комплексной медицинской, профессиональной и социальной реабилитации, в которой нуждаются инвалиды с выраженными двигательными, координаторными, чувствительными и иными нарушениями [4].

В Санкт-Петербурге также наблюдают увеличение социального веса болезней системы кро-

вообращения. Учитывая актуальность проблемы, в Санкт-Петербурге систематически проводят анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения, в том числе ЦВБ [3,5,6].

Целью работы явилось изучение динамики распространенности и структуры повторной инвалидности вследствие ЦВБ у населения Санкт-Петербурга по данным Главного бюро медико-социальной экспертизы в период с 2005 по 2014 г. и сравнительная характеристика показателей инвалидности вследствие ЦВБ у 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 Главное бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга. Методы исследования: ретроспективный анализ, сравнительно-сопоставительный синтез. Рассчитаны показатели уровня инвалидности на 10 000 населения и выявлена структура инвалидности в зависимости от возраста и группы инвалидности. Проанализированы показатели общей инвалидности населения и повторной инвалидности вследствие ЦВБ за период 2005–2014 г.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что интенсивный показатель повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ (на 10 000 населения) за 10 лет сократился в 1,7 раза, в группе трудоспособного возраста —

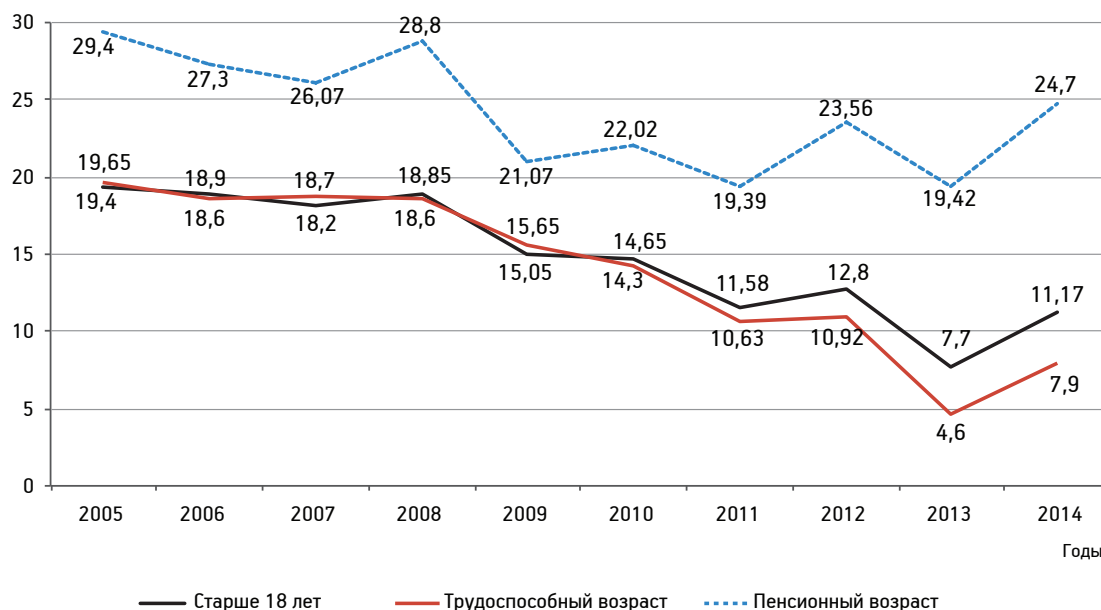


Рис. 1. Интенсивные показатели повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней (на 10 000 населения)

в 2,5 раза, в группе пенсионного возраста — в 1,2 раза (рис. 1).

Наиболее высокий уровень инвалидности отмечен в 2005 г. в группе населения пенсионного возраста, который превышал уровень инвалидности в трудоспособном возрасте в 1,4 раза (табл. 1). За период 2005–2014 гг. интенсивный показатель повторной инвалидности вследствие ЦВБ в группе пенсионного возраста превышал показатель впервые признанных инвалидами вследствие ЦВБ: в 1,5 раза — в 2005 г., в 2,2 раза — в 2014 г.; в группе населения трудоспособного возраста: в 1,4 раза — в 2005 г., в 3,1 раза — в 2014 г. (табл. 2).

Проанализирована структура повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения (табл. 3). Установлено, что повторная инвалидность вследствие ЦВБ занимает второе место после ИБС, при этом доля ЦВБ в анализируемом периоде систематически возрастала (на 6,7 % с 2005 по 2014 г.) и в 2014 г. составила 37,8 % (рис. 2).

Доля повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ пенсионного возраста в общей структуре инвалидности вследствие болезней системы кровообращения занимает первое место и, возрастая в период с 2005 по 2014 г. на 13,47 %, достигла 43,7 % в 2014 г. (рис. 3).

Изучен контингент повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ в общей структуре повторной инвалидности. В период 2005–2014 гг. доля повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ претерпевала колебания в рамках 3,4 % — от наименьшего показателя в 2008 г. (15,19 %) до наибольшего в 2014 г. (18,63 %), табл. 4.

Доля повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ пенсионного возраста в целом выше за весь анализируемый период — её колебания в целом не более 2,88 %. Минимальный показатель в 2007 г. составил 18 %, максимальный показатель в 2014 г. — 20,88 % (табл. 5).

Анализ возрастной структуры повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ показал,

Таблица 1

Динамика интенсивных показателей повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в группах населения пожилого и трудоспособного возраста в 2005–2014 гг.

Показатель	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Повторно признанные инвалидами вследствие ЦВБ	19,4	18,9	18,2	18,85	15,05	14,65	11,58	12,8	7,7	11,17
в трудоспособном возрасте	19,65	18,6	18,7	18,6	15,65	14,3	10,63	10,92	4,6	7,9
в пенсионном возрасте	29,4	27,8	26,07	28,8	21,07	22,02	19,39	23,56	19,42	24,7

Таблица 2

Структура повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у населения старше 18 лет за 2005–2014 гг., %

Патология	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ИБС	36,9	42,4	41,03	41,9	42,2	42,1	45,2	46,6	49,4	45,7
Цереброваскулярные болезни	31,1	32,5	30,43	31,9	33,2	34,9	33,3	35,9	31,1	37,8
Хронические ревматические болезни сердца	2,1	2,2	1,9	1,7	1,7	1,6	1,3	1,4	1,2	0,93
Болезни, характеризующиеся повышенным АД	7,7	9,2	8,8	7,9	7,9	6,8	7,7	5,2	4,4	4,7
Другие формы	22,2	13,7	17,8	16,7	15,0	14,5	12,5	10,9	13,9	10,9
Болезни системы кровообращения, <i>всего</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 3

Структура повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у населения пожилого возраста за 2005–2014 гг., %

Патология	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ИБС	22,7	29,2	32,1	31,7	30,6	29,3	34,5	40,4	41,8	39,7
Цереброваскулярные болезни	30,3	29,8	30,3	35,0	37,7	41,0	41,9	41,3	42,4	43,7
Хронические ревматические болезни сердца	1,0	1,0	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,7
Болезни, характеризующиеся повышенным АД	4,0	4,3	5,3	4,7	4,4	4,6	5,0	2,7	2,1	3,3
Другие формы	42	35,7	31,4	27,8	26,5	24,3	17,9	14,8	12,9	12,6
Болезни системы кровообращения, <i>всего</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

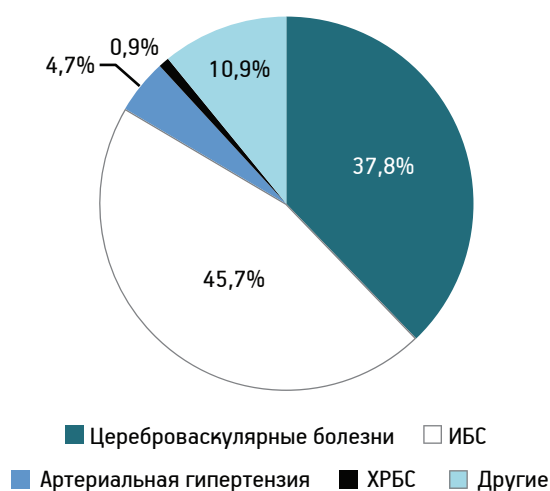


Рис. 2. Структура повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у населения трудоспособного возраста в 2014 г.

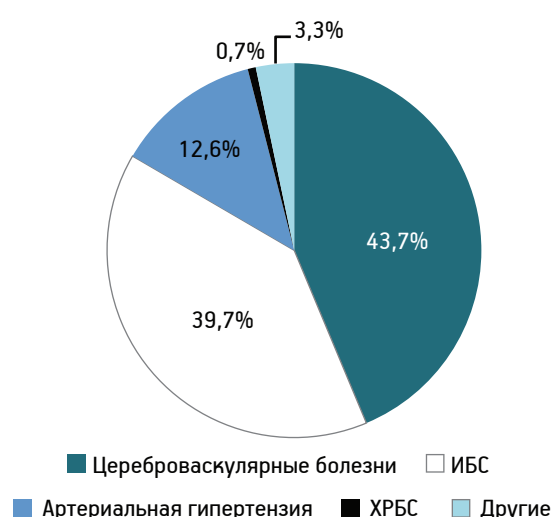


Рис. 3. Структура повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у пожилых в 2014 г.

что доля инвалидов молодого возраста (до 45 лет женщины, до 50 лет мужчины) снижалась с 11,2 до 5,2%; среднего возраста (46–55 лет женщины, 50–59 лет мужчины) — с 52,4 до 36,2% (максимальный показатель в 2009 г. — 59,0%), табл. 6. Доля инвалидов пенсионного возраста (старше 55 лет женщины, старше 60 лет мужчины) возрастала и в

2012–2014 гг. стала преобладающей: от 36,4% в 2005 г. до 58,6% в 2014 г. (рис. 4).

