

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Демографические аспекты старения

Биология старения

Диагностика, клиника и лечение
ассоциированных с возрастом
заболеваний

Качество жизни
и социальные проблемы пожилых



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



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° 2

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — 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, № 2

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	Г. П. Котельников	(Самара)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. В. Куликов	(Пушино)
Р. Вейндрук	(Мэдисон, США)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	А. И. Мартынов	(Москва)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
П. А. Воробьёв	(Москва)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
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. № 2. 192 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 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 24,25.

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

© Успехи геронтологии, 2016
© Геронтологическое общество, 2016

<p><i>Maolin Du, Lifu Chen, Zhihui Hao, Qingxia Wang, Yun Li, Yuan Xia, Yueling Hu, Hairong Zhang, Lei Xi, Juan Sun</i></p> <p>Анализ индивидуальной смертности населения старше 60 лет во Внутренней Монголии в период 2008–2012 гг.</p>	205	<p><i>Maolin Du, Lifu Chen, Zhihui Hao, Qingxia Wang, Yun Li, Yuan Xia, Yueling Hu, Hairong Zhang, Lei Xi, Juan Sun</i></p> <p>Analysis of mortality in individuals over 60 years of age in inner Mongolia between 2008 and 2012</p>
<p>Жаринов Г.М., Анисимов В.Н.</p> <p>Продолжительность жизни, долгожительство и некоторые причины смерти у литераторов разных жанров</p>	210	<p><i>Zharinov G.M., Anisimov V.N.</i></p> <p>Life span, longevity and incidence of violence death in writers and poets</p>
<p><i>Бондарев И.Э., Хавинсон В.Х.</i></p> <p>Подавление альтернативного механизма удлинения теломер в раковых клетках с помощью ингибиторов обратной транскриптазы</p>	218	<p><i>Bondarev I.E., Khavinson V.Kh.</i></p> <p>Suppression of alternative telomere lengthening in cancer cells with reverse transcriptase inhibitors</p>
<p><i>Голубцова Н.Н., Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г.</i></p> <p>Ламин В1 и ламин В2 в коже человека в процессе старения</p>	222	<p><i>Golubtsova N.N., Filippov F.N., Gunin A.G.</i></p> <p>Lamin B1 and lamin B2 in human skin in the process of aging</p>
<p><i>Майбородин И.В., Агзаев М.К., Рагимова Т.М., Майбородин И.И.</i></p> <p>Возрастные изменения лимфоидных органов: обзор литературы</p>	229	<p><i>Maiborodin I.V., Agzaev M.K., Ragimova T.M., Maiborodin I.I.</i></p> <p>The age changes of lymphoid organs structure (review of literature)</p>
<p><i>Милютина Ю.П., Пустыгина А.В., Залозная И.В., Арутюнян А.В.</i></p> <p>Возрастные изменения биогенных аминов и показателей окислительного стресса при гипергомоцистеинемии в гипоталамусе крыс</p>	239	<p><i>Milyutina Yu.P., Pustygina A.V., Zaloznyaya I.V., Arutjunyan A.V.</i></p> <p>Age-related changes in biogenic amine content and oxidative stress profile in the rat hypothalamus in hyperhomocysteinemia</p>
<p><i>Маслюков П.М., Ноздрачев А.Д., Емануйлов А.И.</i></p> <p>Возрастные изменения экспрессии кальций-связывающих белков в нейронах ганглиев автономной нервной системы</p>	247	<p><i>Masliukov P.M., Nozdrachev A.D., Emanuilov A.I.</i></p> <p>Age-related expression of calcium-binding proteins in autonomic ganglionic neurons</p>
<p><i>Мартынова Ю.В., Бабийчук В.Г., Сиротенко Л.А., Малова Н.Г., Бабийчук Л.В.</i></p> <p>Состояние систем нейрогуморальной регуляции в динамике старения у крыс до и после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови</p>	254	<p><i>Martynova Yu.V., Babiychuk V.G., Sirotenko L.A., Malova N.G., Babiychuk L.V.</i></p> <p>Neurohumoral changes in rats of different aged groups on the background of injection of cryopreserved nucleated cells of cord blood</p>
<p><i>Деркач К.В., Игнатьева П.А., Богуш И.В., Баллужек М.Ф., Шпаков А.О.</i></p> <p>Изменение гормонального статуса сердечно-сосудистой и тиреоидной систем у крыс с 18-месячным сахарным диабетом 2-го типа</p>	262	<p><i>Derkach K.V., Ignatieva P.A., Bogush I.V., Balluzek M.F., Shpakov A.O.</i></p> <p>The changes in hormonal status of the cardiovascular and the thyroid systems in rats with 18-month type 2 diabetes mellitus</p>
<p><i>Сазонов А.А., Майстренко Н.А.</i></p> <p>Гериатрические аспекты в онкоколопроктологии (обзор)</p>	269	<p><i>Sazonov A.A., Maistrenko N.A.</i></p> <p>Geriatric aspects in oncocoloproctology (review)</p>
<p><i>Корень Н.А., Ткаченко Т.Б., Рыжак Г.А.</i></p> <p>Диагностика изменений, возникающих в полости рта у онкологических больных старших возрастных групп (обзор)</p>	275	<p><i>Koren' N.A., Tkachenko T.B., Ryzhak G.A.</i></p> <p>Diagnostics of the changes arising in an oral cavity at oncological sick senior age groups (review)</p>
<p><i>Жукова О.В., Обухова Е.С., Хишкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А.</i></p> <p>Лузидол ускоряет старение эстральной функции самок крыс</p>	279	<p><i>Zhukova O.V., Obukhova E.S., Khizhkin E.A., Ilukha V.A., Vinogradova I.A.</i></p> <p>Luzindol accelerates the aging of estrous function of female rats</p>

Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп	286	<i>Sivordova L.E., Zavadovsky B.V., Polyakova J.V., Akhverdyan Yu.R.</i> Evidence of feasibility etoricoxib therapy in osteoarthritis in elderly patients
Соколова И.Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга старых крыс	291	<i>Sokolova I.B., Sergeev I.V., Ryzhak G.A., Khavinson V.Kh.</i> The effect of vascular peptide bioregulator on the microcirculation in the brain cortex of old rats
Пушкин А.С., Яковлев А.А., Задворьев С.Ф., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А. Дигоксин у пациентов старших возрастных групп: терапевтический мониторинг как способ повышения эффективности терапии (обзор)	297	<i>Pushkin A.S., Yakovlev A.A., Zadvor'ev S.F., Rukavishnikova S.A., Akhmedov T.A.</i> Digoxin in elderly patients: therapeutic drug monitoring to increase the efficiency of therapy (review)
Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Шарашикина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике	306	<i>Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V.</i> Screening tools for frailty in ambulatory care
Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзахова С.Д. Функциональное состояние почек и у пациентов пожилого и старческого возраста до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства	313	<i>Ariev A.L., Chesnokov A.A., Dzakhova S.D.</i> Kidney function at patients of advanced and senile age before and in 24, 48, 120 hours after carrying out X-ray endovascular intervention
Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н., Шевелева Н.А., Пеньковой Е.А., Шевелева М.А., Соколович Н.А., Хабарова О.В., Михайлова Е.С. Особенности патологии пародонта у больных с метаболическим синдромом в разных возрастных группах	318	<i>Ermolaeva L.A., Shishkin A.N., Sheveleva N.A., Penkovoï E.A., Sheveleva M.A., Sokolovich N.A., Khabarova O.V., Mihailova E.S.</i> Features of the periodontal pathology at patients with metabolic syndrome
Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Значение инсулинорезистентности в патогенезе саркопении и хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией	324	<i>Gorshunova N.K., Medvedev N.V.</i> Significance of insulin resistance in the pathogenesis of sarcopenia and chronic heart failure in elderly hypertensive patients
Дубинина Е.А., Новикова Ю.Г., Калицкая А.В., Финагентова Н.В. Особенности самосознания при недементных когнитивных нарушениях и сосудистой деменции в пожилом возрасте	329	<i>Dubinina E.A., Novikova Yu.G., Kalitskaya A.V., Finagentova N.V.</i> Self-consciousness in elderly persons with cognitive impairment and vascular dementia
Деревцова С.Н., Романенко А.А., Тихонова Н.В. Использование индекса полового диморфизма J. Tanner в оценке физического статуса у женщин пожилого возраста	337	<i>Derevtsova S.N., Romanenko A.A., Tichonova N.V.</i> The use of the gender dimorphism index of J. Tanner for assessing the physical state of older women
Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте	342	<i>Safonova J.A., Zotkin E.G.</i> The syndrome of falls in the elderly
Голубева Е.Ю. Системный анализ факторов, влияющих на качество жизни пожилого населения при использовании разных форм социального обслуживания	347	<i>Golubeva E.Yu.</i> Systemic analysis of factors affecting the quality of life of elderly people using different forms of social services
Разумникова О.М., Прохорова Л.В., Яшанина А.А. Возрастные особенности взаимосвязи интеллекта и самооценки качества жизни	353	<i>Razumnikova O.M., Prokhorova L.V., Yashanina F.F.</i> Aging-induced differences in relationships between intelligence and self-assessment of quality of life

<p><i>Ким Л.Б., Белишева Н.К., Путятина А.Н., Русских Г.С., Кожин П.М., Цыпышева О.Б.</i> Качество жизни мужчин разного возраста на Европейском Севере: связь с самооценкой здоровья и гормональным статусом</p>	360	<p><i>Kim L.B., Belisheva N.K., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Kozhin P.M., Tsypysheva O.B.</i> Quality of life for men of different ages in the russian European North and its relationship with self-reported health and hormonal status</p>
<p><i>Пономарева В.В., Титова Л.А.</i> Организация коек сестринского ухода, как одна из форм реализации комплексной стратегии оказания медико-социальной помощи пожилым людям</p>	369	<p><i>Ponomareva V.V., Titova L.A.</i> Organization of beds nursing care as a form of implementation of a comprehensive strategy for health and social care elderly people</p>
<p><i>Долгова В.И.</i> Изменение самочувствия, активности и настроения у клиентов отделения дневного пребывания комплексного центра социального обслуживания населения: тренинговая программа, методы, результаты</p>	372	<p><i>Dolgova V.I.</i> Changing health, activity and mood Department of day care clients comprehensive social service center: training program, methods, results</p>
<p><i>Башкирѳва А.С., Вылегжанин С.В., Ровкина Е.И.</i> Актуальные проблемы социальной геронтологии на современном этапе развития России</p>	379	<p><i>Bashkireva A.S., Vyulegzhanin S.V., Rovkina E.I.</i> Actual problems of social gerontology at the present stage of development of Russia</p>

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 обезболевания 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 тщательно проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректуре авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не вносить в файл Word, а сохранять 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 обязательно 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 учреждения 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; отски выносятся 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)	мес	—	месяц
МНО	—	международное нормализованное отношение	мин	—	минута
МРТ	—	магнитно-резонансная томография	млн	—	миллион
			млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

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

*Maolin Du¹, Lifu Chen¹, Zhihui Hao², Qingxia Wang¹, Yun Li¹, Yuan Xia¹, Yueling Hu¹,
Hairong Zhang¹, Lei Xi¹, Juan Sun¹*

ANALYSIS OF MORTALITY IN INDIVIDUALS OVER 60 YEARS OF AGE IN INNER MONGOLIA BETWEEN 2008 AND 2012

¹ Inner Mongolia Medical University, 5, Xinhua Str., Hohhot, China 010110; e-mail: sj6840@163.com;

² Inner Mongolia People's Hospital, 20, Zhao Wuda Str., Hohhot, China 010017

Our study was designed to determine the cause of death in people over 60 years of age in Inner Mongolia. We performed quantitative analysis of mortality rate, with a special focus on the population characteristics in the Inner Mongolia region of China to provide a reference for future studies. Data were obtained from the Centers for Disease Control from six monitoring points of Death Registry System (DRS) in Inner Mongolia, covering the period 2008–2012 years. We calculated the crude mortality rate over five years, as well as the causes of death and potential-years of life lost (PYLL) by gender over the same time period. We also calculated the crude mortality across different age-specific groups, and analyzed cause of death across these groups. Between 2008 and 2012, the crude mortality rate of individuals in Inner Mongolia aged 60 years or older was 3366,73 /100 000. The crude mortality rate was higher among males (4158,68/100 000) than among females (2633,22/100 000), resulting in a male-female mortality ratio of 1,58 and a total PYLL of 48 968 person-years for males and females combined. Diseases of the circulatory system were the greatest contributor to mortality (1978,50/100 000) and PYLL (25 700 person-years). The frequency of deaths due to diseases of the circulatory and respiratory systems increased with age, while the proportion of neoplasms declined with age. The mortality of individuals in Inner Mongolia over 60 years of age is moderate compared with studies of other Chinese populations. Diseases of the circulatory system, neoplasms, and diseases of the respiratory system were the leading causes of death. We therefore recommend that healthy lifestyle choices be advocated among the elderly to reduce the incidence of chronic, non-communicable diseases.

Key words: *mortality, causes of death, elderly*

Worldwide, the proportion of people aged over 60 years is increasing more rapidly than any other age group, such that between 2000 and 2050, the world's population aged 60 and over will more than triple from 0,6 to 2 billion. The majority of this increase is occurring in less developed countries [25] as a result of both

longer life expectancy and declining fertility rates [19]. The far-reaching consequences of an aging population on demands for health care services and elderly benefit systems are widely known. Due to the increasing effect of old-age mortality trends on the current and future course of life expectancy, and due to its role in the aging of populations [3, 13], it is increasingly being recognized that further research into old-age mortality is necessary. Prospective studies have shown that older persons with a low quantity have an increased risk of mortality [1, 7, 12]. Currently, people aging in low- and middle-income countries are more likely to have experienced distress and disadvantage as children than their similarly aged counterparts in the developed world. Studies such as those described above suggest that these individuals are at much greater risk of health problems in older age which frequently stem from multiple non-communicable diseases [18]. It has begun to be appreciated that non-communicable diseases are increasingly contributing to premature adult mortality [9, 15], with cancer and cardiovascular disease being recognized as primary causes of death in some countries [2, 17].

The objective of our study was to determine the underlying causes of death in people aged over 60 years in Inner Mongolia. We quantitated the mortality rate and focused on the population characteristics in Inner Mongolia to provide a reference for relevant future research. Our epidemiological analyses will help promote an understanding of the health needs of older people, as well as guide life-long health promotion and disease prevention in the Inner Mongolia region of China.

* This work was supported by the Inner Mongolia Autonomous Region Colleges and Universities of Science and Technology Research Projects (№ NJZY13415), the Inner Mongolia Medical University Technology Million Project (№ NY2011BW006), and the Natural Science Foundation of Inner Mongolia, China (№ 2013MS1124).

Materials and methods

This study examined data obtained from Inner Mongolia between the years of 2008 and 2012. Data on deaths were collected through the Death Registry System (DRS). DRS uses a multistage cluster probability sampling strategy including stratification according to eastern, central and western regions of China, local gross domestic product (GDP) and proportion of rural dwellers, as well as the total population of local areas [21]. In the present study, data from six monitoring points were used, five of which were from the DRS established by the Chinese Ministry of Health, and one of which was from Inner Mongolia, established by the Inner Mongolia CDC.

Data extracted from the DRS database included information on primary cause of death, date of death, sex, age, and location (nation) of death in individuals over 60 years of age. Cause of death was coded according to the International Classification of Disease, 10th Revision (ICD-10). For the purposes of the present study, we included deaths that were assigned ICD-10 codes for diseases of the circulatory system (I00–I99), neoplasms (C00–D48), diseases of the respiratory system (J00–J99), external causes of morbidity and mortality (V01–Y98), Diseases of the digestive system (K00–K93), Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00–E90), Diseases of the genitourinary system (N00–N99), Infectious and parasitic diseases (A10–B99) and other disease were classified as others ICD-10 codes except for: I00–I99 C00–D48 J00–J99 V01–Y98 K00–K93 E00–E90 N00–N99 A10–B99).

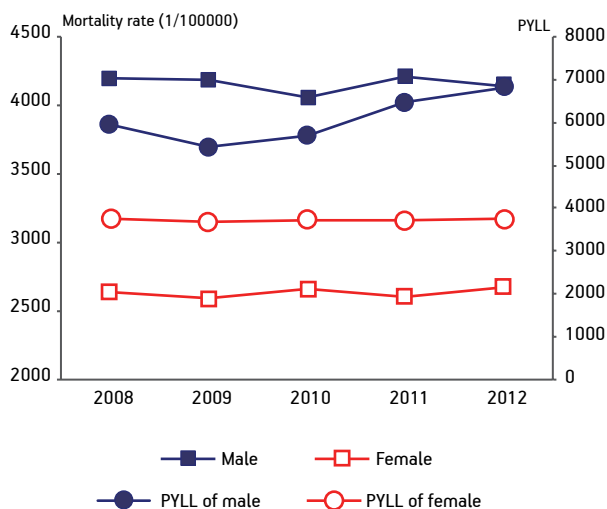


Fig. 1. Crude mortality and PYLL of older persons aged over 60 years in six monitoring points in Inner Mongolia, 2008–2012

We calculated the percentage contributions of all causes of death in different age-specific categories and stratified by gender. We computed the potential years of life lost (PYLL) due to death in each year of age and across different causes of death. Crude mortality was calculated for males and females in each year and for different causes of death. We also calculated crude mortality by gender in different age-specific categories during the five-year period. Statistical analysis of differences between mortality rates in persons over 60 years of age was performed using a χ^2 test. SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, v.13) was used to carry out statistical analysis with a significance level of $p < 0,05$.

Results and discussion

Crude mortality rate and PYLL of persons over 60 years of age is shown in *fig. 1*. The crude mortality rate between 2008 and 2012 was 3366,73 /100 000. During this time span, the crude mortality rate was higher among males (4158,68/100 000) than among females (2633,22/100 000), resulting in a male: female mortality ratio of 1,58. However, no significant between-year differences in mortality rates was observed between 2008 and 2012 (male: $\chi^2=4,08$; $p=0,40$; female: $\chi^2=2,17$; $p=0,70$). The PYLL was 48 968 person-years for male and female, which was comprised of 30 334 person-years for males, and 18 634 person-years for females. The PYLL for males was higher than females in any given year.

Fig. 2 shows the age-specific mortality of males and females in six monitoring points between 2008 and 2012. The mortality of males and females was lowest

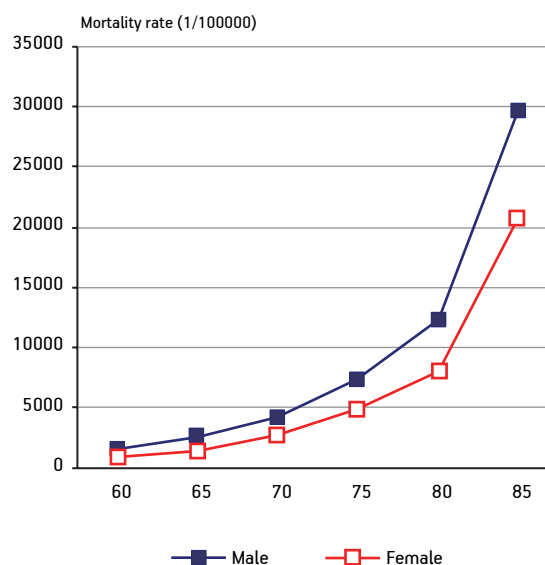


Fig. 2. Age-specific mortality of male and female in six monitoring points from 2008 to 2012

among people between the ages of 60–64, while the mortality of both males and females was highest in individuals over the age of 85. The mortality rate increased with increasing age in persons aged 60 years or older.

The table shows the different causes of morbidity contributing to the mortality rate of persons aged over 60 years. The top three causes of death were consistent across males and females, with diseases of circulatory system having the highest mortality rates and PYLL,

followed by neoplasms and diseases of the respiratory system

Fig. 3 shows the age-specific contribution of different morbidities to deaths in males and females in Inner Mongolia between 2008 and 2012. Consistent with their overall contribution to mortality, diseases of the circulatory system, neoplasms, and diseases of the respiratory system were the predominant causes of death across all age-specific groups. The proportion of deaths due to diseases of the circulatory system and diseases of the respiratory system increased with

Different causes of death, crude mortality rate, and PYLL in persons over 60 years of age

ICD-10	Classification of Diseases	Mortality		PYLL (Person-years)	
		male	female	male	female
I00–I99	Diseases of the circulatory system	2344,02	1639,96	15334	10366
C00–D48	Neoplasms	992,56	444,97	10306	5136
J00–J99	Diseases of the respiratory system	496,08	327,88	1399	1062
V01–Y98	External causes of morbidity and mortality	88,06	33,17	1258	338
K00–K93	Diseases of the digestive system	75,34	40,96	702	363
E00–E90	Endocrine, nutritional and metabolic diseases	48,14	56,19	403	463
N00–N99	Diseases of the genitourinary system	39,92	36,25	390	462
A10–B99	Infectious and parasitic diseases	24,66	11,24	205	86
	Other	49,90	42,59	327	353

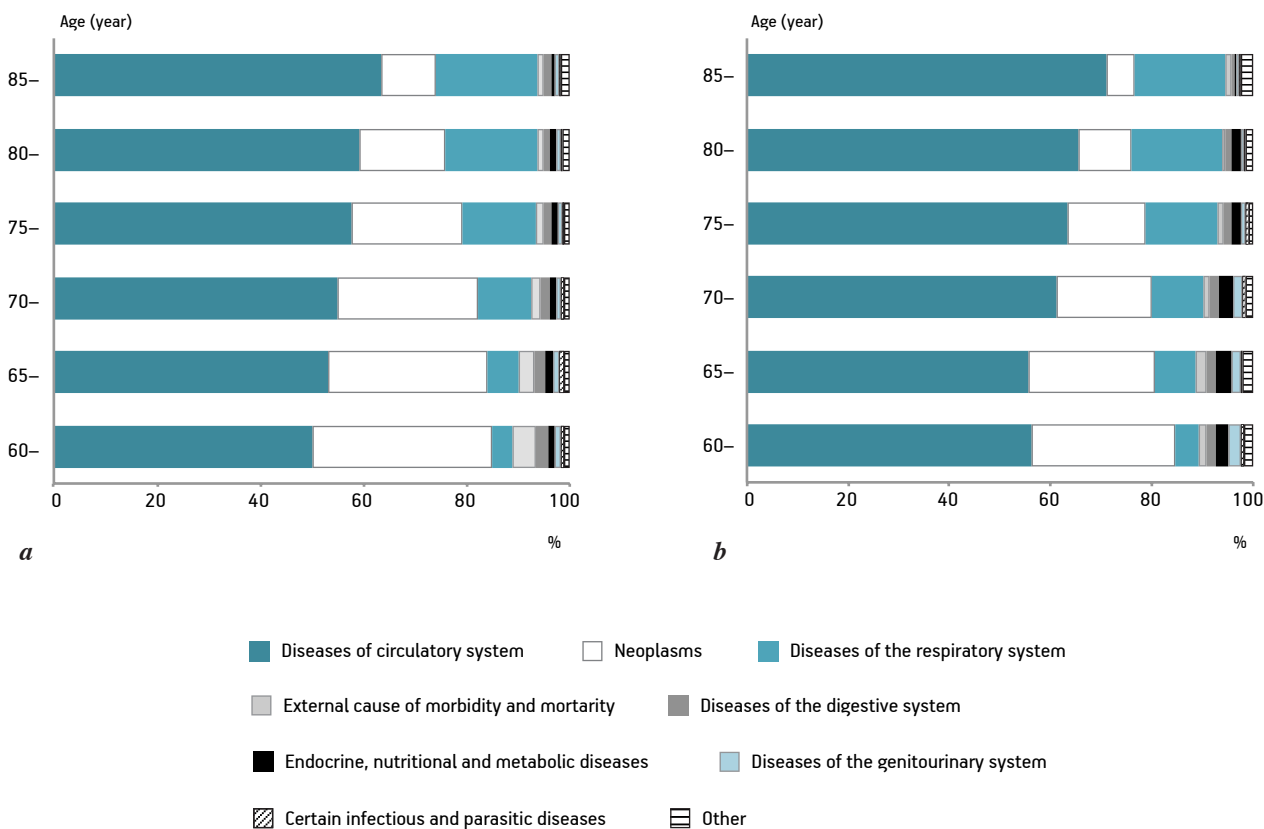


Fig. 3. Age-specific contribution of different causes of death in male (a), in female (b)

age, while the proportion of neoplasm-related deaths declined with age.

In our study the crude mortality rate of persons aged over 60 years in Inner Mongolia between 2008 and 2012 (3366,73/100 000) was intermediate relative to the crude mortality rates of other cities in China. The crude mortality of Inner Mongolia was slightly higher than that of Fuzhou (2279,93/100 000) or Xiamen(3111/100 000) [4, 23], but lower than that of Gansu (4056,22/100 000) and Changzhou (4327,00/100 000) [6, 14]. The mortality rate of persons over 60 years of age remained stable between 2008 and 2012. Consistent with previously reported findings, the crude mortality rate was noticeably higher in males than females [4, 8, 23]. The PYLL in males was higher than in females, resulting in a more severe impact of deaths among older males than females. Previous studies have established that, on average, women have longer life spans than men [16]. In our study we observed an increased mortality rate with increasing age in persons aged over 60 years, which is consistent with previous findings in Fuzhou from 2005 to 2010 [23].

The three most prevalent causes of death (diseases of the circulatory system, neoplasms, and diseases of the respiratory system) of persons over 60 for all age groups and genders were consistent with previous surveys [20, 22, 24], and accounted for 91,95 % of total deaths.

Diseases of circulatory system were the major contributor to both the mortality rate and PYLL, considerably more so than other diseases. Diseases of the circulatory system have been shown to be one of the most common causes of death in other studies [4, 23]. Therefore, the contribution of diseases of the circulatory system to deaths of person aged over 60 years is more significant than other diseases. For different age-specific groups, diseases of the circulatory system also accounted for the highest proportion of mortality. The present study has identified that the proportion of deaths due to circulatory system diseases increased with age, independent of gender, consistent with previous reports [11]. The second most common cause of death in persons over 60 years of age was neoplasms of various types, consistent with the studies people in other regions of China [4, 23]. For different age-specific groups, the proportion of deaths due to neoplasms declined with increasing age. For males and females of all ages over 60, diseases of the respiratory system were the third most common cause of death. Studies have indicated that individuals over the age of 60 suffering from respiratory system diseases are at increased risk

of death due to respiratory complications [5]. Among age-specific groups, in individuals over the age of 80, the percentage of deaths due to respiratory system disease death was greater than that of neoplasms; therefore in this age group respiratory diseases and neoplasms represented the second and third most common causes of mortality, respectively. Similar results have been observed in a previous study using data obtained from Tai'an City, Shandong [10]. Therefore, diseases of the circulatory and respiratory systems should be closely monitored in individuals over the age of 80.

Conclusion

The mortality rate among people over 60 years of age in Inner Mongolia is intermediate between the mortality rates observed in similar studies using data obtained from other geographical regions of China. In Inner Mongolia, non-communicable diseases are the leading cause of death of individuals over 60 years old, and the resulting impact on the life expectancy of the elderly is becoming increasingly apparent. Elderly individuals, particularly those older than 80, should be informed on the risks of diseases of the circulatory and respiratory systems. Professionals should advocate for healthy lifestyle choices in the elderly and intervene to reduce the incidence of chronic non-communicable diseases. Relevant mechanisms should be put into place to monitor both the physical and mental health of the elderly, improve the quality of health care provided by primary health care institutions, and to improve the ability to prevent and control disease.

References

1. Bath P. A., Gardiner A. Social engagement and health and social care use and medication use among older people // *Europ. J. Ageing*. 2005. Vol. 2. № 1. P. 56–63.
2. Carter K. L., Rao C., Lopez A. D., Taylor R. Mortality and cause-of-death reporting and analysis systems in seven Pacific Island countries // *BMC Publ. Hlth*. 2012. Vol. 12. № 13. P. 436.
3. Caselli G., Vallin J. Mortality and population ageing // *Europ. J. Population*. 1990. Vol. 6. № 1. P. 1–25.
4. Dai L., Zeng Y., Xiao-Qing W. U. Analysis on the causes of death in elderly population in Xiamen during the period of 2002–2009 // *Practic. Preventive Med*. 2011. Vol. 82. № 9. P. 101–116/
5. Gong-hua Y. The death causes and their risk factors in Chinese Population : prevalence, trend and distribution. Peking Union Medical College Press, 2005.
6. Hao A., Liang B. Analysis of death causes of the aged over 60 years in Gansu Province // *Dis. Surveillance*. 2001. Vol. 16. № 9. P. 345–347.
7. Lund R., Modvig J., Due P., Holstein B. E. Stability and change in structural social relations as predictor of mortality among elderly women and men // *Europ. J. Epidem*. 2000. Vol. 16. № 12. P. 1087–1097.
8. Maia F. O., Duarte Y. A., Lebrão M. L., Santos J. L. Risk factors for mortality among elderly people // *Revista De Saúde Públ*. 2006. Vol. 40. № 6. P. 1049–1055.

9. Mathers C.D., Fat D.M., Inoue M. et al. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data // Bull. Wrlld Hlth Org. 2005. Vol. 83. № 3. P. 171–177.
10. Ming M. Current epidemiological analysis of death causes among residents in Tai'an City, Shandong, China. Shandong University, 2014.
11. Moraes S.A., Suzuki C.S., Freitas I.C., Costa Júnior M.L. Mortality rates due to diseases of the circulatory system (DCS) in Ribeirão Preto — SP, from 1980 to 2004 // Arquivos Brasil. Cardiol. 2009. Vol. 93. № 6. P. 637–644.
12. Nakanishi N., Tatara K. Correlates and prognosis in relation to participation in social activities among older people living in a community in Osaka, Japan // J. clin. Geropsychol. 2000. Vol. 6. № 4. P. 299–307.
13. Preston S.H., Himes C., Eggers M. Demographic conditions responsible for population aging // Demography. 1989. Vol. 26. № 4. P. 691–704.
14. Tan Z. Death status and sequence of death among population aged over 60 years old in Wujin District // Chinese Primary Hlth Care. 2004. Vol. 18. P. 80–81.
15. Taylor R., Bampton D., Lopez A.D. Contemporary patterns of Pacific Island mortality // Int. J. Epidem. 2005. Vol. 34. № 1. P. 207–214.
16. Waldron I. What do we know about causes of sex differences in mortality? A review of the literature // Populat. Bull. United Nat. 1985. № 18. P. 59–76.
17. WHO: The global burden of disease 2004 update. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2004.
18. WHO: Global Health Aging. World Health Organization and US National Institute of Aging, 2011. P. 32.
19. WHO: Ageing and health. <http://www.who.int/topics/ageing/en>.
20. Xia X.J., Huang J.P., Yin M. Analysis on the tendency of death causes in the elderly of Nantong during 1999 to 2008 // Chin. J. Prevention Control Chronic Dis. 2010. Vol. 18. № 5. P. 518–520.
21. Xin K.P., Du M.L., Liu Z.Y. et al. Colorectal cancer mortality in Inner Mongolia between 2008 and 2012 // Wrlld J. Gastroenterol. Wjg. 2014. Vol. 20. № 25. P. 8209–8214.
22. Yao F., Ying-li Z., Zhu-lin H. et al. Death cause among population aged over 60 years old in Jilin province 2012 // Chin. J. Publ. Hlth Engin. 2015. Vol. 14. № 1. P. 55–56.
23. Zheng W.H., Lin H. Cause of death among aged residents in Fuzhou, 2005–2010 // J. Prevent. Med. Inform. 2014. Vol. 30. № 9. P. 719–723.
24. Zhu L.I., Chu L.N., Zhang Y. Analysis of the causes of death of the elderly in Xicheng district of Beijing during 2003–2012 // Practic. Geriat. 2014. Vol. 28. № 10. P. 848–850.
25. 10 facts on ageing and the life course, 2012. <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>.

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 205–209

Maolin Du¹, Lifu Chen¹, Zhihui Hao², Qingxia Wang¹, Yun Li¹, Yuan Xia¹, Yueling Hu¹,
Hairong Zhang¹, Lei Xi¹, Juan Sun¹

**АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ 60 ЛЕТ ВО ВНУТРЕННЕЙ
МОНГОЛИИ В ПЕРИОД 2008–2012 ГГ.**

¹ Медицинский университет Внутренней Монголии, 010110 Китай, Хохот, ул. Хинхуа,5; e-mail: sj6840@163.com; ² Народный госпиталь Внутренней Монголии, 010017 Китай, Хохот

Целью исследования был анализ причин смертности людей старше 60 лет в провинции Китая Внутренняя Монголия. Использованы данные, полученные в шести центрах по контролю за заболеваниями из Регистра смертности во Внутренней Монголии за период 2008–2012 гг. Рассчитывали общий коэффициент смертности, учитывая причины смерти и потенциальные годы потерянной жизни (ПГПЖ) по полу за 5 лет, определены показатели смертности и причины смерти в разных возрастных группах. В период 2008–2012 гг. общий показатель индивидуальной смертности во Внутренней Монголии у пожилых 60 лет и старше составил 3 366,73 /100 000. Общий коэффициент смертности у мужчин был выше (4 158,68/100 000), чем у женщин (2 633,22/100 000), соотношение смертности между мужчинами и женщинами — 1,58 и ПГПЖ — 48 968 человеко-лет для объединенной категории «мужчины и женщины». Болезни системы кровообращения были главным фактором смертности (1 978,50/100 000), ПГПЖ — 25 700 пациенто-лет. Частота смерти вследствие заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем увеличивалась с возрастом, в то время как доля новообразований снизилась с возрастом. Смертность людей старше 60 лет во Внутренней Монголии является умеренной в сравнении с этим показателем у других китайских популяций. Таким образом, главными причинами смерти были болезни системы кровообращения, новообразования и заболевания органов дыхания. Для снижения распространенности хронических неинфекционных заболеваний рекомендовано пропагандировать здоровый образ жизни среди пожилых людей.

Ключевые слова: смертность, причины смерти пожилых людей

Г. М. Жаринов¹, В. Н. Анисимов^{2,3}

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ, ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ И НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ У ЛИТЕРАТОРОВ РАЗНЫХ ЖАНРОВ

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: asatur15@mail.ru; ² НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: aging@mail.ru; ³ Санкт-Петербургский научный центр РАН, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 5

В статье представлены сведения о среднем возрасте смерти (СВС) у 26 679 лиц, профессионально занимавшихся литературным трудом (22 028 мужчин и 4 651 женщина), отнесенных к одной из трёх категорий — прозаики, поэты и прозаики-поэты. Женщины любой из исследованных категорий жили достоверно дольше мужчин ($p < 0,02$). Анализ динамики СВС, начиная с XV в. н.э. и до конца XX в., показал, что этот показатель постепенно, но неравномерно увеличивался у прозаиков и прозаиков-поэтов обоего пола, однако оставался неизменным у поэтов и снижался у поэтесс. Среди мужчин долгожителями (90+ лет) были 5,38% прозаиков и 3,01% поэтов, тогда как среди женщин — 12,35 и 8,96%, соответственно. Столетний рубеж перешагнули 1,62% женщин-прозаиков и 0,61% поэтесс, тогда как среди мужчин — 0,31% прозаиков и 0,49% прозаиков-поэтов. Частота насильственных смертей (убийства, самоубийства, несчастные случаи) также различалась и была максимальной у поэтов, минимальной у прозаиков, поэты-прозаики занимали по этим показателям промежуточное положение. Гистограммы СВС имели двухмодовый тип, характерный для гетерогенных выборок, при этом в выборке «прозаики» гетерогенность была выражена слабо, а в выборке «поэты» — весьма заметно. Высказывается предположение о том, что СВС, долгожительство, а также частота насильственных смертей имеют отношение к процессам, связанным с творчеством.

Ключевые слова: продолжительность жизни, долгожители, столетние, насильственная смерть, литераторы, писатели, поэты, прозаики

В последние годы все больший интерес привлекают данные о признаках ускоренного старения у представителей самых разных профессий. У водителей грузового автотранспорта, моряков дальнего плавания, участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции продолжительность жизни достаточно очевидно связана с профессиональными вредностями [1, 4, 10]. С другой стороны, имеются

данные о большей продолжительности жизни лиц с высоким социально-экономическим статусом, в частности у лауреатов Нобелевской премии, членов национальных академий наук, известных писателей и актеров [2, 3, 5, 17, 21]. В настоящей статье представлены данные о продолжительности жизни, долгожительстве и некоторых причинах смерти среди литераторов — представителей разных жанров.

Материалы и методы

Источниками информации о датах рождения и смерти служили электронная версия «Большой русской биографической энциклопедии» [6], включавшая все биографические сведения из «Русского биографического словаря» А. А. Половцова; «Большого энциклопедического словаря» издания Брокгауза и Ефрона; «Военной энциклопедии» издания И. В. Сытина; «Словаря исторического о бывших в России писателях духовного чина» митрополита Евгения (Болховитинова); материалы из «Критико-биографического словаря русских писателей и учёных» С. А. Венгерова; «Энциклопедического словаря» Русского биографического института Гранат; «Еврейской энциклопедии» издания Брокгауза и Ефрона; «Литературной энциклопедии» издания 1929–1939 гг. Источником основной части информации были сайты Википедии «По странам» и «По алфавиту», относящиеся к поэтам и писателям, а также сайты «Родившиеся в ... году», начиная с I в. н.э. до 1970 г. включительно, и сайты «Умершие в ... году», начиная с 1970 г. до 12 декабря 2015 г. включительно [7]. В настоящей работе все литераторы были разделены на три категории: категория «чистых» поэтов, «чистых» прозаиков и

тех, кто писал стихи и прозу (А. С. Пушкин, М. Ю. Лермонтов и т. д.). В качестве типичных российских прозаиков можно указать Л. Н. Толстого и Ф. М. Достоевского, поэтов — А. С. Блока и В. В. Маяковского.