Структура повторной инвалидности вследствие ЦВБ в зависимости от группы инвалидности и возраста представлена следующим образом. За проанализированный период наблюдения отмечено повышение удельного веса инвалидов I груп-

Таблица 4

Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней в общей структуре повторной инвалидности у населения трудоспособного возраста за 2005–2014 гг., %

Патология	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Цереброваскулярные болезни	11,05	10,97	10,8	11,51	10,99	11,53	11,5	12,88	12,75	13,59
Все болезни	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 5

Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней в общей структуре повторной инвалидности у населения пенсионного возраста за 2005–2014 гг., %

Патология	Годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Цереброваскулярные болезни	20,53	19,72	18	19,89	18,03	18,8	19,46	19,76	20,58	20,88
Все болезни	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 6

Структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней с учетом возраста в Санкт-Петербурге за 2005–2014 гг., %

Год	Молодой возраст	Средний возраст	Пенсионный возраст
2005	11,2	52,4	36,4
2006	9,4	54,8	35,8
2007	6,8	58,1	35,1
2008	5,9	56,1	38,0
2009	5,8	59,0	35,2
2010	6,0	54,9	39,1
2011	6,3	51,0	42,7
2012	6,1	46,8	47,1
2013	6,0	37,1	56,9
2014	5,2	36,2	58,6

пы среди лиц трудоспособного возраста — на 8 % (в 5 раз), самый высокий показатель отмечен

в 2010 г. (14 %); доля инвалидов I группы среди лиц пенсионного возраста также значительно возросла — на 32 % (в 3,9 раза); самый высокий показатель отмечен в 2010 г. — 60 % (табл. 7). Выявлено отчетливое уменьшение удельного веса инвалидов II группы трудоспособного возраста на 18 % (в 1,4 раза), рис. 5 и пенсионного возраста — на 54 % (в 3 раза), а также увеличение доли инвалидов III группы в обеих возрастных группах, но более выраженное у лиц пенсионного возраста — на 22 % (в 3,75 раза) по сравнению с группой трудоспособного возраста — на 10 % (в 1,24 раза), рис. 6.

Заключение

Среди повторно признанных инвалидами вследствие цереброваскулярных болезней отмечено преобладание уровня инвалидности в группе трудоспособного возраста в среднем в 1,4 раза. Это можно объяснить более частым установлением



Рис. 4. Структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярной болезни по возрасту

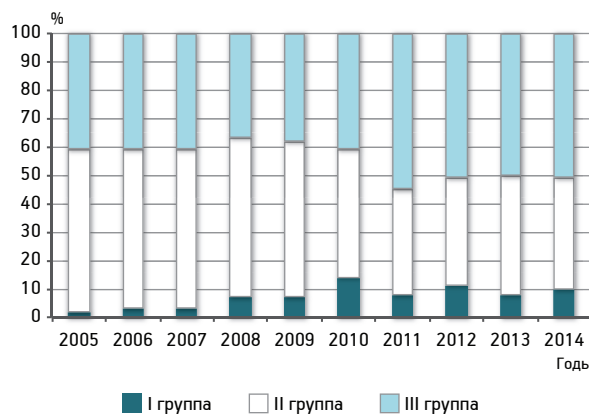


Рис. 5. Структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у населения трудоспособного возраста по группам инвалидности

Таблица 7

Структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней с учетом возраста по группам инвалидности за 2005–2014 гг., %

Год	Трудоспособный возраст			Пенсионный возраст		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
2005	2	57	41	11	81	8
2006	3	56	41	18	72	10
2007	3	56	41	25	63	12
2008	7	56	37	43	51	6
2009	7	55	38	47	44	9
2010	14	45	41	60	32	8
2011	8	37	55	51	26	23
2012	11	38	51	46	26	28
2013	8	42	50	44	26	30
2014	10	39	51	43	27	30

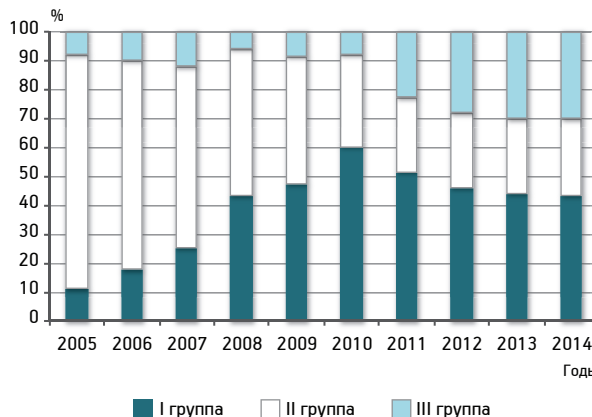


Рис. 6. Структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у населения пенсионного возраста по группам инвалидности

меры по реабилитации и социальной защите инвалидов пожилого возраста.

инвалидности бессрочно в пенсионном возрасте, что снижает показатель повторно признанных инвалидами. Тем не менее, за период 2005–2014 гг. доля инвалидов пожилого возраста систематически возрастала и в 2014 г. достигла 58,6 %.

Доли инвалидов I и III группы за 10 лет увеличились, а доля инвалидов II группы уменьшилась, причем в группе пенсионного возраста значительно возросла доля инвалидов I группы.

Инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней занимает значительное место как в общей структуре повторной инвалидности, так и в структуре инвалидности вследствие болезней системы кровообращения.

Полученные данные о динамике и структуре инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в зависимости от возраста и группы инвалидности позволяют планировать как деятельность учреждений медико-социальной экспертизы, так и

Литература

1. 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.
2. Заболотных И.И., Кантемирова Р.К., Черникова Е.С. и др. Особенности ограничения жизнедеятельности у пациентов пожилого возраста с патологией системы кровообращения // В сб.: Материалы юбилейной науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии». СПб., 2006. С. 34–37.
3. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Чернякина Т.С. и др. Состояние и динамика показателей повторной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пожилого возраста по СПб в период 2006–2012 гг. // В сб.: Материалы XVIII Рос. нац. конгр. с международным участием «Человек и его здоровье». СПб., 2013. № 4 (54). С. 14–16.
4. Кантемирова Р.К. Система комплексной медико-социальной реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов // Проф. и клин. мед. 2010. Спец. вып. С. 113–120.
5. Кантемирова Р.К. Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пенсионного возраста по обращаемости в Бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 749–755.
6. Пузин С.Н., Гришина Л.П., Храмов И.С. Инвалидность как геронтологическая проблема. М.: Медицина, 2003.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 177–181

R. K. Kantemirova^{1,2}, E. V. Karol^{2,3}, Z. D. Fidarova^{1,3}

THE DYNAMICS AND STRUCTURE OF INDICATORS OF SECONDARY DISABILITY DUE TO CEREBROVASCULAR DISEASES IN THE ELDERLY IN ST. PETERSBURG IN THE PERIOD 2005–2014

¹ G.A. Albrecht St. Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled Persons, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; ² Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg, 58 liter A, Liteyny pr., St. Petersburg 191014;

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015

The article presents data about secondary disability due to cerebrovascular diseases in the elderly based on results of examination in the Bureau of medical-social expertise of Saint Petersburg in the period from 2005 to 2014. The analysis revealed a high proportion of the disabled elderly in the structure of disability due cerebrovascular diseases; and the growth of the share of people with disabilities elderly in the analyzed period.

Key words: repeated disability, cerebrovascular disease, old age

Н. А. Прокопенко

ЗАНЯТОСТЬ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА И НА УКРАИНЕ: РЕАЛИИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Работа посвящена рассмотрению вопроса занятости пожилых людей в странах Европейского союза (ЕС) и на Украине. Проанализированы связи занятости пожилых людей и их дохода, занятости и значения индекса социального капитала, ожидаемой продолжительности жизни и дохода людей пожилого возраста. Показано, что уровень занятости пенсионеров увеличился даже в период экономического кризиса. Выделены основные причины и сферы занятости пенсионеров. Среди причин занятости на первом месте — финансовые мотивы. Однако в таких странах, как Дания, Австрия, Швеция, мотивация исходит не из финансовой необходимости, а из удовлетворения от работы. Если на Украине основная сфера занятости пенсионеров — промышленный сектор, то пенсионеры после 65 лет в странах ЕС чаще заняты в сельском хозяйстве, занимаются рыболовством и рыбоводством, среди пенсионеров в ЕС широко распространена самозанятость. Выделены основные направления пенсионной политики.

Ключевые слова: старение населения, ожидаемая продолжительность жизни, возраст выхода на пенсию, доход пенсионеров, занятость пенсионеров, мотивационные факторы, пенсионная политика

Начало XXI в. ознаменовалось ускоренным темпом развития и увеличением продолжительности жизни, что, в конечном итоге, привело к перераспределению возрастного состава популяций и повышению в них доли пожилых и старых людей, то есть к так называемому «демографическому старению», которое было отмечено еще в конце прошлого столетия во многих экономически развитых странах. Если сегодня каждый десятый человек в мире — в возрасте 60 лет и старше, то по прогнозам к 2050 г. уже каждый пятый человек будет в этом возрасте. Поэтому перед каждым государством стоит глобальная задача, решение которой даст возможность лицам «третьего возраста» сохранить свою активность и участие в экономической и культурной жизни общества.

Одним из основных направлений Мадридского международного плана действий по проблемам

старения (2002 г.) является участие людей пожилого возраста в развитии общества путем создания условий для усиленной трудовой занятости, обеспечения равного доступа к программам и системам профориентации, подготовки и переподготовки. В настоящее время более 5 млн человек 65 лет и старше в странах Европейского союза (ЕС) заняты в разных сферах экономики [14]. Уровень занятости среди пенсионеров увеличился даже в период экономического и финансового кризиса [15]. Однако остается неясным, что является первопричиной продолжения трудовой деятельности после достижения пенсионного возраста. Пенсионеры работают, потому что они должны или потому что они хотят?

Демографический аспект занятости. Демографические изменения касаются, в первую очередь, увеличения доли пожилых людей в структуре населения. Изменения в возрастной структуре общества, увеличение продолжительности жизни и выход на пенсию поколения так называемого бэби-бума будут иметь далеко идущие последствия. В демографическом контексте категория старости населения определяется по доле лиц 65 лет в структуре населения. Старение населения является долгосрочной тенденцией, которая в Европе началась несколько десятилетий назад. Доля населения 65 лет и старше растет в каждом государстве-члене ЕС. Увеличение в течение 2003–2013 гг. колеблется от 3,3% в Германии, Литве и Финляндии до менее чем 0,8% в Испании и Бельгии. В целом в ЕС за десятилетие общий рост составил 2%. В то же время, доля населения моложе 15 лет в ЕС снизилась на 1,2% [20]. На Украине также наблюдается рост доли населения 65 лет и старше. Однако этот рост в 2013 г. по сравнению с 2003 г. незначителен — менее 0,2% [2]. К тому же, если в ЕС доля населения 65 лет и старше с каждым годом увеличивается, подчиняясь линейному закону (коэффициент детерминации аппроксимирующей

линейной функции 99 %), то на Украине — после некоторого увеличения его доли — с 2007 г. наблюдают уменьшение вклада этой возрастной категории в структуру населения с 16,4 % в 2007 г. до 15,2 % в 2013 г. (рис. 1). На 1 января 2014 г. медиана возраста населения Украины была равна 39,8 года, тогда как в странах ЕС медианный возраст более чем 42 года [2, 3, 20].

В связи со вступлением в силу Закона Украины № 3668-VI от 8 июля 2011 г. «О мерах по законодательному обеспечению реформирования пенсионной системы» на Украине установлен единый для мужчин и женщин возраст выхода на пенсию — 60 лет. Пенсионный возраст будет выравниваться постепенно, в течение 10 лет. В 2015 г. возраст выхода на пенсию в Украине для женщин — 57 лет, для мужчин — 60 лет. Хотя типичный пенсионный возраст в ЕС составляет 65 лет, средний возраст выхода на пенсию в странах-членах ЕС в 2009 г. был 61,4, в 2010 — 61,5 года (Eurostat, 2013). Во многих странах, например Швеции, Финляндии, Дании, Ирландии и других, предусмотрены гибкие варианты для возраста выхода на пенсию. При этом во всех странах ЕС в рамках стратегии Европа-2020 планируется в ближайшем будущем увеличение возраста выхода на пенсию [11, 12, 18]. Основной фактор, влияющий на реформу пенсионной системы, — увеличение ожидаемой продолжительности жизни и драматически прогнозируемое увеличение коэффициента демографической нагрузки. Ожидаемая продолжительность жизни в странах ЕС, как правило, выше, чем в большинстве других регионах мира, и продолжает расти, перешагнув во многих странах 80-летний рубеж.

Однако есть еще большие различия как между странами, так и внутри стран между регионами. Так, в Испании средняя продолжительность жизни достигла 82,5 года, в то время как в Латвии — только 74,1 года. В течение 10 лет с 2002 (первый год, для которого имеются данные для всех государств-членов ЕС) по 2012 г. средняя продолжительность жизни в странах ЕС увеличилась на 2,6 года — с 77,7 до 80,3 года (для женщин увеличилась на 2,2 года, для мужчин — на 3 года). Средняя продолжительность жизни жителя Украины в 2002 г. составила 68,3 года, в 2012 г. — 71,2 года (мужчин — 62,7 и 66,1, женщин — 74,1 и 76, соответственно, в 2002 и 2012 г.). Однако если в ЕС за последние 50 лет средняя продолжительность жизни при рождении увеличилась примерно

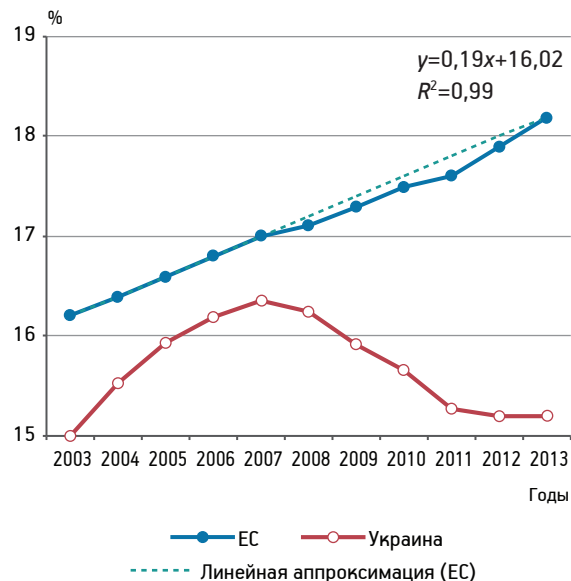


Рис. 1. Доля лиц 65 лет и старше в общей численности населения в странах ЕС и на Украине

на 10 лет для мужчин и женщин, то на Украине за этот период — только на 2 года.

В отличие от подавляющего большинства европейских стран, тенденции смертности населения Украины в течение последних 50 лет имели волнообразный характер, что обусловило отставание Украины по показателю средней ожидаемой продолжительности жизни от всех развитых стран мира. При этом разница между продолжительностью жизни и возрастом выхода на пенсию на Украине по сравнению со странами ЕС наименьшая, за исключением Латвии (рис. 2).

Соотношение между общим числом пожилых людей 65 лет и старше и числом лиц 15–64 лет на Украине за период 1990–2013 гг. увеличилось на 3,7 % и в 2013 г. составило 21,7 % (рис. 3). В странах ЕС этот показатель увеличился на 6,9 % и в 2013 г. составил 27,5 %. Если в ЕС такие изменения наблюдают на фоне увеличения общей численности населения, то на Украине — на фоне его сокращения. Рекордсменом по старению населения среди стран-членов ЕС можно считать Италию, где это соотношение составило 32,7 %, с 1990 г. оно увеличилось на 11,2 %. Ожидаемая продолжительность жизни в Италии перешагнула 80-летний рубеж еще 10 лет назад.

Социально-экономический аспект занятости. Продолжительность жизни наиболее комплексно характеризует уровень и условия жизни населения. Европейцы живут дольше и дольше остаются здоровыми. 65-летние мужчины в странах ЕС ожидают прожить в здравии 13,9 года,

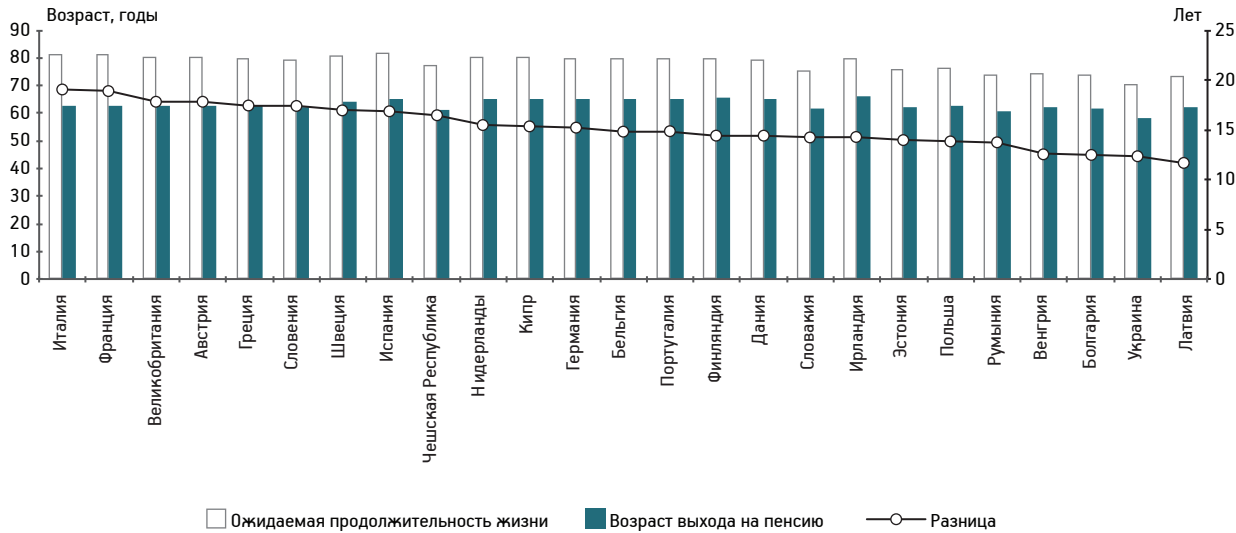


Рис. 2. Ожидаемая продолжительность жизни и средний возраст выхода на пенсию в странах ЕС и на Украине

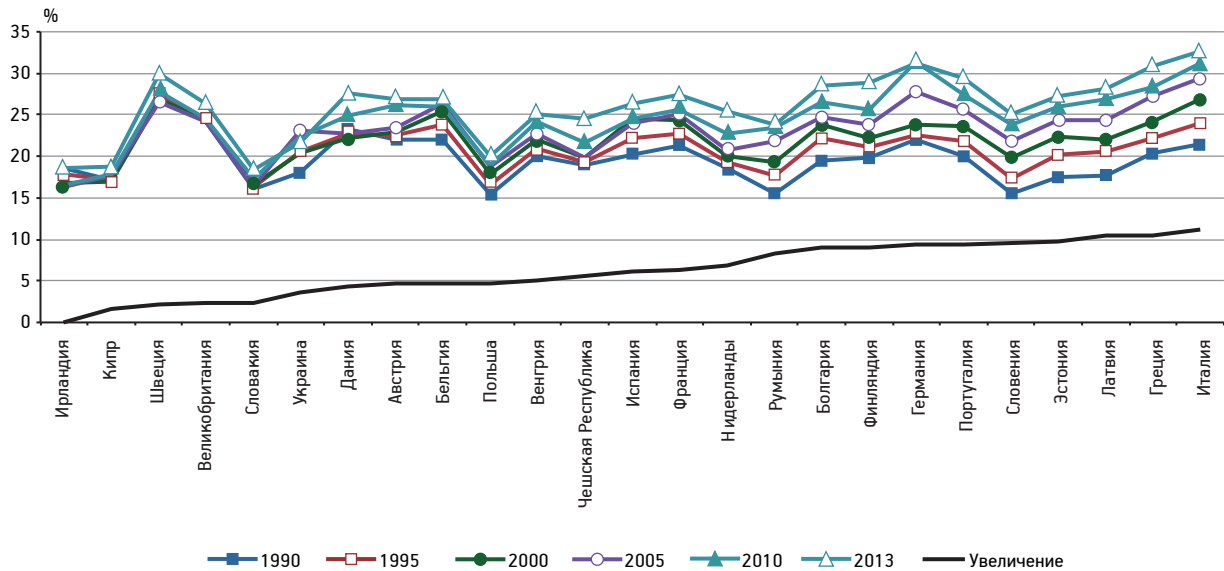


Рис. 3. Соотношение между общим числом пожилых людей 65 лет и старше и числом лиц трудоспособного возраста 15–64 лет в странах ЕС и на Украине