В базу данных включали сведения о людях с установленными датами (годами) рождения и смерти. Анализ носил предварительный «пилотажный» характер. Использовали только показатели продолжительности жизни без учета особенностей социально-экономического развития разных стран и так далее, разбивку осуществляли по столетиям, начиная с XVI в. В каждой категории определяли (отдельно для мужчин- и женщин-литераторов разных жанров) средний возраст смерти (СВС), а также стандартную ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Кроме того, в каждой группе устанавливали долю долгожителей, проживших 90 лет и более, а также столетних, проживших 100 лет и более. Отдельно были оценены такие показатели, как абсолютное и относительное число насильственных смертей, причиной которых были несчастные случаи, самоубийства и убийства, а также СВС лиц в каждой из указанных категорий. Достоверность различий показателей между группами определяли по методу Фишера—Стьюдента и χ^2 [8]. Расчеты проводили с помощью статистического пакета SPSS 22.

Результаты и обсуждение

Как можно судить по данным, представленным в табл. 1, СВС мужчин-литераторов увеличился с минимума в 64,8 года в XIII—XV вв. до 67,7 года у родившихся после 1900 г. (+3,4 года; $p < 0,001$). При этом у чистых прозаиков он вырос с 64,5 года в XVI—XVII вв. до 70,5 года в XX в. (+6 лет, $p < 0,001$), у поэтов — за этот же период он практически не изменился. У женщин-прозаиков за период с XVI—XVII вв. до XX в. СВС увеличился на 10,6 года — с 63,1 до 73,7 года ($p < 0,001$). СВС поэтесс с минимума в 52,6 года в XVI—XVII вв. вырос до 64,5 года (+11,9 года).

Сравнение показателей СВС без учета его исторической динамики показало, что как у мужчин, так и у женщин максимальные показатели СВС, а также доли лиц, доживших до 90 и 100 лет, наблюдаются у прозаиков, а минимальные — у поэтов (рис. 1). Это раз-

Таблица 1

Историческая динамика среднего возраста смерти (СВС) среди литераторов разных жанров

Категория	Период времени, гг. н. э.												Итого	
	до 1499		1500–1699		1700–1799		1800–1899		от 1900		n	СВС	n	СВС
	n	СВС	n	СВС	n	СВС	n	СВС	n	СВС				
	Мужчины													
Прозаики	151	66,4+1,03	684	64,5+0,52	1022	64,9+0,45	4581	66,2+0,22	6313	70,5+0,19*	12751	68,2+0,13		
Прозаики-поэты	53	64,5+1,67	186	60,8+1,03 ^a	263	62,7+0,94	1304	63,4+0,46 ^a	1994	67,3+0,36 ^a	3800	65,3+0,26 ^a		
Поэты	330	64,2+0,84	529	60,4+0,70 ^a	555	61,0+0,72 ^a	1580	59,9+0,47 ^{ab}	2483	60,9+0,38 ^{ab}	5477	60,8+0,25 ^{ab}		
<i>Всего</i>	534	64,8+0,62	1399	62,5+0,39	1840	63,4+0,36	7465	64,4+0,19*	10790	67,7+0,16*	22028	65,8+0,11		
	Женщины													
Прозаики	14	63,3+3,42	81	63,1+1,80	192	68,8+1,07 ^{ab}	1062	72,5+0,49 ^{ab}	1301	73,7+0,45 ^{ab}	2650	72,5+0,31 ^b		
Прозаики-поэты	6	56,8+7,48	33	56,5+2,81	63	65,9+1,90 ^a	364	69,9+0,92 ^{ab}	396	73,0+0,82 ^{ab}	862	70,5+0,58 ^{ab}		
Поэты	43	59,6+3,05	83	52,6+1,94 ^{ab}	89	60,9+1,78 ^{ab}	355	66,8+1,05 ^{ab}	569	64,5+0,89 ^{ab}	1139	63,9+0,61 ^{ab}		
<i>Всего</i>	63	60,1+2,31	197	57,5+1,24 ^b	344	66,2+0,85 ^{ab}	1781	70,8+0,41 ^{ab}	2266	71,3+0,38 ^{ab}	4651	70,0+0,26 ^{ab}		

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — различие с показателем для литераторов той же категории в 1500–1699 гг., $p < 0,01$; ^a — различие с показателем для писателей-прозаиков того же пола достоверно, $p < 0,01$; ^b — различие с показателем для прозаиков-поэтов того же пола достоверно, $p < 0,01$; ^c — различие с соответствующим показателем для мужчин достоверно, $p < 0,001$; ^d $p < 0,05$.

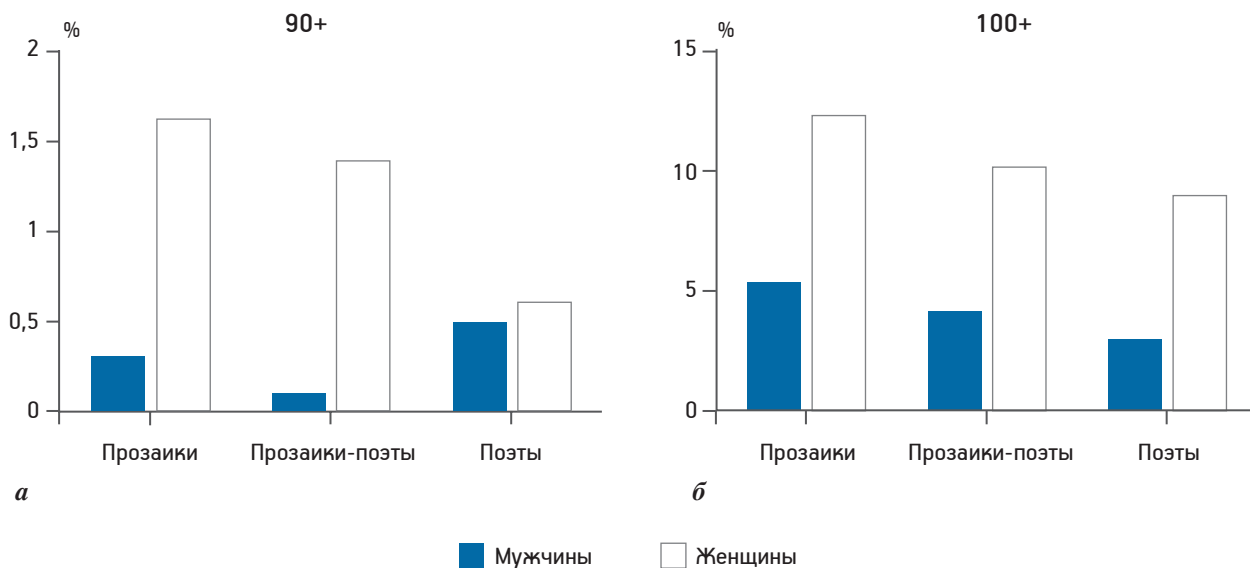


Рис. 1. Относительное число долгожителей (90+ лет) и столетних (100+ лет) литераторов разных жанров

личие достигает 7,4 года у мужчин и 8,6 года у женщин ($p < 0,001$). Прозаики, пишущие стихи, занимают промежуточную позицию как у мужчин, так и у женщин (табл. 2).

Женщины-литераторы с большим отрывом опережают коллег-мужчин по относительному числу долгожителей (90+ лет) и 100-летних в каждой из выборок (см. табл. 2). При этом как у мужчин, так и у женщин прозаики чаще доживают до 90 и 100 лет, чем прозаики-поэты, тогда как среди поэтов и поэтесс долгожители — большая редкость.

Анализ причин смерти показал, что поэты-мужчины чаще прозаиков гибнут от несчастных случаев, чаще заканчивают жизнь самоубийством и чаще становятся жертвами убийств (табл. 3). Такая же закономерность прослеживается и среди

женщин (рис. 2). Аналогичным образом, средний возраст насильственной смерти поэтов снижается у мужчин, погибших от несчастных случаев, самоубийц и жертв убийств (табл. 4).

На гистограммах распределения СВС мужчин-литераторов можно видеть, что, по сравнению с прозаиками, поэты реже достигают преклонного возраста. У женщин эти различия не столь разительны (рис. 3). Статистический анализ выборок показал, что различия в распределении по возрасту между всеми группами высоко достоверны ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что почти все гистограммы имеют двухмодовый тип, характерный для негомогенных (гетерогенных) выборок. Однако если в выборке «прозаики» гетерогенность выражена весьма сла-

Таблица 2

Средний возраст смерти и относительное число долгожителей среди литераторов разных жанров

Категория	Число литераторов	Средний возраст смерти, лет	Проживших 90 лет и более		Проживших 100 лет и более	
			абс. число	%	абс. число	%
<i>Мужчины</i>						
Прозаики	12 751	68,2±0,13	686	5,38	40	0,31
Прозаики-поэты	3 800	65,3±0,26 ^a	157 ^a	4,13	4 ^r	0,11
Поэты	5 477	60,8±0,25 ^{ab}	165 ^{ab}	3,01	27 ^b	0,49
<i>Всего</i>	22 028	65,8±0,11	1 008	4,58	71	0,32
<i>Женщины</i>						
Прозаики	2 650	72,5±0,31 ^b	327 ^b	12,34	43 ^b	1,62
Прозаики-поэты	862	70,5±0,58 ^{ab}	88 ^b	10,21	12 ^b	1,39
Поэты	1 139	63,9±0,61 ^{abv}	102 ^{av}	8,96	7 ^r	0,61
<i>Всего</i>	4 651	70,0±0,26 ^{br}	517 ^b	11,12	62 ^b	1,33

Абсолютное и относительное число насильственных смертей среди литераторов разных жанров

Категория	Число литераторов	Несчастные случаи		Самоубийцы		Убиты		Итого	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>Мужчины</i>									
Прозаики	12 751	148	1,16	286	2,24	467	3,66	901	7,07
Прозаики-поэты	3 800	58	1,53	113 ^а	2,97	213 ^{аб}	5,61	384 ^а	10,11
Поэты	5 477	131 ^{аб}	2,39	196 ^а	3,58	422 ^а	7,70	749 ^{аб}	13,68
<i>Всего</i>	22 028	337	1,53	595	2,70	1 102	5,00	2034	9,23
<i>Женщины</i>									
Прозаики	2 650	28	1,06	60	2,26	26 ^в	0,98	114 ^в	4,30
Прозаики-поэты	862	7	0,81	24	2,78	11 ^в	1,28	42 ^в	4,87
Поэты	1 139	20	1,76	55 ^{ав}	4,83	32 ^{авг}	2,81	107 ^{абв}	9,39
<i>Всего</i>	4 651	55	1,18	139 ^д	2,99	69 ^в	1,48	26 ^а	5,65

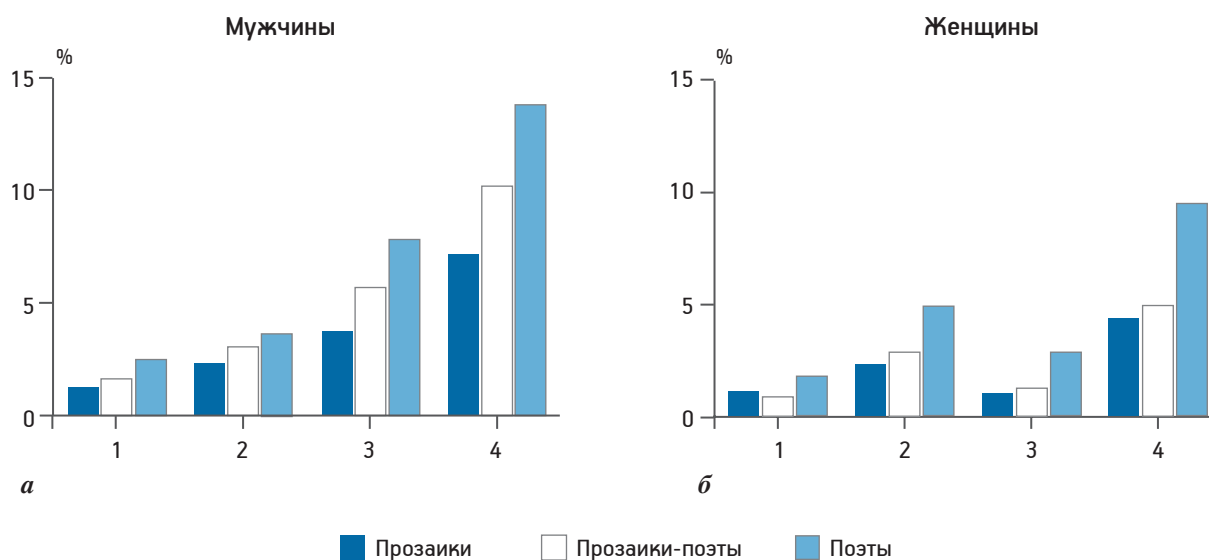


Рис. 2. Относительное число случаев насильственной смерти среди литераторов разных жанров.

1 — несчастные случаи; 2 — самоубийства; 3 — убиты; 4 — всего

Средний возраст жертв насильственной смерти (СВС) среди литераторов разных жанров

Категория	Несчастные случаи		Самоубийства		Убийства	
	абс. число	СВС	абс. число	СВС	абс. число	СВС
<i>Мужчины</i>						
Прозаики	148	52,8±1,19	286	52,6±0,85	467	45,7±0,53
Прозаики-поэты	58	49,1±2,08	113	49,6±1,39	213	44,3±0,84
Поэты	131	41,7±1,23 ^а	196	39,3±1,02 ^а	422	38±0,68 ^а
<i>Женщины</i>						
Прозаики	28	52,5±3,18	60	48,4±2,14	26	47,3±2,89
Прозаики-поэты	7	39±4,3	24	41,9±2,06 ^б	11	50,3±5,52
Поэты	20	39,7±2,38 ^а	55	38±1,96 ^а	32	36,1±2,58 ^а

^а Различие с показателем для писателей-прозаиков того же пола достоверно, $p < 0,05$ ^б Различие с соответствующим показателем для мужчин достоверно, $p < 0,05$

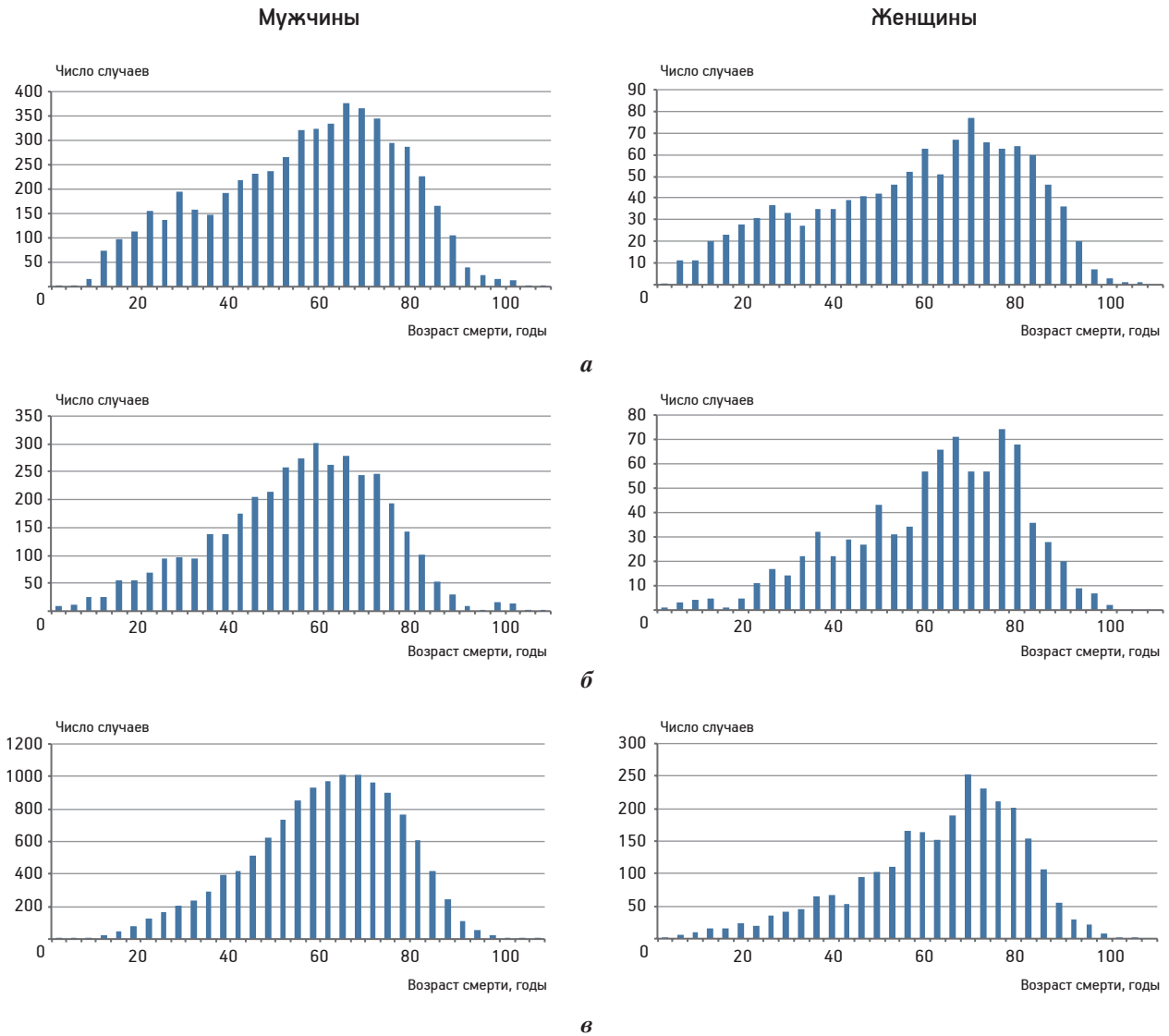


Рис. 3. Распределение возраста смерти среди литераторов разных жанров.

а — прозаики; б — прозаики-поэты; в — поэты

бо, то в выборке «поэты» становится весьма заметной. Выборка «прозаики-поэты» дает пример среднего между этими двумя случаями.

Предварительные оценки показывают, что гистограмма СВС для поэтов хорошо аппроксимируется суммой двух гауссовых распределений: одно с центром в возрасте 36 лет и второе с центром в возрасте 70 лет. Для женщин-литераторов эти соотношения в целом сохраняются со сдвигом «вправо» — центры распределений у женщин-поэтов приходятся на 39 и 79 лет. Скорее всего, изучаемые когорты состоят из двух разных, различающихся пока по неизвестным параметрам выборок, что требует специального исследования.

В нашем исследовании проанализированы сведения, полученные, преимущественно, из

Википедии, которая содержит наибольшую по объему электронную информацию из доступных источников. Из возможных причин смерти выбраны те, надежность которых представляется максимальной.

А. В. Кременцова и А. А. Конрадов [9] исследовали историческую динамику параметров распределения продолжительности жизни людей 12 развитых стран, охватывающую период 1750—1998 гг. Всего было обработано около 1 200 таблиц смертности. Было установлено, что максимум распределения продолжительности жизни (модальный возраст) с течением времени сдвигается к более позднему возрасту, его абсолютное значение растет. Однако, как подчеркивают авторы работы, модальный возраст ограничен и стабилизируется

при условии сохранения монотонного роста параметров распределения продолжительности жизни со временем и асимптотически стремится к постоянной величине. Таким образом, выявленная нами историческая динамика продолжительности жизни ограниченных выборок литераторов отражает тенденции, свойственные народонаселению экономически развитых стран [9, 11].

Наши данные соответствуют наблюдениям V. J. Cassandro [13], в работе которого СВС у 655 литераторов составил $61,34 \pm 0,57$ года. Женщины жили в среднем на 3,25 года дольше мужчин. У литераторов рассматриваемой выборки поэты составляли 67,8 %, что, безусловно, понизило средний возраст смерти литераторов в этой работе.

СВС среди поэтов-мужчин был заметно меньше (на 7,4 года) при сравнении с таким же показателем для писателей-прозаиков, тогда как СВС поэтесс был на 8,6 года короче, чем у писательниц. Поэты, которые, наряду со стихосложением, писали прозу (мы их обозначили как «прозаики-поэты»), занимали по СВС промежуточную позицию. Доля долгожителей (90+ лет) была также большей среди писателей (5,38 %), чем среди поэтов (3,08 %), среди писательниц (12,34 %) — по сравнению с поэтессами (8,96 %) (см. табл. 2).

J. C. Kaufman [14] проанализировал данные о продолжительности жизни 1987 литераторов обоего пола (беллетристов, поэтов, драматургов и документалистов), принадлежащих к четырём разным культурам — американской, китайской, турецкой и восточноевропейской, живших с 390 г. н. э. по первую половину XX в. Поэты обоего пола жили достоверно меньше, чем другие литераторы во всех изученных культурах. СВС у 694 поэтов составил 62,1 года, а у 59 поэтесс — 63,7 года, тогда как у 611 писателей-мужчин — 65,3 года (+3,2 года) и у 106 писательниц-женщин — 69,6 года (+5,9 года). По наблюдениям T. Palasios и соавт. [16], проследивших динамику СВС у 2 334 писателей всех жанров, СВС составил 63,4 года у умерших в 1900–1925 гг. и 82,6 года — у умерших в 2000–2014 гг. При этом СВС поэтов был меньше, чем у прозаиков. По нашим данным, полученным на значительно большей выборке (5 477 поэтов и 1 139 поэтесс, 12 751 писатель-прозаик и 2 650 писательниц), соответствующая разница между показателем для писателей и поэтов соста-

вила у мужчин 7,4 года, у женщин — 8,6 года (см. табл. 2).

Обсуждая возможные причины более короткой продолжительности жизни поэтов, отмечают, что поэты чаще страдают психическими заболеваниями, склонны к депрессии и суицидам [14]. Поэты обычно в более молодом возрасте получают общественное признание, чем писатели и учёные. Великие поэты затрачивают значительно больше энергии на создание своих произведений и часто уже в 20–30-летнем возрасте достигают вершин своего творчества. Как правило, писатели создают свой «главный» труд в более зрелом возрасте. Как можно судить по данным, приведенным в табл. 3, смертность от всех внешних причин существенно (почти в 2 раза) выше у поэтов, чем у писателей-прозаиков и, соответственно, у поэтесс по сравнению с писательницами. При этом если поэты мужчины в 2,1 раза чаще гибнут от несчастных случаев, чем прозаики (женщины — в 1,7 раза), то поэтессы кончают жизнь самоубийством в 2,1 раза чаще, чем писательницы (мужчины — в 1,6 раза). Жертвами убийств поэтессы становятся в 2,9 раза чаще писательниц, тогда как среди мужчин это соотношение составляет 2,1 раза.

Показатели смертности от всех внешних причин у литераторов-мужчин в 1,6 раза выше, чем у женщин. Причем если несчастные случаи со смертельным исходом у женщин случаются в 1,4 раза реже, чем у мужчин, и они в 3,4 раза реже становятся жертвами убийств, то самоубийства среди литераторов-женщин происходят с такой же частотой, что и у мужчин этой профессии. Практически во всех рассматриваемых случаях прозаики-поэты обоего пола занимали по показателям насильственной смерти промежуточную позицию между «чистыми» поэтами и прозаиками. Следует отметить, что смертность от всех внешних причин среди литераторов существенно превышала средние показатели для 27 стран Европейского союза. Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая частота суицидов среди литераторов, с максимальным уровнем у поэтесс и поэтов.

Принято считать низкой частоту самоубийств до 10 на 100 000 населения, 10–20 — средней и более 20 — высокой [22]. Имеются наблюдения, что у женщин-поэтов чаще развиваются психические заболевания, чем у женщин-прозаиков [14]. Отмечают, что частота суицидов увеличивается

с возрастом как у мужчин, так и женщин [12]. У поэтов, по сравнению с прозаиками, не только увеличивается вероятность умереть насильственной смертью, но и существенно сокращается срок до этого события (см. табл. 4). В молодые годы (с 20 до 30 лет) поэты производят в 2 раза больше продукции, интенсивнее работают, чем того же возраста писатели [18, 20]. Имеются наблюдения, что психологический стресс и депрессия сопровождаются укорочением теломер [15], что может иметь непосредственное отношение к более ранней смерти поэтов. Другую возможную причину более ранней смерти поэтов, по сравнению с прозаиками, усматривают в том, что поэты достигают известности в более молодом возрасте, чем прозаики [18–20].

По данным В. Н. Анисимова и А. И. Михальского [3], на 1 июля 2004 г. жили и здравствовали 223 из 547 нобелевских лауреатов-учёных (40,8 %) и лишь 20 % — из сотни нобелевских лауреатов по литературе. СВС 404 умерших на тот период лауреатов-мужчин составил 77,8 года. Он был минимальным среди химиков (76 лет) и максимальным среди экономистов (84,8 года). Лауреаты по физике, литературе и по физиологии или медицине занимали промежуточную позицию (77,4; 77,5 и 78,3 года, соответственно). СВС у 80 мужчин, удостоенных Нобелевской премии по литературе, составил 77,5 года, что на 11,7 года больше, чем среди всех литераторов, на 13,1 года больше, чем у литераторов, живших в XIX в., и на 9,8 года больше, чем у литераторов, родившихся после 1900 г. (см. табл. 1). Наши наблюдения позволяют предположить, что СВС, долгожительство, а также частота насильственных смертей имеют отношение к особенностям жизни людей, занимающихся литературным творчеством. Возможно, изучаемые показатели связаны с некими пока неизвестными или малоизученными процессами, исследование которых мы планируем продолжать.

Авторы выражают глубокую признательность программисту А. С. Чиркову, создавшему систему получения и обработки информации, без которой выполнение этой работы было бы невозможным, а также доктору физико-математических наук профессору Л. М. Баскину за ценные советы и замечания, высказанные им при подготовке статьи к публикации.

Литература

1. Алишев Н. В., Свистов А. С., Рыжман Н. Н. и др. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 110–124.
2. Анисимов В. Н., Жаринов Г. М. Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 405–416.
3. Анисимов В. Н., Михальский А. И. Стареет ли Нобелевский лауреат? Математический анализ возраста и продолжительности жизни лауреатов Нобелевской премии за 1901–2003 гг. // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 14–22.
4. Башкирёва А. С. Показатели ускоренного старения у водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2004. Т. 14. С. 34–43.
5. Берёзкин В. Г., Буляница А. Л. О некоторых демографических характеристиках членов Российской академии наук в XX в. // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 29–39.
6. Большая русская биографическая энциклопедия. М.: БИЗНЕСОФТ, 2004.
7. Википедия, свободная энциклопедия. <http://ru.wikipedia.org>.
8. Гублер Е. Г. Количественные методы анализа результатов медицинских исследований. Л.: Медицина, 1978.
9. Кременцова А. В., Конрадов А. А. Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 14–21.
10. Никитина В. Н. О взаимосвязи раннего старения с воздействием электромагнитных излучений // Клиническая геронтол. 1997. № 3. С. 14–18.
11. Урланис Б. Ц. Историческая демография: избран. тр. М.: Наука, 2007.
12. Хавинсон В. Х. Возрастной анализ и медико-психологические особенности суицидов населения Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 130–134.
13. Cassandro V. J. Expanding premature mortality across fields of creative endeavor // J. Pers. 1996. Vol. 66. P. 805–833.
14. Kaufman J. C. The cost of muse: poets die young // Death Studies. 2008. Vol. 27. P. 813–821.
15. Mathur M. B., Epel E., Kind S. et al. Perceive stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field // Brain, Behav. & Immunity. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.002>.
16. Palacios T., Solari C., Bains W. Prosper and live long: Productive life span tracks increasing overall life span over historical time among privileged worker groups // Rejuvenat. Res. 2015. Vol. 18. P. 234–244.
17. Rablen M. D., Oswald A. J. Mortality and immortality: the Nobel Prize as an experiment into the effect of status upon longevity // J. Hlth Econ. 2008. Vol. 27. P. 1462–1471.
18. Simonton D. K. Age and literary creativity: A cross-cultural and transhistorical survey // J. Cross-Cultur. Psychol. 1975. Vol. 6. P. 259–277.
19. Simonton D. K. Psychology, science, and history. New Haven, CT: Yale Univ. Press, 1990.
20. Simonton D. K. Age and creative productivity: Nonlinear estimation of an information-processing model // Int. J. Aging Human Develop. 1989. Vol. 29. P. 23–37.
21. Staud R. Survival in academy award-winning actors and actresses // Ann. intern. Med. 2003. Vol. 138. P. 77.
22. Wasserman O. (ed.). Suicide an unnecessary death. London: Martin Dunitz, 2001.

G. M. Zharinov¹, V. N. Anisimov^{2,3}

LIFE SPAN, LONGEVITY AND INCIDENCE OF VIOLENCE DEATH IN WRITERS AND POETS

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technologies, 70, ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: asatur15@mail.ru; ² N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68, ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru ;

³ St.-Petersburg Science Center, RAS, 5, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

The article provides information on the mean age of death (MAD) those professionally involved in literary work (22 028 men and women 4 651) assigned to one of three categories: novelists, poets and writers-poets. Women any of the investigated categories authentically lived longer than men ($p < 0,02$). Analysis of dynamics of mean age of death (MAD), starting from the 15th century BC to the end of the 20th century, showed that this ratio gradually increased but uneven among fiction writers and novelists, poets of both sexes, however, remained unchanged at poets and poetesses have declined. Among men the very old (90+ years) were 5,38% and 3,01% writers-poets, whereas among women — 12,35 and 8,96%, respectively. Centenarians have surpassed 1,62% of women novelists and 0,61% poets, then among men — 0,31% and 0,49% of writers, novelists and poets, respectively. The frequency of violent deaths (homicide, suicide, accidents) is also varied and was highest among poets, novelists, poets have minimum-novelists occupied an intermediate position for these indicators. Histogram of MAD had 2-peakes type, characteristic for heterogeneous populations, with a sample of «writers» heterogeneity was weakly expressed, however in a sample of «poets» was very noticeable. Suggests that MAD, longevity, as well as the frequency of violent deaths are related to processes associated with creativity.

Key words: age of death, life expectancy, centenarians, century-old, violent death, writers, poets, novelists

И. Э. Бондарев^{1,2}, В. Х. Хавинсон²

ПОДАВЛЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕХАНИЗМА УДЛИНЕНИЯ ТЕЛОМЕР В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

¹ Гавайский центр исследования рака, Гавайский университет в Маноа, 96813 США, Гавайи, Гонолулу, Лаухала Стрит, 1236;² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: khavinson@gerontology.ru

Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный фермент, который удлиняет теломеры и тем самым поддерживает стабильность хромосом в зародышевых клеточных линиях, а также в большинстве раковых клеток, во время их удвоения. Однако до 30% опухолей человека различных типов не экспрессируют теломеразу, а вместо этого используют альтернативный механизм удлинения теломер (АУТ, или АЛТ). В данной статье показано, что полученные из опухолевой ткани человека клеточные АЛТ-линии экспрессируют *LINE-1* (*L1*) ретротранспозон. Это указывает на его участие в поддержании теломер, возможно, с помощью механизма «проскальзывания» при синтезе теломерной ДНК. Помимо этого, подавление активности *L1*-кодированной обратной транскриптазы с помощью антисмысловой (антисенс) стратегии или обработки АЛТ-клеток ингибитором обратной транскриптазы 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидином (АЗТ) вызывает прогрессирующее укорачивание теломер, остановку деления в *G2*-фазе клеточного цикла и, в конечном счете, гибель раковой клетки. Данный результат указывает на наличие уникальной возможности излечения, в ряде случаев, онкологических заболеваний.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, альтернативное удлинение теломер, ингибиторы обратной транскриптазы

Асимметрия в синтезе лидирующей и отстающей цепей ДНК приводит к «проблеме концевой репликации» линейных геномов [1]. Чтобы преодолеть эту проблему, в эукариотических хромосомах есть специализированные концевые структуры, теломеры, состоящие из повторов *TTAGGG* [2]. Постепенная потеря ДНК с концов теломер во время удвоения клетки была ассоциирована с контролем пролиферативного потенциала соматических клеток [14]. Напротив, генеративные линии [29] и большинство раковых клеток [17] экспрессируют специальный фермент, теломеразу, который удлиняет теломеры, тем самым поддерживая стабильность хромосом [10]. Подавление теломе-

разы ограничивает рост раковых клеток у человека [13]. Однако не все раковые клетки экспрессируют теломеразу. Было показано, что клетки, не экспрессирующие теломеразу, обладают очень длинными и гетерогенными теломерами в сочетании с иммортализацией, по-видимому, благодаря наличию одного или нескольких механизмов альтернативной элонгации теломер (АЛТ) [24]. Сообщается о наличии АЛТ у 30% опухолей человека различных типов, клеточных линий, полученных из опухолевой ткани, и клеточных линий человека, иммортализованных *in vitro* [4–6, 24], а также до 50% в некоторых подгруппах опухолей [12]. Природа механизма АЛТ по-прежнему неясна, но сообщается о вероятном участии гомологичной рекомбинации между теломерами [9]. В то же самое время, различные ДНК-полимеразы, включая обратную транскриптазу ВИЧ, могут элонгировать последовательности теломерной ДНК *in vitro* за счёт проскальзывания при синтезе ДНК [21], что ведёт к синтезу продуктов, превышающих по размеру матричную ДНК. Поскольку белок, закодированный открытой рамкой считывания 2 (*ORF2*) *L1* ретротранспозона человека, представляет собой истинную обратную транскриптазу (*L1-PT*) [7, 18], и были получены сообщения об экспрессии *L1* ретротранспозона и соответствующей активности обратной транскриптазы в некоторых опухолях человека [3, 19, 28], можно предположить, что после завершения ретротранспозиции собственной РНК, *L1-PT* [16] может осуществлять синтез теломерной ДНК «проскальзыванием» и обеспечивать поддержание чрезвычайно длинных теломер в АЛТ клетках.

Материалы и методы

Клеточные линии. Все клеточные линии, используемые в исследовании, были получены из

Американской коллекции клеточных культур (АТСС, Роквилл, Мэриленд). Среди источников клеток можно назвать остеогенные саркомы (Saos-2 и U-2 OS), клеточные линии опухолей печени (HEC-1) и шейки матки (HeLa). Клетки культивировали в соответствии с рекомендациями АТСС. Для обработки клеток в питательные среды добавляли 0,2 мкмоль 3'-азидо-2',3'-дизезокси тимидина «Sigma» [27].

Дот-блоттинг. Полная клеточная РНК была выделена с помощью раствора «RNA-STA 60» (Tel-Test, Inc.). Реакция была выполнена с использованием 30 мкг полной РНК и «HRP North2South» («Pierce»), меченой ρ BS-L1_{RP}-EGFP плазмиды [22] в качестве специфичного зонда в соответствии с протоколами производителей.

Инкорпорация бромдезоксиуридина (БДУ). Окрашивание для внедрения БДУ выполняли с использованием клеток, которые инкубировали с 10 мкмоль BrdU («Sigma») в течение 2,5 ч, окрашенными BU-33 анти-BrdU моноклональными антителами («Sigma») и FITC-мечеными Alexa 488 козьими антимышиными IgG (H+L) (Fab') фрагментами («Molecular Probes»), контрокрашенными с использованием 50 мкг/мл пропидиума йодида — ПИ («Sigma») и проанализированными с помощью проточной цитофлуориметрии в соответствии с описанием [26].

Измерение длины теломер с помощью проточной цитометрии. Клетки окрашивали с помощью теломерспецифичного FITC конъюгированного (C₃T_A)₃ пептидной нуклеиновой кислотой («Applied Biosystems») зонда и контрокрашивали с помощью 0,06 мкг/мл ПИ в соответствии с описанием [20].

Ингибирование обратной транскриптазы L1 с использованием антисмысловой стратегии. Для получения L1-специфичной обратной транскриптазы была создана целевая антисмысловая ПЦР-конструкция; это было сделано с помощью OT-F (5'-ATG ACA GGA TCA ACT TCA CAC-3'), OT-R (5'-TCC TGC TTT CTC TTG TAG GCA-3') праймеров и ρ BS-L1_{RP}-EGFP плазмиды в качестве матрицы. 929 п.о. ПЦР-продукт был клонирован в вектор ρ TargetT («Promega»). Рекомбинантные конструкции, содержащие вставку в смысловой и антисмысловый ориентации, были очищены с помощью Plasmid Midi Kit («Qiagen»), линеаризированы с помощью Xmn I («Promega») и трансфицированы в U-2 клетки OS с помощью «Липофектамина» («Gibco») в соответствии с ин-

струкциями производителей. После 40 дней селекции на питательных средах, содержащих 0,5 мг/мл G418 («Gibco»), клетки были собраны, окрашены ПНК и ПИ и проанализированы с помощью проточной цитометрии [25].

Результаты и обсуждение

Для того чтобы обнаружить L1-специфичную РНК в двух линиях клеток (остеогенные саркомы U-2 OS и Saos-2), которые по полученным сообщениям [24] поддерживают теломеры с помощью механизма АЛТ, полная мРНК была проанализирована с помощью дот-блоттинга и с помощью зонда, специфичного для L1-ретротранспозона. Теломеразоположительные клеточные линии (HEC-1 и HeLa) использовали для сравнения [17]. Обе АЛТ клеточные линии в этом тесте дали положительные реакции. Как и ожидалось, клетки HEC-1 дали полностью отрицательную реакцию. Анализ клеток HeLa продемонстрировал лишь следы L1 транскриптов, о чем сообщалось ранее [19].

Далее — для проверки гипотезы — линии АЛТ клеток были обработаны АЗТ в терапевтической концентрации [27], чтобы определить возможность ингибирования синтеза теломерной ДНК «проскальзыванием» с помощью АЗТ-ТФ, с последующим индуцированием укорочения теломер. Длину теломер в клеточных линиях, обработанных и необработанных АЗТ, измеряли с помощью проточной цитометрии с теломерспецифичным зондом в виде ПНК [15, 25]. Чтобы определить распределение цикла клетки, последние окрашивали ПИ [25]. После 14 дней обработки АЗТ, в обеих клеточных линиях альтернативного удлинения теломер (АУТ) было отмечено укорочение теломер (в среднем на 50%), массивный апоптоз и остановка клеточного цикла в G2 фазе. Чтобы подтвердить специфичность АЗТ-индуцированного укорочения теломеры для клеток АУТ, клеточную линию HeLa, которая известна наличием теломеразы, обработали АЗТ при тех же самых условиях. АЗТ при выбранной концентрации не оказывал никакого влияния на длину теломер или распределение клеточного цикла в клетках HeLa.