женщины — 15,2 [17]. Для них оплачиваемая работа — один из способов сохранить социальные контакты и участвовать в жизни общества. В 2013 г. средний доход населения 65 лет и старше в ЕС составил 90% от дохода лиц моложе 65 лет (Eurostat, 2015). Наибольший показатель дохода в Нидерландах — 107%, наименьший в Болгарии — 58%. На Украине доход пенсионеров по отношению к доходу лиц трудоспособного возраста составил 47% [10]. Прослеживается линейная зависимость между ожидаемой продолжительностью жизни и доходом 65-летних и старше (рис. 4).

В период экономического кризиса растет безработица, а значит, снижается возможность трудо-

устройства для всех категорий населения, включая и пенсионеров. Однако, согласно статистическим данным, уровень занятости среди пенсионеров увеличился. В целом в ЕС уровень занятости населения возрастной группы 65–69 лет увеличился с 8,8% в 2005 г. до 11,2% в 2013 г., то есть на 2,4% [14]. На Украине за этот период уровень занятости среди пенсионеров увеличился на 1,7% и в 2013 г. составил 17,2% [9]. Люди старших возрастных групп чаще присутствуют на рынке труда в менее развитых регионах. Это обусловлено ограничениями в пенсионном обеспечении, низким уровнем благосостояния. Чем больше доход 65-летних и старше, тем ниже уровень занятости среди них (рис. 5).

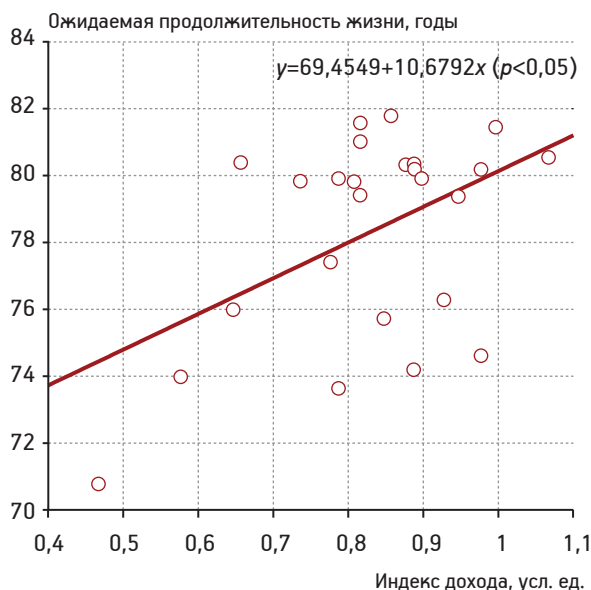


Рис. 4. Линия регрессии ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от отношения дохода 65-летних и старше к доходу лиц моложе 65 лет в странах ЕС (индекс дохода)

С одной стороны, кризис снизил доходы населения, повысил потребность пенсионеров в других источниках дохода (реальные доходы от пенсий и сбережений уменьшились, а расходы выросли), необходимость в оплачиваемой работе, с другой стороны, рост безработицы снизил возможность трудоустройства. Между странами-членами ЕС наблюдаются существенные различия по уровню занятости 65-летних и старше: например, в 2013 г. уровень занятости во Франции составил 5,6 %, в то время как в Эстонии — 27,1% [14]. Потенциал развития страны характеризуется ее капиталом. Величина производства капитала страны, то есть работа социума и природы по обеспечению функционирования и развития социума, считается характеристикой качества жизни [1]. Капитал страны рассматривается как сумма его составляющих — физического, человеческого, социального и природного капитала. При регрессионном анализе были выявлены линейные зависимости уровня занятости пенсионеров как от индекса качества жизни в целом, так и от его составляющих. Наиболее значимо уровень занятости зависит от индекса социального капитала, для расчета которого используют статистические данные, включающие характеристики безработицы, социального расслоения и преступности (рис. 6). Чем больше индекс социального капитала, тем выше качество жизни и ниже уровень занятости среди пенсионеров. Так,

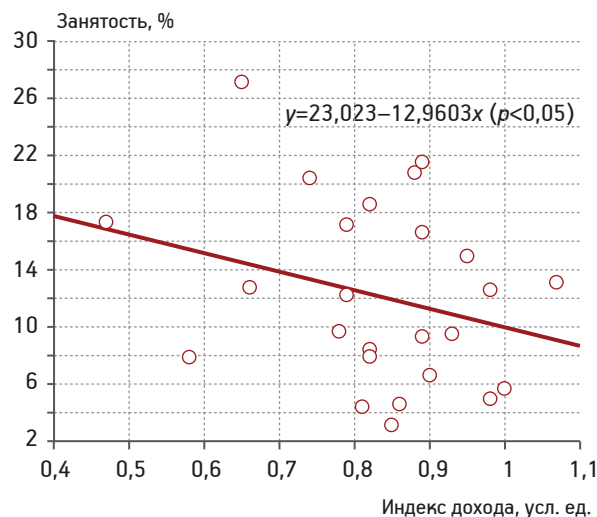


Рис. 5. Линия регрессии уровня занятости 65-летних и старше в зависимости от отношения их дохода к доходу лиц моложе 65 лет в странах ЕС (индекс дохода)

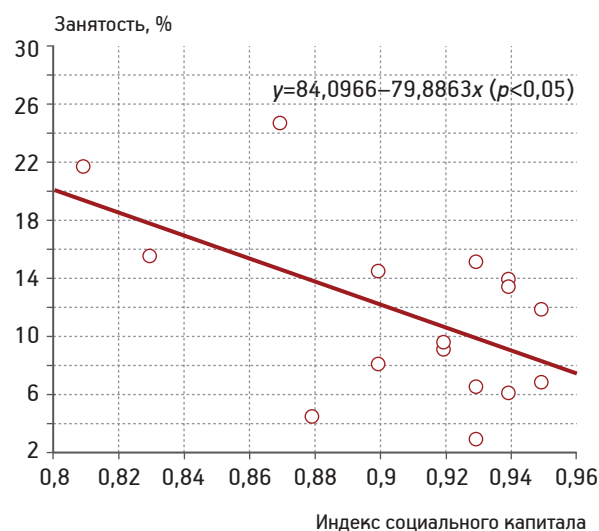


Рис. 6. Линия регрессии уровня занятости 65-летних и старше в зависимости от значения индекса социального капитала в странах ЕС

во Франции индекс социального капитала составил 0,93 усл. ед., тогда как в Эстонии — 0,81 [1].

Среди стран-членов ЕС за период 2005—2013 гг. уровень занятости пожилых людей 65—69 лет наиболее существенно снизился в Португалии — на 7,3 %, в то же время, в Великобритании повысился на 6,3 % (рис. 7). Средний показатель по ЕС желающих работать после выхода на пенсию — 33 % [13]. На Украине, так же как и в ЕС, каждый третий неработающий пенсионер желает вновь устроиться на работу (32,6 %) [7]. Среди причин вновь работать на первом месте — финансовые мотивы (37,3 и 61,7 %, соответственно, в ЕС и на Украине) [7, 19]. Однако наблюдаются

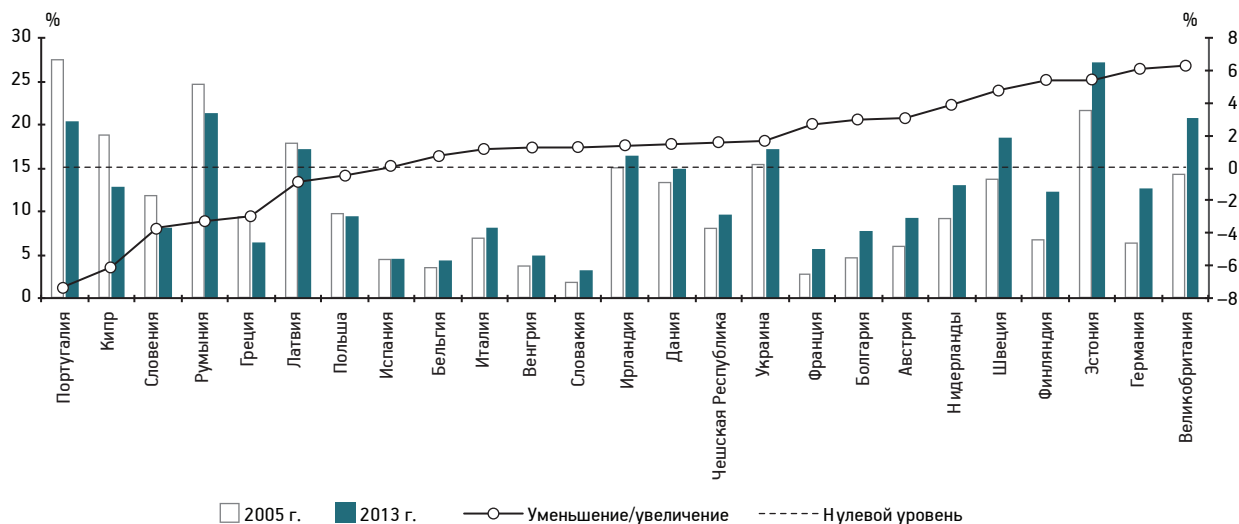


Рис. 7. Уровень занятости пожилых людей 65–69 лет в странах ЕС и пенсионеров на Украине

существенные различия между странами-членами ЕС. Так, например, в Румынии, Греции, Эстонии основная причина — обеспечить достаточный личный/семейный доход (90,5; 86,1; 78,3 %, соответственно по странам), а в таких странах, как Дания, Австрия, Швеция, мотивация исходит не из финансовой необходимости, а из других факторов, например удовлетворение от работы (78,8; 65,4; 64,8 %, соответственно, по странам). Работа им дает возможность контактировать с коллегами и клиентами, повышать свои знания и приносить пользу обществу. В целом удовлетворение от работы является ключевым фактором, определяющим их пенсионные решения.