Чтобы продемонстрировать укорочение теломер и изменения интенсивности синтеза ДНК, в динамике U-2 OS клетки были обработаны АЗТ в течение разных промежутков времени и одновременно проанализированы с помощью проточной цитометрии. Скорость синтеза ДНК была опреде-

лена путём встраивания 5-БДУ. Результаты показали прогрессивное укорочение теломер (в среднем до 50 %) и снижение синтеза ДНК (в среднем на 40 %). Важно отметить, что изменения в распределении клеточного цикла, синтезе ДНК и длине теломер были быстрыми и могли быть обнаружены уже через 10 дней обработки АЗТ.

В то же самое время, окрашивание ПИ показало более высокое содержание ДНК в обработанных АЗТ клетках (в среднем на 25%) на поздних стадиях обработки (21 и 40 дней) по сравнению с необработанными клетками. Рациональное объяснение этого факта заключается в том, что короткие теломеры вызывают слияние хромосом «конец-в-конец».

Чтобы подтвердить тот факт, что АУТ проводится только обратной транскриптазой L1, клетки U-2 OS были трансфицированы вектором экспрессии, содержащим часть человеческого L1-ORF2 в смысловой и антисмысловой ориентации. После 40 дней селекции с помощью G418, клетки были собраны и проанализированы с использованием проточной цитометрии. Клетки, несущие в себе антисмысловую конструкцию, как и ожидалось, продемонстрировали массивный апоптоз, остановку клеточного цикла в G2-фазе и укорочение теломер. Напротив, клетки, экспрессирующие смысловую конструкцию, не показали никаких различий в длине теломер или клеточном цикле.

Заключение

Эти данные хорошо соотносятся с другими описанными случаями подавления механизма АУТ [23] или подавления теломеразы [11]. Индукция апоптоза в обработанных АЗТ клетках АУТ, по-видимому, не зависит от p53, так как U-2 OS и Saos-2 представляют p53+/+ и p53-/- линии опухолевых клеток [8]. Поскольку опухоли с подавленным удлинением теломер теряют пролиферативный потенциал [14], а АЗТ уже находится в клиническом использовании, данные результаты дают уникальную возможность лечения до 30 % случаев онкологических заболеваний. Также могут применяться некоторые другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, 2', 3'-дидезоксиинозин (ddI) или 2', 3'-дидегидро-3'-дидезокситимидин (d4T), которые уже используют в клинической практике.

Авторы выражают благодарность Хейгу Казизиану за подарок плазмиды pBS-L1_{RP}-EGFP.

Литература

1. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. С. 1496–1499.
2. Allshire R.C., Dempster M., Hastie N.D. Human telomeres contain at least three types of G-rich repeat distributed non-randomly // Nucleic Acids Res. 1989. Vol. 17. P. 4611–4627.
3. Brathauer G.L., Fanning T.G. Active LINE-1 retrotransposons in human testicular cancer // Oncogene. 1992. Vol. 7. P. 507–510.
4. Bryan T.M., Englezou A., Gupta J., Bacchetti S. et al. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity // EMBO J. 1995. Vol. 14. P. 4240–4248.
5. Bryan T.M., Englezou A., Dalla-Pozza L., Dunham M.A. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines // Nat. Med. 1997. Vol. 3. P. 1271–1274.
6. Bryan T.M., Reddel R.R. Telomere dynamics and telomerase activity in in vitro immortalised human cells // Europ. J. Cancer. 1997. Vol. 33. P. 767–773.
7. Clements A.P., Singer M.F. The human LINE-1 reverse transcriptase: effect of deletions outside the common reverse transcriptase domain // Nucleic Acids Res. 1998. Vol. 26. P. 3528–3535.
8. Craig C., Kim M., Ohri E. et al. Effects of adenovirus-mediated p16INK4A expression on cell cycle arrest are determined by endogenous p16 and Rb status in human cancer cells // Oncogene. 1998. Vol. 16. P. 265–272.
9. Dunham M.A., Neumann A.A., Fasching C.L., Reddel R.R. Telomere maintenance by recombination in human cells // Nat. Genet. 2000. Vol. 26. P. 447–450.
10. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // Cell. 1985. Vol. 43. P. 405–413.
11. Guiducci C., Cerone M.A., Bacchetti S. Expression of mutant telomerase in immortal telomerase-negative human cells results in cell cycle deregulation, nuclear and chromosomal abnormalities and rapid loss of viability // Oncogene. 2001. Vol. 20. P. 714–725.
12. Gupta J., Han L.P., Wang P. et al. Development of retinoblastoma in the absence of telomerase activity // J. nat. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. P. 1152–1157.
13. Hahn W.C., Steward S.A., Brooks M.W. et al. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells // Nat. Med. 1999. Vol. 5. P. 1164–1170.
14. Harley C.B., Futcher A.B., Greider C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts // Nature. 1990. Vol. 34. P. 458–460.
15. Hultdin M., Gronlund E., Norrback K. et al. Telomere analysis by fluorescence in situ hybridization and flow cytometry // Nucleic Acids Res. 1998. Vol. 26. P. 3651–3656.
16. Kazazian H.H. Jr., Moran J.V. The impact of L1 retrotransposons on the human genome // Nat. Genet. 1998. Vol. 19. P. 19–24.
17. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // Science. 1994. Vol. 266. P. 2011–2015.
18. Mathias S.L., Scott A.F., Kazazian H.H. Jr. et al. Reverse transcriptase encoded by a human transposable element // Science. 1991. Vol. 254. P. 1808–1810.
19. Moran J.V., Holmes S.E., Naas T.P. et al. High frequency retrotransposition in cultured mammalian cells // Cell. 1996. Vol. 87. P. 917–927.
20. Murakami J., Nagai N., Shigemasa K., Ohama K. Inhibition of telomerase activity and cell proliferation by a reverse transcriptase inhibitor in gynaecological cancer cell lines // Europ. J. Cancer. 1999. Vol. 35. P. 1027–1034.
21. Nozawa K., Suzuki M., Takemura M., Yoshida S. In vitro expansion of mammalian telomere repeats by DNA polymerase alpha-primase // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28. P. 3117–3124.

22. Ostertag E.M., Prak E.T., DeBerardinis R.J. et al. Determination of L1 retrotransposition kinetics in cultured cells // *Nucleic Acids Res.* 2000. Vol. 28. P. 1418–1423.
23. Perrem K., Bryan T.M., Englezou A. et al. Repression of an alternative mechanism for lengthening of telomeres in somatic cell hybrids // *Oncogene.* 1999. Vol. 18. P. 3383–3390.
24. Reddel R.R., Bryan T.M., Colgin L.M. et al. Alternative lengthening of telomeres in human cells // *Radiat. Res.* 2001. Vol. 155 P. 194–200.
25. Rufer N., Dragowska W., Thornbury G. et al. Telomere length dynamics in human lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry // *Nat. Biotechnol.* 1998. Vol. 16. P. 743–747.
26. Sasaki K., Murakami T., Ogino T. et al. Flow cytometric estimation of cell cycle parameters using a monoclonal antibody to bromodeoxyuridine // *Cytometry.* 1986. Vol. 7. P. 391–395.
27. Schmidtmayerova H., Mayer V. Inhibition of human immunodeficiency virus replication by azidothymidine (Aztidin Lachema) in cultured cells // *Bratisl. Lek. Listy.* 1993. Vol. 94. P. 76–80.
28. Skowronski J., Singer M.F. Expression of a cytoplasmic LINE-1 transcript is regulated in a human teratocarcinoma cell line // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1985. Vol. 82. P. 6050–6054.
29. Wright W.E., Piatyszek M.A., Raine W.E. et al. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells // *Dev. Genet.* 1996. Vol. 18. P. 173–179.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 218–221

I.E. Bondarev^{1,2}, V.Kh. Khavinson²

SUPPRESSION OF ALTERNATIVE TELOMERE LENGTHENING IN CANCER CELLS WITH REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

¹ University of Hawaii Cancer Research Center at Manoa, 1236 Lauhala Street, Honolulu, Hawaii, 96813 USA;

² St. Petersburg's Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

Telomerase is a ribonucleoprotein enzyme that elongates telomeres and therefore maintains chromosomal stability in germline, and in the majority of cancer cells, during cell doubling. However, up to 30% of human tumors of different types do not express telomerase, but instead use an alternative lengthening of telomeres (ALT). Here authors show that human tumor-derived ALT cell lines express a LINE-1 (L1) retrotransposon, which suggests its participation in telomere maintenance, possibly by a «slippage» mechanism of telomeric DNA synthesis. Moreover, suppression of the L1 encoded reverse transcriptase activity using an antisense strategy, or treatment of the ALT cells with the reverse transcriptase inhibitor 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT), induces progressive telomere loss, arrest in G2-phase of the cell cycle, and, eventually, in cancer cell death. This finding suggests an exciting opportunity for the cure of up to 30% of cancer cases.

Key words: telomeres, telomerase, alternative lengthening of telomeres, reverse transcriptase inhibitors

Н. Н. Голубцова, Ф. Н. Филиппов, А. Г. Гунин

ЛАМИН В1 И ЛАМИН В2 В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ*

Чувашский государственный университет, 428015 Чебоксары, Московский пр., 15; e-mail: histol@mail.ru

Целью настоящей работы стало исследование ламин групп В в коже человека в различные возрастные периоды. Ламины В1 и В2 выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. В период 20–40 нед беременности было выявлено 62,3% фибробластов дермы с положительной окраской на ламин В1. От рождения до 40 лет в дерме было обнаружено 41–42% фибробластов, содержащих ламин В1. В возрастном интервале 41–85 лет 57–60% фибробластов дермы имело положительную окраску на ламин В1. Количество фибробластов, содержащих ламин В2, плавно уменьшалось от 80,6 до 68,6% от 20 нед беременности до 85 лет. Уровень экспрессии ламин В1 в ядрах фибробластов был снижен в период от рождения до 40 лет, а содержание ламин В2 в ядрах фибробластов было практически постоянным от 20 нед беременности до 85 лет. Общее число фибробластов в дерме уменьшалось с возрастом. Наиболее значительное снижение числа фибробластов отмечено на протяжении от 20 нед беременности до 20 лет. Результаты работы позволяют предположить участие ламин В1 в возрастном уменьшении численности фибробластов в дерме человека.

Ключевые слова: старение, онтогенез, кожа, фибробласты, ламин В1, ламин В2

Возрастное уменьшение численности фибробластов в дерме приводит к нарушению структуры ее межклеточного вещества и клинически проявляется возникновением признаков старения кожи [7]. Механизмы, управляющие возрастными изменениями в функционировании фибробластов дермы, до сих пор окончательно не установлены.

Возможно, что события, происходящие в клеточном ядре, являются первопричиной возрастных изменений в поведении клеток кожи, так как ядро определяет ход всех процессов в клетке. Одним из структурных компонентов ядра клетки является ядерная ламина [6]. Она представляет собой комплекс филаментов, образующих трехмерную сеть, связанную с ядерной оболочкой. Кроме того, ядерная ламина оказывает влияние на функционирова-

ние генома клетки [6]. Ядерная ламина образована нитями, построенными, в основном, из белков ламин. Известно три типа ламин — А/С, В1 и В2 [6].

К настоящему времени установлены взаимосвязи ламин А/С и процессов, приводящих к старению кожи. Прогерия — раннее необратимое старение организма, внешне проявляющееся выраженными признаками старения кожи. Развитие прогерии обусловлено нарушением сплайсинга гена ламин А, что приводит к накоплению в ядрах видоизмененного ламин А, называемого прогерином. [5]. Повышенный уровень преламин А был обнаружен в культивируемых фибробластах, полученных от людей более 90 лет [9]. В модели старения, индуцированного ультрафиолетовым облучением, выявлено образование прогерина в культивируемых клетках [14].

Значение ламин В1 и В2 для развития признаков старения кожи практически неизвестно. Установлено только, что экспрессия ламин В1 снижается в процессе старения культивируемых фибробластов дермы [13]. Снижение уровня ламин В1 связано с уменьшением пролиферации фибробластов и, опосредованно, увеличением экспрессии p53 и белка гена ретинобластомы [12]. Ламины В1 и В2 практически не охарактеризованы в коже человека, а изменения их состояния в возрастном аспекте абсолютно не изучены. Поэтому целью нашей работы стало изучение содержания ламин В1 и В2 в фибробластах дермы в различные возрастные периоды жизни человека.

Материалы и методы

Исследование проведено на кусочках кожи из нижней части передней поверхности шеи, которые извлекались при аутопсии у плодов и людей, умерших от различных причин от 20 нед бере-

* Работа поддержана грантом РФФИ 16-44-210018.

менности и до 85 лет. В области забора кусочков кожи для исследования не было повреждений и патологических изменений. Исследования одобрено Этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова (протокол № 3/4 от 31.01.14). Кусочки кожи фиксировали в 4% параформальдегиде и заливали в парафин. Из блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм. Ламини B1 и B2 выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [8]. Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одновременно. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела против ламини B1 (NBP1–42594, «Novus Biologicals Inc.», США) и поликлональные кроличьи антитела против ламини B2 (NBP2–19325, «Novus Biologicals Inc.», США) в разведении 1:400 на 0,05 М трис-буфере с рН 7,4 с добавлением 0,15 М натрия хлорида. Визуализацию антигенов проводили с помощью системы EnVision, конъюгированной с пероксидазой (K 4002, DakoCytomation, Дания). Выявление пероксидазы проводили с использованием 3,3'-диаминобензидина [8]. Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. В качестве контроля специфичности окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации — 1%.

На первом этапе анализа результатов в срезах определяли уровень экспрессии ламини в фибробластах и число фибробластов с положительной окраской на ламини. Для этого препараты сначала фотографировали при ув. 40 с помощью микроскопа «Olympus CX-21» и цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z». В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее фотографии анализировали в программе Sigma Scan Pro 5.0 (Systat Software, Inc, США).

Уровень экспрессии ламини устанавливали по интенсивности окраски ядер на ламини. Интенсивность окраски определяли по показателю оптической плотности, которую находили путем сравнения интенсивности окрашивания положительно окрашенных структур (F) и фона препарата (F_0 , неокрашенные структуры ткани) с использованием круглого программного зонда диаметром 19 пикселей. То есть, в процессе анализа измеряли интенсивность окраски одинакового по площади участка препарата в окрашенной и неокрашенной частях. Оптическую плотность (мера непро-

зрачности вещества) рассчитывали по формуле $D = \lg(F_0 / F)$ и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) [1].

Для определения числа фибробластов с положительной окраской на ламини сначала с помощью программы Sigma Scan pro 5.0 подсчитывали площадь анализируемого фрагмента препарата, затем в нем подсчитывали окрашенные на ламини ядра фибробластов. В результате, вычисляли число фибробластов с положительной окраской на 1 мм² ткани.

На втором этапе анализа результатов проводили подсчет общего числа фибробластов в дерме. Для этого препараты, окрашенные иммуногистохимически на ламини, дополнительно докрашивали гематоксилином. При окраске в ткани окрашиваются все ядра, включая ядра фибробластов. Далее в препаратах находили те же участки, которые были сфотографированы ранее для определения числа ламинопозитивных фибробластов, и снова фотографировали. В полученных фотографиях определяли площадь анализируемого участка препарата и подсчитывали число фибробластов, после чего вычисляли число фибробластов на 1 мм² ткани.

После определения числа фибробластов на 1 мм² ткани с положительной окраской на ламини и общего числа фибробластов рассчитывали долю фибробластов с положительной окраской на ламини.

Результаты группировали по возрастному принципу: 1-я группа — 20–40 нед беременности; 2-я — 0–20 лет; 3-я — 21–40 лет; 4-я — 41–60 лет; 5-я — 61–85 лет. Для исследования ламини B1 было использовано 106 кусочков кожи — 44 женщин и 62 мужчин: 1-я группа — 16 образцов кожи, 2-я — 22, 3-я — 18, 4-я — 22, 5-я — 28. Для исследования ламини B2 было использовано 113 кусочков кожи — 56 женщин и 57 мужчин: 1-я группа — 19 образцов кожи, 2-я — 24, 3-я — 19, 4-я — 23, 5-я — 28. По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязи возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ проводили без разделения данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При использованных методах анализа специфическое окрашивание имели ядра фибробластов, которые выявляли во всей толщине дермы как плодов, так и людей всех исследованных групп (рис. 1, 2). Доля клеток с положительным окра-

шиванием на ламин *B1* и *B2* в изученные возрастные периоды отличалась.

В 1-й группе (20–40 нед беременности) около $62,3 \pm 6,4\%$ фибробластов имело окрашенные на ламин *B1* ядра (рис. 3). Во 2-й группе (0–20 лет) всего $42,4 \pm 4,1\%$ клеток окрашивалось на ламин

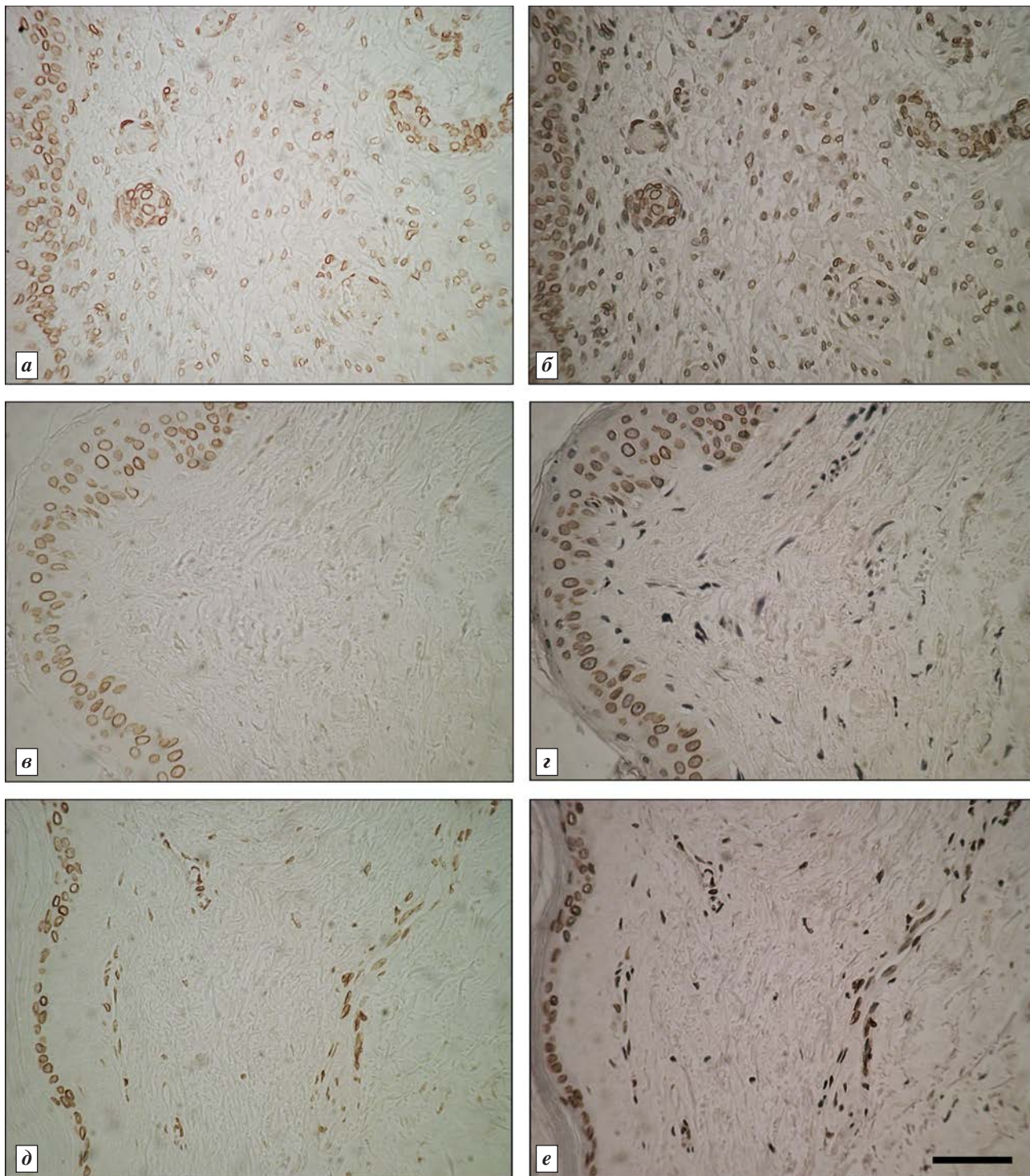


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание на ламин *B1* в коже людей разного возраста без докраски гематоксилином (а, в, д) и с докраской ядер гематоксилином (б, г, е).

а, б — кожа плода женского пола на сроке 28 нед беременности; в, г — кожа мужчины 26 лет; д, е — кожа мужчины 67 лет (участок шкалы — 50 мкм)

В1. В 3-й группе (21–40 лет) доля фибробластов иммунопозитивных к ламину В1 не изменилась по сравнению со 2-й группой и составила $41,5 \pm 4,6$. В 4-й группе (41–60 лет) $57 \pm 3,5$ % клеток имело окрашивание на ламин В1, в 5-й (61–85 лет) — $60,5 \pm 3,9$ %, соответственно. Однофакторный

дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,001$) возраста на изменение доли фибробластов, положительно окрашенных на ламин В1. Таким образом, доля фибробластов иммунопозитивных к ламину В1 снижается сразу после рождения и не изменяется до 40 лет. Начиная

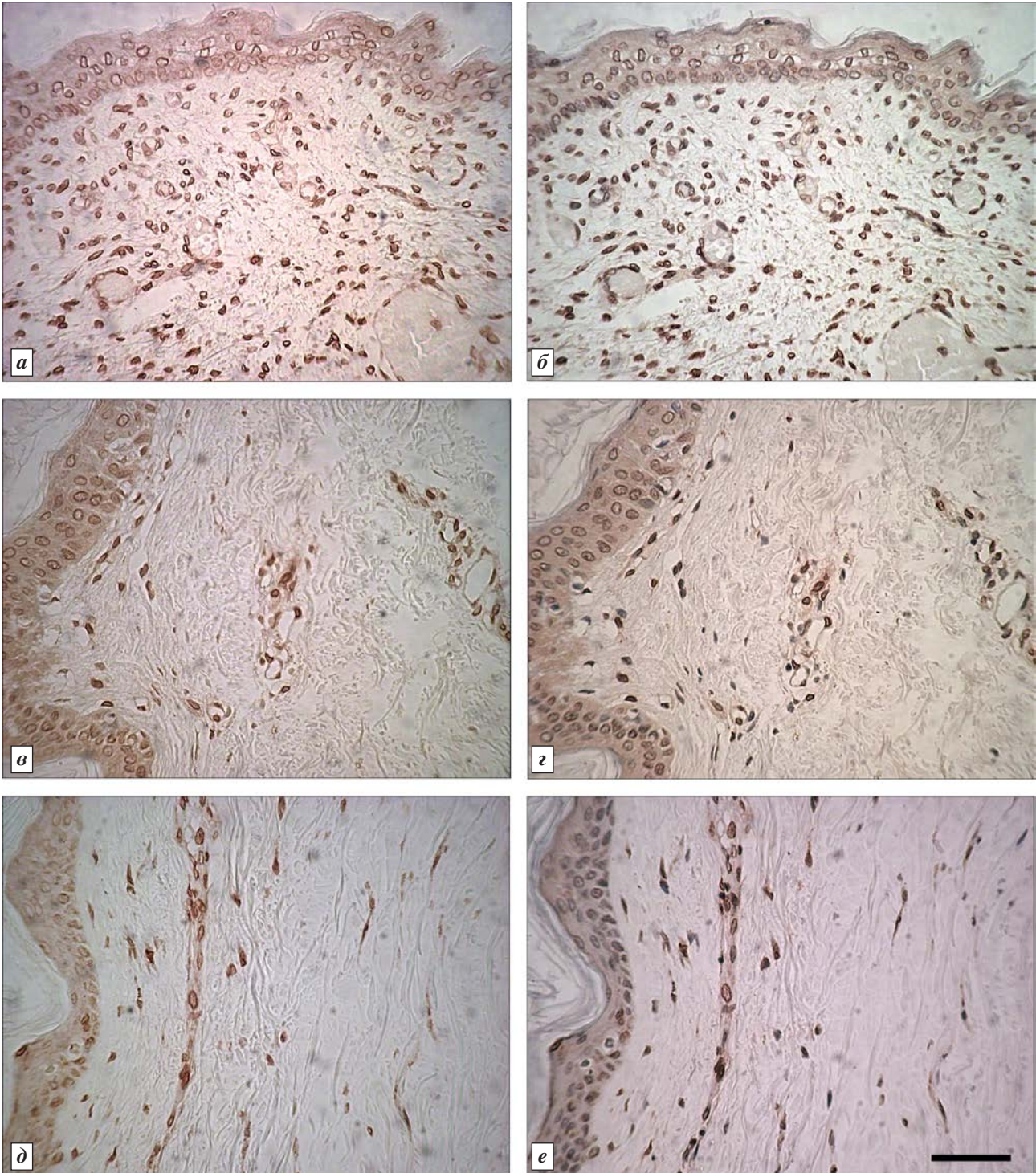


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на ламин В2 в коже людей разного возраста без докраски гематоксилином (а, в, д) и с докраской ядер гематоксилином (б, г, е).

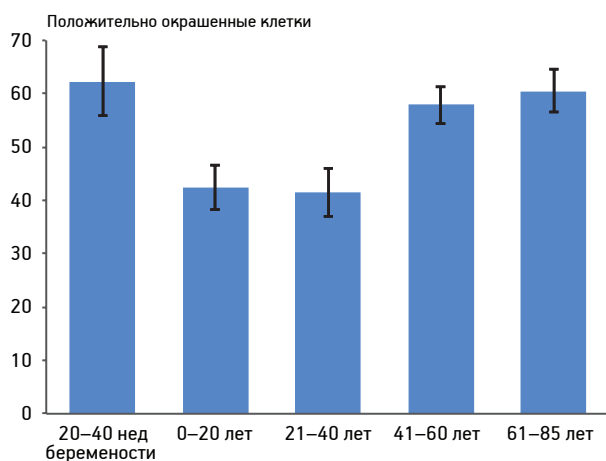
а, б — кожа плода мужского пола на сроке 27 нед беременности; в, г — кожа мужчины 24 лет; д, е — кожа мужчины 56 лет (участок шкалы — 50 мкм)

с 41 года и до 85 лет число таких клеток достигает значений, характерных для плодов 20–40 нед беременности.

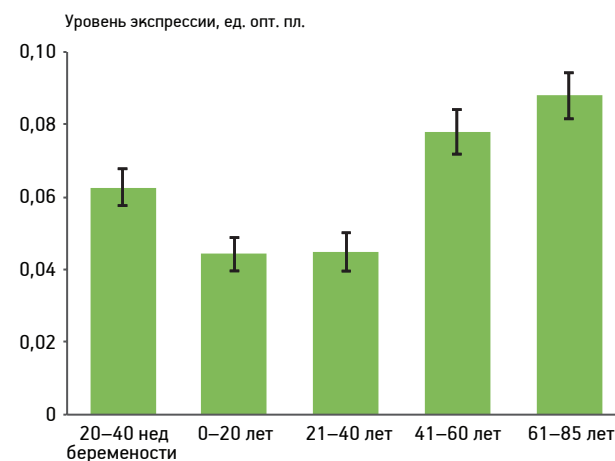
В 1-й группе иммунопозитивных к ламину B2 фибробластов оказалось $80,7 \pm 2,7\%$ (рис. 4). Во 2-й группе количество клеток с положительной окраской на ламин B2 составило $75,3 \pm 2,7\%$. В 3-й группе доля фибробластов, иммунопозитивных к ламину B2, не изменилась по сравнению со 2-й группой и была равна $75,8 \pm 2,1\%$. В 4-й группе $73,3 \pm 2,5\%$ клеток имело положительное окрашивание на ламин B2. В 5-й группе доля фибробластов, окрашенных на ламин B2, уменьшилась до $68,6 \pm 2,3\%$. Корреляционный анализ выявил наличие достоверной умеренной отрицательной взаи-

мосвязи ($r = -0,35; p < 0,05$) возраста и изменения числа фибробластов с положительной окраской на ламин B2. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,02$) возраста на изменение доли фибробластов, положительно окрашенных на ламин B2. Таким образом, начиная от 20–40 нед беременности и до 85 лет наблюдали уменьшение доли фибробластов, иммуноокрашенных на ламин B2.

Интенсивность специфического окрашивания на ламин B1 отличалась в ядрах фибробластов в разных возрастных группах. В 1-й группе уровень экспрессии ламина B1 составлял $0,063 \pm 0,005$ ед. опт. пл. (см. рис. 2). Во 2-й и 3-й группах уровень экспрессии ламина B1 был меньше, чем в 1-й груп-

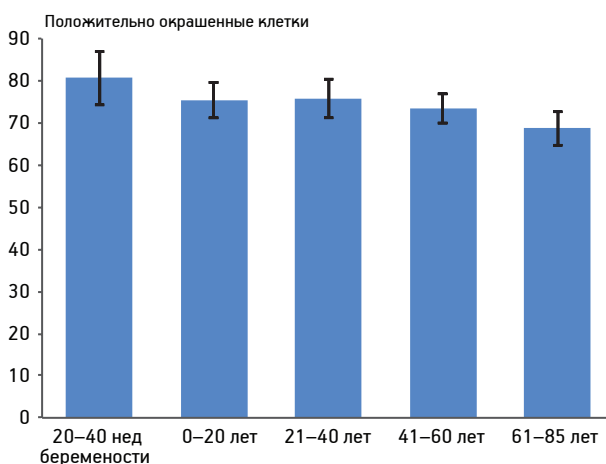


а

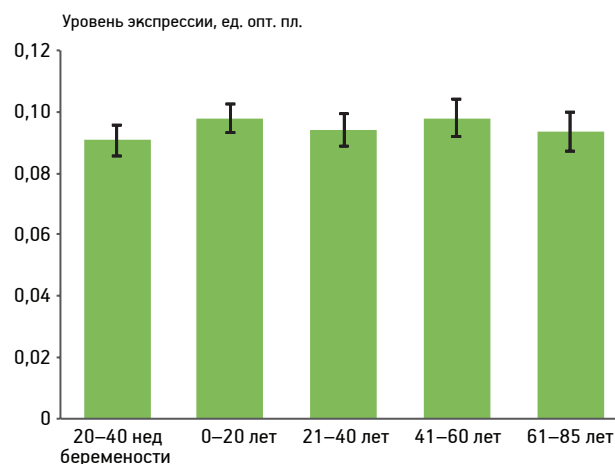


б

Рис. 3. Доля фибробластов с положительной окраской на ламин B1 (а), уровень экспрессии ламина B1 в фибробластах дермы человека (б) в разные возрастные периоды; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ



а



б

Рис. 4. Доля фибробластов с положительной окраской на ламин B2 (а), уровень экспрессии ламина B2 в фибробластах дермы человека (б) в разные возрастные периоды; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

пе, — $0,044 \pm 0,005$ и $0,045 \pm 0,005$ ед. опт. пл., соответственно. В 4-й группе интенсивность окрашивания ядер на ламин В1 составила $0,078 \pm 0,006$ и в 5-й группе — $0,088 \pm 0,006$ ед. опт. пл., соответственно.

Корреляционный анализ определил наличие достоверной положительной взаимосвязи ($r=0,43$; $p<0,05$) возраста и уровня экспрессии ламина В1 в фибробластах дермы. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на уровень экспрессии ламина В1 в фибробластах дермы.

Интенсивность специфического окрашивания на ламин В2 практически не отличалась в возрастных группах. Во всех исследованных группах экспрессия ламина В2 колебалась от 0,091 до 0,098 ед. опт. пл. (см. рис. 4). Корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи возраста и уровня экспрессии ламина В2 в фибробластах дермы. Однофакторный дисперсионный анализ также не установил достоверного влияния возраста на уровень экспрессии ламина В2 в фибробластах дермы.

Обнаружено, что общее число фибробластов в дерме уменьшается с возрастом (рис. 5). Наиболее значительное снижение числа фибробластов отмечали на протяжении от пренатального периода до 11–20 лет. Корреляционный анализ между изменением числа фибробластов и возрастом показал наличие достоверной высокой отрицательной взаимосвязи ($r=-0,69$; $p<0,05$). Однофакторный дисперсионный анализ также выявил достоверный возрастзависимый характер снижения числа фибробластов в дерме ($p<0,001$).

Для анализа половых различий в возрастных изменениях параметров дермы был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность. Результаты этого анализа не установили достоверного ($p<0,05$) влияния пола на изменение численности и степени окрашивания фибробластов дермы на ламин В1 и В2.

В результате исследования установили, что возрастные изменения ламин В1 и В2 в фибробластах дермы человека не совпадают. Так, снижение доли фибробластов, окрашенных на ламин В1, и уровня экспрессии ламина В1 в клетках соединительной ткани дермы происходит сразу после рождения, а затем не изменяется до 40 лет (см. рис. 2). Ламин В1 является членом ядерного семейства ламин и, как считается, участвует в ядерной стабильности и поддержании структуры

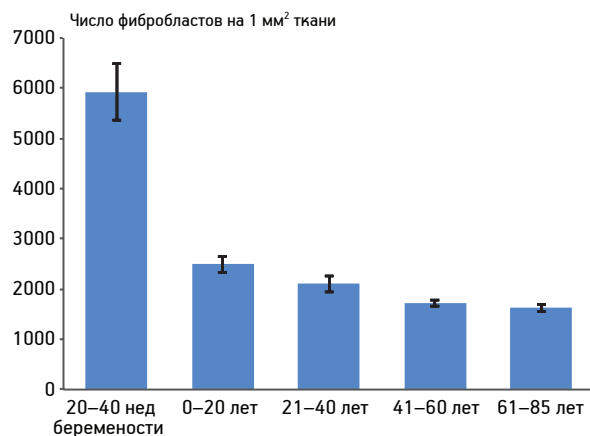


Рис. 5. Общее число фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды; $p<0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

хроматина. Деградация ламина В1 признается в качестве раннего признака апоптоза [15]. По всей видимости, уменьшение содержания ламина В1 в фибробластах после рождения и до 20 лет является одним из факторов, приводящих к уменьшению числа клеток в дерме, которое наблюдают в этом возрасте [7]. Недавние исследования показали значение ламина В1 для регуляции клеточной пролиферации в нормальных диплоидных клетках. В частности, уменьшение уровня ламина В1 приводит к задержке прохождения клеток по клеточному циклу и накоплению клеток при переходе из G1 в S-фазу. Кроме того, снижение уровня ламина В1 ассоциировано с нарушениями синтеза факторов, участвующих в репликации и репарации ДНК [3]. Эти факты, а также снижение уровня ламина В1 в процессе старения культивируемых фибробластов у мыши [4] являются доказательством значительной роли этого ламина в механизмах старения кожи и позволяют рассматривать пониженный уровень ламина В1 в качестве триггера старения [12].

Ламин В2, так же как ламин В1, связан с внутренней ядерной мембраной посредством фарнезильной группы [5], однако эти ламини кодируются отдельными генами [2]. В случае ламина В2 в нашем исследовании наблюдается незначительное возрастзависимое уменьшение доли положительно окрашенных фибробластов, при этом уровень экспрессии этого ламина в фибробластах дермы не изменяется с возрастом (см. рис. 4). Возможно, ламин В2 имеет решающее функциональное значение в эмбриональном гистогенезе и органогенезе [11], так как гомозиготные мыши с отсутствием гена ламина В2 умирали в течение часа после рождения [9, 10]. В постнатальном онтогенезе ламин В2, ве-

роятно, имеет функции, не связанные с развитием возрастных изменений в дерме. Для определения функционального значения ламина В2 в дерме человека необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

Существенное уменьшение числа содержащих ламин В1 фибробластов и содержания ламина В1 в фибробластах дермы, происходящее от рождения до 40 лет, сочетается с началом массивного снижения общей численности фибробластов в дерме. Это сопоставление позволяет предположить участие ламина В1 в возрастном снижении численности фибробластов в дерме человека.

Незначительные изменения числа фибробластов с положительной окраской на ламин В2 и отсутствие возрастных изменений содержания ламина В2 в фибробластах дермы свидетельствуют о том, что ламин В2 не принимает участия в возрастном снижении числа фибробластов в дерме человека.

Литература

1. Гунин А.Г., Осипова А.А., Самойлова А.В. и др. Роль NUMB в морфогенетических изменениях в матке при действии эстрогенов и глюкокортикоидов // Пробл. репродук. 2009. № 3. С. 15–20.
2. Barton L.J., Soshnev A.A., Geyer P.K. Networking in the nucleus: a spotlight on LEM-domain proteins // Curr. Opin. Cell Biol. 2015. Vol. 34. P. 1–8.
3. Butin-Israeli V., Adam S.A., Jain N. et al. Role of lamin B1 in chromatin instability // Mol. Cell Biol. 2015. Vol. 35. № 5. P. 884–898.
4. Freund A., Laberge R.M., Demaria M. et al. Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker // Mol. Biol. Cell. 2012. Vol. 23. P. 2066–2075.
5. Gesson K., Vidak S., Foisner R. Lamina-associated polypeptide (LAP)2 α and nucleoplasmic lamins in adult stem cell regulation and disease // Sem. Cell Dev. Biol. 2014. Vol. 29. P. 116–124.
6. Gruenbaum Y., Medalia O. Lamins: the structure and protein complexes // Curr. Opin. Cell Biol. 2015. Vol. 32. P. 7–12.
7. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V. et al. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66A. № 4. P. 385–392.
8. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtsova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Geront. 2014. Vol. 55. P. 143–151.
9. Hutchison C.J. B-type lamins in health and disease // Sem. Cell Dev. Biol. 2014. Vol. 29. P. 158–163.
10. Lee J.M., Jung H.J., Fong L.G. et al. Do lamin B1 and lamin B2 have redundant functions? // Nucleus. 2014. Vol. 5. № 4. P. 287–292.
11. McKenna T., Rosengardten Y., Viceconte N. et al. Embryonic expression of the common progeroid lamin A splice mutation arrests postnatal skin development // Aging Cell. 2014. Vol. 13. № 2. P. 292–302.
12. Shimi T., Butin-Israeli V., Adam S.A. et al. The role of nuclear lamin B1 in cell proliferation and senescence // Genes Dev. 2011. Vol. 25. № 24. P. 2579–2593.
13. Sola-Carvajal A., McKenna T., Wallen Arzt E. et al. Overexpression of lamin B receptor results in impaired skin differentiation // PLoS One. 2015. Vol. 10. Iss. 6. P. e0128917.
14. Takeuchi H., Runger T.M. Longwave UV light induces the aging-associated progerin // J. Invest. Dermatol. 2013. Vol. 133. № 7. P. 1857–1862.
15. Tu J.B., Ma R.Z., Dong Q. et al. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol // Exp. Ther. Med. 2013. Vol. 6. № 2. P. 574–578.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 222–228

N. N. Golubtsova, F. N. Filippov, A. G. Gunin

LAMIN B1 AND LAMIN B2 IN HUMAN SKIN IN THE PROCESS OF AGING

Chuvash State University, 15, Moskovsky pr., Cheboksary 428015; e-mail: histol@mail.ru

The aim of this work was to study B type lamins in human skin at different ages. Lamins B1 and B2 were detected in sections of the skin by indirect immunohistochemistry. There were 62,3% of dermal fibroblasts with positive staining for lamin B1 at the period from 20 to 40 weeks of gestation. From birth to 40 years, 41–42% of fibroblasts containing lamin B1 were found in the dermis. In age interval from 41 to 85 years, 57–60% of dermal fibroblasts had a positive staining for lamin B1. The number of fibroblasts containing lamin B2 was gradually decreased from 80,6 to 68,6% from 20 weeks of gestation to 85 years old. Expression of lamin B1 in the nuclei of fibroblasts was reduced from birth to 40 years old. Content of lamin B2 in the nuclei of fibroblasts was almost constant from 20 weeks of gestation to 85 years old. Number of fibroblasts in dermis was diminished with age. The most significant decrease in the number of fibroblasts was observed from 20 weeks of gestation to 20 years old. Results allow to suggest the participation of lamin B1 in triggering age-dependent decrease in the number of fibroblasts in the dermis in humans.

Key words: aging, ontogenesis, skin, fibroblasts, lamin B1, lamin B2

И. В. Майбородин¹, М. К. Агзаев¹, Т. М. Рагимова¹, И. И. Майбородин²

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090 Новосибирск, пР. акад. Лаврентьева, 8; e-mail: imai@mail.ru; ² Институт молекулярной патологии и патоморфологии, 630117 Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2

Многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что механизм повышенной восприимчивости к болезням в старости не имеет удовлетворительного объяснения до настоящего времени. Вместе с этим, в литературе практически полностью отсутствуют сравнительные данные об особенностях влияния хирургических операций и травм на состояние лимфоидных органов у больных разных возрастных групп. Однако именно лимфатические узлы являются маркером выраженности воспалительного процесса в регионе, по их изменениям можно точно оценивать результативность тех или иных лечебных мер, предсказывать развитие многих осложнений, а значит, и успешно принимать меры по их профилактике. Все это особенно важно и актуально в свете постоянного увеличения среднего возраста населения, увеличения продолжительности жизни человеческой популяции и усиления хирургической активности у больных пожилого и преклонного возраста.

Ключевые слова: *возрастные изменения, лимфоидные органы, иммунитет*

Актуальность и целесообразность изучения возрастной динамики лимфоидных органов

Нормальные процессы старения существенно изменяют физическое и психическое здоровье. Супрессия иммунной системы с возрастом способствует увеличению заболеваемости и смертности, особенно у лиц старше 65 лет. В то же время, эффективность вакцинаций у пожилых людей уменьшается, что приводит к возрастанию частоты инфекционных болезней, несмотря на проведение хороших программ иммунизации. Кроме того, изменения иммунной системы при старении способствуют возникновению рака [19, 21, 24, 29, 34, 41, 43, 54, 58, 59].

Лимфатические узлы (ЛУ) играют ключевую роль в иммунной системе организма, а также участвуют в детоксикации лимфы и ее дренаже, в связи с этим целесообразны морфологические исследования возрастной динамики данных органов.

Для успешного изучения ЛУ без метастатического поражения при злокачественных опухолях необходимо исключить гендерные и геронтологические изменения. Динамика возрастных изменений регионарных ЛУ очень важна при лимфедеме, что позволяет уточнить диагноз заболевания, определить прогноз и назначить адекватную коррекцию. Для успешного проведения различных процедур, таких как интранодулярная вакцинация или трансплантация ЛУ, становится актуальным знание их дегенеративных процессов. Инволютивные изменения также необходимо принимать во внимание при диагностических и терапевтических процедурах в клинической практике. Установленные онтогенетические пути оттока лимфы, топография регионарных ЛУ и связи между лимфатическими сосудами разных тканевых регионов могут быть использованы при определении хирургических доступов к внеорганным лимфатическим коллекторам и при разработке методов эндолимфатической терапии [9, 13, 14, 31, 39, 56].

Возрастные морфометрические показатели разных ЛУ и их топография у животных могут использоваться при ветеринарно-санитарной экспертизе. Знание возрастных изменений ЛУ помогает исключить инфекционную, опухолевую и другие патологии и точнее определить возраст животного во время санитарно-эпидемиологической инспекции мясных продуктов [35].

При изучении изменений, обусловленных возрастом, следует учитывать, что дегенеративные изменения ЛУ не просто зависят от прожитых годов, но часто отличаются от общего описания, содержащегося в учебниках [31].

Морфологические результаты изучения органов и структур лимфатической системы при старении организма

Научные работы об изменениях ЛУ, обусловленных возрастом, впервые появились в 40-е гг.

XX в. [15, 16, 22]. После небольшого перерыва подобные исследования возобновились в 60-е гг. [4, 5, 36, 44].

У людей одних и тех же возрастных групп остается относительно постоянным содержание ретикулярных клеток, средних и малых лимфоцитов в корковом плато, первичных и вторичных лимфоидных узелках и мозговых тяжах ЛУ. С возрастом увеличивается число малых и уменьшается — средних лимфоцитов. Клеточный состав изменяется в зависимости от возраста и симметрии органов. Количество ретикулярных клеток не меняется в течение жизни [2, 38].

В процессе анализа возрастных изменений *T*- и *B*-лимфоцитов сравнивали их субсеты на парафиновых срезах ЛУ у молодых и пожилых людей. Относительное число *CD8+* *T*-клеток уменьшается с возрастом, но доля *CD4+* *T*-лимфоцитов не меняется. Имеется также в сильной степени зависимость от возраста снижение содержания *CD45RA+* наивных *T*-клеток. Число и размер лимфоидных узелков, а также доля *CD20+* *B*-лимфоцитов были сравнимыми у молодых и пожилых обследованных. Кроме того, найдена очевидная дисрегуляция взаимодействий *T*- и *B*-лимфоцитов в старости [42].

Сходные возрастные изменения были отмечены в лимфоцитах селезенки и ЛУ крыс *Wistar* и мышей *СВА/Са*, а также в лимфоцитах периферической крови человека. Такие изменения заключались в потере крист митохондрий, которые были замещены миелопоподобными фигурами или filamentными структурами. В некоторых случаях лимфоциты содержали электронно-прозрачный материал и гигантские митохондрии. Перечисленные находки были характерны для *T*-клеток. По мнению авторов, лимфоциты представляют собой адекватную модель для исследования процессов старения и для тестирования факторов, влияющих на него [20].

Возрастные изменения инволютивного плана (уменьшение количества лимфоидной ткани, разрастание жировой) в ЛУ наблюдаются уже в юношеском возрасте. Морфометрическое исследование тонких гистологических срезов глубоких нижних шейных, апикальных подмышечных, верхних и нижних трахеобронхиальных и локтевых ЛУ взрослого человека продемонстрировало, что общее количество соединительной ткани увеличивается с возрастом. Разрастается соединительная ткань в строме и паренхиме органов, появляются группы жировых клеток. Одновременно объем лимфоидной паренхимы в ЛУ несколько умень-

шается, корреляция между мозговым и корковым веществом также изменяется. Параллельно этому уменьшается количество ЛУ в регионарных группах. Многие ЛУ небольших размеров полностью замещаются соединительной тканью и перестают существовать как органы иммунной системы. Рядом лежащие ЛУ срастаются друг с другом и образуют более крупные органы сегментарной или лентовидной формы. Возрастные и сезонные изменения соединительной ткани ЛУ коррелируют с динамикой их цитоархитектоники. Указанные изменения строения ЛУ способствуют снижению их детоксикационных свойств [6, 11, 12, 14].

На основании изучения поверхностных паховых ЛУ у 41 пациента 17–98 лет (срочная судебно-медицинская аутопсия, во избежание иммунных и посмертных изменений) было сделано заключение, что дегенерация органов состояла в изменении численности лимфоцитов, состоянии высокого эндотелия венул, степени фиброза и липоматоза. Была найдена тенденция к замене областей ЛУ с преобладанием иммуноцитов соединительной тканью. Как это ни парадоксально, аналогичные изменения были также обнаружены в некоторых ЛУ у младших возрастных групп [14, 31].

По результатам МРТ сравнивали размеры (максимальный аксиальный диаметр) латеральных заднеглоточных ЛУ у 120 здоровых людей разных возрастных групп (6–19; 20–38 и 42–74 года). Обнаружено, что с возрастом размеры ЛУ уменьшаются и составляли для указанных групп $9,0 \pm 1,6$; $6,6 \pm 1,7$ и $5,3 \pm 1,6$ мм, соответственно [47].

С возрастом уменьшается размер поверхностных ЛУ, по данным УЗИ, статистически достоверно это заметно у обследуемых после 72 лет и с высоким ИМТ (более 27,8). Жировая инволюция может быть похожа на метастатическое поражение и вызывать затруднения как при пальпации, так и при сонографии [30].

Методом световой микроскопии изучали подмышечные ЛУ у 74 относительно здоровых женщин (аутопсия женщин, умерших от причин, не связанных с патологией молочной железы и не имеющих на коже груди и верхней конечности рубцов, свидетельствующих о перенесенных в прошлом травмах и хирургических вмешательствах) и у 364 больных раком молочной железы. Все обследованные были разделены на возрастные группы до 50 и старше 50 лет. Частота склеротической трансформации ЛУ возрастает с возрастом обследованных: у пациенток старших возрастных групп мозговое вещество в аксиллярных ЛУ отсутствует

в 2,1 раза чаще, чем у больных до 50 лет: $16 \pm 1,72$ против $7,48 \pm 0,971\%$ ($p < 0,05$), соответственно. У здоровых женщин старшего возраста мозговое вещество не было найдено в 7,7% случаев, тогда как группе до 50 лет — только в 2,9% (различие в 2,7 раза). В структурных отделах данных органов возрастает число ретикулярных клеток и тканевых базофилов при одновременном снижении митотической активности. Когда лимфоток из пораженной молочной железы сохранен, более-менее сохранена и структурная организация регионарных ЛУ. С возрастом, особенно с наступлением менопаузы, ткани молочной железы подвергаются атрофии и склерозу, соответственно, параллельно этому снижается лимфоотток от таких измененных тканей. Скорее всего, именно с этим связана более высокая частота склеротической трансформации мозгового вещества ЛУ у женщин старших возрастных групп. Степень выраженности склероза в таких случаях, видимо, прямо коррелирует и с длительностью, и со степенью нарушений притока лимфы к ЛУ [9].

Закрытые переломы костей, разорванные мышцы и сухожилия являются «внутренними ранами». Продукты распада клеток поврежденных тканей и форменные элементы крови, расположенные вне сосудов, поглощаются фагоцитами и транспортируются по лимфатическим сосудам в ЛУ, где происходит элиминация антигенов. Клинически не наблюдается гипертрофии ЛУ после закрытых переломов и травм мягких тканей. Была проведена лимфосцинтиграфия у двух групп пациентов — с быстрым неосложненным заживлением переломов ноги и с длительным восстановлением и хирургическими реконструкциями. Показано расширение поверхностных лимфатических сосудов и паховых ЛУ при неосложненных переломах. При длительно незаживающих переломах у большинства пациентов на фоне уменьшения размеров паховых ЛУ отмечена визуализация глубоких лимфатических сосудов и подколенных ЛУ. Не было найдено корреляции между возрастом пациентов, продолжительностью репарации, хирургическими вмешательствами и лимфосцинтиграфическими изменениями. Ткани области перелома являются доминирующим источником сигналов для ЛУ, запуская различные клеточные и гуморальные регулирующие факторы. Согласно данным авторов, ЛУ в значительной степени реагируют на переломы, что, по мнению этих же исследователей, не проявляется клинически [53].

Проведено сравнительное экспериментальное исследование дренажа лимфы и структурной организации паховых ЛУ у 160 крыс *Wistar* в возрасте 3—5 и 12—15 мес. Показано, что с возрастом меняется топография паховых ЛУ, связанная с редукцией среднего органа и направленностью лимфооттока к полярным ЛУ паховой группы. У старых животных замедлены лимфоток и пассаж лимфы через лимфатический узел из-за их возрастной структурной трансформации, для которой характерны развитие соединительной ткани, разная степень компактизации структурно-функциональных зон, разрежение структуры паракортикальной зоны и снижение лимфоцитопоза в герминативных центрах. Полученные данные указывают на развитие функциональной напряженности данных органов с возрастом [3].

На нормальных и голых бестимусных мышцах было показано, что и число недавно сформированных и долгоживущих малых лимфоцитов ЛУ и тимуса уменьшается с возрастом. Однако большее количество и тех, и других лимфоцитов присутствовало в костном мозгу и селезенке старых животных. Воспроизводство малых лимфоцитов в костном мозгу голых мышей уменьшалось с возрастом и было ниже, чем в соответствующих возрастных группах у нормальных мышей [50].

Сравнительное исследование вторичных реакций подколенных ЛУ юных и взрослых крыс было выполнено с использованием бычьего сывороточного альбумина или пероксидазы хрена в сочетании с адьювантом Фрейнда. Было установлено, что индекс подколенных ЛУ при реакции, вызванной альбумином, не изменяется с возрастом. Количество производящих антитела клеток оставалось без изменений у молодых и взрослых крыс, но в цитоплазме и митохондриях таких клеточных элементов наблюдали дегенеративные изменения. После введения пероксидазы в локализации интрацитоплазматических антител у молодых и взрослых животных не было найдено различий [25].

Исследована структурная организация брыжеечных ЛУ у байкальской нерпы и определены особенности их возрастных изменений. Было выявлено, что в постнатальном онтогенезе увеличивается относительная площадь соединительной ткани (капсула, трабекулы), сокращаются площади коркового и мозгового вещества. В корковом веществе происходит снижение доли вторичных лимфоидных узелков и паракортикальной зоны. Корково-мозговой индекс имеет тенденцию к уменьшению с возрастом. Выявленные закономерности указыва-

ют на то, что в постнатальном онтогенезе брыжеечные ЛУ байкальской нерпы претерпевают инволюцию и происходит снижение их лимфопоэтической функции. Снижение корково-мозгового индекса у животных в возрасте от 1 мес до 4 лет можно объяснить увеличением доли мозгового вещества, связанным с усиленной моторной функцией ЛУ [7].

Можно заключить, что с возрастом ЛУ претерпевают инволюцию и происходит снижение их лимфопоэтической функции. В постнатальном онтогенезе увеличивается относительная площадь различных типов соединительной ткани, расширяются капсула и трабекулы, сокращаются площади коркового и мозгового вещества. В корковом веществе происходит снижение доли вторичных лимфоидных узелков и паракортикальной зоны. Корково-мозговой индекс имеет тенденцию к уменьшению с возрастом. В структурах данных органов изменяется соотношение разных типов иммунокомпетентных клеток, в них появляются ультраструктурные признаки повреждений, приводящие к нарушениям специфических функций. При старении практически все ткани организма подвергаются атрофии и склерозу, из-за чего там постепенно снижается скорость обменных процессов и, соответственно, интенсивность лимфообразования. Соответственно, параллельно этому снижается лимфоток к регионарным ЛУ. Не исключено, что степень выраженности склероза в ЛУ в таких случаях прямо коррелирует и с длительностью, и со степенью уменьшения к нему лимфопритока.

Динамика изменений функциональной активности лимфоидных органов в онтогенезе

Хорошо известная возрастная инволюция тимуса может являться основной причиной снижения способности иммунной системы продуцировать функционирующие *T*-клетки при старении. *CD8+* *T*-лимфоциты крайне важны для противовирусного и антиканцерогенного иммунитета. Возможно, что основной эффект возрастных изменений связан с процессами дифференцирования *T*-лимфоцитов, поэтому сначала старение отражается на более зрелых *T*-лимфоцитах, и только затем — на менее дифференцированных *T*-клетках. В тимусе во время пролиферации неполноценные и имеющие погрешности в активации *CD8+* *T*-клетки выходят на периферию органа и удаляются в результате запуска процессов апоптоза, к индукции которых более чувствительны старые лимфоциты. По-видимому, с возрастом также сокращаются хоминг *T*-лимфоцитов в лимфоидные органы, ответ на ал-

логенный трансплантат и выживание при сепсисе. Не исключено, что старение в какой-то степени моделирует воспалительный процесс легкой степени [29, 33, 40, 57, 59].

Сниженный ответ на вакцинацию при старении организма происходит частично из-за уменьшения ответа герминативного центра лимфоидных узелков ЛУ, вызванного ослабленным воздействием *T*-хелперов на *B*-лимфоциты. В светлом центре *T*-хелперы представлены специализированным подмножеством *CD4+* *T*-лимфоцитов — узелковыми *T*-хелперами. Такие клетки передают релизы *B*-лимфоцитам герминативного центра для их миграции из лимфоидных узелков и дифференцировки в зрелые плазматические клетки или *B*-лимфоциты памяти, которые обеспечивают пожизненную защиту против инфекции. Клеточные и молекулярные изменения узелковых *T*-хелперов и *B*-лимфоцитов центров размножения, происходящие с возрастом, приводят к сниженной реакции герминативного центра и менее эффективному ответу на иммунизацию [43].

Определяли чувствительность к гидрокортизону у лимфоцитов от старых и молодых мышей. Было установлено, что активированные антигеном лимфоциты ЛУ молодых животных реагируют на гидрокортизона ацетат, тогда как лимфоциты старых особей устойчивы к такому воздействию. Сделано предположение, что иммунокомпетентные клетки, первыми реагирующие с антигеном, различны у старых и молодых мышей [48].

Плотность всех *Ig* и отдельно *IgM*, *IgG1*, *IgG2* и *IgA* на поверхности *B*-лимфоцитов селезенки у взрослых мышей была измерена методом быстрой проточной микрофлуориметрии. Кроме того, определяли сравнительную плотность всех *Ig* и *IgM* на *B*-лимфоцитах костного мозга, ЛУ и бляшек Пейера у взрослых и новорожденных мышей. *B*-клетки селезенки и ЛУ взрослых особей характеризуются присутствием значительного числа клеток с низкой и средней плотностью всех поверхностных *Ig*. Такая картина формируется только к 4-й неделе жизни животных, когда уменьшается количество клеток с относительно высокой концентрацией поверхностного *IgM*. Кроме того, у взрослых мышей возможно появление *IgD* на поверхности зрелых *B*-лимфоцитов селезенки, тогда как клетки костного мозга демонстрируют недостаток такого *IgD* [51].

D. K. Dunn-Walters и соавт. [24] считают, что изменения гуморального иммунного ответа с возрастом являются качественными, а не количествен-

ными, то есть это — чувствительность и качество продуцируемых антител, но не их количество, объем. Следует учитывать, что у диких мышей к возрасту 1 год формируется толерантность *B*-клеток к некоторым антигенам, что, возможно, обусловлено экспрессией рецепторов к комплементу человека (*CR2*, *CD21*) [55].

При старении ослабевают и первичный, и вторичный ответы иммунной системы, связанные с выработкой антител. Одним из самых известных изменений при иммунодефиците, связанном с возрастом, является сниженная реакция герминативных центров, когда уменьшается созревание антител, развитие *B*-лимфоцитов памяти и блокируется созревание долгоживущих клеток, способных к формированию антител, в костном мозгу. Депрессированный в связи с возрастом ответ герминативных центров мышей может быть значительно восстановлен иммунизацией с применением иммунных комплексов. Было достигнуто существенное улучшение ответа *B*-лимфоцитов памяти и долгоживущих плазматических клеток, что может являться новой стратегией преодоления возрастного иммунодефицита в целом [60].

Лимфоциты селезенки, тимуса и ЛУ молодых зрелых (3–4 мес) и пожилых (26–30 мес) мышей *NMRI* стимулировали митогенами (Конкалавин-А, фитогемагглютинин и липополисахарид). У животных в возрасте снижена пролиферативная активность лимфоцитов, их меньшее число может быть активировано по сравнению с более молодыми мышами. Кроме того, имеют место возрастные различия в распределении клеток, чувствительных к активации митогеном, по разным лимфоидным органам [37].

Изучали иммунный ответ клеток ЛУ у тимуса мышей различного возраста (6, 20 и 30 мес). Клетки ЛУ продемонстрировали возрастное снижение выраженности ответа непосредственно на стимуляцию аллогенными клетками и способности к синергизму с тимоцитами. С возрастом ответ клеток тимуса усиливается в ответ на прямую стимуляцию, но отсутствует четкое изменение способности к синергизму. В течение длительного срока жизни имеется, по крайней мере, одна причина возрастного снижения клеточного иммунитета — постепенно развивающийся дефицит рециркулирующих лимфоцитов, возможно, *T*₂-клеток [45].

Старение организма сопряжено со снижением функциональной активности лимфоцитов и атрофией узелковых дендритных клеток, которые фильтруют и сохраняют небольшие иммунные ком-

плексы, генерируют только немного *B*-лимфоцитов памяти, вызывают формирование очень небольшого числа герминативных центров и недостаточную продукцию *Ig*. Было обнаружено, что дефекты в старых *T*- и *B*-клетках отсутствуют, с возрастом повреждаются именно дендритные клетки. Нарушено соединение их с иммунными комплексами и представление антигенов *B*-лимфоцитам. Вместе с этим, было показано увеличение числа *CD11c*⁺ дендритных клеток в ЛУ, селезенке и печени, но не легких, а также значительное возрастание пропорции плазмоцитоидных и *CD4-CD8α*⁺ дендритных клеток в ЛУ и печени. Также были изменения активности и увеличенное содержание липидов в плазмоцитоидных и *CD4-CD8α*⁺ дендритных клетках. Кроме того, увеличивается экспрессия ключевых медиаторов поглощения липидов, включая липазу липопротеина, в большинстве тканей. Дефицит в синтезе антител к внешним антигенам, таким как возбудители пневмонии и вакцины против гриппа, на фоне смодулированной активации некоторых дендритных клеток может быть отражением их некоторых внутренних дефектов (например, накопление липидов) или изменения их взаимодействия с *B*-лимфоцитами, что способствует уменьшению иммунного ответа на вакцинацию и инфекцию с возрастом [17, 18, 28].

Эпидермальные клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) принадлежат к пулу дендритных клеток и играют ключевые роли в иммунных ответах кожи. Количество и степень дифференцировки клеток Лангерганса значительно уменьшается у мышей *C57BL/6J*, начиная с 12-месячного возраста. При этом экспрессия лангерина (*Langerin*) и способность к фагоцитозу декстрана были больше, чем у 6-месячных животных. Миграция этих клеток к дренирующим ЛУ была сопоставима у старых и молодых мышей. Функции таких клеточных элементов, относительно индукции пролиферации *CD4*⁺ и *CD8*⁺ *T*-клеток в ответ на введение альбумина яичного белка, ослабевают с возрастом [58].

Кролики различного возраста были иммунизированы внутривенно суспензией эритроцитов овец, изучали *T*- и *B*-лимфоциты тимуса, селезенки и брыжеечных ЛУ. Результаты гистохимического исследования и трансмиссионной электронной микроскопии продемонстрировали, что *B*-лимфоциты у 6-месячных животных наиболее интенсивно преобразовывались в плазматические клетки. В условиях антигенной стимуляции происходят определенные изменения поверхности лимфоид-

ных клеток, а также ферментативной активности, характерной для *T*- и *B*-зависимых зон [1].

Множество изменений, связанных с возрастом, радикально воздействует, фактически, на все аспекты функционирования системы иммунитета. При старении организма в иммунных органах могут происходить разнонаправленные изменения, нарушается производство цитокинов, и некоторые из них играют свою роль в старении организма. Иммунными ответами, наиболее затронутыми старением, вероятнее всего, являются функции *T*- и *B*-лимфоцитов. Изменения клеточной системы защиты могут быть следствием внутренних дефектов иммунокомпетентных клеток или нарушения процессов их взаимодействия, релизами, внешними и внутренними антигенами. В процессе старения снижается митотическая активность лимфоцитов, меньшее число их остается способным к активации. Кроме того, все большее значение приобретают возрастные различия в распределении иммунокомпетентных клеток по отдельным лимфоидным органам и другим тканям, постепенно меняется соотношение и уменьшается количество рециркулирующих лимфоцитов. В целом, можно говорить о нарастающей дисрегуляции иммунной системы с возрастом.

Эндокринные влияния на возрастные изменения функций лимфоидных органов

Эндокринная система также участвует в процессах возрастной динамики иммунного ответа, одним из наиболее существенных изменений является уменьшение секреции соматотропина. Лимфоциты селезенки и аксиллярных ЛУ от старых (24 мес) крыс-самцов породы *Wistar* использовали для исследования эффекта соматотропина (2 мг/кг ежедневно в течение 10 нед) на хемотаксис, пролиферативный ответ на митоген Конкалавин-А, выброс *IL-2* и активность в качестве естественных клеток-киллеров. Введение соматотропина может уменьшить или даже обратить возрастные изменения, происходящие в указанных ключевых параметрах иммунных функций. Кроме того, возможно достижение даже уровня молодых животных (6 мес), используемых в качестве контрольной группы. Таким образом, так как иммунная система является маркером здоровья и предиктором долголетия, гормональные заместительные терапии с использованием соматотропина, усиливая иммунные функции, могут задерживать или замедлять некоторые аспекты процесса старения [19].

Соматотропин модулирует миграцию клеток в тимусе, в это вовлечены экстраклеточный матрикс и различные хемокины. В связи с этим, исследовали миграцию лимфоцитов в других органах иммунной системы. Относительное число клеток (на 1 г массы органа) в селезенке и ЛУ было выше у трансгенных по соматотропину мышей разного возраста (2–3, 7 и 12 мес) по сравнению с диким штаммом соответствующего срока жизни. Миграция лимфоцитов, вызванная ламинином или фибронектином, была усилена у трансгенных животных независимо от органа-источника этих клеток. Но статистически значимые показатели были получены только для *CD4+* и *CD8+* *T*-лимфоцитов брыжеечных ЛУ. Экспрессия рецепторов, расположенных на клеточных мембранах и во внеклеточном матриксе, для хемокинов в периферических лимфоидных органах трансгенных мышей не обязательно коррелировала с изменениями миграции. Сделано заключение, что соматотропин меняет миграцию лимфоцитов в периферических органах иммунитета [52].

Снижение фолатного статуса довольно широко распространено у населения пожилого возраста. Используя 11- и 23-месячных самцов крыс *Fisher 344*, исследовали эффекты диеты с добавлением фолатов (35,7 мг/кг) в течение 3 нед на иммуноциты брыжеечных ЛУ и селезенки. Концентрации в сыворотке фолата и витамина B_{12} были увеличены, это сопровождалось усиленным пролиферативным ответом на митогены в обоих органах. Пропорция *T*-лимфоцитов в ЛУ, но не селезенке, была значительно увеличена после добавления фолатов. В селезенке фолатная диета предотвратила связанное с возрастом уменьшение продукции *IFN- α* нестимулированными клетками и уменьшение ответа *T*-хелперов после стимуляции фобол миристат ацетатом (*phorbol myristate acetate*) и иономицином (*ionomycin*). Однако, в мезентериальных ЛУ такая диета не влияла на возрастное увеличение синтеза *IL-2*, *TNF- α* и *IFN- γ* после стимуляции, но усиливала продукцию *IL-4*. Старение, по-видимому, связано с изменениями пропорции *T*-лимфоцитов, способности иммуноцитов к пролиферации и секреции цитокинов в ответ на стимуляцию. Добавление фолатов в диеты улучшает пролиферативный ответ на митогены *T*-лимфоцитов, миграцию их в брыжеечные ЛУ и нивелирует возрастные изменения в синтезе цитокинов в селезенке. Содержание фолатов в питании должно быть выше у пожилых людей для поддержания функций иммунитета [27].

Существуют многофакторные взаимодействия гормонов щитовидной железы и иммунной системы в процессе старения. В эксперименте тироксин (0,2; 1 и 5 мкг) подкожно вводили мышам *BALB/c* (старше 18 мес) в течение 30 дней. Это сопровождалось значительным подъемом уровня сывороточного тироксина, общего количества лейкоцитов периферической крови, общего числа клеток в тимусе, селезенке, периферийных и брыжеечных ЛУ, а также в костном мозгу. Кроме этого, тироксин вызвал резкое увеличение содержания клеток в перитонеальном экссудате и небольшое возрастание фагоцитарной активности макрофагов из этого экссудата. Также тироксин способствовал выраженному усилению клеточных реакций, связанных с формированием розеток и бляшек. *In vitro* добавление тироксина 0,001; 0,005 или 0,025 мкг на лунку существенно потенцирует способность спленоцитов от старых мышей к пролиферации в присутствии Конкалавина-А. Гистологическое исследование тимуса после воздействия тироксином показало расширение коркового вещества с восстановлением популяции незрелых тимоцитов. Сделано заключение, что гормоны щитовидной железы могут быть вовлечены в возрастное снижение иммунной активности и что тироксин в состоянии восстановить иммунную эффективность [26].

С возрастом меняется и симпатическая иннервация лимфоидных органов, в частности тимуса, селезенки и брыжеечных ЛУ. Симпатическая норадренергическая иннервация и уровень норэпинефрина возрастают при старении в тимусе, но уменьшаются в селезенке и мезентериальных ЛУ у самок крыс *Fischer 344* (3; 8–9; 24–25 и 30–31 мес). Это сопровождалось заметным сокращением активности естественных киллерных клеток, продукции *IL-2* и *IFN-γ*, пролиферации *T*- и *B*-клеток. У животных 8–9 мес уровень норэпинефрина и продукция *IFN-γ* в области ворот селезенки не менялись, в то время как в хвосте органа концентрация норэпинефрина и секреция *IL-2* были уменьшены [54].

Небольшое число публикаций, посвященных такой важной теме, как различные гормональные влияния на процессы возрастной динамики функций иммунных и лимфоидных органов, однозначно свидетельствует о необходимости продолжения этого направления научных изысканий. Не исключено, что посредством изменения деятельности эндокринных органов станет возможным воздействие на процессы старения как системы иммунитета, так и всего организма в целом.

Гендерные особенности строения и функций лимфатической системы

Также считаем необходимым отметить изменяющиеся с возрастом некоторые половые различия морфологии и функций органов иммунной системы.

Существуют некоторые половые различия в конструкции соединительнотканного остова ЛУ. Общее количество соединительной ткани в ЛУ у мужчин на 2–3% больше, чем у женщин, но у женщин больше жировой ткани [11]. Приводятся результаты исследований, что половой диморфизм проявляется как колебания абсолютного числа и размера самих ЛУ, так и соотношения и степени развития их структурных компонентов [10]. Имеется сообщение, что в лимфоидных структурах аппендикса у мужчин герминативных центров несколько больше, чем у женщин [49].

Методом полихромной интерстициальной инъекции массы Герота в слизистую оболочку гортани с последующим анатомическим препарированием внеорганных лимфатических сосудов и ЛУ исследованы ткани у 21 женщины и 23 мужчин, умерших в возрасте 17–91 года и не имевших к моменту смерти патологических изменений в органах дыхания. Среднее число экстраларингеальных лимфатических сосудов было минимальным в старческом возрасте, их содержание было асимметрично в 70,5% случаев, в 30,6% наблюдений преобладала левосторонняя асимметрия. Также отмечена половая асимметрия: у мужчин значительное снижение численности лимфатических сосудов происходит от подросткового до старческого периода, тогда как этот показатель у лиц женского пола имеет тенденцию к росту во втором зрелом периоде [13].

В процессе изучения морфологии десны было найдено, что между здоровыми мужчинами и женщинами достоверные различия в структурной организации десны отсутствуют, также как между пациентами различного пола с периодонтитом. Однако было отмечено более быстрое нарастание изменений тканей слизистой оболочки десны по мере увеличения возраста у мужчин, что может быть связано с половыми различиями образа жизни: курение, крепкие спиртные напитки, твердая, горячая и острая пища и т. п. Такие особенности могут приводить к более частым и глубоким травмам слизистой оболочки с последующим формированием в ней рубцов, что в дальнейшем реализуется в сокращение числа и размеров лимфатических сосудов. Следует учитывать и гормональные различия между мужчинами и женщинами [8].

У крыс (возраст 2, 6, 12, 14, 18, 22 и 24 мес) обоего пола с возрастом в подмышечных ЛУ и селезенке обнаружено снижение хемотаксиса лимфоцитов, пролиферации *T*-клеток в ответ на воздействие митогеном Конкалавином-А, синтеза *IL-2* и активности естественных киллерных клеток. При этом, были получены данные, что иммунная система работает активнее у особей женского пола, чем у самцов соответствующего возраста. Также было обнаружено, что у самцов в 12 мес эффективность иммунитета подобна таковой у овариэктомированных самок [21].

Воздействие некоторых загрязнителей внешней среды может вызвать различные реакции органов иммунной системы, выраженность некоторых из них может быть связана с полом. У потомства мышей *C57BL/6*, которые получали во время беременности перорально 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, на 24-й неделе после родов обнаружено снижение массы тимуса и доли *CD4+CD8+* тимоцитов, относительное содержание *CD4+CD8-* тимоцитов увеличилось. У самцов сократилось число *CD4-CD8+ T*-клеток, а увеличилось *Vβ3+* и *Vβ17a+* *T*-лимфоцитов селезенки. Также у самцов была более высокой доля костномозговых *CD24-B220+* предшественников *B*-лимфоцитов. Титры антител к *dsDNA*, *ssDNA* и кардиолипину имели тенденцию к увеличению у обоих полов [46].

На две иммуно разные линии мышей *C57BL/6* и *SNF(1)* в середине срока беременности воздействовали 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Число аутореактивных *Vβ+CD4+17a* и *Vβ+D3+ T*-лимфоцитов увеличилось у потомства мышей *C57BL/6* в возрасте 24 нед, больше у самок, чем у самцов. Уровень *IFN-γ* стал выше у самок, тогда как *IL-10* — у самцов. Кроме того, в *B*-клетках костного мозга и селезенки присутствовали фенотипические изменения и была увеличена концентрация циркулирующих антител. В потомстве *SNF(1)* также было обнаружено увеличение численности периферических *Vβ+* клеток, секреции *IFN-γ* у самок и рост продукции аутоантител у обоих полов. В почках самцов обеих линий диагностированы депозиты из связанных с антигеном *IgG* и комплемента, что может свидетельствовать о начале аутоиммунного процесса [32].

Продукция *IL-2* и *IL-4* тимоцитами и лимфоцитами селезенки и аксиллярных ЛУ у мышей в ответ на воздействие твердыми частицами, адсорбированными из воздуха, зависела от способа воздействия, возраста и пола животных. Гиперпродукция *IL-2* при длительной экспозиции

была отмечена независимо от пола, но повышение секреции *IL-4* наблюдали только у самцов [23].

Гендерные различия морфологии и функций лимфоидных органов могут быть обусловлены половыми особенностями образа жизни, что у мужчин может приводить к более частым и выраженным воздействиям на заинтересованные ткани, развитию их склероза и соответствующим реакциям органов и систем защиты организма на повреждение и присутствие антигенов. У животных, в первую очередь, следует учитывать и гормональные отличия между особями разного пола.

Таким образом, многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что механизм повышенной восприимчивости к болезням в старости не имеет удовлетворительного объяснения до настоящего времени. Вместе с этим, можно заключить, что в литературе практически полностью отсутствуют сравнительные данные о влиянии хирургических операций и травм на состояние лимфоидных органов у больных разных возрастных групп. Было найдено только одно сообщение с результатами исследования ЛУ у пациентов различного возраста после переломов нижних конечностей. При этом не было обнаружено корреляции между возрастом пациентов, продолжительностью репарации, объемом хирургических вмешательств и состоянием регионарных ЛУ. Авторы сначала сообщают, что ЛУ в значительной степени реагируют на переломы, но далее делают вывод об отсутствии клинических проявлений таких реакций. По мнению этих исследователей, ткани области перелома являются доминирующим источником сигналов для ЛУ и, вследствие этого, маскируется возрастная динамика данных органов [53]. Однако именно ЛУ являются маркером выраженности воспалительного процесса в регионе, по их изменениям можно точно оценивать результативность тех или иных лечебных мер, предсказывать развитие многих осложнений, а значит, и успешно принимать меры по их профилактике. Все это особенно важно и актуально в свете постоянного увеличения среднего возраста населения, продолжительности жизни человеческой популяции и усиления хирургической активности у больных пожилого и преклонного возраста.