Удовлетворенность/неудовлетворенность трудом является важным субъективным показателем, который тесно связан с восприятием индивидуумом жизни в целом, а также прямо или косвенно коррелирует с его здоровьем (как с физическим, так и психическим). Согласно исследованию, проведенному на базе данных Европейского социального исследования (European Social Survey — ESS), Украина по среднему уровню удовлетворенности трудом своих граждан занимает предпоследнее место из 20 (6,28 балла из 11 возможных). Доля высоких оценок составляет лишь 33,3 % (в Дании, занявшей первое место, 68,1 %), доля низких оценок — 8 % (в Дании — 2,2 %) [6].

Работающие пенсионеры представляют собой гетерогенную группу. В странах-членах ЕС работа после пенсии достаточно отличается от работы до выхода на пенсию. Пенсионеры после 65 лет чаще заняты в сельском хозяйстве, занимаются рыболовством и рыболовством (рис. 8). Доля занятых

в промышленном секторе уменьшилась более чем в 2 раза по сравнению с возрастной группой 50–64 года. На Украине основная сфера занятости пенсионеров — промышленный сектор (26 %), а также сфера образования и здравоохранения (20,1 и 16,9 %, соответственно). При этом каждый пятый мужчина и каждая вторая женщина поменяли место работы. Такое же количество пенсионеров поменяли профессию или должность [7]. В ЕС среди пенсионеров широко распространена самозанятость. Греция, Италия, Польша и Испания традиционно имели высокий показатель самозанятости среди населения (из-за большой доли сельского хозяйства, сферы обслуживания в структуре экономики этих стран). Доля работающих на себя среди 50–65-летних в Польше и Испании — более 25 %, Нидерландах, Великобритании — около 20 %, Швеции, Германии и Франции — около 15 % [16, 21].

На Украине основная доля предпринимателей во взрослом населении приходится на оптовую и розничную торговлю, услуги по ремонту (около 60 %), в то время как на сельское, лесное и рыбное хозяйство — не больше 2 % [4]. Если в странах ЕС с возрастом показатель самозанятости увеличивается, то среди украинских предпенсионеров мало тех, кто планирует открыть «свое дело» после достижения пенсионного возраста (0,3 %, данные лонгитудинального исследования) [7]. Самозанятость с гибким графиком работы в будущем может стать для пенсионеров одним из самых перспективных видов деятельности. Хотя есть некоторые опасения, что это может привести к снижению надежности и безопасности работы [21].

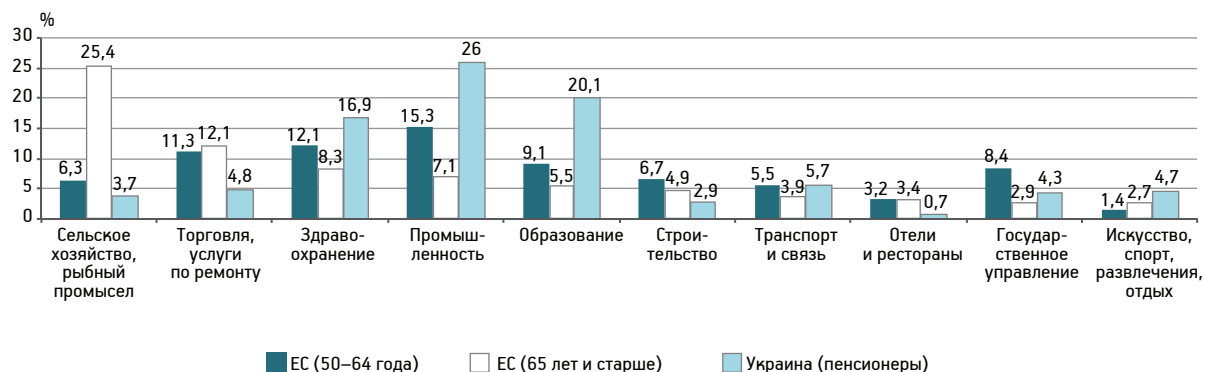


Рис. 8. Распределение работающих в странах ЕС лиц 50–64 и 65 лет и старше и работающих пенсионеров на Украине по видам экономической деятельности в 2011 г.

Итак, должны ли работать пенсионеры? Прежде чем ответить на этот вопрос, нужно вернуться к проблеме возраста выхода на пенсию. Пенсионный возраст не может быть одинаковым для всех стран, не должен иметь политический характер, а должен иметь физиологическое, медико-биологическое и социальное обоснование. Пенсионные системы должны иметь гибкие варианты возраста выхода на пенсию, как, например, в Ирландии, Дании, Швеции, Финляндии. Пенсионеры должны иметь выбор — выходить на пенсию или работать. Пенсионные гарантии должны быть достаточными, чтобы не работать по причине финансовой необходимости. Финансовые стимулы должны быть усилены, чтобы плата за работу увеличивала будущую пенсию и обеспечивала достаточный личный (семейный) доход. В странах-членах ЕС 42% европейцев считают, что они будут способны в возрасте старше 65 лет выполнять работу, которую они делают сейчас [13].

Однако, учитывая возрастное снижение работоспособности, для продолжения эффективной трудовой деятельности в пенсионном возрасте необходимо создание возраст-адаптированных рабочих мест, предоставление возможности работать по гибкому графику, с сокращенным рабочим днем и т. п. [8]. Дифференцированный подход к участникам трудового процесса, который требует разработки специальных норм, не может оправдывать прямую и косвенную дискриминацию в сфере труда в отношении пожилых людей (Конвенция МОТ № 111 от 1958 г. о дискриминации в области труда и занятий) [5]. Пожилые работники должны пользоваться равенством обращения и возможностей в сфере труда (Рекомендация МОТ № 162 от 1980 г. о пожилых работниках). Важность работы пенсионеров должна быть признана, ведь пожилые

работники — носители знаний, опыта, квалификации.

Литература

1. Алексеев Ю.В., Голубев В.С. Человеческий капитал как потенциал развития и качества жизни: мир и Россия // Человеческий капитал. 2010. № 5. С. 78–87.
2. Демографічна та соціальна статистика: Населення та міграція // <http://www.ukrstat.gov.ua>.
3. Демографічний щорічник: Населення України за 2013 рік / За ред. Г.М.Тимошенко. Київ: ДП Інформаційно-аналітичне агентство, 2014.
4. Діяльність суб'єктів великого, середнього, малого та мікропідприємництва: Статистичний збірник / За ред. М.С.Кузнецової. Київ: ТОВ Видавництво «Консультант», 2014.
5. Лютов Н.Л., Морозов П.Е. Международное трудовое право: Учеб. пособие. М.: Проспект, 2011.
6. Монусова Г. Удовлетворенность трудом: межстрановые сопоставления // Мировая экономика и междунар. отношения. 2008. № 12. С. 74–83.
7. Прокопенко Н.А. Проблема профессиональной занятости пожилых людей (по данным лонгитудинального исследования 1999–2010 гг.) // Пробл. старения и долголетия. 2012. № 2. С. 221–230.
8. Прокопенко Н.О. Фізіологічні та психофізіологічні обмеження продовження ефективної трудової діяльності людини у пенсійному віці // Пробл. старения и долголетия. 2014. № 4. С. 401–409.
9. Статистичний щорічник України за 2013 рік / За ред. О.Г.Осауленка. Київ: ТОВ Видавництво «Консультант», 2014.
10. Україна у цифрах 2013: Статистичний збірник / За ред. О.Г.Осауленка. Київ: ТОВ Видавництво «Консультант», 2014.
11. Annual growth survey: Advancing the EU's comprehensive response to the crisis. Brussels: European Commission, 2011.
12. Adequacy and sustainability of pensions // http://www.ec.europa.eu/justice/gender-equality/files/documents/130530_pensions_en.pdf.
13. Active ageing // http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_378_en.pdf.
14. Employment by sex, age and nationality // <http://www.ec.europa.eu/eurostat>.
15. Employment trends and policies for older workers in the recession // <http://www.eurofound.europa.eu/areas/populationandsociety/ageingworkforce.htm>.
16. EU Labour Force Survey [EULFS] // <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/microdata/lfs>.

17. *Healthy life expectancy based on self-perceived health* // <http://www.ec.europa.eu/eurostat>.

18. *Income from work after retirement in the EU*: European foundation for the improvement of living and working conditions. Luxembourg: Publications office of the EU, 2012.

19. *Main reason for persons who receive a pension to continue working* // <http://www.ec.europa.eu/eurostat>.

20. *Population structure and ageing* // <http://www.ec.europa.eu/eurostat>.