Литература

1. Азнаурян А.В., Бакшинян М.З., Акопджанян Е.С. и др. Возрастные особенности лимфоидных клеток при антигенной стимуляции // Арх. анат. 1981. Т. 81. № 9. С. 92–98.

2. Булгакова Л.И. Клеточный состав глубоких шейных и верхушечных подмышечных лимфатических узлов у человека в зрелом и пожилом возрасте // *Арх. анат.* 1975. Т. 69. № 11. С. 56–60.
3. Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Структурно-функциональные особенности паховых лимфатических узлов и лимфотока при старении // *Морфология.* 2013. Т. 144. № 4. С. 25–29.
4. Жданов Д.А. Регионарные особенности и возрастные изменения конструкции лимфатических узлов человека // *Арх. анат.* 1968. Т. 55. № 8. С. 3–8.
5. Жданов Д.А. Регионарные особенности и возрастные изменения конструкции и цитоархитектоники лимфатических узлов человека // *Арх. пат.* 1970. № 3. С. 14–23.
6. Заболотская Н.В. Ультразвуковая томография при заболеваниях лимфатической системы // *УЗИ в акуш., гин. и педиат.* 1993. № 2. С. 133–142.
7. Кутырев И.А., Ламажалова Г.П., Жамсаранова С.Д. Структурная организация брыжеечных лимфатических узлов байкальской нерпы *rusa sibirica* gmel. в постнатальном онтогенезе // *Изв. РАН. Серия «Биология».* 2008. № 4. С. 453–458.
8. Майбородин И.В., Гаврилова В.В., Колмакова И.А. и др. Возрастно-половые особенности тканей десны в норме и при хроническом верхушечном периодонтите // *Стоматология.* 2009. Т. 88. № 2. С. 29–33.
9. Майбородин И.В., Майбородина В.И., Бабаянц Е.В. и др. Некоторые особенности изменений подмышечных лимфатических узлов без метастазов после химиотерапии при раке молочной железы // *Антибиотики и химиотерап.* 2009. Т. 54. № 9–10. С. 42–47.
10. Русских Т.Л. Макроскопическое строение нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов гамадрилов *Pario hamadrias* // *Арх. анат.* 1981. Т. 81. № 9. С. 84–88.
11. Сапин М.Р. Анатомия соединительнотканного остова лимфатических узлов взрослого человека // *Арх. анат.* 1977. Т. 72. № 4. С. 58–65.
12. Сапин М.Р., Борзяк Э.И., Махмудов З.А. Анатомия и топография брыжеечных лимфатических узлов взрослого человека // *Арх. анат.* 1980. Т. 78. № 4. С. 60–64.
13. Сергей О.И. Внеорганные лимфатические сосуды гортани в постнатальном онтогенезе // *Морфология.* 1998. Т. 114. № 5. С. 78–80.
14. Ahmadi O., McCall J.L., Stringer M.D. Does senescence affect lymph node number and morphology? A systematic review // *ANZ J. Surg.* 2013. Vol. 83. № 9. P. 612–618.
15. Andrew W. Age changes in the deep cervical lymph nodes of 100 Wistar Institute rats // *Anat. Rec.* 1947. Vol. 97. № 3. P. 318.
16. Andrew W., Andrew N.V. Age changes in the deep cervical lymph nodes of 100 Wistar Institute rats // *Amer. J. Anat.* 1948. Vol. 82. № 1. P. 105–165.
17. Aydar Y., Balogh P., Tew J.G., Szakal A.K. Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand-mediated repair of co-stimulation // *Europ. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. № 10. P. 2817–2826.
18. Aydar Y., Balogh P., Tew J.G., Szakal A.K. Follicular dendritic cells in aging, a «bottle-neck» in the humoral immune response // *Ageing Res. Rev.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 15–29.
19. Baeza I., Alvarado C., Ariznavarreta C. et al. Effect of growth hormone treatment on lymphocyte functions in old male rats // *Neuroimmunomodulation.* 2008. Vol. 15. № 4–6. P. 279–284.
20. Beregi E., Bíró J., Regius O. Age-related changes in the lymphocytes as a model of aging // *Morphol. Igazsagugyi Orv. Sz.* 1981. Vol. 21. № 3. P. 183–187.
21. De la Fuente M., Baeza I., Guayerbas N. et al. Changes with ageing in several leukocyte functions of male and female rats // *Biogerontology.* 2004. Vol. 5. № 6. P. 389–400.
22. Denz F.A. Age changes in lymph nodes // *J. Path. Bact.* 1947. Vol. 59. № 4. P. 575–591.
23. Drela N., Zesko I., Biernat P. Cytokines production is altered in mice exposed to airborne suspended matter // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002. Vol. 24. № 3. P. 497–525.
24. Dunn-Walters D.K., Banerjee M., Mehr R. Effects of age on antibody affinity maturation // *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31. № 2. P. 447–448.
25. Edit B., Judit K., Dezsö S. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic study of changes occurring in secondary reaction of popliteal lymph nodes in young and old rats // *Morphol. Igazsagugyi Orv. Sz.* 1976. Vol. 16. № 3. P. 161–167.
26. El-Shaikh K.A., Gabry M.S., Othman G.A. Recovery of age-dependent immunological deterioration in old mice by thyroxine treatment // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).* 2006. Vol. 90. № 5–6. P. 244–254.
27. Field C.J., Van Aerde A., Drager K.L. et al. Dietary folate improves age-related decreases in lymphocyte function // *J. Nutr. Biochem.* 2006. Vol. 17. № 1. P. 37–44.
28. Gardner J.K., Mamotte C.D., McGonigle T. et al. Lipid-laden partially-activated plasmacytoid and CD4(-)CD8a(+) dendritic cells accumulate in tissues in elderly mice // *Immun. Ageing.* 2014. Vol. 11. P. 11.
29. Gillette R.W., Fox A. Changes with age in the homing properties and mitogen responses of lymphocytes from normal and leukemia-prone mice // *Cell. Immunol.* 1980. Vol. 51. № 1. P. 32–41.
30. Giovagnorio F., Drudi F.M., Fanelli G. et al. Fatty changes as a misleading factor in the evaluation with ultrasound of superficial lymph nodes // *Ultrasound Med. Biol.* 2005. Vol. 31. № 8. P. 1017–1022.
31. Hadamitzky C., Spohr H., Debertain A.S. et al. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? // *J. Anat.* 2010. Vol. 216. № 5. P. 556–562.
32. Holladay S.D., Mustafa A., Gogal R.M. Jr. Prenatal TCDD in mice increases adult autoimmunity // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 31. № 3. P. 312–318.
33. Höpken U.E., Wengner A.M., Loddenkemper C. et al. CCR7 deficiency causes ectopic lymphoid neogenesis and disturbed mucosal tissue integrity // *Blood.* 2007. Vol. 109. № 3. P. 886–895.
34. Humphreys N.E., Grecis R.K. Effects of ageing on the immunoregulation of parasitic infection // *Infect. Immunol.* 2002. Vol. 70. № 9. P. 5148–5157.
35. Hunnam J.C., Wilson P.R., Heuer C. et al. Sensitivity, specificity and level of agreement of meat inspector detection of abnormal lymph nodes of farmed deer (*Cervus elaphus*) in New Zealand // *NZ Vet. J.* 2013. Vol. 61. № 3. P. 141–146.
36. Hwang Y.C., Sugimura M., Otaishi N., Kudo N. Structural and cellular changes in the lymph nodes of young mice // *Jpn. J. Vet. Res.* 1968. Vol. 16. № 2. P. 49–64.
37. Joncourt F., Bettens F., Kristensen F., De Weck A.L. Age-related changes of mitogen responsiveness in different lymphoid organs from outbred NMRI mice // *Immunobiology.* 1981. Vol. 158. № 5. P. 439–449.
38. Jurina S.A. The cellular content of different structural components in the regional lymph nodes of the man in different age groups // *Anat. Anz.* 1977. Vol. 141. № 4. P. 313–330.
39. Kandeel A.A., Younes J.A., Zaher A.M. Significance of popliteal lymph nodes visualization during radionuclide lymphoscintigraphy for lower limb lymphedema // *Indian J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 28. № 3. P. 134–137.
40. Kay M.M. Effect of age on T cell differentiation // *Fed. Proc.* 1978. Vol. 37. № 5. P. 1241–1244.
41. Kolar G.R., Mehta D., Wilson P.C., Capra J.D. Diversity of the Ig repertoire is maintained with age in spite of reduced germinal centre cells in human tonsil lymphoid tissue // *Scand. J. Immunol.* 2006. Vol. 64. № 3. P. 314–324.
42. Lazard L., Jenewein B., Wolf A.M. et al. Age-related loss of naïve T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interac-

- tions in human lymph nodes // *Immunology*. 2005. Vol. 114. № 1. P. 37–43.
43. *Linterman M.A.* How T follicular helper cells and the germinal centre response change with age // *Immunol. Cell. Biol.* 2014. Vol. 92. № 1. P. 72–79.
44. *Meneghelli V.* On the different structure of the lymphatic tissues and ground substance of the superficial and deep lymph nodes in humans, with special reference to the changes caused by age // *Acta Anat. (Basel)*. 1961. Vol. 47. P. 164–182.
45. *Meredith P., Tittor W., Gerbase-DeLima M., Walford R.L.* Age-related changes in the cellular immune response of lymph node and thymus cells in long-lived mice // *Cell. Immunol.* 1975. Vol. 18. № 2. P. 324–330.
46. *Mustafa A., Holladay S.D., Goff M. et al.* An enhanced postnatal autoimmune profile in 24 week-old C57BL/6 mice developmentally exposed to TCDD // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. Vol. 232. № 1. P. 51–59.
47. *Ogura I., Kaneda T., Kato M. et al.* MR study of lateral retropharyngeal lymph nodes at different ages // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2004. Vol. 98. № 3. P. 355–358.
48. *Popp D.M.* Qualitative changes in immunocompetent cells with age: reduced sensitivity to cortisone acetate // *Mech. Ageing Dev.* 1977. Vol. 6. № 5. P. 355–362.
49. *Rahman M.M., Sultana S.Z., Mannan S. et al.* Histomorphological study of germinal centre of vermiform appendix in Bangladeshi cadaver // *Mymensingh Med. J.* 2013. Vol. 22. № 1. P. 31–36.
50. *Röpke C.* Age-related changes in numbers of newly formed and long-lived small lymphocytes of normal and nude Balb/c mice // *Exp. Geront.* 1977. Vol. 12. № 3–4. P. 153–158.
51. *Scher I., Sharrow S.O., Wistar R. Jr. et al.* B-lymphocyte heterogeneity: ontogenetic development and organ distribution of B-lymphocyte populations defined by their density of surface immunoglobulin // *J. exp. Med.* 1976. Vol. 144. № 2. P. 494–506.
52. *Smaniotto S., Mendes-da-Cruz D.A., Carvalho-Pinto C.E. et al.* Combined role of extracellular matrix and chemokines on peripheral lymphocyte migration in growth hormone transgenic mice // *Brain Behav. Immunol.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 451–461.
53. *Szczesny G., Olszewski W.L., Gorecki A.* Lymphoscintigraphic monitoring of the lower limb lymphatic system response to bone fracture and healing // *Lymphat. Res. Biol.* 2005. Vol. 3. № 3. P. 137–145.
54. *ThyagaRajan S., Madden K.S., Teruya B. et al.* Age-associated alterations in sympathetic noradrenergic innervation of primary and secondary lymphoid organs in female Fischer 344 rats // *J. Neuroimmunol.* 2011. Vol. 233. № 1–2. P. 54–64.
55. *Twohig J.P., Pappworth I.Y., Sivasankar B. et al.* Defective B cell ontogeny and humoral immune response in mice prematurely expressing human complement receptor 2 (CR2, CD21) is similar to that seen in aging wild type mice // *Molec. Immunol.* 2009. Vol. 46. № 10. P. 2002–2013.
56. *Vered M., Schiby G., Schnaiderman-Shapiro A. et al.* Key architectural changes in tumor-negative lymph nodes from metastatic-free oral cancer patients are valuable prognostic factors // *Clin. exp. Metastasis.* 2014. Vol. 31. № 3. P. 327–338.
57. *Xiao S., Zhang X., Mann K.K. et al.* Changes in sensitivity of peripheral lymphocytes of autoimmune gld mice to FasL-mediated apoptosis reveal a mechanism for the preferential deletion of CD4-CD8-B220+ T cells // *Int. Immunol.* 2004. Vol. 16. № 5. P. 759–66.
58. *Xu Y.P., Qi R.Q., Chen W. et al.* Aging affects epidermal Langerhans cell development and function and alters their miRNA gene expression profile // *Aging (Albany NY)*. 2012. Vol. 4. № 11. P. 742–754.
59. *Yung R., Mo R., Grolleau-Julius A., Hoeltzel M.* The effect of aging and caloric restriction on murine CD8+ T cell chemokine receptor gene expression // *Immun. Ageing.* 2007. Vol. 4. P. 8.
60. *Zheng B., Switzer K., Marinova E. et al.* Correction of age-associated deficiency in germinal center response by immunization with immune complexes // *Clin. Immunol.* 2007. Vol. 124. № 2. P. 131–137.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 229–238

I. V. Maiborodin¹, M. K. Agzaev¹, T. M. Ragimova¹, I. I. Maiborodin²

THE AGE CHANGES OF LYMPHOID ORGANS STRUCTURE: REVIEW OF LITERATURE

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, 8, pr. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; e-mail: imai@mail.ru; ² Institute of molecular pathology and patomorphology, 2, ul. Timakova, Novosibirsk 630117

Numerous and often contradictory research results specify that the mechanism of increased susceptibility to diseases in old age has no satisfactory explanation so far. Together with it in literature almost completely there are no comparative data on features of surgery and injury influence on a structure and functions of lymphoid organs at patients of different age groups. However, lymph nodes are a marker of activity of inflammatory process in the region, on their changes it is possible to estimate precisely productivity of different medical actions, to predict development of many complications, and, thus, successfully to take actions for their prophylaxis. All this is especially important and actual because of constant increase in average age, in life expectancy of human population and strengthening of surgical activity at patients of advanced and old age.

Key words: age changes, lymphoid organs, immunity

Ю. П. Милютина, А. В. Пустыгина, И. В. Залозняя, А. В. Арутюнян

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС*

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: milyutina1010@mail.ru

В статье представлен подробный анализ взаимосвязей уровня различных биогенных аминов в структурах гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию гонадолиберина (медиа́льная преоптическая область и срединное возвышение), и таких независимых факторов, как повышение уровня нейротоксической аминокислоты гомоцистеина, вызванное метиониновой нагрузкой самок крыс, и возрастные изменения, характеризующиеся полным прекращением репродуктивной функции. При этом была проведена оценка причин и характера изменений показателей окислительного стресса. Показано, что возраст, по сравнению с гипергомоцистеинемией, является определяющим фактором, влияющим на изменение содержания биогенных аминов в исследованных структурах гипоталамуса. В отличие от показателей антиоксидантной защиты, не обнаружено существенных изменений в окислительной модификации макромолекул, что свидетельствует о сбалансированной работе про- и антиоксидантных систем в гипоталамусе.

Ключевые слова: гомоцистеин, возрастные изменения, гипоталамус, биогенные амины, окислительный стресс

Изменению уровня различных биогенных аминов придают ключевое значение в механизмах, определяющих возрастные изменения в нейроэндокринной системе, ведущих к прекращению репродуктивной функции. Угасание этой функции сопровождается постепенным снижением уровня биогенных аминов [7, 39]. Однако это изменение носит неспецифический характер и подобные эффекты можно наблюдать при воздействии ряда нейротоксических ксенобиотиков, таких как толуол и диметилгидразин [1, 7].

Гомоцистеин (ГЦ) также относится к соединениям, обладающим нейротоксическим свойством [2, 54]. Многие исследователи отмечают, что с возрастом у человека повышается уровень ГЦ в сыворотке крови [22, 42], наряду с возрастанием

интенсивности свободнорадикальных процессов [24, 35, 53]. Поэтому с гипергомоцистеинемией (ГГЦ) связывают развитие нейродегенеративных и других ассоциированных с возрастом заболеваний. Однако у лабораторных крыс, в отличие от человека, не происходит повышения уровня ГЦ с возрастом [34]. Это позволяет использовать модель экспериментальной ГГЦ для анализа влияния возраста и ГЦ как независимых факторов на изменение содержания биогенных аминов в гипоталамусе самок крыс, что явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Исследование проводили на 60 самках крыс линии *Wistar* различного возраста. Животных содержали в виварии с искусственной вентиляцией и контролируемым световым режимом (день 6.00–18.00 ч, ночь 18.00–6.00 ч), они получали стандартную пищу и воду. В эксперименте животные были разделены на две возрастные группы: молодые половозрелые, с регулярным циклом крысы-самки 6–7 мес ($n=41$) и животные 22–24 мес, у которых половая цикличность полностью прекращалась, и они находились в состоянии персистирующего диэструса ($n=19$). Обе возрастные группы животных были поделены на две подгруппы: 1-я (контрольная) — самки, которым в течение 30 дней ежедневно через зонд перорально вводили обычную воду; 2-я (опытная) — животные, которым в течение 30 дней ежедневно вводили метионин перорально через зонд в концентрации 0,6 мг/кг массы животного. Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к

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

животным, изложенных в директиве Европейского сообщества № 86/609ЕС.

Стадии эстрального цикла определяли по влагалищным мазкам, выделенные гипоталамусы замораживали и хранили при -80°C . Количественный анализ норадреналина (НА), дофамина (ДА) и метаболита серотонина — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), проводили методом ВЭЖХ, отдельно в медиальной преоптической области (МПО) гипоталамуса и срединном возвышении (СВ) с аркуатными ядрами [38].

ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием системы «Axis-Shield» (Великобритания). Уровень продукции АФК в гипоталамусе оценивали по содержанию метаболитов, которые образуются в результате окислительной модификации макромолекул: по содержанию нитротирозина — продукта нитрования аминокислоты *L*-тирозина, осуществляемого с участием активных метаболитов NO , таких как OONO^- и NO_2^+ , а также 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-ОН-dG), поскольку гуанин является наиболее окисляемым основанием, входящим в структуру ДНК. Для определения антиоксидантного статуса в гипоталамусе у самок крыс определяли содержание аскорбиновой кислоты и активность СОД. В работе были использованы тест-системы для иммуноферментного и колориметрического анализов: DNA Damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) Enzo Life Sciences (USA), Nitrotyrosine — Nycult Biotech (Нидерланды), Vitamin C (ascorbate) — Immunodiagnostik (Германия), Superoxide Dismutase — Cayman Chemical Company (USA). Содержание исследуемых веществ рассчитывали в нг/мг белка, который определяли по методу Vera.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Для определения достоверности различий в исследуемых группах применяли непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни. Данные представляли как медианы [25—75 %]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь показателей оценивали по силе связи с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Для всестороннего и компактного описания объектов исследования был применен многомерный факторный анализ, который позволяет наилучшим образом охарактеризовать реальное поведение исследуемой совокупности признаков и оценить надежность и точность выводов, сделанных на основании полученных данных. Проведено вычисление факторных нагрузок

(а), которые интерпретируются как корреляции между соответствующими исследуемыми показателями и отдельными факторами (гипотетические, непосредственно не измеряемые, скрытые признаки, в той или иной мере связанные с измеряемыми показателями). Чем нагрузка выше по модулю, тем сильнее связь переменной с фактором, тем больше данная переменная обусловлена действием соответствующего фактора. Количество выделяемых факторов определяли по критерию «каменистой осыпи» [3, 32]. Метод выделения факторов — метод главных компонент, полученные данные для анализа были нормализованы.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа полученных данных по всем исследованным показателям представлены в табл. 1. Результаты исследования показали, что потребление метионина, согласно выбранной схеме введения, приводит к развитию ГГЦ — состоянию, характеризующемуся повышением в сыворотке крови содержания ГЦ, причем у крыс 22—24 мес наблюдали более выраженное повышение этого показателя, чем у половозрелых животных.

При анализе данных определения биогенных аминов установили, что введение метионина не приводило к их достоверным изменениям по сравнению с животными контрольной группы того же возраста. Однако все они достоверно снижались с возрастом — как при физиологическом старении, так и на фоне введения метионина.

В нашем исследовании показатели, являющиеся маркерами повреждения нуклеиновых кислот (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина) и окислительной модификации белков (нитротирозин), контрольной группы и группы с метиониновой нагрузкой не имели достоверных отличий, так же как и не различались у молодых и старых животных. Показано, что у старых животных 22—24 мес, по сравнению с крысами 6—7 мес, у контрольных животных достоверно ниже содержание аскорбиновой кислоты. Ее тенденция к снижению была отмечена также у крыс, подвергнутых принудительному пероральному введению метионина. Установлено, что активность СОД у молодых животных контрольной подгруппы достоверно выше, чем у животных опытной подгруппы после метиониновой нагрузки. Однако к 22—24 мес у крыс без ГГЦ происходит снижение ее интенсивности, и достоверная разница между контрольными и опытными животными исчезает, сохраняя лишь характер тенденции.

Исследуемые показатели в гомогенатах гипоталамуса и его структурах в экспериментальных группах, медиана [25–75 %с]

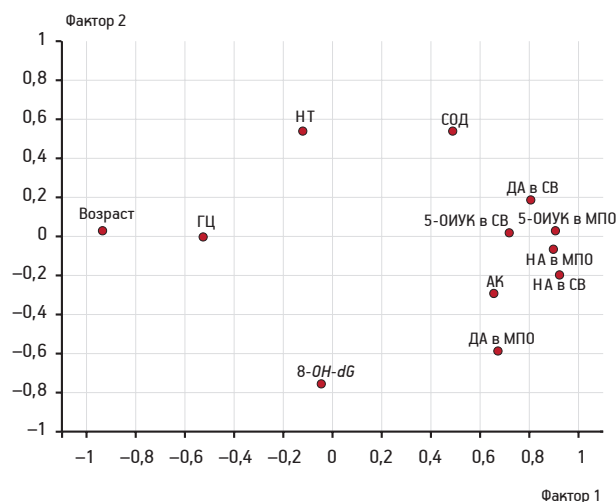
Показатель	Молодые крысы 6–7 мес, n=41		Старые крысы 22–24 мес, n=19	
	контрольная подгруппа	опытная подгруппа	контрольная подгруппа	опытная подгруппа
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,2 [5,0–7,3]	10,0 [6,7–30,6] ^{3)*}	6,0 [5,4–6,7]	57,20 [14,3–118,8] ^{3)*}
НА в СВ, нг/мг белка	25,6 [28,6–40,6]	25,5 [29,3–41,0]	10,8 [10,1–12,8] ^{2)*}	11,1 [9,6–15,8] ^{2)*}
5-ОИУК в СВ, нг/мг белка	6,4 [4,4–7,2]	6,2 [4,9–7,8]	3,4 [3,0–5,1] ^{1)*}	3,4 [1,8–5,3] ^{1)*}
ДА в СВ, нг/мг белка	30,3 [21,8–35,9]	26,8 [24,1–31,8]	13,4 [9,5–15,4] ^{2)*}	14,3 [8,9–16,4] ^{2)*}
НА в МПО, нг/мг белка	28,1 [21,4–33,1]	29,3 [25,0–36,6]	6,2 [4,8–7,9] ^{2)*}	7,5 [5,1–9,0] ^{2)*}
5-ОИУК в МПО, нг/мг белка	4,0 [3,4–5,6]	4,1 [3,1–4,9]	1,7 [1,4–2,8] ^{2)*}	1,9 [1,7–2,1] ^{2)*}
ДА в МПО, нг/мг белка	11,5 [8,8–16,5]	13,6 [10,6–15,6]	5,3 [2,8–7,0] ^{2)*}	4,2 [3,3–5,1] ^{2)*}
8-ОН-dG, нг/мг белка	8,8 [7,8–9,1]	8,4 [8,2–9,1]	8,8 [8,7–9,1]	8,6 [8,3–9,1]
Нитротирозин, нмоль/мг белка	13,2 [12,8–14,1]	12,5 [11,6–13,5]	13,7 [13,6–13,9]	13,6 [12,5–15,1]
Аскорбиновая кислота, нг/мг белка	36,3 [34,6–40,4]	38,7 [36,6–39,5]	32,0 [26,8–35,0] ^{1)*}	31,6 [27,7–37,6]
СОД, Ед/мг белка	0,98 [0,58–1,13]	0,36 [0,26–0,52] ^{3)*}	0,51 [0,40–0,68] ^{1)*}	0,30 [0,19–0,60]

^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,001$ — достоверность отличий между молодыми и старыми животными в соответствующих группах; ^{3)*} $p < 0,001$ — достоверность отличий группы с метиониновой нагрузкой от контрольной

При оценке взаимосвязи исследованных показателей с помощью ранговой корреляции Пирсона было показано, что у молодых животных только содержание аскорбиновой кислоты в гипоталамусе коррелирует с уровнем ГЦ в сыворотке крови ($r=0,75$; $p < 0,01$). При этом у старых животных достоверные корреляции между изучаемыми показателями в гипоталамусе и содержанием ГЦ в сыворотке крови вообще отсутствуют. Однако отмечена как низкая, например между НА и 5-ОИУК в СВ, так и относительно высокая — между НА в МПО и НА в СВ, достоверная корреляция между различными нейромедиаторами, а также слабая, но достоверная корреляция этих показателей с содержанием аскорбиновой кислоты в гипоталамусе. Достоверных связей между содержанием биогенных аминов и показателями, характеризующими окислительную модификацию макромолекул и СОД, а также между отдельными показателями окислительного стресса (ОС) выявлено не было (табл. 2).

Для получения обобщенной информации о структуре связей между исследованными показателями и выборе наиболее значимых из них, для описания влияния разных условий в проведенном эксперименте провели факторный анализ (рисунок), в результате которого установили, что, оценивая нагрузки, первый фактор теснее всего связан с возрастом животного ($a=-0,93$), а также НА в СВ ($a=0,92$), 5-ОИУК в МПО ($a=0,91$), НА в МПО ($a=0,90$), ДА в СВ ($a=0,81$). Кроме

того, значительно слабее данный фактор связан с изменением таких показателей, как 5-ОИУК в СВ ($a=0,72$), ДА в МПО ($a=0,67$) и аскорбиновой кислоты в гипоталамусе ($a=0,66$). Изменение содержания ГЦ в сыворотке крови несуществен-



Двухмерный график факторных нагрузок исследованных показателей.

ДА в СВ — дофамин в срединном возвышении с аркуатными ядрами; 5-ОИУК в СВ — 5-оксииндолуксусная кислота в срединном возвышении с аркуатными ядрами;

НА в СВ — норадреналин в срединном возвышении с аркуатными ядрами; ДА в МПО — дофамин в медиальной преоптической области; 5-ОИУК в МПО — 5-оксииндолуксусная кислота в медиальной преоптической области; НА в МПО — норадреналин в медиальной преоптической области; АК — аскорбиновая кислота; ГЦ — гомоцистеин; НТ — нитротирозин; 8-ОН-dG — 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин

Матрица коэффициентов корреляции исследуемых показателей

Показатели	НА в СВ	5-ОИУК в СВ	ДА в СВ	НА в МПО	5-ОИУК в МПО	ДА в МПО	СОД	Аскорбиновая кислота	8-ОН-dG	Нитротирозин
НА в СВ	1,00	0,65*	0,74*	0,88*	0,78*	0,74*	0,26	0,62*	0,10	-0,13
5-ОИУК в СВ	0,65*	1,00	0,73*	0,49*	0,66*	0,37	0,37	0,45	0,24	0,10
ДА в СВ	0,74*	0,73*	1,00	0,63*	0,75*	0,30	0,30	0,46*	-0,01	0,17
НА в МПО	0,88*	0,49*	0,63*	1,00	0,76*	0,64*	0,29	0,63*	-0,16	-0,20
5-ОИУК в МПО	0,78*	0,66*	0,75*	0,76*	1,00	0,54*	0,50	0,49*	-0,04	-0,27
ДА в МПО	0,74*	0,37	0,30	0,64*	0,54*	1,00	0,12	0,61*	0,38	-0,28
СОД	0,26	0,37	0,30	0,29	0,50*	0,12	1,00	0,24	-0,28	0,14
Аскорбиновая кислота	0,62*	0,45	0,46*	0,63*	0,49*	0,61*	0,24	1,00	0,19	-0,08
8-ОН-dG	0,10	0,24	-0,01	-0,16	-0,04	0,38	-0,28	0,19	1,00	-0,11
Нитротирозин	-0,13	0,10	0,17	-0,20	-0,27	-0,28	0,14	-0,08	-0,11	1,00

* $p < 0,01$ – достоверность корреляций

но обусловлено действием выделенного фактора ($a = -0,52$). Изменение показателя 8-ОН-dG связано со вторым фактором ($a = -0,76$), который также незначительно влияет на изменение таких показателей, как СОД ($a = 0,54$), нитротирозин в гипоталамусе ($a = 0,54$) и ДА в МПО ($-0,59$).

Таким образом, показано, что изменение, например ДА в МПО, как и большинства других биогенных аминов в структурах гипоталамуса, зависит и значимо различается от экспериментальных условий, связанных с изучением возрастных изменений в гипоталамусе. Кроме того, его изменение зависит также и от другого фактора, который не связан ни с изучаемой ГЦ, ни с процессом старения, а характеризуется изменением показателей ОС.

Результаты и обсуждение

Возрастные изменения, в частности уменьшение всасывания витаминов группы В в ЖКТ, а также ряд других причин, которые, в конечном итоге, способны вызвать нарушение нормального функционирования метионинового цикла, особенно на фоне генетической предрасположенности, приводят к повышению уровня ГЦ в сыворотке крови и развитию ГЦ [54, 56]. Это состояние в дальнейшем вносит вклад в развитие патологических процессов в организме и обуславливает возникновение разных заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Известно, что ГЦ — это аминокислота, токсические эффекты которой имеют ряд проявлений: окисление, гипометилирование, гомоцистеинелирование белка [51], активация металлопротеиназ, повреждение теломер [43]. Все эти патологические процессы связывают также и с процессом старения. Известно, что ГЦ оказывает неблагоприятное влияние на регуляцию сосудистого тонуса, обмен липидов и коагуляционный каскад. Повышенное содержание ГЦ отмечают при диагностике многих гериатрических патологий, включая переломы, вызванные развитием остеопороза [31], атеросклероз коронарных артерий, инсульт, болезнь Альцгеймера [46], старческая деменция, неврологические и психические дисфункции [40, 41, 50]. Имеются данные о том, что у женщин после наступления менопаузы повышается уровень ГЦ в крови [21], однако другими авторами показано, что определяющим фактором, обуславливающим повышение уровня ГЦ в плазме крови в пре- и постменопаузе у женщин различного возраста, был именно возраст, а не статус менопаузы [13].

ГЦ, как известно, легко проникает через гематоэнцефалический барьер [9, 14, 41], где в реализации его нейротоксического эффекта участвуют ионотропные и

метаботропные глутаматные рецепторы [2, 5, 60]. В современной литературе существует достаточно большое число работ, в которых описаны механизмы действия ГЦ, вызывающие гибель нейронов, — посредством индукции ОС, повреждений ДНК и активации проапоптозных факторов [8, 14, 30, 35, 44, 57]. На культуре клеток мозжечка показано, что ГЦ активирует *NMDA*-рецепторы, в результате чего происходит повышение уровня ионизированного кальция и увеличение продукции АФК в нейронах [10]. Последнее приводит к развиту ОС, что считают одной из причин токсического эффекта ГЦ [51]. Отмечено, что инкубация нейронов с антиоксидантными ферментами СОД или каталазой снижает негативный эффект ГЦ [29].

Одним из наиболее существенных проявлений токсического эффекта ГЦ является окислительное повреждение ДНК [24, 35]. Установлено, что оно вызвано повышением активности нуклеаз под влиянием АФК, прежде всего гидроксил-радикала [35], а также супероксидного радикала и пероксида водорода [29], образующихся при аутоокислении ГЦ [16]. Показано, что накопление гомоцистеиновой кислоты запускает в нейронах процесс апоптоза [2, 5]. Кроме того, в присутствии аденозина ГЦ эффективно преобразуется в аденозингомоцистеин, понижая уровень метилирования молекул, которое необходимо для метаболизма нуклеиновых кислот, аминов и других нейротрансмиттеров [33, 37, 59].

Известно также, что при ГГЦ нарушается работа *NO*-синтазы, в результате чего происходит накопление мощного окислителя — пероксинитрита [17, 58], что также приводит к повреждению ДНК [15]. Внесенный в пищевой рацион беременных крыс метионин, приводя к развитию ГГЦ, вызывает формирование ОС в мозгу потомства, дефициту СОД и повышенной склонности нейронов к гибели [6]. Ранее нами было показано, что введение метионина беременным самкам приводит к развитию у них пренатальной ГГЦ и повышению в мозгу новорожденных крысят уровня 8-*OH-dG* — маркера повреждения нуклеиновых кислот — и снижению активности СОД [45].

В данном исследовании, проведенном на крысах-самках разного возраста, изменения содержания 8-*OH-dG* в гипоталамусе при метиониновой нагрузке не происходило. Окислительное повреждение ДНК коррелирует со скоростью окисления глутатиона, которое, например, прогрессивно растет с возрастом в гиппокампе, коре, но не в гипо-

таламусе [28]. ГЦ ингибирует активность и экспрессию нескольких ферментов антиоксидантной защиты, а именно СОД, гемоксигеназы-1 и глутатионпероксидазы [48, 55]. У молодых животных при введении метионина наблюдается значительное снижение активности СОД, что может быть обусловлено как ее инактивацией пероксинитритом [23], так и уменьшением общего количества фермента вследствие расхода на утилизацию супероксидных радикалов, образующихся при ГГЦ.

Известно, что с возрастом происходит снижение ферментативной активности антиоксидантов, прежде всего СОД [4], что подтверждается полученными в нашем исследовании данными на 22–24-месячных животных, однако введение метионина лишь незначительно снижает активность данного фермента. При этом нельзя предположить, что действие ГГЦ у старых животных сопровождается меньшим накоплением АФК. Возможно, данные результаты объясняются тем, что с возрастом, при достаточно сниженной активности СОД, усиливается роль других компонентов антиоксидантной защиты. Отмечено, что у старых животных увеличивается количество глутатионпероксидазы в митохондриях [27], то есть эффективность антиоксидантной защиты возрастает.

Кроме того, согласно полученным нами данным, концентрация общего ГЦ в плазме крови не может служить четким критерием оценки развития ОС в гипоталамусе животных, перенесших метиониновую нагрузку. Несмотря на хорошую проницаемость гематоэнцефалического барьера для метионина, более информативными могли бы оказаться данные о содержании ГЦ в самом гипоталамусе, так как при повышении концентрации ГЦ в крови, большинство своих токсических эффектов он реализует прямо в сосудах, влияя на клетки эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда и форменные элементы крови [2, 18, 20]. Несмотря на описанные в литературе нейротоксические эффекты ГЦ, его считают слабым нейротоксином [60]. Цитотоксический эффект *in vitro* описан только при концентрации ГЦ, превышающей 0,1 ммоль/л [29, 54]. Кроме того, возможно у взрослых, а также у старых крыс данная модель ГГЦ не приводит к стойкому нарушению метионинового цикла. Нормальная работа ферментов метаболизма метионина, даже при повышенном его потреблении в течение длительного времени, постепенно метаболизирует избытки ГЦ в организме и предотвращает его спонтанное окисление, препятствует накоплению гомоцистеиновой кисло-

ты, а также гомоцистеин-тиолактона и других продуктов, опосредующих выраженные токсические эффекты ГГЦ [25, 26].

Кроме того, при действии метиониновой нагрузки мы не обнаружили связи с изменением содержания биогенных аминов в структурах гипоталамуса. Однако имеются данные о том, что у крыс, находящиеся на диете с высоким потреблением метионина, наблюдали снижение содержания дофамина в коре головного мозга [19]. Следует отметить, что, например, другое нейротоксическое соединение — диметилгидразин, при метаболизме которого образуется большое количество свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетки головного и спинного мозга [47], лишь незначительно изменял содержание биогенных аминов в этих структурах, нарушая их нормальную суточную динамику [38].

Остается также слабо изученной взаимосвязь содержания биогенных аминов и уровня генерации АФК. Существует достаточно много сведений о том, что в мозге катехоламины, в частности дофамин, подвергаясь аутоокислению, а также ферментативному окислению под воздействием моноаминоксидазы, могут служить источником АФК [11, 59]. Фактом, что в норме при окислении биогенных аминов образуется, главным образом, H_2O_2 , можно объяснить обнаруженную нами корреляцию между содержанием биогенных аминов и аскорбиновой кислоты. Последняя, как известно, имеет несколько функций в головном мозге и нейронах. Как антиоксидант, она катализирует восстановление железа, в большом количестве находящегося в мозге, бивалентные ионы которого быстро реагируют с пероксидными радикалами. Кроме того, аскорбиновая кислота усиливает биосинтез катехоламинов [49], так как, с одной стороны, является донором электронов для дофамин- β -гидроксилазы [12], а с другой — способствует регенерации тетрагидробиоптерина, являющегося кофактором тирозингидроксилазы при синтезе *L*-3,4-дигидроксифенилаланина [36, 49]. Полученные нами результаты также подтвердили, что изменение этих показателей имеет выраженную взаимосвязь с возрастом. В литературе имеются данные о том, что в МПО, как и в других структурах гипоталамуса, с возрастом происходит значительное снижение концентрации биогенных аминов [39, 52], что связано, вероятно, с изменением фона половых стероидов.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволили более детально проанализировать эффекты и механизмы влияния процесса старения и гипергомоцистеинемии на изменение содержания биогенных аминов в структурах гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции. Установлено, что метиониновая нагрузка в предложенной схеме эксперимента не оказывает значительного влияния на исследуемые показатели, тогда как возраст является определяющим фактором, воздействующим на содержание биогенных аминов в гипоталамических структурах. Результаты показали, что изменение их содержания взаимосвязано, прежде всего, с количеством аскорбиновой кислоты. При этом изменения остальных показателей окислительного стресса, исследованных в гипоталамусе, не зависят от возраста, однако обнаруживают взаимосвязь с содержанием некоторых биогенных аминов, в частности, дофамина в медиальной преоптической области гипоталамуса, что следует учитывать в экспериментах с развитием окислительного стресса.

Литература

1. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Корневский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // *Нейрохимия*. 1998. № 4. С. 264–270.
2. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина // *Биохимия*. 2009. Т. 74. № 12. С. 725–736;
3. Дворяжкина Н.Н., Чалкина Н.А. Факторный анализ при исследовании структуры данных // *Вестн. АмГУ*. 2011. Т. 53. С. 1–5.
4. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях // *Биомед. химия*. 2007. Т. 53. № 4. С. 351–372.
5. Махро А.В., Булыгина Е.Р., Болдырев А.А. Влияние гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на гранулярные клетки мозжечка // *Нейрохимия*. 2006. Т. 23. № 3. С. 179–184.
6. Махро А.В., Машкина А.П., Солёная О.А. и др. Пренатальная гипергомоцистеинемия как модель окислительного стресса мозга // *Бюл. экспер. биол. мед.* 2008. Т. 146. № 7. С. 37–39.
7. Arutyunyan A. V., Korenevsky A. V. Age-related impairment of hypothalamic regulation of the reproductive cycle and its correction // *Adv. Geront.* 2014. Vol. 4. № 4. P. 229–237.
8. Ataie A., Sabetkasaei M., Haghparast A. et al. Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain // *J. Med. Food*. 2010. Vol. 13. № 4. P. 821–826.
9. Beard R. S. Jr., Reynolds J. J., Bearden S. E. Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions // *Blood*. 2011. Vol. 118. № 7. P. 2007–2014.
10. Boldyrev A., Bulygina E., Makhro A. Glutamate receptors modulate oxidative stress in neuronal cells: A mini-review // *Neurotoxicity Res.* 2004. Vol. 6. № 7. P. 581–587.

11. Bolton J.L., Trush M.A., Penning T.M. et al. Role of quinones in toxicology // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13. P. 135–160.
12. Bornstein S.R., Yoshida-Hiroi M., Sotiriou S. et al. Impaired adrenal catecholamine system function in mice with deficiency of the ascorbic acid transporter (SVCT2) // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. № 13. P. 1928–1930.
13. Bruschi F., Daguati R., Parazzini F. et al. Age, menopausal status and homocysteine levels in women around menopause // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 120. № 2. P. 195–197.
14. Curro M., Gugliandolo A., Gangemi C. et al. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells // *Neurochem. Res.* 2014. Vol. 39. № 8. P. 1485–1495.
15. Faraci F.M. Hyperhomocysteinemia: A million ways to lose control // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. № 3. P. 371–373.
16. Faraci F.M., Lentz S.R. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction // *Stroke.* 2004. Vol. 35. № 2. P. 345–347.
17. Ganapathy P.S., White R.E., Ha Y. et al. The role of N-methyl-D-aspartate receptor activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52. № 8. P. 5515–5524.
18. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutr. J.* 2015. Vol. 14. № 6. doi: 10.1186/1475–2891–14–6.
19. Gao L., Zeng X.N., Guo H.M. et al. Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat // *Neurol. Sci.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 39–43.
20. Gurda D., Handschuh L., Kotkowiak W., Jakubowski H. Homocysteine thiolactone and N-homocysteinylation protein induce pro-atherogenic changes in gene expression in human vascular endothelial cells // *Amino Acids.* 2015. Vol. 47. № 7. P. 1319–1339.
21. Hak A.E., Polderman K.H., Westendorp I.C. et al. Increased plasma homocysteine after menopause // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 149. P. 163–168.
22. Herrmann W., Schorr H., Bodis M. et al. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects // *Europ. J. clin. Invest.* 2000. Vol. 30. № 12. P. 1083–1089.
23. Hooijmans C.R., Blom H.J., Oppenraaij-Emmerzaal D. et al. S-adenosylmethionine and S-adeo sylhomocysteine levels in the aging brain of APP/PS1 Alzheimer mice // *Neurol. Sci.* 2009. Vol. 30. № 5. P. 439–445.
24. Huang R.F., Huang S.M., Lin B.S. et al. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells // *Life Sci.* 2001. Vol. 68. № 25. P. 2799–2811.
25. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans // *Cell Mol. Life Sci.* 2004. Vol. № 4. P. 470–487.
26. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 1741–1749.
27. Ji L.L., Dillon D., Wu E. Myocardial aging: antioxidant enzyme systems and related biochemical properties // *Amer. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. 386–392.
28. Joseph J.A., Villalobos-Molina R., Denisova N. et al. Age differences in sensitivity to H₂O₂- or NO-induced reductions in K(+)-evoked dopamine release from superfused striatal slices: reversals by PBN or Trolox // *Free Radic. Biol. Med.* 1996. Vol. 20. № 6. P. 821–830.
29. Kim W.K., Pae Y.S. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture // *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 216. № 2. P. 117–120.
30. Kruman I.I., Culmsee C., Chan S.L. et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. № 18. P. 6920–6926.
31. Kuo H.K., Sorond F.A., Chen J.H. et al. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: a systematic review // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. № 9. P. 1190–1201.
32. Ledesma R.D., Valero-Mora P., Macbeth G. The scree test and the number of factors: a Dynamic Graphics Approach // *Span. J. Psychol.* 2015. Vol. 18. № E11. P. 1–10.
33. Loscalzo J., Handy D.E. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference series) // *Pulm. Circ.* 2014. Vol. 4. № 2. P. 169–174.
34. Martins P.J., Galdieri L.C., Souza F.G. et al. Physiological variation in plasma total homocysteine concentrations in rats // *Life Sci.* 2005. Vol. 76. № 22. P. 2621–2629.
35. Matte C., Mackedanz V., Stefanello F.M. et al. Chronic hyperhomocysteinemia alters antioxidant defences and increases DNA damage in brain and blood of rats: Protective effect of folic acid // *Neurochem. Int.* 2009. Vol. 54. № 1. P. 7–13.
36. May J.M., Qu Z.C., Nazarewicz R., Dikalov S. Ascorbic acid efficiently enhances neuronal synthesis of norepinephrine from dopamine // *Brain Res. Bull.* 2013. Vol. 90. P. 35–42.
37. Miller A.L. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression // *Altern. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. № 3 P. 216–226.
38. Milyutina Yu.P., Korenevskii A.V., Stepanov M.G., Arutyunyan A.V. Effects of melatonin and epiphysis peptides on the catecholamine link of hypothalamic regulation of the reproductive function of rats // *Neurochem. J.* 2010. Vol. 4. № 3. P. 196–203.
39. Mohankumar P.S., Thyagarajan S., Quadri S.K. Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus // *Brain Res. Bull.* 1995. Vol. 33. № 6. P. 561–564.
40. Moustafa A.A., Hewedi D.H., Eissa A.M. et al. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition // *Frontiers Behav. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 343.
41. Obeid R., McCaddon A., Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45. № 12. P. 1590–1606.
42. Obeid R., Schorr H., Eckert R., Herrmann W. Vitamin B₁₂ status in the elderly as judged by available biochemical markers // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50. № 1. P. 238–241.
43. Perez F.P., Ilie J.I., Zhou X. et al. Pathomolecular effects of homocysteine on the aging process: a new theory of aging // *Med. Hypotheses.* 2007. Vol. 69. № 1. P. 149–160.
44. Poddar R., Paul S. Novel crosstalk between ERK MAPK and p38 MAPK leads to homocysteine-NMDA receptor-mediated neuronal cell death // *J. Neurochem.* 2013. Vol. 124. № 4. P. 558–570.
45. Pustygina A.V., Milyutina Yu.P., Zaloznyaya I.V., Arutyunyan A.V. Indices of oxidative stress in the brain of newborn rats subjected to prenatal hyperhomocysteinemia // *Neurochem. J.* 2015. Vol. 9. № 1. P. 60–65.
46. Reutens S., Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2002. Vol. 17. P. 859–864.
47. Sasaki Y.F., Saga A., Akasaka M. et al. Organ-specific genotoxicity of the potent rodent colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine and three hydrazine derivatives: difference between intraperitoneal and oral administration // *Mutat. Res.* 1998. Vol. 415. № 1–2. P. 1–12.
48. Sawle P., Foresti R., Green C.J. et al. Homocysteine attenuates endothelial haem oxygenase-1 induction by nitric oxide (NO) and hypoxia // *F. E. B. S. Lett.* 2001. Vol. 508. № 3. P. 403–406.
49. Seitz G., Gebhardt S., Beck J.F. et al. Ascorbic acid stimulates DOPA synthesis and tyrosine hydroxylase gene expression in the human neuroblastoma cell line SK-N-SH // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 244. № 1. P. 33–36.
50. Selhub J., Troen A., Rosenberg I.H. B vitamins and the aging brain // *Nutr. Rev.* 2010. Vol. 68. P. 112–118.
51. Sharma G.S., Kumar T., Dar T.A., Singh L.R. Protein N-homocysteinylation: From cellular toxicity to neurodegeneration // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1850. № 11. P. 2239–2245.

52. Thyagarajan S., Puljyur S., Mohankumar S., Quadri K. Cyclic changes in the release of norepinephrine and dopamine in the medial basal hypothalamus: effects of aging // *Brain Res.* 1995. Vol. 689 P. 122–128.

53. Topal G., Brunet A., Millanvoye E. et al. Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity through reduction of tetrahydrobiopterin // *Free Radic. Biol.* 2004. Vol. 36. № 12. P. 1532–1541.

54. Troen A.M. The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia. *Prog. Neuropsychopharmacol // Biol. Psychiat.* 2005. Vol. 29. № 7. P. 1140–1151.

55. Upchurch G.R., Welch C.N., Fabian A.J. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 17012–17017.

56. Vogiatzoglou A., Smith A.D., Nurk E. et al. // *Amer. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 4. P. 1078–1087.

57. Ye W., Blain S.W. S phase entry causes homocysteine-induced death while ataxia telangiectasia and Rad3 related protein functions anti-apoptotically to protect neurons // *Brain.* 2010. Vol. 133. № 8. P. 2295–2312.

58. Zhang X., Li H., Jin H. et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000. Vol. 279. № 4. P. 671–678.

59. Zhu B.T. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis // *Histol. Histopathol.* 2002. Vol. 17. P. 1283–1291.

60. Zieminska E., Stafiej A., Lazarewicz J.W. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons // *Neurochem. Int.* 2003. Vol. 43. № 4–5. P. 481–492.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 239–246

Yu. P. Milyutina, A. V. Pustygina, I. V. Zaloznyaya, A. V. Arutjunyan

**AGE-RELATED CHANGES IN BIOGENIC AMINE CONTENT AND OXIDATIVE STRESS PROFILE
IN THE RAT HYPOTHALAMUS IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

D.O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleev line, St. Petersburg 199034; e-mail: milyutina1010@mail.ru

The article presents a detailed analysis of correlations between the content of a variety of biogenic amines in the hypothalamic structures responsible for the luteinizing hormone releasing hormone synthesis and secretion (the medial preoptic area and median eminence) and such independent factors as total *L*-homocysteine plasma level elevation induced by *L*-methionine loading and aging. Both a nature and a pattern of changes in oxidative stress profile were evaluated. It was shown that ageing, when compared to hyperhomocysteinemia, is a determining factor influencing biogenic amine content in the studied hypothalamic structures. Unlike antioxidant defense system profile, considerable changes in macromolecule oxidative modification were not found, which evidences a balanced activity of pro- and antioxidant systems in the hypothalamus.

Key words: *L-homocystein, aging, hypothalamus, biogenic amines, oxidative stress*

П. М. Маслюков¹, А. Д. Ноздрачев², А. И. Емануилов¹

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В НЕЙРОНАХ ГАНГЛИЕВ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ*

¹ Ярославский государственный медицинский университет, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; e-mail: mpm@yma.ac.ru

К внутриклеточным кальций-связывающим белкам, наиболее распространенным в нервной системе, селективно экспрессирующимся в определенных популяциях нейронов, относятся кальбиндин массой 28 кДа (КБ), кальретинин (КР) и парвальбумин (ПБ). Данные белки распространены не только в ЦНС, но и в узлах автономной нервной системы. В симпатических узлах у грызунов обнаруживается КБ и ПБ, в метасимпатических интрамуральных — КБ и КР. Функции их в нервной системе до сих пор не выяснены, однако можно предположить, что они играют важную роль в регуляции уровня Ca^{2+} в клетках. Кальций-связывающие белки играют важную роль и в процессах возрастного развития автономных нейронов. В раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение доли КБ- и КР-иммунопозитивных нейронов в интрамуральных узлах кишки, что противоположно возрастным изменениям содержания кальций-связывающих белков в симпатических узлах, где доля КБ-позитивных нейронов снижается. Функциональное значение таких сдвигов, вероятно, связано с ролью кальциевых токов в развитии нейронов и синаптической передачи.

Ключевые слова: кальбиндин, кальретинин, парвальбумин, узлы автономной нервной системы, онтогенез

Кальций — как модулятор клеточных процессов

Нормальное функционирование клетки находится под контролем многочисленных и разнообразных регуляторных систем. В клетке существует и довольно ограниченное число универсальных регуляторов. Одна из наиболее универсальных и широко распространенных регуляторных систем связана с ионами кальция.

Ионы кальция обеспечивают физиологическую регуляцию проведения нервного импульса, участвуя в поддержании трансмембранного электрического потенциала, в осуществлении рецептор-

эффекторных реакций, секреции медиатора, в поддержании оптимального уровня нейропластичности нейронов [12]. Важную роль кальций играет в возрастных и стресс-индуцированных изменениях ЦНС. В развивающихся нейронах при участии ионов кальция происходит регуляция роста нейронов и морфологической пластичности, в частности конуса роста и развитие дендритов [66, 74].

Существуют специальные транспортные системы, обеспечивающие поддержание низкой концентрации кальция в цитоплазме. Внутри- и внеклеточные сигналы могут приводить к кратковременному увеличению концентрации кальция в клетке [70]. Связывание кальция сопровождается изменением пространственной ориентации определенных групп белка и приводит к изменению его свойств. В зависимости от концентрации кальция, кальций-связывающие белки по-разному взаимодействуют со своими белками-мишенями и регулируют их активность [1, 7, 8, 39, 64, 65, 66].

Нарушение работы систем кальциевых каналов и кальций-связывающих белков приводит к возникновению нейродегенеративных заболеваний, активирует процессы апоптоза, что, в конечном итоге, приводит к гибели нейронов [19, 65]. Одним из наиболее характерных для старения мозга феноменов является увеличение параметров кальциевого тока, связанное с повышением числа активных дигидропиридиновых кальциевых каналов в результате сдвигов в фосфолипидном составе нейрональных мембран. Результатом этого служит увеличение концентрации свободного цитозольного кальция [50]. Избыточный кальциевый ток, направленный внутрь нейронов, своеобразная перегрузка нейронов кальцием в настоящее время рассматривают как важные механизмы старения мозга, в частности дегенерации нейронов и раз-

* Работа поддержана РНФ, грант 16-15-10010.

вития возрастзависимой патологии [21, 50]. При хроническом стрессе одним из наиболее негативных последствий является избыточная активация мембранного ионного транспорта (в том числе, и ионов кальция) и, соответственно, активация реакций свободнорадикального окисления, деструкция нейрональных мембран, развитие нейромедиаторного дисбаланса [65].

Типы кальций-связывающих белков

Ионы Ca^{2+} могут связываться кальций-связывающими белками. При этом эти белки изменяют свою структуру и могут оказывать влияние на разнообразные процессы внутри клетки (например, на регуляцию клеточного цикла), активность различных ферментов, транспорт Ca^{2+} и состояние цитоскелета. Кальций-связывающие белки могут регулировать транскрипцию и апоптоз. Выделяют свыше сотни различных кальций-связывающих белков [1, 7, 8].

Многочисленные внутриклеточные кальций-связывающие белки принадлежат *EF-hand* сверхсемейству, для которых характерно присутствие одного или нескольких *EF-hand* мотивов, сайтов связывания Ca^{2+} с высоким сродством. В настоящее время описаны кальций-связывающие белки, содержащие в своей структуре от 2 до 12 кальций-связывающих центров. Их основными функциями являются «забуферивание» кальция и «декодирование» информации, содержащейся в кальциевом сигнале, и передача ее белкам-мишеням. Второе происходит за счет изменения их конформации, вызванного связыванием кальция.

Часть из белков *EF-hand* семейства широко распространена, например кальмодулин, обнаруженный почти во всех клетках животных и растений [1, 7, 8]. Другие избирательно выявляются лишь в определенных клетках. К наиболее распространенным в нервной системе, селективно экспрессирующимся в определенных популяциях нейронов, относятся кальбиндин массой 28 кДа (КБ), кальретинин (КР) и парвальбумин (ПБ) [14, 65]. В кишке и почке, в отличие от ЦНС, экспрессия КБ является витамин D-зависимой [1].

КБ, КР и ПБ распространены в ЦНС, в том числе спинном мозге, неокортексе, гиппокампе, коре мозжечка [9, 15, 38]. Также они выявляются в нейронах автономной нервной системы [2, 4, 13, 32, 46, 48, 58]. ПБ — это типично глобулярный белок, молекулярной массой около 12 кДа, содержащий три *EF*-центра, но только два из них связывают ионы Ca^{2+} . КБ и КР — близкородствен-

ные белки, содержащие шесть *Ca*-связывающих доменов, упакованных в одну глобулярную структуру, и имеющие 58 % идентичность аминокислотного состава. КБ состоит из 261 аминокислотного остатка. Несмотря на это, белок связывает только четыре иона Ca^{2+} на молекулу [1, 7, 8].

Функции КБ, КР и ПБ в нервной системе до сих пор не выяснены, однако можно предположить, что они играют важную роль в регуляции физиологической концентрации Ca^{2+} . Эти белки регулируют уровень внутриклеточного кальция, и сами им регулируются. Например, они могут прямо или косвенно регулировать работу кальциевых каналов и блокировать вход Ca^{2+} в клетки, как *Ca*-сенсорные белки. Отсутствие Ca^{2+} -буферных белков приводит к заметным сбоям в функционировании клеток [8, 65, 66].

Функциональные особенности кальций-связывающих белков

КР играет важную роль в регуляции уровня возбудимости клетки и процессах синаптической пластичности, в частности индукции долговременной потенциации в нейронах гиппокампа [22]. У мышей-мутантов, не содержащих КР, отмечают изменения функциональных характеристик нейронов ЦНС, в частности увеличенную частоту импульсации клеток Пуркинье и более короткие межспайковые интервалы [24, 25]. Снижение числа КР-иммунопозитивных нейронов отмечено при болезни Пентингтона [49].

КБ выполняет функцию не только кальциевого буфера, но и кальциевого сенсора. При связывании кальция может изменяться конформация белковой молекулы и активироваться миоинозитолмонофосфатаза-1, ключевой фермент инозитолтрифосфатного пути, а также *Rap*-связывающий белок М [44, 63]. КБ, связывая кальций, может регулировать внутриклеточные ответы на физиологические стимулы и защищать клетки от кальций-опосредованной нейротоксичности [43]. Также КБ играет важную роль в защите клеток от процессов апоптоза путем ингибирования ключевого фермента каспазы-3 [16]. Среди факторов, регулирующих развитие синапсов и их пластичность, большое значение имеет поддержание определенной концентрации ионов *Ca*, которая может изменяться в пространстве и во времени, и важная роль в этом отводится КБ [37, 69].

В отличие от КБ и КР, ПБ относится к медленным буферам и может модулировать краткосрочную синаптическую активность, осо-

бенно в ГАМК-содержащих нейронах [20]. ПБ-содержащие ГАМКергические интернейроны представляют собой ключевую популяцию клеток, осуществляющих регуляцию входа-выхода в отдельных областях ЦНС [7, 8]. ПБ не влияет на амплитуду пика изменения концентрации Ca^{2+} , но ускоряет уменьшение концентрации Ca^{2+} в первые 300 мс [66, 67]. В клетках, которые экспрессируют высокие концентрации ПБ, таких как нейроны Пуркинье мозжечка, диффузия забуференного парвальбумином Ca будет серьезно влиять на пространственно-временное развитие кальциевых сигналов в дендритах. Одна из функций ПБ — участие в механизмах генерации ритма в нейронах с высокой частотой импульсации [55]. Мыши, нокаутные по ПБ, обнаруживали большую склонность к эпилептоформным разрядам по сравнению с мышами дикого типа. Нейроны с повышенным уровнем экспрессии ПБ обнаруживали большую устойчивость к гибели после неонатального повреждения аксонов [65].

Кальбиндин и кальретицин-иммунопозитивные нейроны в симпатических узлах

В симпатических узлах у взрослых млекопитающих наибольшая доля КБ-иммунопозитивных нейронов отмечена в звездчатом узле, где примерно $1/3$ нейронов экспрессировала этот белок. В чревных узлах доля КБ-иммунопозитивных нейронов была значительно ниже. В основном, КБ-содержащие нейроны симпатических узлов имели меньшие размеры по сравнению со средней площадью сечения нейронов симпатических узлов [4, 47, 48]. Интересно, что нейроны, иннервирующие сердце и расположенные именно в медиальной зоне звездчатого узла, экспрессировали КБ вместе с нейропептидом Y [32, 47, 58]. В остальных областях звездчатого узла и других симпатических узлах такой солокализации не наблюдали.

В противоположность КБ, КР в нейронах паравертебральных симпатических узлов у взрослых крыс отсутствовал [33]. Однако КР обнаруживали в нейронах симпатических узлов человека [40]. В парасимпатических нейронах тазовых узлов у крыс выявляли лишь единичные КР-содержащие нейроны [26].

Кальбиндин и кальретицин-иммунопозитивные нейроны в метасимпатической нервной системе

У крыс и мышей КБ- и КР-содержащие нейроны представляют гетерогенную популяцию нейронов, включая клетки Догеля 1-го, 2-го типа, а

также нейроны малого и среднего размера неопределенной формы [56, 62]. Большинство КБ- и КР-иммунопозитивных нейронов является холинергическими [60].

КР экспрессируется различными типами нейронов кишки, включая возбуждающие моторные нейроны, иннервирующие циркулярную мускулатуру и предположительные сенсорные нейроны [56, 60]. В тонкой кишке морской свинки около 20–30% от нейронов миэнтерального сплетения содержат КР [18]. В миэнтеральном сплетении у мыши большинство нейронов содержит КР [56], а у крыс 90% нейронов подслизистого сплетения иммунореактивны к КР [52]. КР в нейронах кишки солокализуется с тахикининами и ферментами синтеза ацетилхолина и никогда не выявляется в нейронах, содержащих NO -синтазу [56].

У морской свинки КБ-иммунореактивные нейроны кишки относятся к собственным сенсорным нейронам [29, 45, 71]. У крыс и мышей КБ-позитивные нейроны кишки включают сенсорные нейроны и интернейроны [56, 62]. В миэнтеральном сплетении у крыс и мышей КБ солокализуется с вазоинтестинальным полипептидом, нейропептидом Y и холинацетилтрансферазой [45, 57].

В тонкой кишке грызунов число КР-иммунореактивных нейронов значительно превосходит число КБ-позитивных нервных клеток [51, 56]. В тонкой кишке крысы нет различий по числу КР-содержащих клеток в миэнтеральном и подслизистом сплетении, но число КБ-иммунопозитивных нейронов в подслизистом сплетении больше по сравнению с миэнтеральным [51, 62].

Имеются видовые особенности, касающиеся солокализации КБ и КР. У мыши в тонкой кишке почти все КБ-иммунопозитивные нейроны солокализуют КР, и $2/3$ КР-содержащих нейронов проявляют иммунореактивность к КБ [60, 73]. У крыс степень солокализации варьирует между 2,85–34,42% [42, 62], а у морской свинки солокализация между КБ и КР отсутствует [18].

Экспрессия парвальбумина в узлах автономной нервной системы

В отличие от КБ и КР, исследованию локализации ПБ в узлах автономной нервной системы посвящено сравнительно мало работ. Есть данные о том, что распределение ПБ в автономных узлах диаметрально противоположно КР. Подавляющее большинство нейронов симпатических узлов крыс и обезьян содержит ПБ, однако данный пептид от-

сутствует в нейронах интрамуральных узлов ЖКТ [28] и присутствует лишь в незначительном числе симпатических нейронов тазовых узлов у крыс [26].

Возрастные особенности экспрессии кальций-связывающих белков

Известно, что нейронная организация периферических узлов автономной нервной системы сопровождается возрастной перестройкой, сопровождающейся изменением морфологических и функциональных характеристик нейронов [3, 5, 6].

В центральной нервной системе КБ появляется рано, вскоре после окончания митоза, когда нейроны готовы мигрировать и проходить дифференцировку, в то время как ПБ появляется позднее, параллельно с усилением нейронной активности. КР может временно экспрессироваться в отдельных субпопуляциях [7, 8, 17, 30, 31].

Установлено, что в постнатальном онтогенезе процентное содержание различных типов кальций-связывающих белков меняется. По последним данным, в частности, уменьшается доля нейронов, содержащих КБ в гиппокампе [10, 68, 72] и мозжечке [11, 41]. Доля КР- и ПБ-иммунореактивных нейронов в гиппокампе остается неизменной [53].

В раннем постнатальном онтогенезе у крыс и кошек доля КБ-иммунореактивных нейронов в симпатических узлах также изменяется. Доля КБ-иммунореактивных нейронов в симпатических нейронах у крыс увеличивается с момента рождения до первых 10 сут жизни, затем уменьшается к концу 1-го месяца жизни и далее остается постоянной [4, 48]. В симпатических нейронах тазовых узлов у старых крыс отмечают сниженный уровень экскреции КБ [26]. В симпатических нейронах у кошек отмечают резкое уменьшение числа КБ-позитивных нейронов в первые 2 мес жизни, и у более взрослых кошек в симпатических узлах выявляют лишь единичные клетки, содержащие КБ [4, 48].

У грызунов в симпатических узлах КР не обнаруживают у взрослых животных. Относительно возможности возрастной транзиторной экспрессии КР в нейронах симпатических узлов грызунов литературных данных нет. У человека от 40 до 80 лет жизни доля КР-позитивных нейронов уменьшается с 65 до 30 % [40]. В онтогенезе возрастных изменений симпатических нейронов, содержащих ПБ, не происходит [26].

В энтеральных узлах метасимпатической нервной системы КБ-позитивные нейроны в миэн-

теральном сплетении появляются уже в эмбриональном периоде развития [35]. Подслизистое сплетение формируется лишь к моменту рождения. Солокализация КБ с ферментами синтеза ацетилхолина в эмбриогенезе меняется волнообразно. На стадии E11.5 около 30 % холинергических нейронов содержит КБ, через сутки (E12.5) их доля снижается до 11 % и вновь увеличивается в онтогенезе [34]. В то же время, КР выявляют в нейронах кишки лишь к моменту рождения [36].

У новорожденных крысят доля КБ- и КР-позитивных нейронов не превышает 24 и 20,3 %, соответственно. Доля КР-иммунореактивных нейронов заметно увеличивается в первые 10 сут жизни до 43 %, соответственно, и далее достоверно не изменяется, в том числе и у старых животных. Процент КБ-содержащих нейронов возрастает в первые 20 сут жизни, достигая максимального значения в 64,3 %, незначительно снижаясь к концу 1-го месяца до 56,3 %, и далее достоверно не меняется [2].

Что же касается функционального значения повышенной экспрессии КБ в симпатических узлах, то этот вопрос до сих пор остается открытым. Известно лишь, что в ряде работ установлена связь уровня КБ и ПБ в нейронах и экспрессии кальциевых каналов. Показано, что уровень Ca_v2 субъединиц в нейронах Пуркине у новорожденных крыс сравнительно низок, но возрастает с 7-х по 14-е сутки жизни. При этом в онтогенезе также параллельно возрастает доля КБ и ПБ-позитивных нейронов [61]. В нейронах гиппокампа у мышей каналы $Ca_v1.2$ на ранних этапах развития экспрессируются в теле клетки, дендритах и аксоне. По мере взросления, экспрессия в аксоне уменьшается и определяется только в теле клетки и дендритах [54, 59].

Кальциевые токи оказывают влияние и на нейротрансмиттерную дифференциацию нейронов. Есть данные о влиянии спонтанных кальциевых спайков на развитие ГАМКергических и серотонинергических нейронов [27, 59]. Можно предположить, что возрастное снижение экспрессии КБ делает клетки более чувствительными к изменениям концентрации ионов кальция [27].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о гетерогенности экспрессии кальций-связывающих белков в различных узлах автономной нервной системы, а также у животных разных видов. В симпатических узлах у грызунов обнаруживают КБ и ПБ, в метасимпатических — КБ и КР. Вероятно, кальций-связывающие белки, в

особенности КБ, играют важную роль в процессах возрастного развития автономных нейронов. В раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение доли КБ- и КР-иммунопозитивных нейронов в интрамуральных узлах кишки, что противоположно возрастным изменениям содержания кальций-связывающих белков в симпатических узлах, где доля КБ-позитивных нейронов снижается. Тем не менее, механизмы этих процессов до сих пор остаются неясными. Детальное исследование функциональных особенностей нейронов, содержащих различные типы кальций-связывающих белков, позволит существенно расширить наши представления о механизмах возрастного развития нейронов.

Литература

1. Гусев Н.Б. Внутриклеточные Ca-связывающие белки. Ч. 1. Классификация и структура // Сорв. Образов. журн. 1998. № 5. С. 2–9.
2. Емануйлов А.И., Моисеев К.Ю., Филиппов И.В., Маслюков П.М. Возрастные особенности нейронов интрамуральных узлов тонкой кишки, содержащих различные типы кальций-связывающих белков // Морфология. 2014. Т. 146. № 6. С. 33–37.
3. Маслюков П.М. Связи нейронов звездчатого ганглия кошки с органами-мишенями в постнатальном онтогенезе // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 86. № 6. С. 703–710.
4. Маслюков П.М., Коробкин А.А., Коновалов В.В. и др. Возрастное развитие кальбиндин-иммунопозитивных нейронов симпатических узлов крысы // Морфология. 2012. Т. 141. № 1. С. 77–80.
5. Маслюков П.М., Ноздрачев А.Д., Timmermans J.P. Возрастные особенности нейротрансмиттерного состава нейронов звездчатого узла // Рос. физиол. журн. 2006. Т. 92. № 2. С. 214–220.
6. Ноздрачев А.Д., Маслюков П.М. Возрастное развитие нейронов автономных ганглиев. СПб.: Информ-Навигатор, 2014.
7. Пермяков Е.А. Кальций-связывающие белки. М.: Наука, 1993.
8. Пермяков Е.А. Металл-связывающие белки: структура, свойства, функции. М.: Науч. мир, 2012.
9. Порсева В.В., Шилкин В.В., Стрелков А.А., Маслюков П.М. Кальбиндин-содержащие нейроны вентрального рога серого вещества спинного мозга мышей // Морфология. 2014. Т. 146. № 4. С. 21–25.
10. Abraham H., Veszprémi B., Kravják A. et al. Ontogeny of calbindin immunoreactivity in the human hippocampal formation with a special emphasis on granule cells of the dentate gyrus // Int. J. Dev. Neurosci. 2009. Vol. 27. P. 115–127.
11. Amenta F., Cavalotta D., Del Valle M.E. et al. Calbindin D-28k immunoreactivity in the rat cerebellar cortex: age-related changes // Neurosci. Lett. 1994. Vol. 178. P. 131–134.
12. Andressen C., Blumcke I., Celio M.R. Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells // Cell Tissue Res. 1993. Vol. 271. P. 181–208.
13. Arciszewski M.B., Calka J., Wasowicz K., Majewski M. Distribution and chemical coding of calretinin- and calbindin-expressing enteric neurons in the duodenum of the sheep // Pol. J. Vet. Sci. 2009. Vol. 12. № 4. P. 423–431.
14. Baimbridge K.G., Celio M.R., Rogers J.H. Calcium-binding proteins in the nervous system // Trends Neurosci. 1992. Vol. 15. P. 303–308.
15. Bastianelli E. Distribution of calcium-binding proteins in the cerebellum // Cerebellum. 2003. Vol. 2. P. 242–262.
16. Bellido T., Huening M., Raval-Pandya M. et al. Calbindin-D28k is expressed in osteoblastic cells and suppresses their apoptosis by inhibiting caspase-3 activity // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 26328–26332.
17. Brandt M., Jessberger S., Steiner B. et al. Transient calretinin expression defines early post-mitotic step of neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis // Mol. Cell Neurosci. 2003. Vol. 24. P. 603–613.
18. Brookes S.J.H., Steele P.A., Costa M. Calretinin immunoreactivity in cholinergic motor neurones, interneurons and vasomotor neurones in the guinea-pig small intestine // Cell Tissue Res. 1991. Vol. 263. P. 471–481.
19. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia // Stroke. 2009. Vol. 40. № 5. P. e331–e339.
20. Caillard O., Moreno H., Schwaller B. et al. Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 24. P. 13372–13377.
21. Camandola S., Mattson M.P. Aberrant subcellular neuronal calcium regulation in aging and Alzheimer's disease // Biochim. Biophys. Acta. 2011. Vol. 1813. N 5. P. 965–973.
22. Camp A.J., Wijesinghe R. Calretinin: modulator of neuronal excitability // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. Vol. 41. № 11. P. 2118–2121.
23. Chard P.S., Bleakman D., Christakos S et al. Calcium buffering properties of calbindin-D28k and parvalbumin in rat sensory neurons // J. Physiol. 1993. Vol. 472. P. 341–357.
24. Cheron G., Schurmans S., Lohof A. et al. Electrophysiological behavior of Purkinje cells and motor coordination in calretinin knock-out mice // Prog. Brain Res. 2000. Vol. 124. P. 299–308.
25. Cheron G., Servais L., Dan B. Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation // Neurosci. 2008. Vol. 153. № 1. P. 1–19.
26. Corns R.A., Boolaky U.V., Santer R.M. Decreased calbindin-D28k immunoreactivity in aged rat sympathetic pelvic ganglionic neurons // Neurosci. Lett. 2000. Vol. 292. № 2. P. 91–94.
27. Demarque M., Spitzer N.C. Activity-dependent expression of Lmx1b regulates specification of serotonergic neurons modulating swimming behavior // Neuron. 2010. Vol. 67. P. 321–334.
28. Endo T., Onaya T. Immunohistochemical localization of parvalbumin in rat and monkey autonomic ganglia // J. Neurocytol. 1988. Vol. 17. P. 73–77.
29. Furness J.B., Kunze W.A., Bertrand P.P. et al. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine // Prog. Neurobiol. 1998. № 54. P. 1–18.
30. Girard F., Venail J., Schwaller B., Celio M.R. The EF-hand Ca²⁺-binding protein super-family: A genome-wide analysis of gene expression patterns in the adult mouse brain // Neurosci. 2015. Vol. 294. P. 116–155.
31. Gonzalez-Gomes M., Meyer G. Dynamic expression of calretinin in embryonic and early fetal human cortex // Front. Neuroanat. 2014. Vol. 8. P. 41.
32. Grkovic I., Anderson C.R. Calbindin D28K-immunoreactivity identifies distinct subpopulations of sympathetic pre- and postganglionic neurons in the rat // J. Comp. Neurol. 1997. Vol. 386. P. 245–259.
33. Grkovic I., Anderson C.R. Calretinin-containing preganglionic nerve terminals in the rat superior cervical ganglion surround neurons projecting to the submandibular salivary gland // Brain Res. 1995. Vol. 684. № 2. P. 127–135.
34. Hao M.M., Bornstein J.C., Vanden Berghe P. et al. The emergence of neural activity and its role in the development of the enteric nervous system // Dev. Biol. 2013. Vol. 382. № 1. P. 365–374.