21. *Self-employment in Europe*: Report. London: Institute for Public Policy Research, 2015.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 182–188

N.A. Prokopenko

**EMPLOYMENT OF THE ELDERLY PEOPLE IN THE EUROPEAN UNION AND UKRAINE:
REALITIES, PROBLEMS AND PROSPECTS**

Institute of Gerontology named after D. F. Chebotarev, NA of Medical Sciences of Ukraine, 67, ul. Vyshgorodskaya, Kiev 04114; e-mail: naprok@bigmir.net

The study focuses on the issue of older people employment in the European Union and Ukraine. We analyzed the relationship of employment for older people and their income, of employment and of the value of index of social capital, life expectancy and income after retirement. It is shown that the employment rate of older people increased even during the economic crisis. The author has outlined the main causes of employment and the fields of activity of retirees. The basic reasons of employment are financial motives. However, motivation does not come from financial necessity, but because of work satisfaction in countries such as Denmark, Austria, Sweden. The main scope of employment of retirees in Ukraine is the industrial sector, but in the EU working retirees 65+ are engaged in agriculture, forestry and fishing sector, self-employment widespread among retirees. The author has outlined the basic directions of pension policy.

Key words: *population aging, life expectancy, retirement age, income of retirees, employment of retirees, motivational factors, pension policy*

Э. Ф. Баринов

РОЛЬ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 5710577 Донецк, пр. Ильича, 16;
e-mail: barinov.ef@gmail.com

Были исследованы участие тромбоцитов и роль адреналина в поддержании хронического воспаления и инициации на этом фоне острой воспалительной реакции у пожилых пациентов, страдающих хроническим обструктивным пиелонефритом (ХОПН). Обследованы 60 пациентов с ХОПН, которых распределили на две группы: основную — 22 пожилых пациента ($73 \pm 1,5$ года) и группу сравнения — 38 пациентов среднего возраста ($52,5 \pm 2,4$ года). Анализ адренореактивности тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. Для стимуляции тромбоцитов использовали адреналин и АДФ в эффективной (EC_{50}) и субпороговой концентрации (EC_{10}). Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов воспроизводили *in vitro* при инкубации стимулированных тромбоцитов (адреналин в концентрации EC_{50}) и интактных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациентов. Исследование реактивности тромбоцитов показало, что у лиц пожилого возраста реализация острой воспалительной реакции (рецидив ХОПН) происходит на фоне оптимального функционирования α_2 -адренорецепторов тромбоцитов. При этом возможно значимое повышение количества тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. При ремиссии ХОПН (при наличии хронического воспаления) у обследованных пациентов разного возраста имела место гипoadренореактивность тромбоцитов. Повышение адренореактивности тромбоцитов при переходе от ремиссии к рецидиву ХОПН у лиц пожилого возраста возможно, если сохраняется достаточный синтез АДФ в тромбоцитах и его секреция из плотных гранул. Обнаруженное взаимодействие адреналина и АДФ при стимуляции гипореактивных тромбоцитов, вероятно, обеспечивает индукцию острой воспалительной реакции при ХОПН.

Ключевые слова: пожилые пациенты, хронический обструктивный пиелонефрит, адреналин, АДФ, реактивность тромбоцитов

Фенотип *frailty* («уязвимости») пожилых людей является важным клиническим гериатрическим синдромом, который всесторонне обсуждается на страницах зарубежных журналов [5, 6, 18]. Такой

интерес связан не только со стремлением выяснить причины снижения качества жизни и установить особенности патогенеза чаще всего встречающихся заболеваний у лиц пожилого возраста, но и желанием оптимизировать лечение пациентов старше 60 лет. Сложность решения данной проблемы иллюстрируется тем, что до настоящего времени не достигнуто согласия относительно корректной дефиниции и критериев наличия синдрома, а также специфических методов его оценки и референтных значений соответствующих показателей. Тем не менее, ряд положений, в отношении которых достигнут консенсус [11], заслуживает изучения. Это касается (а) механизмов реализации адаптационных реакций при действии стрессорных факторов у пожилых лиц; (б) взаимодействия клеток в развитии хронического воспаления; (в) возможности обратного развития или ослабления нарушений функции клеток, органов и систем под влиянием предпринимаемых вмешательств. В этом контексте привлекает внимание изменение адренореактивности клеток-мишеней у лиц пожилого возраста, поскольку у них отмечается повышение активности симпатико-адреналовой системы [17]. Не ясно, как адренореактивность влияет на реализацию адаптационных реакций в организме. Применительно к патогенезу хронического воспаления у лиц пожилого возраста остается не выясненным взаимодействие клеток крови под влиянием адреналина, направленное на поддержание гомеостаза в тканях органов.

Цель исследования — установление участия тромбоцитов и роли адреналина в поддержании хронического воспаления и инициации на этом фоне острой воспалительной реакции у пожилых пациентов, страдающих хроническим обструктивным пиелонефритом (ХОПН).

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин, средний возраст $60 \pm 2,4$ года) с ХОПН. Всем пациентам на этапе госпитализации в урологическое отделение проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики уролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиничко-лабораторные исследования, экскреторная урография, ультразвуковое и рентгенологическое исследование, бактериологическое обследование мочи), что позволяло диагностировать фазу ремиссии и рецидива ХОПН. Пациентов распределили на две группы: 1-я — 22 пожилых пациента (средний возраст $73,0 \pm 1,5$ года), 2-я — 38 пациентов среднего возраста (средний возраст $52,5 \pm 2,4$ года). Анализ адренореактивности тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. В исследование не включали пациентов, принимавших менее чем за 1 нед до включения в исследование антиагрегантные препараты и неселективные блокаторы α -адренорецепторов. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. Содержание тромбоцитов в 1 мкл составляло $200\ 000 \pm 20\ 000$. Для стимуляции тромбоцитов использовали адреналин и АДФ («Sigma», США) в эффективной концентрации (EC_{50}) — 5 мкМ, вызывающей у здоровых лиц (10 доноров) агрегацию тромбоцитов (АТц) на уровне $50 \pm 5\%$. Исследования позволили установить и субпороговые дозы агонистов (0,5 мкМ), которые вызывали агрегацию тромбоцитов у здоровых лиц на уровне $9,0 \pm 1,2\%$. Возможность амплификации адренергического сигнала анализировали при добавлении субпороговой дозы адреналина в суспензию тромбоцитов, индуцированных субпороговой дозой АДФ [8]. Исследование АТц проводили на агрегометре фирмы «Chrono-Log» (США). Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) воспроизводили *in vitro* в условиях инкубации стимулированных тромбоцитов (адреналин в концентрации EC_{50}) и интактных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациентов. После окраски мазков суспензии клеток по методу Романовского—Гимзы проводили морфометрическое исследование (учитывали количество ТЛА на 100 лейкоцитов). Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета. Размер вы-

борки и статистическую обработку осуществляли с помощью пакета Med Stat.

Результаты и обсуждение

Первоначально следовало ответить на ключевой вопрос — отличается ли агрегация тромбоцитов при стимуляции адреналином и АДФ у пожилых пациентов с ХОПН?

Исследования показали, что в 1-й группе пожилых пациентов адреналин в концентрации (EC_{50}) вызывал агрегацию тромбоцитов на уровне $27,5 \pm 5,4\%$, а АДФ (EC_{50}) — $46,5 \pm 4,5\%$ (различия на уровне статистически значимой разницы — $p < 0,001$). Наличие связи между индукцией агрегации тромбоцитов обоими агонистами (показатель ранговой корреляции Спирмена $r = 0,503$ на уровне значимости $p < 0,001$), вероятно, объясняется общим механизмом реализации агрегации, то есть секрецией эндогенного АДФ из плотных гранул. Во 2-й группе реакция тромбоцитов на адреналин и АДФ достигала, соответственно, $21,5 \pm 4,1$ и $43,5 \pm 3,7\%$ (различия отличаются на уровне $p < 0,001$); корреляционная связь $r = 0,510$ на уровне значимости ($p < 0,001$). Таким образом, в обеих группах реакция тромбоцитов на АДФ была значительно выше, чем на адреналин (соответственно, в 1,7 и 2 раза) и соответствовала нормореактивности пуриновых рецепторов. Статистически значимая межгрупповая разница АТц при воздействии адреналина и АДФ не обнаружена ($p > 0,1$).

Приведенные результаты, казалось бы, противоречат данным литературы о возможной десенситизации α_2 -адренорецепторов клеток-мишеней у пожилых лиц. Ключом к пониманию возникшего противоречия может быть вариабельность концентрации катехоламинов в крови при хроническом и остром воспалении. Анализ вариационных рядов исследования АТц выявил выраженную гетерогенность показателей. Так, в 1-й группе для адреналина 95 % левый доверительный интервал (ДИ) составил 18 % и правый — 41 %, для АДФ, соответственно, — 41 и 55 %. Во 2-й группе для адреналина 95 % левый ДИ находился на уровне 14 %, правый — 32 %, тогда как для АДФ, соответствующие 95 % ДИ достигали 41 и 57 %. Таким образом, причины, искажающие полученные результаты исследования АТц, следовало искать в активности воспалительной реакции, сопровождающей уролитиаз. Имело смысл дополнительно распределить пациентов в соответствии с фазой ХОПН — ремиссией (хроническое воспаление) и

рецидивом (развитие острой воспалительной реакции).

Проведено сопоставление реакции тромбоцитов на адреналин и АДФ в фазе рецидива у пациентов пожилого и среднего возраста с ХОПН. В 1-й группе ($n=12$) выявлена нормальная чувствительность α_2 -адренорецепторов в ответ на EC_{50} адреналина ($47 \pm 4\%$), тогда как во 2-й группе ($n=8$) имела место гипoadренореактивность тромбоцитов ($18 \pm 4,2\%$, $\rho=0,013$). При этом АДФ-индуцированную АТЦ в 1-й группе зарегистрировали на уровне $47 \pm 2,4\%$ (95 % левый ДИ — 43,1% и правый ДИ — 55,4%), во 2-й группе — $43 \pm 2\%$ (95 % левый ДИ — 32,3% и правый ДИ — 61,1%); различие средних значений АТЦ не является статистически значимым. Таким образом, у лиц пожилого возраста реализация острой воспалительной реакции (рецидив ХОПН) происходит на фоне нормального функционирования α_2 -адренорецепторов тромбоцитов, а значит, адреналин может инициировать воспалительную реакцию. У пациентов среднего возраста ведущим индуктором воспаления является какой-то другой агонист, при этом роль адреналина в повышении функциональной активности тромбоцитов и инициации воспаления, вероятно, нивелируется.