35. Hao M.M., Moore R.E., Roberts R.R. et al. The role of neural activity in the migration and differentiation of enteric neuron precursors // *Neurogastroenterol. Motil.* 2010. Vol. 22. № 5. e127–e137.
36. Hao M.M., Young H.M. Development of enteric neuron diversity // *J. Cell Mol. Med.* 2009. Vol. 13. № 7. P. 1193–1210.
37. Heiman M.G., Shaham S. Twigs into branches: how a filopodium becomes a dendrite // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. Vol. 20. № 1. P. 86–91.
38. Heizmann C.W. Calcium signaling in the brain // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 1993. Vol. 53. № 1. P. 15–23.
39. Heizmann C.W., Braun K. Changes in Ca⁽²⁺⁾-binding proteins in human neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* 1992. Vol. 15. P. 259–264.
40. Huerta J.J., Nori S., Llamosas M.M. et al. Calretinin immunoreactivity in human sympathetic ganglia // *Anat. Embryol. (Berl)*. 1996. Vol. 194. № 4. P. 373–378.
41. Iacopino A.M., Christakos S. Specific reduction of calcium binding protein (28-kilodalton calbindin-D) gene expression in aging and neurodegenerative diseases // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. P. 4078–4082.
42. Isaacs K.R., Winsky L., Strauss K.I., Jacobowitz D.M. Quadruple colocalization of calretinin, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide, and substance P in fibers within the villi of the rat intestine // *Cell Tissue Res.* 1995. Vol. 280. P. 639–651.
43. Lee D., Obukhov A.G., Shen Q. et al. Calbindin-D28k decreases L-type calcium channel activity and modulates intracellular calcium homeostasis in response to K⁺ depolarization in a rat beta cell line RINr1046–38 // *Cell Calcium.* 2006. Vol. 39. P. 475–485.
44. Lutz W., Frank E.M., Craig T.A. et al. Calbindin D28K interacts with Ran-binding protein M: identification of interacting domains by NMR spectroscopy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 303. № 4. P. 1186–1192.
45. Mann P.T., Southwell B.R., Ding Y.Q. et al. Localisation of neurokinin 3 (NK3) receptor immunoreactivity in the rat gastrointestinal tract // *Cell Tissue Res.* 1997. Vol. 289. P. 1–9.
46. Masliukov P.M., Emanuilov A.I., Moiseev K. et al. Development of non-catecholaminergic sympathetic neurons in para- and prevertebral ganglia of cats // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2015. Vol. 40. P. 76–84.
47. Masliukov P.M., Konovalov V.V., Emanuilov A.I., Nozdrachev A.D. Development of neuropeptide Y-containing neurons in sympathetic ganglia of rats // *Neuropeptides.* 2012. Vol. 46. № 6. P. 345–352.
48. Masliukov P.M., Korobkin A.A., Nozdrachev A.D., Timmermans J.P. Calbindin-D28k immunoreactivity in sympathetic ganglionic neurons during development // *Auton. Neurosci.* 2012. Vol. 167. № 1–2. P. 27–33.
49. Massouh M., Wallman M.J., Pourcher E., Parent A. The fate of the large striatal interneurons expressing calretinin in Huntington's disease // *Neurosci. Res.* 2008. Vol. 62. № 4. P. 216–224.
50. Mattson M.P. Calcium and neurodegeneration // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. № 3. P. 337–350.
51. Misawa R., Girotti P.A., Mizuno M.S. et al. Effects of protein deprivation and re-feeding on P2X2 receptors in enteric neurons // *Wld J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 29. P. 3651–3663.
52. Mitsui R. Immunohistochemical analysis of substance P-containing neurons in rat small intestine // *Cell Tissue Res.* 2011. Vol. 343. № 2. P. 331–341.
53. Moyer J.R.Jr., Furtak S.C., McGann J.P., Brown T.H. Aging-related changes in calcium-binding proteins in rat perirhinal cortex // *Neurobiol. Aging.* 2011. Vol. 32. № 9. P. 1693–1706.
54. Obermair G.J., Szabo Z., Bourinet E., Flucher B.E. Differential targeting of the L-type Ca²⁺ channel $\alpha 1C$ (CaV1.2) to synaptic and extrasynaptic compartments in hippocampal neurons // *Europ. J. Neurosci.* 2004. Vol. 19. P. 2109–2122.
55. Orduz D., Bischof D.P., Schwaller B. et al. Parvalbumin tunes spike-timing and efferent short-term plasticity in striatal fast spiking interneurons // *J. Physiol.* 2013. Vol. 591. Pt 13. P. 3215–3232.
56. Qu Z.D., Thacker M., Castelucci P. et al. Immunohistochemical analysis of neuron types in the mouse small intestine // *Cell Tissue Res.* 2008. Vol. 334. № 2. P. 147–161.
57. Resibois A., Vienne G., Pochet R. Calbindin-D28K and the peptidergic neuroendocrine system in rat gut: an immunohistochemical study // *Biol. Cell.* 1988. Vol. 63. P. 67–75.
58. Richardson R.J., Grkovic I., Allen A.M., Anderson C.R. Separate neurochemical classes of sympathetic postganglionic neurons project to the left ventricle of the rat heart // *Cell Tissue Res.* 2006. Vol. 324. P. 9–16.
59. Rosenberg S.S., Spitzer N.C. Calcium signaling in neuronal development // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3. № 10. doi: 10.1101/cshperspect.a004259.
60. Sang Q., Young H.M. Chemical coding of neurons in the myenteric plexus and external muscle of the small and large intestine of the mouse // *Cell Tissue Res.* 1996. Vol. 284. N 1. P. 39–53.
61. Satake S., Imoto K. Cav2.1 channels control multivesicular release by relying on their distance from exocytotic Ca²⁺ sensors at rat cerebellar granule cells // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. № 4. P. 1462–1474.
62. Sayegh A.I., Ritter R.C. Morphology and distribution of nitric oxide synthase-, neurokinin-1 receptor-, calretinin-, calbindin-, and neurofilament-M-immunoreactive neurons in the myenteric and submucosal plexuses of the rat small intestine // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2003. Vol. 271. № 1. P. 209–216.
63. Schmidt H. Three functional facets of calbindin D-28K // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 5. P. 25.
64. Schwaller B. Calretinin: from a «simple» Ca²⁺ buffer to a multifunctional protein implicated in many biological processes // *Front. Neuroanat.* 2014. Vol. 5. № 8. P. 3.
65. Schwaller B. Cytosolic Ca²⁺ buffers // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 11. doi: 10.1101/cshperspect.a004051.
66. Schwaller B. The continuing disappearance of «pure» Ca²⁺ buffers // *Cell. Mol. Life Sci.* 2009. Vol. 66. P. 275–300.
67. Schwaller B., Meyer M., Schiffmann S. «New» functions for «old» proteins: the role of the calcium-binding proteins calbindin D-28k, calretinin and parvalbumin, in cerebellar physiology. Studies with knockout mice // *Cerebellum.* 2002. Vol. 1. № 4. P. 241–258.
68. Shetty A.K., Turner D.A. Hippocampal interneurons expressing glutamic acid decarboxylase and calcium-binding proteins decrease with aging in Fischer 344 rats // *J. comp. Neurol.* 1998. Vol. 394. P. 252–269.
69. Siechen S., Yang S., Chiba A., Saif T. Mechanical tension contributes to clustering of neurotransmitter vesicles at presynaptic terminals // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. P. 12611–12616.
70. Simons M.J., Pellionisz A.J. Genomics, morphogenesis and biophysics: triangulation of Purkinje cell development // *Cerebellum.* 2006. Vol. 5. P. 27–35.
71. Song Z.M., Brookes S.J., Costa M. All calbindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine // *Neurosci. Lett.* 1994. Vol. 180. P. 219–222.
72. Villa A., Podini P., Panzeri M.C. et al. Cytosolic Ca²⁺ binding proteins during rat brain ageing: loss of calbindin and calretinin in the hippocampus, with no change in the cerebellum // *Europ. J. Neurosci.* 1994. Vol. 6. P. 1491–1499.
73. Wilhelm M., Lawrence J.J., Gábel R. Enteric plexuses of two choline-acetyltransferase transgenic mouse lines: Chemical neuroanatomy of the fluorescent protein-expressing nerve cells // *Brain Res. Bull.* 2015. Vol. 111. P. 76–83.
74. Yano S., Tokumitsu H., Soderling T.R. Calcium promotes cell survival through CaM-K kinase activation of the protein-kinase-B pathway // *Nature.* 1998. Vol. 396. P. 584–587.

P. M. Masliukov¹, A. D. Nozdrachev², A. I. Emanuilov¹

AGE-RELATED EXPRESSION OF CALCIUM-BINDING PROTEINS IN AUTONOMIC GANGLIONIC NEURONS

¹ Yaroslavl State Medical University, 150000 Yaroslavl, ul. Revolucionnaya, 5; ² Saint Petersburg State University, 199034 St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9; e-mail: mpm@yma.ac.ru

Calbindin 28 kDa (CB), calretinin (CR) and parvalbumin (PB) are belonged to calcium-binding proteins which are widely distributed in the nervous system and selectively expressed in certain population of neurons. These proteins are expressed not only in the central nervous system, but also in the autonomic ganglia. CB and PB are found in the sympathetic ganglia of rodents, CB and CR are found in metasymphathetic intramural ganglia. Their functions are poor understood but one can suggest their important role in regulation of the Ca^{2+} level in the cell. Calcium-binding proteins are also play an important role in the development of autonomic neurons. There is an increasing of the percentage of CB and CR in the meta-sympathetic intramural ganglia of small intestine in the early postnatal development, whereas in sympathetic ganglia the percentage of CB is decreased. Possibly, the functional meaning of such changes can be explained by the role of calcium currents in the development of neurons and the synaptic transmission.

Key words: *calbindin, calretinin, parvalbumin, autonomic ganglia, ontogenesis*

Ю. В. Мартынова¹, В. Г. Бабийчук¹, Л. А. Сиротенко², Н. Г. Малова², Л. В. Бабийчук¹

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ СТАРЕНИЯ У КРЫС ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ

¹ Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61016 Украина, Харьков, ул. Переяславская, 23; e-mail: martynova1rudnyeva@gmail.com; ² Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины, 61002 Украина, Харьков, ул. Артема, 10

Применение криоконсервированного препарата ядродержащих клеток пуповинной крови (ЯСК ПК) у крыс сопровождалось увеличением активности всех звеньев нейрогуморальной регуляции сердечного ритма, однако абсолютные показатели у 18- и 24-месячных животных не достигали аналогичных величин в младших возрастных группах. Наблюдали также повышение содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у старых крыс, уровень которых снижается с возрастом. Кроме того, показано, что введение ЯСК ПК (каждые 6 мес) на протяжении жизненного цикла животных дает возможность сохранить функциональное состояние вегетативной нервной системы на более «молодом» физиологическом уровне.

Ключевые слова: старение, ядродержащие клетки пуповинной крови, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, гормональная регуляция

В организме происходит постоянное противостояние двух движущих сил — старения и витаукта (антистарения), первая из которых сопровождается снижением функциональных способностей организма, угасанием обмена, а вторая с возрастом обеспечивает мобилизацию адаптационных механизмов [17]. Нейрогуморальная и периферические стресс-реализующие системы осуществляют координацию и направленность действия витаукта [12]. Глубина и ход старческих изменений могут увеличиваться или уменьшаться в результате действия различных факторов, в том числе и гормональных влияний [20, 27]. Однако и в самой цепи сложных гормональных взаимодействий происходят изменения в процессе старения [27]. Так, содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови является характерным маркером энергетического и пластического обмена на разных этапах индивидуального развития животных [16].

Для комплексной оценки структуры и мощности нейрогуморальной регуляции у человека [5, 13] и лабораторных животных используют анализ показателей вариабельности сердечного ритма. Спектральный анализ последней позволяет выделить частотные диапазоны, отражающие активность разных уровней систем управления сердечным ритмом [24]. Оценка вариабельности сердечного ритма дает возможность объективно выявлять признаки вегетативной дисфункции в различные возрастные периоды и прогнозировать темпы старения [13]. Во многих работах отмечена важная роль изменений показателей различных звеньев нейрогуморальной регуляции, а также их количественных соотношений в онтогенезе крыс и человека [13, 26], при этом наиболее явные отличия в сравнении с молодым, половозрелым организмом зафиксированы на этапах наиболее раннего и позднего развития.

Старение — это процесс постепенной деградации, начинающийся с пубертатного возраста. В постпубертатный период онтогенеза оптимизация и синхронность систем организма нарушается, однако на данном этапе возможна коррекция наблюдаемых изменений [18]. В настоящее время к одной из причин старения можно отнести уменьшение с возрастом численности собственных стволовых клеток [7], при этом небольшое их количество у стареющего организма сохраняет свой потенциал, который может быть направлен на продукцию новых, молодых стволовых клеток [19].

Геропротекторные средства обычно используют в гериатрической практике для улучшения качества жизни пожилых людей [9], но они могут найти применение и при лечении пациентов в молодом и зрелом возрасте [1]. Наряду с широко используемыми геропротекторными средствами

(гормонозаместительная терапия, ноотропные и нейрометаболические соединения, антиоксиданты и т. п.), в последнее время большое внимание уделяется тканевым и клеточным препаратам [11]. На сегодняшний день в целях ревитализации организма успешно используют клеточную терапию, превосходящую по эффективности многие гериатрические средства [15].

Пуповинная кровь содержит в своём составе стволовые клетки и гемопоэтические клетки-предшественники, отличающиеся способностью к пролиферации и дифференциации в сравнении со стволовыми клетками, выделенными из костного мозга взрослого организма [22]. Такая особенность пуповинной крови дает возможность рассматривать её в качестве перспективного геропротектора, поскольку введение в стареющий организм стволовых клеток может предотвратить или замедлить развитие и прогрессирование возрастной патологии [19].

Учитывая способность пуповинной крови, в частности её клеточного звена, восстанавливать различного рода нарушения в сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной системах, стимулировать собственные стволовые клетки реципиента, целью данного исследования было изучение влияния криоконсервированного препарата ядродержащих клеток пуповинной крови (ЯСК ПК) на состояние вегетативной и гуморальной регуляции сердечного ритма, а также уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови у крыс в динамике их старения.

Материалы и методы

Исследования проведены на 83 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 6, 12, 18 и 24 мес. Эксперименты на животных проведены в соответствии с Общими принципами работы на животных, одобренными V Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2013) и согласованными с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986). Каждая возрастная группа животных была разделена на две подгруппы — контрольную (интактные крысы) и опытную (животные после введения ЯСК ПК).

Начиная с 6-месячного возраста, каждые полгода крысам опытной подгруппы вводили препарат ЯСК ПК (в возрасте 6, 12, 18 и 24 мес). Интактных животных наблюдали в аналогичные сроки, однако не подвергали каким-либо воздей-

ствиям. Дополнительно были сформированы две группы старых животных 24 мес — контрольная и экспериментальная, которой криоконсервированный препарат ЯСК ПК вводили однократно. Старые крысы после однократного введения криоконсервированных ЯСК ПК служили дополнительной группой сравнения для относительно 24-месячных животных после четырехкратного введения ЯСК ПК (начиная с возраста 6 мес).

Животным вводили криоконсервированный препарат пуповинной крови, полученный в ИПК и К НАН Украины [3, 4]. Концентрация гемопоэтических стволовых клеток с фенотипом $CD34^+$ в подготовленном для введения препарате составляла $2-4 \cdot 10^5$ в 1 мл. Животным внутривенно вводили размороженный после криоконсервации препарат в дозе $1 \cdot 10^5$ $CD34^+$ клеток на кг массы тела.

Интактным и экспериментальным крысам проводили регистрацию ЭКГ на электрокардиографе серии «Поли-Спектр» («НейроСофт», Россия) в шести стандартных отведениях на следующие сутки, через 3 дня, неделю и месяц после введения криоконсервированного препарата ЯСК ПК. Длительность записи составляла 5 мин. Спектральный анализ variability сердечного ритма осуществляли с помощью программы «Поли-Спектр-Ритм» (Россия).

Нами были выделены и проанализированы четыре показателя (TP , HF , LF , VLF), входящие в основную систему спектрального анализа variability сердечного ритма для 5-минутной записи ЭКГ [5]:

TP (*total power*), mc^2 — полная мощность спектра колебаний кардиоритма является суммарным показателем, отражающим ответную функциональную адаптацию сердечно-сосудистой системы в ответ на действие стрессов различного генеза;

HF (*high frequencies*), mc^2 — мощность высокочастотных колебаний, характеризует активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга;

LF (*low frequencies*), mc^2 — мощность низкочастотных колебаний, связана с активностью симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного);

VLF (*very low frequencies*), mc^2 — мощность спектра кардиоритма в области очень низких частот, отражает активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

Согласно рекомендациям по проведению спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс [23, 25], были выбраны следующие диапазоны частот для указанных выше показателей: TP — 0–3 Гц; HF — 1–3 Гц; LF — 0,04–1 Гц; VLF — 0–0,04 Гц.

Проверку на нормальность распределения полученных в выборках данных проводили с помощью W -критерия Шапиро–Уилка. Для статистической обработки полученных результатов использовали U -критерий Вилкоксона (Манна–Уитни) [2]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На 30-е сутки после введения препарата ЯСК ПК животных выводили из эксперимента путём декапитации и проводили забор крови. Содержание тиреоидных гормонов (тироксин, трийодтиронин) определяли у 58 крыс при помощи стандартных коммерческих наборов для ИФА фирмы «ХЕМА» по прилагаемой методике. Измерение величины оптической плотности содержимого лунок планшета производили на фотометре вертикального сканирования («StatFax 3200», США) при длине волны 450 нм.

Данные ИФА по содержанию тиреоидных гормонов представлены как среднее арифметическое (\bar{X}) и ошибка среднего арифметического ($S\bar{X}$): $\bar{X} \pm S\bar{X}$. Проверку на нормальность распределения полученных в выборках данных проводили с использованием W -критерия Шапиро–Уилка. В основном, данные имели тип распределения, не соответствующий нормальному. Равенство дисперсий в группах с нормальным распределением проверяли с помощью F -критерия Фишера, сравнение средних арифметических значений проводили с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные, не соответствующие закону нормального типа распределения, анализировали с помощью непараметрического U -критерия Вилкоксона (Манна–Уитни) [2]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Расчеты проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel, Past3 и Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Вегетативная (автономная) нервная система (ВНС) обеспечивает необходимый уровень деятельности системы кровообращения в соответствии с потребностями организма в определенный возрастной период. Состояние ВНС и механизмов регуляции оценивают при помощи ряда спек-

тральных показателей, рекомендованных в качестве международных стандартов Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Благодаря спектральному анализу variability сердечного ритма можно оценить количественный вклад симпатического (LF -волны), парасимпатического (HF -волны) отдела ВНС, а также гуморального звена (VLF -волны) в регуляцию сердечного ритма. Парасимпатический и симпатический отделы ВНС находятся в определенном взаимодействии, формируя вегетативный баланс [10].

Самые высокие показатели variability ритма отмечают у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов. При старении рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему ослабевают, наблюдают дезинтеграцию различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности.

В группе 6- и 12-месячных интактных крыс отмечали сбалансированный вклад всех регуляторных звеньев (симпатического, парасимпатического и гуморального) в структуру общей спектральной мощности (TP). Полученные данные согласуются с литературными [26], свидетельствующими о наличии в молодом организме развитой вегетативной регуляции сердечного ритма. (рис. 1).

На следующие сутки, через 3 дня и неделю после введения животным опытной группы данного возраста криоконсервированного препарата ЯСК ПК (см. рис. 1) имело место постепенное, синхронное увеличение показателей TP по отношению к контрольной подгруппе, преимущественно, за счёт повышения тонууса симпатического и парасимпатического отдела ВНС (LF - и HF -компонент). Активность гуморально-метаболического звена регуляции (VLF -компонент) у 6-месячных крыс в эти сроки наблюдений достоверно не менялась, в то время как у 12-месячных животных отмечено увеличение удельного веса VLF -волн.

Проведенный нами спектральный анализ variability сердечного ритма у 6- и 12-месячных крыс через 1 мес после введения криоконсервированного препарата ЯСК ПК (см. рис. 1), по результатам которого можно опосредованно судить о состоянии регуляторных систем, продемонстрировал существенное повышение значений общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции как относительно предыдущих этапов экспериментальных исследований, так и по отношению к

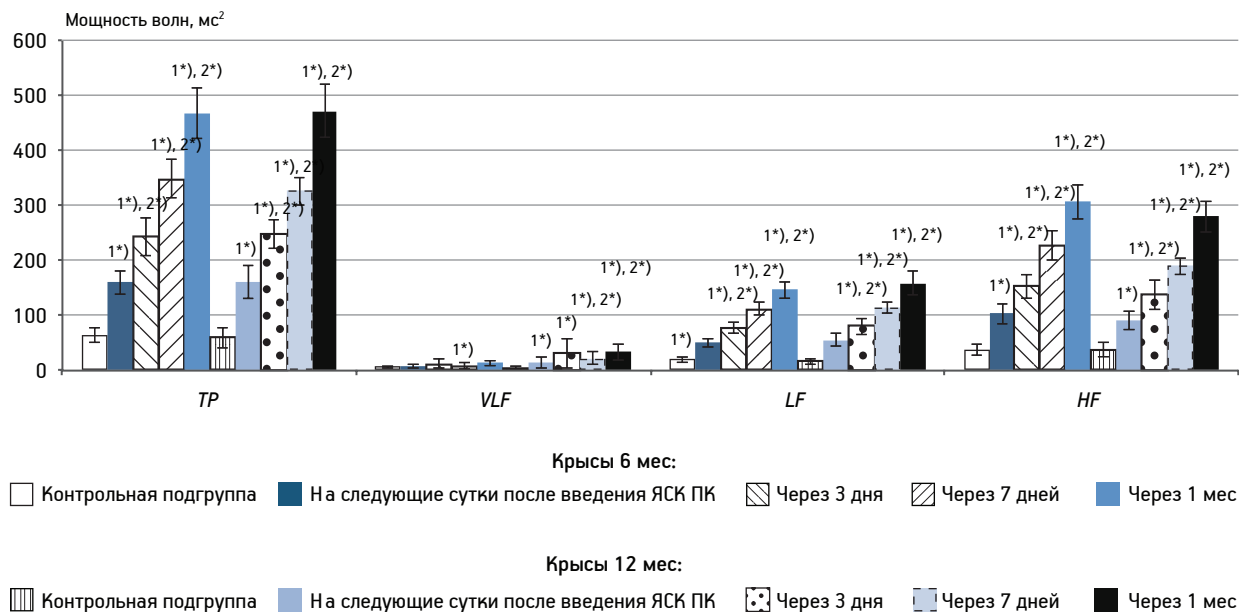


Рис. 1. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс 6 и 12 мес контрольных и опытных (после введения яросодержащих клеток пуповинной крови, ЯСК ПК) подгрупп, для каждой подгруппы $n=10$.

Здесь и на рис. 2: 1)* статистически значимые отличия относительно контрольной подгруппы соответствующего возраста ($p < 0,05$); 2)* статистически значимые отличия относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,05$)

контрольным показателям. Ее рост был результатом активации деятельности ВНС и гуморального звена регуляции.

Представленные результаты динамического исследования variability сердечного ритма у молодых животных дают возможность предположить, что введение им криоконсервированных ЯСК ПК не только не истощает адаптационные возможности организма, а способно значительно повышать его физиологические резервы благодаря генерализованному специфическому воздействию на гомеостатические регуляторные системы. Данные изменения, по нашему мнению, являются физиологически целесообразными, поскольку возможные нарушения регуляторных свойств ВНС снижают устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов окружающей среды. При высокой депрессии вегетативной регуляции любая значимая нагрузка (физическая, психоэмоциональная) выводит регуляторные системы в зону неустойчивости, то есть за пределы адаптационных возможностей. При резком снижении variability кровообращения («вегетативной денервации») ухудшается качество регуляторных механизмов и, как следствие, возрастает риск возникновения различного рода заболеваний.

У 18- и 24-месячных крыс контрольных подгрупп (по сравнению с 6- и 12-месячными) наблюдали значительные изменения структуры спектра

нейрогуморальной регуляции сердечного ритма. Повышался уровень гуморально-метаболических влияний на миокард (на спектрограмме увеличивался удельный вес VLF-волн) на фоне уменьшения тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

При этом у 24-месячных животных, в отличие от 18-месячных, отмечали снижение показателей TP (рис. 2). Нарушения количественных показателей структурных компонентов спектральной мощности предположительно обусловлено переходом процесса управления сердечным ритмом с быстрого вегетативного уровня на более медленный, избирательный гуморально-метаболический, характерный для стареющего организма [13]. В результате ослабления вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему при старении формируется относительное преобладание симпатикотонии [8], что, учитывая возрастзависимое снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, создает предпосылки для ухудшения коронарного кровотока и способствует развитию ишемии миокарда.

Введение криоконсервированного препарата ЯСК ПК 18- и 24-месячным животным (см. рис. 2) на всех этапах экспериментальных наблюдений (на следующие сутки, через 3 дня, неделю и 1 мес) сопровождалось постепенным ростом показателей TP за счет активации всех регуляторных

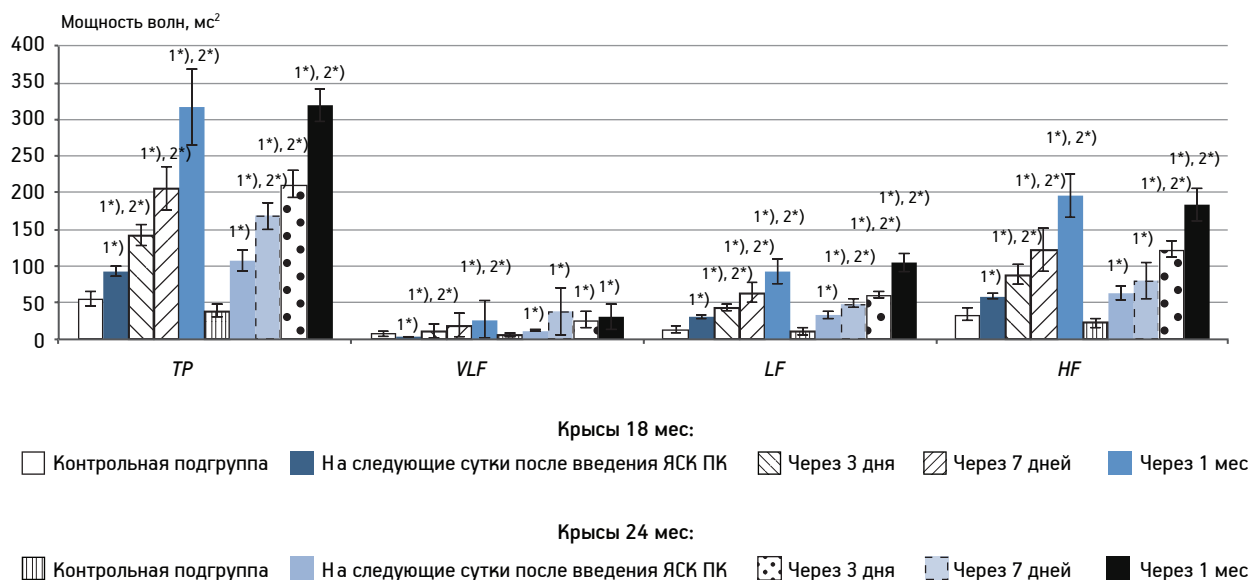


Рис. 2. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс 18 (n=8) и 24 мес (n=5) контрольных подгрупп и у крыс 18 (n=10) и 24 мес (n=8) опытных (после введения ядросодержащих клеток пуповинной крови, ЯСК ПК) подгрупп

звеньев организма. Наибольшие ее значения имели место в отдаленные сроки (спустя 1 мес выявлено увеличение TP в 5,7 раза по сравнению с показателем у крыс контрольной подгруппы). Повышался тонус симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также гуморального звена регуляции.

Таким образом, применение криоконсервированного препарата ЯСК ПК у 18- и 24-месячных животных опытных групп способствует активации вегетативных центров, представляющих самый высокий уровень организации автономной нервной системы, что является наиболее развитым и бы-

стрым путем реализации эффектов нейрогуморальной регуляции.

Анализ волновой структуры сердечного ритма у старых 24-месячных крыс после однократного введения препарата ЯСК ПК (рис. 3) показал постепенное увеличение мощности спектра нейрогуморальной регуляции в сравнении с контрольной подгруппой. Спустя мес отмечено увеличение вклада парасимпатических и симпатических влияний на миокард на фоне не меняющейся активности гуморально-метаболического звена регуляции. Однако отличительной особенностью является тот факт, что у 24-месячных животных, которым вво-

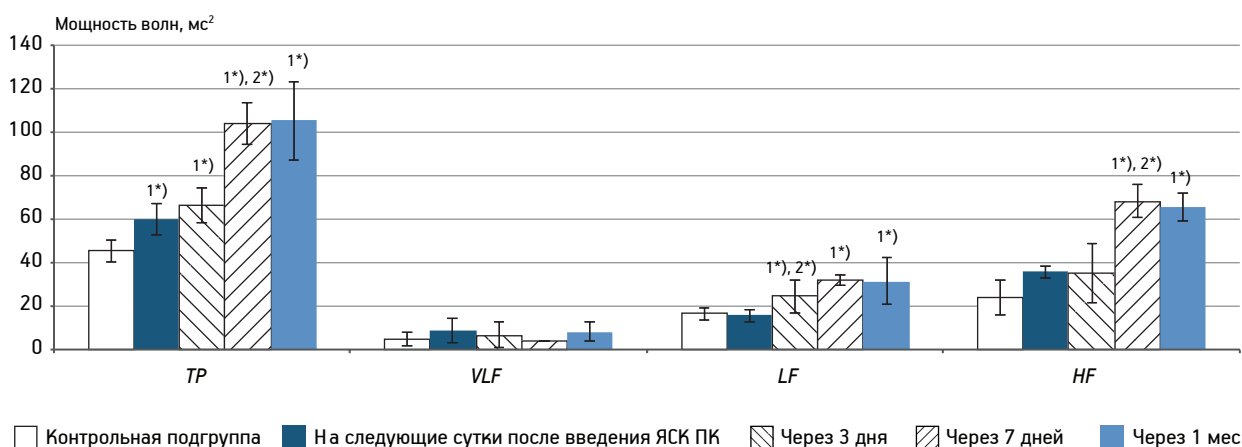


Рис. 3. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у крыс 24 мес контрольной (n=5) группы и экспериментальной (n=7; после однократного введения ядросодержащих клеток пуповинной крови, ЯСК ПК) группы.

1)* статистически значимые отличия относительно контрольной группы ($p < 0,05$); 2)* статистически значимые отличия относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,05$)

дили ЯСК ПК, начиная с молодого возраста, показатель TR превышал аналогичный контрольный уровень более чем в 8 раз ($p < 0,05$), тогда как у старых крыс после однократного введения зафиксировано его увеличение только в 2,3 раза ($p < 0,05$). Кроме того, в первом случае наблюдали активацию не только ВНС, но и гуморально-метаболического звена регуляции, во втором — только ВНС.

Поскольку возрастные изменения структуры и функции вегетативных центров приводят к ухудшению механизмов адаптации, что может быть причиной развития разного рода заболеваний, увеличение некоторых параметров вариабельности кровообращения на фоне введения ЯСК ПК является одним из важнейших факторов индивидуальной устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов.

Можно предположить, что повышение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции у 18- и 24-месячных крыс за счет активации симпатического и парасимпатического отделов ВНС свидетельствует о переходе процесса управления сердечного ритма с медленного гуморально-метаболического уровня регуляции на быстрый вегетативный, который нехарактерен для старых животных.

Нейроэндокринная гормональная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом. Инволютивные изменения органов и тканей сопровождаются ослаблением их функций, что на клеточном уровне проявляется в нарушении синтеза и секреции сигнальных молекул [14].

В процессе старения щитовидная железа претерпевает морфологические изменения, которые вызывают снижение ее функциональной активности и изменение секреции тиреоидных гормонов. Гормоны щитовидной железы (тироксин — T_4 и трийодтиронин — T_3) необходимы для нормальной жизнедеятельности всех органов и систем организма. Они оказывают анаболическое действие на белковый обмен, катаболическое — на жировой, опосредованно регулируют углеводный обмен, обеспечивают энергетические процессы, усвоение кислорода клетками, влияют на водно-солевой баланс, сократительную способность миокарда, ЧСС, тонус сосудов. Любая дисфункция щитовидной железы, независимо от возраста, сказывается на энергетическом тонусе всех органов и систем, в том числе и на деятельности ВНС [6].

При исследовании уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови у крыс контрольных подгрупп в динамике старения было обнаружено достоверное снижение уровня T_4 у животных 24-месячного возраста (таблица). Такая концентрация тироксина у старых крыс обусловлена уменьшением функциональной активности щитовидной железы, что также подтверждают литературные данные, свидетельствующие о снижении тиреоидной функции с возрастом [21].

Введение криоконсервированного препарата ЯСК ПК достоверно повышало уровень сывороточного T_4 у старых животных как после однократного, так и после повторного применения. При этом использование ЯСК ПК у молодых и половозрелых животных (6 и 12 мес) статистически значимо не влияло на содержание тиреоидных гормонов. Приведенные данные дают основание полагать, что препарат ЯСК ПК улучшает функциональное состояние щитовидной железы, что приводит к восстановлению ее гормонсинтезирующей способности у старых животных.

Заключение

Проведена количественная и качественная оценка функционального состояния систем нейрогуморальной регуляции у крыс в динамике старения в контрольных подгруппах и после введения ядродержащих клеток пуповинной крови. У 6- и 12-месячных животных контрольных

Содержание гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у крыс контрольных и опытных (после введения криоконсервированного препарата ядродержащих клеток пуповинной крови (ЯСК ПК) подгрупп

Возраст, мес	Подгруппа	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л
6	Контрольная, $n=6$	2,88±0,06	62,4±3,9
	Опытная, $n=6$	2,9±0,43	67,42±4,2
12	Контрольная, $n=6$	2,43±0,51	81,53±3,61
	Опытная, $n=6$	3,45±0,17	82,33±4,69
18	Контрольная, $n=6$	3,05±0,28	82,85±0,9
	Опытная, $n=6$	3,78±0,22	77,98±6,66
24	Контрольная, $n=5$	3,26±0,19	41,1±2,73
	Опытная, $n=6$	3,33±0,28	52,23±4*
Старые	Контрольная, $n=5$	3,34±0,27	53,3±0,84
	Опытная, $n=6$	4,83±0,18*	57,37±1,5*

* Статистически значимые отличия относительно контрольной подгруппы соответствующего возраста ($p \leq 0,05$)

подгрупп отмечали сбалансированный вклад всех регуляторных звеньев (симпатического, парасимпатического и гуморального) в общую структуру нейрогуморальной регуляции миокарда. У 18- и 24-месячных крыс контрольных подгрупп наблюдали значительные изменения нейрогуморальной регуляции сердечного ритма. Повышался уровень гуморально-метаболических влияний на миокард на фоне уменьшения активности вегетативных центров. В данный возрастной период процесс управления сердечным ритмом переходит с быстрого вегетативного уровня регуляции на более медленный, избирательный гуморально-метаболический, характерный для стареющего организма. У 24-месячных животных обнаружено снижение тиреоидной функции щитовидной железы за счет уменьшения концентрации тироксина в сыворотке крови.

После введения экспериментальным животным разных возрастных групп (6, 12, 18, 24 мес) криоконсервированного препарата ядродержащих клеток пуповинной крови отмечали тенденцию к повышению тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также гуморально-метаболических влияний на миокард. Кроме того, имело место повышение уровня тироксина в сыворотке крови у старых крыс, который снижается с возрастом. В наших экспериментальных исследованиях установлена более высокая эффективность применения ядродержащих клеток пуповинной крови у 24-месячных крыс, начиная с 6-месячного возраста (четырёхкратное введение), по сравнению с однократным. Повторное введение криоконсервированного препарата ядродержащих клеток пуповинной крови позволило достигнуть сбалансированного вклада различных регуляторных звеньев в динамику сердечного ритма на этапах позднего развития организма в сравнении с однократным введением старым животным.

Таким образом, применение ядродержащих клеток пуповинной крови на протяжении жизненного цикла животных (каждые 6 мес) дает возможность сохранить функциональное состояние вегетативной нервной системы и щитовидной железы на более «молодом» физиологическом уровне, повысить эффективность адаптационно-компенсаторных механизмов в старости, увеличить индивидуальную устойчивость организма к развитию заболеваний, сопутствующих старению.

Литература

1. Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. Модели и методы изучения геропротекторной активности фар-

макологических препаратов // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 237–252.

2. Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии. Горловка: Видавництво ліхтар, 2008.

3. Бабійчук Л.О., Грищенко В.І., Гуріна Т.М. та ін. Спосіб криоконсервування ядровмісних клітин кордової крові, у тому числі стовбурових гемопоетичних клітин: Патент 92227 Україна, А01N1/02 № а200814009 от 05.12.2008.

4. Бабійчук Л.О., Грищенко В.І., Рязанцев В.В. та ін. Спосіб виділення ядровмісних клітин пуповинної крові: Патент 23499 Україна, С12N5/00 № u200700585 от 22.01.2007.

5. Бабунц І.В., Мирджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер, 2002.

6. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: Справ. СПб.: Фолиант, 2011.

7. Домбровский Д.Б., Пшиборовська Ю.Р., Яковець К.І. та ін. Характеристика та шляхи використання стовбурових клітин кордової крові (огляд літератури) // Буковин. мед. вісн. 2014. Т. 18. № 1. С. 151–155.

8. Коркушко О.В., Писарук А.В., Христофорова А.М., Луцик М.Ю. Связь нарушений сердечного ритма с вегетативными влияниями на сердце у больных ХИБС пожилого возраста // Пробл. стар. и долголетия. 1998. Т. 2. С. 140–144.

9. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ускоренное старение и пути его профилактики // Буковин. мед. вісн. 2009. Т. 13. № 4. С. 153–158.

10. Коркушко О. В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека // Физиология человека. 1991. Т. 2. С. 31–39.

11. Крутько В.Н. Профилактика старения как системная технология // Вестн. РАН. 2006. Т. 76. № 9. С. 790–797.

12. Кульчицкий О.К., Потапенко Р.И., Новикова С.Н. и др. Возрастные особенности влияния иммобилизационного стресса на состояние системы монооксида азота у крыс // Пробл. стар. и долголетия. 2009. Т. 18. № 1. С. 51–59.

13. Никитин В.С., Азин А.Л., Азьев А.Л., Смирнов А.В. Дисфункция вегетативной нервной системы при преждевременном старении организма // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 66–69.

14. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 24–36.

15. Салютін Р.В., Лобинцева Г.С., Зубкова Г.А. та ін. Критерії повноцінності та безпечності трансплантата стовбурових клітин пуповинної крові людини // Клініч. ендокринолог. ендокринна хір. 2011. Т. 36. № 3. С. 15–19.

16. Соловьёв Р.М., Козловский В. Ю., Леонтьев А.А. Возрастная динамика тиреоидных гормонов в крови ремонтных телок голштинской породы // Изв. Оренбург. гос. аграрн. ун-та. 2011. Т. 4. № 32. С. 301–303.

17. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.

18. Чернилевский В.Е. Общебиологический подход к изучению природы старения // В кн.: Обухова Л.К. Биологические проблемы старения и увеличения продолжительности жизни. М.: Наука, 1988. С. 21–32.

19. Чернилевский В.Е. Роль стволовых клеток в самообновлении организмов и возможности продления жизни // Докл. МОИП (Секция геронтологии). 2008. Т. 41. С. 82–95.