Данную гипотезу проверили на модели формирования *in vitro* ТЛА, которые обеспечивают кооперацию и активацию клеток крови, участвующих в воспалении. В базальных условиях (без стимуляции адреналином) количество ТЛА в 1-й группе достигало $2,67 \pm 0,31\%$, во 2-й — $2,93 \pm 1,51\%$. Следовательно, у лиц пожилого и среднего возраста исходные возможности взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов, направленного на реализацию воспалительной реакции, статистически значимо не отличаются ($\rho > 0,1$). При добавлении к суспензии неактивированных лейкоцитов и тромбоцитов, стимулированных адреналином (EC_{50}), в 1-й группе количество ТЛА превышало базальный уровень в 1,4 раза ($\rho < 0,01$), тогда как во 2-й группе — в 1,08 раза ($\rho > 0,1$). Полученные результаты, с одной стороны, подтверждают участие адреналина в развитии воспаления при ХОПН у лиц пожилого возраста, и это возможно благодаря сохранению нормальной адренореактивности тромбоцитов. С другой стороны, у лиц среднего возраста, при низкой чувствительности α_2 -адренорецепторов тромбоцитов, адреналин (EC_{50}) не воспроизводит *in vitro* стимулирующий эффект в отношении формирования ТЛА. Таким образом, у лиц пожилого возраста сохранение нормальной адренореактивно-

сти тромбоцитов, вероятно, является адаптационной реакцией, направленной на включение острой воспалительной реакции при ХОПН посредством адреналина.

В фазу ремиссии у пациентов обеих групп имела место гипoadренореактивность тромбоцитов, более выраженная ($\rho > 0,05$) у лиц пожилого возраста. Так, в 1-й группе АТЦ при действии адреналина составила $18 \pm 4,2\%$ (95 % левый ДИ 9 %, правый ДИ — 56,8 %), во 2-й — 27 ± 6 (95 % левый ДИ 15,6 %, правый ДИ — 44,6 %). При этом различия средних значений АТЦ-индуцированной АДФ также не являются статистически значимыми (в 1-й группе — $43,5 \pm 2,5\%$, во 2-й — $53 \pm 2,8\%$, $\rho > 0,05$). Сопоставление результатов АТЦ, индуцированной адреналином и АДФ, свидетельствует о выраженной десенситизации α_2 -адренорецепторов в обеих группах, при сохранении функционирования ниже расположенного участка сигнальной системы, ассоциированной с Gi-белком.

Исследование на тромбоцитах *in vitro* в фазу ремиссии позволяет ответить на вопрос — влияет ли наличие конкремента в мочевыводящих путях на адренореактивность тромбоцитов в отсутствие острой воспалительной реакции, то есть отдифференцировать влияние острого воспаления и активации симпатико-адреналовой системы, вызванной конкрементом в лоханке или мочеточнике. Действительно, у пациентов 1-й группы при локализации конкремента в лоханке и мочеточнике выявлена гипoadренореактивность ТЦ, соответственно, $35,5 \pm 4,4\%$ (95 % левый ДИ — 13,2% и правый ДИ — 61,2 %) и $18 \pm 3,5\%$ (95 % левый ДИ — 8,9 %, правый ДИ — 27 %). Для сравнения, у лиц 2-й группы АТЦ-индуцированная адреналином при наличии камня в лоханке достигала $17 \pm 3,2\%$ (95 % левый ДИ — 9 %, правый ДИ — 22,1 %), в мочеточнике — $20,5 \pm 5,9\%$ (95 % левый ДИ — 10 %, правый ДИ — 41 %). Таким образом, у обследованных пациентов разного возраста при ремиссии (то есть в отсутствие острого воспаления) имела место гипoadренореактивность тромбоцитов, связанная с наличием конкремента в мочевыводящих путях.

В этой связи, необходимо выяснить — какой механизм может лежать в основе повышения адренореактивности тромбоцитов при переходе от ремиссии к рецидиву у лиц пожилого возраста? Поскольку для ремиссии присуща гипореактивность α_2 -адренорецепторов на фоне нормореактивности пуриновых рецепторов, то логично предположить, что при инициации рецидива (развитии

острого воспаления) возрастающая концентрация адреналина в крови повышает реактивность тромбоцитов, если сохраняется эффективная адаптационная реакция (в частности, поддерживается синтез пуриновых нуклеотидов и секреция АДФ из плотных гранул). Следуя этой гипотезе, если смоделировать повышение адаптационной реакции тромбоцитов (увеличить концентрацию АДФ) при низкой их реактивности на адреналин, то можно ожидать усиление адренореактивности. Для проверки гипотезы можно воспользоваться добавлением субпороговой дозы АДФ (0,5 мкМ) в суспензию тромбоцитов, стимулированных субпороговой дозой адреналина (0,5 мкМ).

У пациентов 1-й группы при ремиссии, как уже отмечалось, воспроизводилась высокая АДФ-индуцированная АТц ($EC_{50} — 43,5 \pm 2,5 \%$); при этом субпороговая доза адреналина и АДФ воспроизводила сходную агрегацию, если судить по медиане показателя (таблица). Разница в эффектах агонистов манифестно проявляется в 3-м квартиле, поскольку АДФ индуцировал агрегацию в 2,2 раза выше, чем адреналин. Выявленное повышение АТц при последовательном введении в инкубационную смесь тромбоцитов субпороговой дозы адреналина и АДФ в 4,3 раза ($p < 0,01$ по сравнению со значениями только адреналина) и в 3,3 раза ($p < 0,01$ по сравнению со значениями только АДФ), вероятно, связано с эффектом суммации сигналов, активирующих каскады Gi-ассоциированной сигнальной системы.

Механизмы поддержания хронического воспаления и инициация на этом фоне острой воспалительной реакции остаются малоизученными вопросами патогенеза синдрома *frailty* у лиц пожилого возраста. Значимость проблемы изучения патогенеза данного синдрома определяется необходимостью корректного обоснования вмешательств направленных на: (а) профилактику, ограничение или обратное развитие клинического синдрома; (б) предотвращение или снижение неблагоприятных последствий для здоровья у пациентов с необ-

ратимым развитием синдрома *frailty*. В литературе представлены доказательства, подтверждающие роль хронического воспаления и активации иммунной системы в патогенезе данного клинического синдрома [19]. Так, установлена связь между повышенным уровнем *IL-6*, неоптерина и развитием синдрома *frailty* [10]; отмечено повышение уровня индикаторов воспаления, в том числе *C-РБ* и *TNF-α* у пожилых лиц [3].

Известно, что воспаление реализуется путем рекрутирования и миграции лейкоцитов из крови через эндотелий венул в рыхлую волокнистую ткань органа. Тем не менее, остаются неясными механизмы активации циркулирующих лейкоцитов, хотя факт взаимодействия лейкоцитов и тромбоцитов не вызывает сомнений. При развитии воспалительной реакции активированные тромбоциты могут индуцировать лейкоциты путем формирования ТЛА [2]. Однако отсутствуют знания, касающиеся роли различных агонистов, стимулирующих клетки при формировании ТЛА, а также механизмов, вызывающих миграцию различных лейкоцитов при их взаимодействии с тромбоцитами. Такая информация могла бы приблизить к пониманию процессов рекрутирования нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов из крови, то есть их активации, адгезии и миграции у лиц пожилого возраста.

В этой связи необходимо было ответить на ключевой вопрос — может ли адреналин обеспечить переход от ремиссии к рецидиву ХОПН у лиц пожилого возраста? Складывается впечатление, что любой из агонистов, способных повышать функциональное состояние тромбоцитов, может в той или иной степени влиять на формирование ТЛА, а значит модулировать развитие хронического воспаления [7]. С нашей точки зрения, выраженность и специфика тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий определяется спектром рецепторов на поверхности клеток крови [16] (по сути, индивидуальной реактивностью организма), которые иницируют различные внутриклеточные сигнальные пути. В этой связи, исследование роли адреналина

Параметры субпороговой стимуляции гипoadренореактивных тромбоцитов в фазе ремиссии хронического обструктивного пиелонефрита у лиц пожилого возраста

Условия инкубации тромбоцитов	Медиана, АТц (%)	1-й квартиль	3-й квартиль	Ошибка медианы	Левый 95 % ДИ	Правый 95 % ДИ
Адреналин, 0,5 мкМ	10	6	18	3,429	6	25
АДФ, 0,5 мкМ	13	9	39	7,215	10	42
Адреналин 0,5 мкМ + АДФ (0,5 мкМ)	43*	28	50	7,304	22	51

* Отражает вероятность различий от АДФ и адреналина на уровне $p < 0,01$

в стимуляции тромбоцитов у пожилых лиц приобретает особое значение, учитывая выявленное повышение активности симпатико-адреналовой системы [15]. Однако нет ясности в отношении чувствительности α_2 -адренорецепторов. Исследования в этой области относятся к 80-м гг. прошлого столетия и являются противоречивыми. Так, М. А. Supiano и соавт. [14] представили доказательства, что у лиц пожилого возраста повышение уровня норадреналина в плазме коррелировало со снижением плотности рецепторов и активности аденилатциклазы, тогда как J. A. Featherstone и соавт. [4] показали, что чувствительность α_2 -адренорецепторов при повышении уровня норадреналина не уменьшается у пожилых мужчин.

Особый интерес вызывает развитие ХОПН у лиц пожилого возраста, поскольку имеет место латентное течение хронического воспаления (фаза ремиссии) на фоне активации симпатико-адреналовой системы [13]. Последнее может быть связано собственно с возрастом, развитием острого воспаления при обструкции мочевыводящих путей или афферентацией в вегетативной нервной системе при механическом воздействии конкремента на стенку лоханки или мочеточника. Как показали наши исследования, у лиц пожилого возраста при ремиссии ХОПН агрегация тромбоцитов в ответ на адреналин частично подавляется, то есть имеет место гипoadренореактивность, сопоставимая с таковой у лиц среднего возраста. Означает ли это, что адреналин в данном случае не является фактором риска повышения функциональной активности тромбоцитов? Ответ зависит от того, достигает ли остаточная чувствительность α_2 -адренорецепторов критического уровня. Подтверждение этой гипотезы можно найти в исследовании [9]. Авторы изучали оптимальный уровень блокады $P2Y_{12}$ рецепторов, который позволил бы эффективно подавлять функцию тромбоцитов. Для достижения разного уровня блокады $P2Y_{12}$ рецепторов *in vitro* использовали активный метаболит Прасугрель (R-138727). Блокада $P2Y_{12}$ рецепторов на 60–80% сопровождалась значительным торможением АТФ, экспрессии P -селектина, формирования микрочастиц и фосфорилирования *VASP*. При этом оказалось, что остаточная реактивность тромбоцитов (сохранение проагрегантной активности тромбоцитов) на фоне введения клопидогрела и/или аспирина в 5 раз увеличивает риск развития осложнений ИБС.

Можно предположить, что адренорецепторы тромбоцитов также являются частью динамиче-

ской внутриклеточной функциональной системы, способной сохранять достаточный метаболический потенциал, который позволяет модулировать сигналы, стимулирующие тромбоциты. Вполне вероятно, что остаточная адренореактивность тромбоцитов в состоянии обеспечить рецидив острого воспаления у лиц пожилого возраста. Тем не менее, полученные факты приводят к гипотезе, что восстановление функционирования внутриклеточной сигнальной системы тромбоцитов, расположенной ниже *Gi*-белка, связанного с α_2 -адренорецептором, обеспечивается АДФ, который синтезируется в тромбоцитах и обеспечивает их аутокринную стимуляцию. Факт усиления эффекта адреналина посредством АДФ может быть связан со стимуляцией различных *G*-белок-связанных рецепторов, что сопровождается каскадом событий, включая: 1) активацию изоформы фосфолипазы- β через *Gq*, что приводит к повышению уровня цитоплазматического Ca^{2+} и активации протеинкиназы *C*; 2) снижение активности аденилатциклазы и образование цАМФ через семейство *Gi*-белков; 3) реорганизацию актинового цитоскелета через *G12*- и *G13*-белки, вызывая изменения архитектоники кольца микротрубочек, формирование филоподий и ламеллоподий [1, 12], а также костимуляцию одного и того же звена сигнального пути, соединенного с *Gi*-белком.

Заключение

Исследование реактивности тромбоцитов показало, что у лиц пожилого возраста реализация острой воспалительной реакции (рецидив хронического обструктивного пиелонефрита) происходит на фоне оптимального функционирования α_2 -адренорецепторов тромбоцитов. При этом возможно значимое повышение количества тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, подтверждением чего может быть взаимодействие *in vitro* неактивированных лейкоцитов и тромбоцитов, стимулированных адреналином (EC_{50}). При ремиссии хронического обструктивного пиелонефрита (наличие хронического воспаления) у обследованных пациентов разного возраста имела место гипoadренореактивность тромбоцитов. Отмеченное у лиц пожилого возраста усиление адренореактивности тромбоцитов при переходе от ремиссии к рецидиву хронического обструктивного пиелонефрита может быть связано с суммацией эффектов адреналина и АДФ. Такое взаимодействие агонистов возможно, если сохраняется достаточный синтез АДФ в тромбоцитах и поддерживается

его секреция из плотных гранул. Вероятно, в случае повышения уровня адреналина при индукции острого воспаления, суммация эффектов агонистов способна перевести тромбоциты на новый стационарный уровень функционирования, позволяющий рекрутировать лейкоциты из сосудистого русла и восстанавливать гомеостаз тканей органа.

Литература

1. Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н., Канана Н. Н. и др. Пуриновые рецепторы и сопряженные внутриклеточные сигнальные системы в регуляции функции тромбоцитов // Кардиология. 2014. Т. 54. № 2. С. 56–62.
2. Amison R. T., Momi S., Morris A. et al. RhoA signaling through platelet P2Y₁ receptor controls leukocyte recruitment in allergic mice // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135. № 2. P. 528–538.
3. Collerton J., Martin-Ruiz C., Davies K. et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study // Mech. Ageing Dev. 2012. Vol. 133. P. 456–466.
4. Featherstone J. A., Veith R. C., Flatness D. et al. Age and alpha-2 adrenergic regulation of plasma norepinephrine kinetics in humans // J. Gerontol. 1987. Vol. 42. № 3. P. 271–276.
5. Franceschi C. I., Capri M., Monti D. et al. Inflammation and anti-inflammation: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // Mech. Ageing Dev. 2007. № 128. P. 92–105.
6. Fried L. P., Hadley E. C., Walston J. D. et al. From bedside to bench: research agenda for frailty // Sci. Aging Knowledge Environ. 2005. № 31. P. 24.
7. Fuentes E., Badimon L., Caballero J. et al. Protective mechanisms of adenosine 5'-monophosphate in platelet activation and thrombus formation // Thromb. Haemost. 2014. Vol. 111. № 3. P. 491–507.
8. Grenegård M., Vretenbrant-Oberg K., Nylander M. et al. The ATP-gated P2X₁ receptor plays a pivotal role in activation of aspirin-treated platelets by thrombin and epinephrine // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. № 27. P. 18493–18504.
9. Judge H. M., Buckland R. J., Sugidachi A. Relationship between degree of P2Y₁₂ receptor blockade and inhibition of P2Y₁₂-mediated platelet function // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 103. № 6. P. 1210–1217.
10. Leng S. X., Tian X., Matteini A. et al. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults // Age Ageing. 2011. № 40. P. 475–481.
11. Morley J. E., Vellas B., Van Kan G. A. et al. Frailty consensus: a call to action // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2013. № 14. P. 392–397.
12. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors // Circ. Res. 2006. Vol. 99. № 1. P. 1293–1304.
13. Ohki K., Ohno Y., Suzuki K. The investigation of ureteral sympathetic innervation, using semi-serial sections: why does the alpha1-adrenergic receptor antagonist work well for ureteral stones? // Int. Urol. Nephrol. 2010. Vol. 42. № 1. P. 113–117.
14. Supiano M. A., Neubig R. R., Linares O. A. et al. Effects of low-sodium diet on regulation of platelet alpha 2-adrenergic receptors in young and elderly humans // Amer. J. Physiol. 1989. Vol. 256. № 3. Pt. 1. E. 339–344.
15. Supiano M. A., Hogikyan R. V., Stoltz A. M. et al. Regulation of venous alpha-adrenergic responses in older humans // Amer. J. Physiol. 1991. Vol. 260 (4 Pt. 1). E. 599–607.
16. Tamagawa-Mineoka R. Important roles of platelets as immune cells in the skin // J. Dermatol. Sci. 2015. Vol. 77. № 2. P. 93–101.
17. Wray D. W., Nishiyama S. K., Richardson R. S. Role of alpha₁-adrenergic vasoconstriction in the regulation of skeletal muscle blood flow with advancing age // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2009. Vol. 296. H. 497–H504.
18. Chen X., Mao G., Leng S. X. Frailty syndrome: an overview // Clin. Intervent. Aging. 2014. № 9. P. 433–441.
19. Yao X., Li H., Leng S. X. Inflammation and immune system alterations in frailty // Clin. Geriatr. Med. 2011. № 27. P. 79–87.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 1. P. 189–194

E. F. Barinov

ROLE α_2 -ADRENERGIC RECEPTORS IN REGULATION PLATELET REACTIVITY IN THE ELDERLY AT CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS

Donetsk national medical university of M. Gorkiy, 16, pr. Il'yicha Donetsk 5710577; e-mail: barinov.ef@gmail.com

Objective of the research was to determine involvement of platelets and the role of adrenaline in chronic inflammation maintaining and the initiation of acute inflammatory response in elderly patients with chronic obstructive pyelonephritis against this background. The study includes 60 patients with chronic obstructive pyelonephritis (COPN), which are distributed into two groups: basic — 22 elderly patients (age 73±1,5 years) and the comparison group — 38 middle-aged patients (52,5±2,4 years). The study excluded patients who took antiplatelet drugs and non-selective blockers of alpha-adrenergic receptors at least 1 week before the study. Analysis of platelets adrenoreactivity *in vitro* was carried out at the time of hospitalization before the start of conservative therapy. Platelet-rich plasma was isolated from peripheral blood by centrifuging. ADP and epinephrine were used in the effective (EC_{50}) and sub-threshold (EC_{10}) concentrations to stimulate platelets. The formation of platelet-leukocyte aggregates was reproduced *in vitro* upon incubation of stimulated platelets (at a concentration of adrenaline EC_{50}) and intact leukocytes isolated from patient peripheral blood. The study of platelet reactivity revealed that in elderly patients acute inflammatory response realization (relapse of COPN) is against optimal functioning of platelets alpha₂-adrenergic receptors. Significant increase in the number of platelet-leukocyte aggregates is possible. Remission of COPN (the presence of chronic inflammation) in the examined patients of various ages was associated with platelet hypoadrenoreactivity. Increased platelet adrenoreactivity during transition from remission to relapse of COPN in the elderly patients is possible if adequate synthesis of ADP in platelets and its secretion from dense granules are preserved. The observed interaction of adrenaline and ADP with stimulated platelet hyporesponsiveness probably ensures adaptive response aimed at acute inflammatory response in COPN.

Key words: elderly patients, chronic obstructive pyelonephritis, epinephrine, ADP, reactivity platelets