20. Allard J.B., Duan C. Comparative endocrinology of aging and longevity regulation // Front. Endocr. (Lausanne). 2011. Vol. 2. P. 75. doi: 10.3389/fendo.2011.00075. eCollection 2011.

21. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 87. P. 589–598.

22. Goecke T.W., Jud S.M., Weisbach V. u. a. Stammzellen aus Nabelschnurblut — ein besonderes Gut // Geburtsh Frauenheilk. 2010. B. 70. S. 3–16.

23. Hauton D., May S., Sabharwal R. et al. Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation // J. Exp. Biol. 2011. Vol. 214 (Pt. 18). P. 3021–3031. doi: 10.1242/jeb.053587.

24. Karim N., Hasan J.A., Ali S.S. Heart rate variability — a review // J. Basic Appl. Sci. 2011. Vol. 7. № 1. P. 71–77.

25. Kuwahara M., Yayou K., Ishii K. et al. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing

autonomic activity in the rat // J. Electrocardiol. 1994. Vol. 27. № 4. P. 333–337.

26. Shiogai Y., Stefanovska A., McClintock P.V.E. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // Physics Reports. 2010. Vol. 488. P. 51–110. doi:10.1016/j.physrep.2009.12.003.

27. Thorner M.O. Endocrinology of aging: the convergence of reductionist science with systems biology and integrative medicine // Front. Endocr. (Lausanne). 2010. Vol. 1. P. 2. doi: 10.3389/fendo.2010.00002. eCollection 2010.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 254–261

Yu. V. Martynova¹, V. G. Babiychuk¹, L. A. Sirotenko², N. G. Malova², L. V. Babiychuk¹

NEUROHUMORAL CHANGES IN RATS OF DIFFERENT AGED GROUPS ON THE BACKGROUND OF INJECTION OF CRYOPRESERVED NUCLEATED CELLS OF CORD BLOOD

¹ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, NAS of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; e-mail: martynova1rudnyeva@gmail.com; ² V. Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology, NAMS of Ukraine, 10 Artema Str., Kharkiv, Ukraine 61002

The application of the cryopreserved preparation of UCB NCs was accompanied by an enhanced activity of all the neurohumoral regulation elements of heart rate, although the absolute indices in 18- and 24-month-old animals did not reach similar ones in younger age groups. Also we noted an increase of thyroid hormone content in blood serum of aged rats, the level of which decreased with age. In addition, there was shown that the introduction of UCB NCs during animal life cycle (every 6 months) allowed keeping a functional state of the autonomic nervous system at a «young» physiological level.

Key words: *aging, cord blood nucleated cells, heart rate variability, autonomic nervous system, hormonal regulation*

К. В. Деркач¹, П. А. Игнатъева², И. В. Богуш¹, М. Ф. Баллюзек², А. О. Шпаков¹

ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ У КРЫС С 18-МЕСЯЧНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

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

² Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, 94017 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 72; e-mail: alex_shpakov@list.ru

Одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД-2) является нарушение функций сердечно-сосудистой и тиреоидной систем. Функции этих систем могут ослабляться с возрастом. Однако механизмы, лежащие в основе этих нарушений, в том числе, роль изменений в аденилатциклазной сигнальной системе (АЦСС), до конца не выяснены. В работе изучали тиреоидный статус и активность АЦСС в миокарде и щитовидной железе (ЩЖ) у крыс с 8- и 18-месячным СД-2, в сравнении с контрольными животными того же возраста (К-8 и К-18). В миокарде крыс с СД-2 отмечали дисбаланс β -адренергической регуляции АЦСС, причем с возрастом эти нарушения усиливались. В миокарде у крыс группы К-18 также отмечали нарушения гормональной регуляции АЦСС, но изменения были выражены слабее. У крыс с диабетом снижались уровни свободного тироксина и общего трийодтиронина при повышении уровня ТТГ, а также ослаблялся стимулирующий эффект ТТГ на АЦСС в ЩЖ, что указывает на развитие гипотиреоидного состояния в условиях длительного СД-2. У крыс в группе К-18 эти изменения отсутствовали. Таким образом, в миокарде и ЩЖ у крыс с 18-месячным СД-2 была нарушена гормональная регуляция АЦСС, что может быть одной из причин развития сердечно-сосудистой патологии и гипотиреоидных состояний при длительном СД-2.

Ключевые слова: аденилатциклаза, адренергический агонист, возрастные изменения, сахарный диабет, миокард, щитовидная железа

Широко распространенными осложнениями сахарного диабета 2-го типа (СД-2) являются заболевания сердечно-сосудистой и тиреоидной систем, важную роль в развитии которых играют инсулиновая резистентность, нарушения липидного и углеводного обмена, дисфункции эндотелиальных клеток, липотоксичность, стресс эндоплазматического ретикулума [14, 24]. Все эти патологические изменения приводят к нарушениям в гормональных системах, ответственных за регуляцию тонуса сосудов, сердечного ритма, а в случае щитовидной же-

лезы (ЩЖ) — за синтез и секрецию тиреоидных гормонов.

Активность гормональных систем, регулирующих функции сердечно-сосудистой и тиреоидной систем, меняется не только при метаболических расстройствах, но и в условиях старения, хотя и в меньшей степени [7]. Идентификация таких изменений является важной задачей не только для понимания молекулярных основ, вызывающих осложнения СД-2 со стороны сердечно-сосудистой и тиреоидной систем, но и для разработки эффективных методов для их коррекции. Однако в настоящее время данные, касающиеся функционального состояния гормональных систем, в том числе аденилатциклазной сигнальной системы (АЦСС), в миокарде в условиях длительно текущего СД-2 и старения немногочисленны, а в отношении ЩЖ отсутствуют [22]. Для изучения нарушений в гормональных сигнальных системах в условиях СД-2 необходимы его длительные модели, поскольку, в отличие от СД-1, патологические изменения в сердечно-сосудистой и тиреоидной системах при СД-2 выявляются намного позднее и менее выражены. В наибольшей степени для этого подходит длительная модель СД-2, которую вызывает обработкой новорожденных крысят высокой дозой стрептозотоцина [21].

Цель исследования состояла в изучении гормональной регуляции АЦСС в миокарде и ЩЖ, а также показателей тиреоидной функции у самцов крыс с неонатальной моделью СД-2 продолжительностью 8 и 18 мес в сравнении с животными контрольной группы того же возраста. Гормоночувствительная АЦСС состоит из трех компонентов — гормонального рецептора серпантинного типа, гетеротримерного ГТФ-связывающего белка стимулирующего (G_s) или ингибирующего (G_i) типа и фермента аденилат-

циклазы (АЦ), катализирующего образование цАМФ. Для исследования были выбраны гормоны, активаторы АЦСС, которые являются важнейшими регуляторами функций сердечно-сосудистой и тиреоидной систем. Поскольку, наряду с животными с диабетом, изучали крыс контрольной группы того же возраста, в задачи исследования входило исследование возрастных изменений чувствительности АЦ к гормонам и их сопоставление с таковыми, возникающими при СД-2.

Материалы и методы

В экспериментах использовали самцов крыс Wistar. Все эксперименты проводили под контролем Комитета по биоэтике ИЭФБ РАН и в соответствии с этическими нормами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Неонатальную модель СД-2 вызывали внутрибрюшинным введением 5-суточным крысятам стрептозотоцина («Sigma», США), растворенного в 0,1 М цитратном буфере (рН 4,5), в дозе 75 мг/кг [21]. Животные контрольной группы получали буфер в том же объеме. С помощью теста с глюкозной нагрузкой показали, что у обработанных стрептозотоцином крыс в возрасте 8 и 18 мес (СД-8, $n=10$, и СД-18, $n=7$) нарушалась толерантность к глюкозе. У крыс с диабетом через 2 ч после введения глюкозы (2 г/кг) ее концентрация превышала 9 ммоль/л, в то время как у крыс контрольной группы соответствующего возраста (К-8, $n=10$, и К-18, $n=7$) она возвращалась к норме. Измерение уровня глюкозы проводили в цельной крови, полученной из хвостовой вены, с помощью тест-полосок «One Touch Ultra» (США) и глюкометра фирмы «Life Scan Johnson & Johnson» (Дания). Уровень глюкозы натощак в группах К-8 и К-18 составил $4,7 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л, в группах СД-8 и СД-18 он был достоверно выше — $6,7 \pm 0,9$ и $6,0 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Масса тела крыс в группах СД-8 и СД-18 составила 312 ± 19 и 377 ± 17 г и была достоверно выше, чем в контрольной (К-8 — 264 ± 15 г, и К-18 — 315 ± 14 г, соответственно).

Через 8 (К-8 и СД-8) и 18 мес (К-18 и СД-18) животных декапитировали под наркозом и извлекали у них ткани ЦЖ и миокард для изучения активности АЦСС. Перед забоем брали кровь и измеряли в сыворотке уровни тиреоидных гормонов и ТТГ. Для определения уровня свободного (fT_4) и общего (tT_4) тироксина и общего трийодтирони-

на (tT_3) использовали наборы «ИФА-СвТ₄₋₁», «ИФА-ТТ₄₋₁» и «ИФА-ТТ₃₋₁» (ЗАО «НВО Иммунотех», Россия), для определения ТТГ — наборы для определения ТТГ крысы фирмы «Cusabio Biotech. Co., Ltd.» («Wuhan», China).

Для изучения АЦСС использовали креатинфосфат, креатинфосфокиназу из мышц кролика, АТФ, цАМФ, гуанилилимидодифосфат (GppNHp), изопротеренол, норадреналин, [4-[[2-(3-хлорофенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]уксусной кислоты натриевую соль (BRL-37344), [(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорофенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,3-бензодиоксол-2,2-дикарбоновой кислоты динатриевую соль (CL-316243), ТТГ из гипофиза быка производства фирмы «Sigma-Aldrich» (США). Меченый [a -³²P]-АТФ (4 Ки/ммоль) получали из фирмы «Изотоп» (Россия).

Для выделения фракций плазматических мембран из желудочков сердца, миокард отделяли от предсердий, жира и сердечных клапанов, промывали охлажденным физиологическим раствором, измельчали и гомогенизировали в 20 объемах 40 мМ Tris-HCl буфера (рН 7,4), содержащего 5 мМ MgCl₂, 320 мМ сахарозу и ингибиторы протеаз [3]. Гомогенат центрифугировали (480 г, 10 мин), осадок отбрасывали, супернатант вновь центрифугировали (27 500 г, 20 мин), полученный осадок ресуспендировали в буфере без сахарозы и центрифугировали в том же режиме. Частично очищенные мембраны из тканей ЦЖ получали, как описано ранее [4]. Ткани ЦЖ промывали 40 мМ Tris-HCl-буфером, рН 7,4, содержащим 5 мМ MgCl₂ и ингибиторы протеаз, измельчали, гомогенизировали в 10 объемах того же буфера, центрифугировали (500 г, 15 мин), осадок отбрасывали, супернатант снова центрифугировали (10 000 г, 30 мин), полученный осадок ресуспендировали и использовали в экспериментах.

Активность АЦ определяли, как описано ранее [23]. Реакционная смесь (50 мкл) содержала 50 мМ Tris-HCl (рН 7,5), 5 мМ MgCl₂, 0,1 мМ цАМФ, 1 мМ АТФ, 1 мкКи [a -³²P]-АТФ, 20 мМ креатинфосфата, 0,2 мг/мл креатинфосфокиназы и 40–100 мкг мембранного белка. Реакцию проводили в течение 12 мин при 37 °С. Образовавшийся [³²P]-цАМФ отделяли на колонках с оксидом алюминия, используя в качестве элюента 12 мл 10 мМ имидазол-HCl буфера (рН 7,4). Радиоактивность считали на счетчике LS 6500 («Beckman Instruments Inc.», США).

Каждое измерение проводили в трех независимых экспериментах в трех параллельных пробах, результаты представляли в пмоль цАМФ/мин на мг мембранного белка.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Anova. Данные представлены в виде $M \pm SD$ нескольких независимых экспериментов. Различия между значениями активности АЦ и уровнем гормонов в разных группах оценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В миокарде у крыс СД-18 и К-18 отмечали снижение базальной активности АЦ в сравнении с 8-месячными животными, в наибольшей степени выраженное при СД-2 (табл. 1). У крыс с СД-2 снижалась активность АЦ, стимулированная $G_{ppNH\rho}$, негидролизующим аналогом ГТФ. В основе действия $G_{ppNH\rho}$ лежит его способность активировать G_s -белки и стимулировать активность АЦ. В группе крыс К-18 стимулированная $G_{ppNH\rho}$ активность АЦ была снижена в сравнении с группой К-8, но превышала таковую в группах крыс с диабетом. Базальная активность АЦ во фракциях плазматических мембран, выделенных из ЦЖ у крыс с диабетом, была выше, чем в контрольных группах, а вызываемая $G_{ppNH\rho}$ стимуляция фермента снижалась (см. табл. 1). Так, прирост активности АЦ при действии $G_{ppNH\rho}$ в группах крыс СД-8 и СД-18 составил 58–59% от таковых в группах К-8 и К-18. Таким образом, в миокарде и ЦЖ у крыс с диабетом снижалась стимуляция АЦ гуаниновыми нуклеотидами, что указывает на ослабление функции G_s -белков и их сопряжения с АЦ. Следует отметить, что стиму-

лирующее влияние $G_{ppNH\rho}$ на активность АЦ ослаблялось с возрастом у контрольных животных, хотя и не столь отчетливо, как при СД-2.

При изучении гормональной регуляции АЦ в миокарде и ЦЖ у крыс с СД-2, а также у животных разного возраста были получены следующие результаты. В миокарде у 8-месячных крыс с СД-2 стимулирующий АЦ эффект изопротеренола, агониста b_1 - и b_2 -адренергических рецепторов (АР) повышался, у 18-месячных он, напротив, ослаблялся (табл. 2). Стимулирующий АЦ эффект норадреналина, неселективного агониста АР, в значительной степени ослаблялся у крыс в группе СД-18 как в сравнении с животными контрольных групп, так и с группой СД-8. У крыс контрольных групп при повышении возраста с 8 до 18 мес эффекты изопротеренола и норадреналина достоверно снижались. Стимулирующие эффекты $BRL-37344$ и $CL-316243$, селективных агонистов b_3 -АР, в миокарде у крыс при СД-2 были повышены в сравнении с соответствующими контрольными группами. Они повышались с возрастом и у животных контрольных групп, но различия были недостоверными (см. табл. 2). Полученные данные указывают на нарушения чувствительности АЦ миокарда к агонистам b -АР как в условиях длительного СД-2, так и с возрастом животных, причем в их основе лежат ослабление b_1/b_2 -адренергической и усиление b_3 -адренергической регуляции АЦ.

В ЦЖ у крыс с СД-2 достоверно снижался стимулирующий эффект ТТГ (10^{-8} М), в наибольшей степени в группе СД-18 (см. табл. 2). Снижение чувствительности АЦ к действию ТТГ, основного регулятора синтеза и секреции тиреоидных гормонов, в условиях СД-2 может быть одной из основных причин развития гипотиреоидного состояния, которое было выявлено нами у животных

Таблица 1

Базальная и стимулированная $G_{ppNH\rho}$ (10^{-5} М) активность аденилатциклазы (АЦ) во фракциях плазматических мембран, выделенных из миокарда и щитовидной железы у крыс с 8 и 18 мес с диабетом, в сравнении с крысами контрольных групп того же возраста

Группа	Активность АЦ, пмоль цАМФ/мин на мг мембранного белка, $M \pm SD$			
	миокард		щитовидная железа	
	базальная	$G_{ppNH\rho}$	базальная	$G_{ppNH\rho}$
К-8, n=10	25,2±1,1	96,6±2,5	17,0±1,1	42,2±1,4
СД-8, n=10	28,1±0,9*	76,4±2,7*	22,5±1,0*	37,1±1,1*
К-18, n=7	20,5±1,1**	79,2±3,7**	18,8±0,7	37,7±0,9**
СД-18, n=7	18,6±2,0***	61,0±2,9***	22,9±0,9*	34,0±0,8*

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: * различия между контрольными группами крыс и группами с СД-2 одного возраста; ** между группами К-8 и К-18; *** между группами СД-8 и СД-18 достоверны при $p < 0,05$

Приросты активности аденилатциклазы в миокарде и щитовидной железе у крыс с СД-2 и контрольных групп, вызванные агонистами адренергических рецепторов и ТТГ, пмоль цАМФ/мин на мг мембранного белка, $M \pm SD$

Гормон	Группы			
	К-8, n=10	СД-8, n=10	К-18, n=7	СД-18, n=7
<i>Миокард</i>				
Изопротеренол	62,3±2,0	70,2±1,9*	47,5±2,8**	35,1±2,2***
Норадреналин	56,0±2,3	58,5±2,1	42,8±1,7**	28,3±1,3***
BRL-37344	16,4±0,7	19,8±0,8*	17,8±0,6	21,6±1,0*
CL-316243	15,3±1,1	16,7±0,8	17,1±0,5	20,3±0,6***
<i>Щитовидная железа</i>				
ТТГ	35,2±2,0	26,4±1,2*	31,1±1,8	19,7±2,0***

Примечание. Концентрации всех изученных агонистов адренергических рецепторов — 10^{-5} М, концентрация ТТГ — 10^{-8} М

с диабетом при оценке их тиреоидного статуса. Так, у крыс с диабетом уже через 8 мес после развития СД-2 достоверно снижались уровни fT_4 и tT_3 на фоне повышения, хотя и недостоверного, уровня ТТГ (табл. 3). У крыс в группе СД-18 в сравнении с группой К-18 уровни fT_4 и tT_3 были снижены на 31 и 33 %, в то время как концентрация ТТГ повышалась на 56 %.

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь нарушений в гормональных сигнальных системах и развития осложнений СД-2 [5, 10, 11, 20, 22]. Однако работ, в которых изучаются динамика и природа этих нарушений, очень мало. Отсутствуют исследования, посвященные нарушениям в гормональных системах миокарда и ЦЖ у стареющих крыс с диабетом. Имеется лишь несколько работ, в которых оценивали физиологические параметры сердечно-сосудистой системы у крыс с длительным СД-2, но активность сигнальных систем в них не изучали [12, 17]. Вследствие этого предпринятое нами исследование функционального состояния АЦСС в миокарде и ЦЖ у крыс 8 и 18 мес с СД-2 является уникальным и направлено на поиск молекулярных причин развития сердечно-сосудистой и тиреоидной патологии в условиях длительного СД-2. Поскольку длительное течение СД-2 накладывается на возрастные

изменения, то животных с диабетом сравнивали с крысами контрольных групп того же возраста. Это позволило установить вклад метаболических нарушений, характерных для диабетической патологии, и вклад старения в изменение активности АЦСС в миокарде и ЦЖ при СД-2.

В миокарде у 18-месячных крыс контрольной группы в сравнении с группой К-8 снижалась базальная и стимулированная $G_{\alpha}P$ активность АЦ, а также стимулирующие эффекты изопротеренола и норадреналина, действующих, преимущественно, на b_1 - и b_2 -АР, в то время как АЦ-эффекты b_3 -агонистов немного повышались. В результате, соотношение между стимулирующими эффектами b_1/b_2 -агониста изопротеренола и b_3 -агониста BRL-37344 в группе К-18 (2,67) было ниже, чем в группе К-8 (3,8), что указывает на усиление b_3 -сигнализации в миокарде у стареющих крыс, характерное для начальных стадий сердечной недостаточности [5]. Снижение стимуляции АЦ через посредство b_1 - и b_2 -АР согласуется с данными ряда авторов о снижении числа и активности этих рецепторов в миокарде у стареющих крыс, что приводит к ослаблению хронотропного и инотропного эффектов агонистов b -АР и нарушению сократимости сердечной мышцы [19, 26]. В миокарде у стареющих крыс усиливается экспрессия

Уровни тиреоидных гормонов и ТТГ в щитовидной железе у крыс с СД-2 и контрольных животных, $M \pm SD$

Гормон	Группы			
	К-8, n=10	СД-8, n=10	К-18, n=7	СД-18, n=7
fT_4 , пмоль/л	26,1±2,0	19,2±2,1*	24,3±2,9	16,8±2,2*
tT_4 , нмоль/л	77,5±4,7	66,1±4,7	73,4±4,9	60,2±5,4
tT_3 , нмоль/л	2,5±0,2	1,9±0,2*	2,4±0,2	1,6±0,2*
ТТГ, мкЕД/мл	0,47±0,17	0,67±0,19	0,54±0,20	0,84±0,33

G_i -белков, что вызывает усиление ингибирующего влияния агонистов мускариновых холинорецепторов, сопряженных с G_i -белками, на стимуляцию АЦ агонистами b_1 -АР и b_2 -АР [15]. Установлено, что повышение экспрессии и активности G_i -белков взаимосвязано с развитием возрастной патологии сердечно-сосудистой системы [6].

В миокарде крыс с диабетом ослаблялся стимулирующий эффект G_{ppNHp} , что указывает на изменение активности G_s -белков. Эти результаты подтверждаются данными других авторов об ослаблении стимулирующего эффекта гуаниновых нуклеотидов на АЦ в миокарде у крыс с СД-2 [13, 16]. С одной стороны, ослабление функции G_s -белков согласуется с выявленным нами снижением АЦ-эффектов изопротеренола и норадреналина в миокарде у крыс с диабетом, с другой стороны, оно не может объяснить усиления стимулирующего влияния b_3 -агонистов. Так, у крыс в группе СД-18 соотношение между стимулирующими эффектами изопротеренола и BRL-37344 снижается до 1,63 и составляет 61% от соотношения этих эффектов в группе К-18. Следовательно, основной вклад в изменение соотношения между b_1/b_2 - и b_3 -сигнальными путями при СД-2 вносит изменение числа и паттерна b -АР, хотя прямые доказательства этого не получены [13]. Изменение числа и соотношения различных подтипов b -АР, приводящее к ослаблению b_1 - и усилению b_3 -сигнализации, обнаружено в миокарде у крыс с СД-1, и это рассматривают как одну из ключевых причин диабетической кардиомиопатии [5]. Усиление b_3 -сигнализации в миокарде в условиях диабетической патологии является одним из компенсаторных механизмов, позволяющих ослабить негативное влияние повышенных концентраций катехоламинов, в первую очередь норадреналина, на АЦСС.

В отличие от миокарда, в ЦЖ у крыс контрольных групп заметных возрастных изменений базальной активности АЦ выявлено не было, а у крыс с СД-2 она достоверно повышалась при обоих сроках заболевания. У крыс при СД-2 отмечали снижение стимулирующих АЦ эффектов G_{ppNHp} и ТТГ, причем эффект ТТГ в группах СД-8 и СД-18 снижался довольно значительно — на 25 и 37% в сравнении с группами К-8 и К-18, соответственно. Необходимо отметить, что исследования активности АЦСС в ЦЖ у престарелых крыс и животных с СД-2 в настоящее время отсутствуют. Наряду со снижением чувстви-

тельности АЦ к ТТГ, у крыс с диабетом отмечали снижение уровня тиреоидных гормонов (fT_4 , tT_3) на фоне повышения уровня ТТГ, причем различия с контрольными группами усиливались с возрастом (с 8 до 18 мес). Соотношение ТТГ/ tT_4 в группах К-8 и К-18 составило 0,0061 и 0,0074, а в соответствующих группах с диабетом — 0,0101 и 0,0140, соответственно. Соотношение ТТГ/ fT_4 различается в еще большей степени: в группах К-8 и К-18 оно составило 0,018 и 0,022, в группах СД-8 и СД-18 — 0,035 и 0,050, соответственно. Ослабление стимулирующего влияния ТТГ на активность АЦ и повышение соотношений ТТГ/ tT_4 и ТТГ/ fT_4 свидетельствуют о развитии у крыс с длительным СД-2 гипотиреоидного состояния. Другими авторами при изучении тиреоидной функции у престарелых самок крыс *Sprague-Dawley* с характерными для них инсулиновой резистентностью и начальными стадиями метаболического синдрома также была выявлена резистентность тканей ЦЖ к действию ТТГ [8]. У крыс с длительным СД-1 отмечали дефицит тиреоидных гормонов на фоне повышения уровня ТТГ, что указывает на развитие у них гипотиреоидного состояния [1, 9, 18]. Экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований, в которых показано повышение встречаемости гипотиреоидных состояний у пациентов с СД-2, причем продолжительность заболевания положительно коррелирует с частотой отягощения СД-2 тиреоидной патологией [2, 14].

Имеются многочисленные свидетельства в пользу сочетания патологий сердечно-сосудистой и тиреоидной систем, в основе чего лежит нарушение регуляторного влияния тиреоидных гормонов на активность кардиомиоцитов [25]. Однако исследования сочетания этих патологий с СД-2 немногочисленны. В связи с этим, наше исследование представляет большой интерес, поскольку демонстрирует тот факт, что в условиях длительного СД-2 возникают и развиваются патологические изменения в гормональных сигнальных системах миокарда и ЦЖ. Они прогрессируют при увеличении срока заболевания с 8 до 18 мес, что связано с нарастанием метаболических нарушений и дисбалансом компенсаторных механизмов, которые на начальном этапе СД-2 направлены на сохранение функций сердечно-сосудистой и тиреоидной систем. У здоровых животных с возрастом также меняются функции этих систем, но изменения выражены значительно слабее, чем при СД-2.

Заключение

В миокарде и щитовидной железе у 18-месячных крыс с диабетом меняется функциональная активность аденилатциклазной сигнальной системы, причем изменения более выражены, чем у 8-месячных животных. У крыс с диабетом 2-го типа также нарушается гормональный статус тиреоидной системы, иллюстрацией чего является повышение уровня ТТГ и снижение уровня тиреоидных гормонов, что, наряду с ослаблением стимулирующего эффекта ТТГ на аденилатциклазу, свидетельствует о развитии гипотиреоидного состояния. Возрастные изменения аденилатциклазной сигнальной системы в миокарде у крыс контрольных групп выражены слабее, чем у крыс с диабетом 2-го типа, однако их вклад в развитие диабетической патологии необходимо учитывать, особенно при оценке регуляции аденилатциклазы агонистами миокардиальных b_1 - и b_2 -АР в случае длительного сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Мойсеюк И.В., Деркач К.В., Шпаков А.О. Функциональная активность щитовидной железы у самцов крыс с острым и мягким стрептозотоциновым диабетом // Журн. эволюц. биохим. 2014. Т. 50. № 4. С. 275–284.
2. Шпаков А.О., Карпова П.А., Баллюзек М.Ф. Заболевания щитовидной железы у больных сахарным диабетом // Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2013. № 6. С. 34–41.
3. Шпаков А.О., Шпакова Е.А., Тарасенко И.И., Деркач К.В. Рецепторная и тканевая специфичность действия пептидов, производных цитоплазматических участков рецепторов серпантинного типа // Биол. мембраны. 2011. Т. 28. № 6. С. 453–462.
4. Шпаков А.О., Шпакова Е.А., Тарасенко И.И., Деркач К.В. Пептид 612–627 рецептора тиреотропного гормона и его модифицированные аналоги как регуляторы аденилатциклазы в щитовидной железе крыс // Цитология. 2014. Т. 56. № 7. С. 526–535.
5. Altan V.M., Arioglu E., Guner S., Ozcelikay A.T. The influence of diabetes on cardiac β -adrenoceptor subtypes // Heart Fail Rev. 2007. Vol. 12. P. 58–65.
6. Baloğlu E., Kiziltepe O., Gürdal H. The role of G_i proteins in reduced vasorelaxation response to β -adrenoceptor agonists in rat aorta during maturation // Europ. J. Pharmacol. 2007. Vol. 564. P. 167–173.
7. Barzilai N., Huffman D.M., Muzumdar R.H., Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging // Diabetes. 2012. Vol. 61. P. 1315–1322.
8. Bolzán A.D., Bianchi M.S., Cónsole G.M., Goya R.G. Relationship between pituitary hormones, antioxidant enzymes, and histopathological changes in the mammary gland of senescent rats // Exp. Geront. 1997. Vol. 32. P. 297–304.
9. Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 916–924. doi: 10.1055/s-0035–1547236.
10. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V. et al. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes // Int. J. Endocr. 2015. Vol. 2015. Art. ID 245459. doi:10.1155/2015/245459.
11. Dhalla A.K., Santikul M., Chisholm J.W. et al. Comparison of the antilipolytic effects of an A1 adenosine receptor partial agonist in normal and diabetic rats // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11. P. 95–101.
12. Howarth F.C., Qureshi M.A., Hassan Z. et al. Contractility of ventricular myocytes is well preserved despite altered mechanisms of Ca^{2+} transport and a changing pattern of mRNA in aged type 2 Zucker diabetic fatty rat heart // Mol. Cell. Biochem. 2012. Vol. 361. P. 267–280.
13. Huisamen B., Marais E., Genade S., Lochner A. Serial changes in the myocardial β -adrenergic signalling system in two models of non-insulin dependent diabetes mellitus // Mol. Cell. Biochem. 2001. Vol. 219. P. 73–82.
14. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. P. 1130–1139.
15. Kilts J.D., Akazawa T., Richardson M.D., Kwatra M.M. Age increases cardiac G_{α_2} expression, resulting in enhanced coupling to G protein-coupled receptors // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 31257–31262.
16. Mishra P.K., Awe O., Metreveli N. et al. Exercise mitigates homocysteine - β_2 -adrenergic receptor interactions to ameliorate contractile dysfunction in diabetes // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2011. Vol. 3. P. 97–106.
17. Murthy V.K., Jameson M., Todd G.L., Shipp J.C. Effects of chronic non-ketotic diabetes and aging on myocardial function and fatty acid oxidation // J. Diabet. Complications. 1990. Vol. 4. P. 26–34.
18. Nascimento-Saba C.C., Breitenbach M.M., Rosenthal D. Pituitary-thyroid axis in short- and long-term experimental diabetes mellitus // Braz. J. Med. Biol. Res. 1997. Vol. 30. P. 269–274.
19. Schutzer W.E., Xue H., Reed J.F., Mader S.L. Effect of age on vascular β_2 -adrenergic receptor desensitization is not mediated by the receptor coupling to G_{α_i} proteins // J. Geront. 2006. Vol. 61. P. 899–906.
20. Shpakov A.O. Alterations in hormonal signaling systems in diabetes mellitus: origin, causality and specificity // Endocr. Metab. Syndrome. 2012. Vol. 1. № 2. <http://dx.doi.org/10.4172/2161–1017.1000e106>.
21. Shpakov A.O., Chistyakova O.V., Derkach K.V. et al. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes // Central Europ. J. Biol. 2012. Vol. 7. P. 33–47.
22. Shpakov A.O., Derkach K.V. The functional state of hormone-sensitive adenylyl cyclase signaling system in diabetes mellitus // J. Signal Transduction. 2013. Vol. 2013. Art. ID 594213. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/594213>.
23. Shpakov A.O., Shpakova E.A., Tarasenko I.I. et al. The peptides mimicking the third intracellular loop of 5-hydroxytryptamine receptors of the types 1B and 6 selectively activate G proteins and receptor-specifically inhibit serotonin signaling via the adenylyl cyclase system // Int. J. Pept. Res. Ther. 2010. Vol. 16. P. 95–105.
24. Van der Leeuw J., Van Dieren S., Beulens J.W. et al. The validation of cardiovascular risk scores for patients with type 2 diabetes mellitus // Heart. 2015. Vol. 101. P. 222–229.
25. Vargas-Uricoechea H., Sierra-Torres C.H. Thyroid hormones and the heart // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2014. Vol. 18. P. 15–26.
26. Xiao R.P., Tomhave E.D., Wang D.J. et al. Age-associated reductions in cardiac β_1 - and β_2 -adrenergic responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 1273–1282.

K. V. Derkach¹, P. A. Ignatieva², I. V. Bogush¹, M. F. Balluzek², A. O. Shpakov¹

**THE CHANGES IN HORMONAL STATUS OF THE CARDIOVASCULAR AND THE THYROID SYSTEMS
IN RATS WITH 18-MONTH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

¹ I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, 44, pr. M. Toreza, St. Petersburg 194223; ² St. Petersburg Clinical Hospital of RAS, 72, pr. M. Toreza, St. Petersburg 194017;
e-mail: alex_shpakov@list.ru

Among the most common complications of type 2 diabetes mellitus (DM2) are disorders of the cardiovascular and the thyroid systems. The functions of these systems may be weakened with increasing age. However, the mechanisms of these disorders, including the role of alterations in the adenylyl cyclase signaling system (ACSS), are not fully elucidated. Objective was to study thyroid status and ACSS activity of the myocardium and the thyroid gland (TG) of rats with 8- and 18-month DM2 (DM-8 and DM-18) as compared to control animals of the same age (C-8 and C-18). In the myocardium of rats with DM2 an imbalance of β -adrenergic regulation of ACSS was detected, and these disturbances were amplified with increasing age. In the myocardium of rats of the C-18 group the disturbances of ACSS hormonal regulation were also identified, but they were less pronounced. In diabetic rats, the levels of free thyroxine and total triiodothyronine decreased, the level of thyroid stimulating hormone (TSH) increased, and the stimulatory effect of TSH on the ACSS in TG was attenuated, which indicates the hypothyroid state in long-term DM2. In the C-18 group, these changes were absent. Thus, in the myocardium and TG of rats with 18-month DM2 the hormonal regulation of ACSS was violated, which may be one of the causes of cardiovascular pathology and hypothyroid states in long-term DM2.

Key words: *adenylyl cyclase, adrenergic agonist, age-related changes, diabetes mellitus, myocardium, thyroid gland*

А. А. Сазонов, Н. А. Майстренко

ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ОНКОКОЛОПРОКТОЛОГИИ (ОБЗОР)

Клиника факультетской хирургии им. С. П. Федорова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,
194175 Санкт-Петербург, Пироговская наб., 3; e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru

Выраженная коморбидность существенно ограничивает применение активной хирургической тактики у лиц старших возрастных групп с колоректальным раком, приводя к отказу от радикальной операции в 20 % случаев. Низкие показатели применения адекватной хирургической тактики далеко не всегда связаны с объективными трудностями, а зачастую могут быть обусловлены использованием стереотипного подхода в решении вопроса о лечении пожилого пациента, что приводит к необоснованному отказу от оперативного вмешательства. На сегодняшний день не определена единая концепция хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с раком толстой кишки. Отсутствует общепризнанная система определения функциональной операбельности у данного контингента больных, не выработаны конкретные алгоритмы их предоперационной подготовки и периоперационного ведения. В связи с этим, поиск новых подходов в хирургическом лечении геронтологических больных с данной патологией, позволяющих, с одной стороны, увеличить долю выполнения радикальных операций, а с другой — уменьшить число послеоперационных осложнений у этой многочисленной группы больных, представляется одной из приоритетных задач онкохирургии.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургическое лечение пациентов старших возрастных групп

В последние десятилетия как в Российской Федерации, так и в большинстве зарубежных стран отмечается устойчивая тенденция неуклонного роста заболеваемости колоректальным раком (КРР) [2, 16, 23]. На сегодняшний день рак толстой кишки является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований человека. Согласно результатам последнего эпидемиологического анализа, в мире данная онкопатология занимает третье ранговое место по заболеваемости среди мужчин и второе — среди женщин [22]. На территории РФ первичный диагноз рака толстой кишки ежегодно устанавливают у 60 тыс. человек, при этом в некоторых регионах данный вид рака

в общей структуре онкопатологии вышел на второе место как у мужчин, так и у женщин [2]. Рост заболеваемости раком толстой кишки наблюдают практически во всех возрастных группах, но особенно выражен он у людей пожилого и старческого возраста, доля которых достигает 70 % [3, 9, 18]. По данным ряда авторов, частота возникновения КРР в этой когорте почти в 20 раз выше, чем у лиц молодого и среднего возраста [10, 16, 19]. Таким образом, диагноз КРР является печальной привилегией лиц пожилого и старческого возраста.

Специфические локальные возрастные изменения толстой кишки, приводящие к туморогенезу, на молекулярно-генетическом уровне обусловлены, прежде всего, мутацией генов *KRAS* и *APC*, а также инаktivацией антионкогенов *p53* и *Rb*. Эти процессы, с одной стороны, приводят к формированию аберрантных очагов в криптах, состоящих из диспластических эпителиоцитов, а с другой — к угнетению клеточного иммунного ответа на канцерогенно-воспалительные агенты ввиду дестабилизации *T*-лимфоцитов [16, 30].

Существенное преобладание среди больных раком толстой кишки пациентов гериатрического профиля диктует необходимость поиска новых и оптимизации уже существующих методов диагностики и лечения этой онкопатологии с учетом возрастных изменений организма. Хирургическое лечение данного контингента больных закономерно сопряжено с серьезными трудностями и характеризуется более высоким уровнем развития послеоперационных осложнений и летальности, чем у пациентов молодого и среднего возраста [5, 12, 21, 27]. В первую очередь, это связано с отягощенностью сопутствующей патологией, снижением общих функциональных и адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Сопутствующие заболевания имеются более чем у 90 % пациентов пожилого и старческого возраста, причем у 70 % из них отмечается сочетание разных нозологических

форм, как правило, потенцирующих патологическое воздействие друг друга, что приводит к существенному возрастанию степени операционно-анестезиологического риска [3, 11, 25].

Выраженная коморбидность существенно ограничивает применение активной хирургической тактики у лиц старших возрастных групп, страдающих КРР, приводя к отказу от необходимой операции в 20 % случаев [3, 5, 11]. Как следствие, радикальному лечению в России подвергается только 43 % от общего числа больных пожилого и старческого возраста с раком толстой кишки [3, 10, 12]. Такие низкие показатели применения радикальной хирургической тактики далеко не всегда связаны с объективными трудностями, а зачастую могут быть обусловлены использованием стереотипного подхода в решении вопроса о лечении пожилого пациента, что приводит к необоснованному отказу от оперативного вмешательства. Однако, по мнению некоторых авторов, функциональные ограничения пожилых больных должны трактоваться не в качестве противопоказаний к операции, а как условия выбора конкретных практических мер, обеспечивающих успешность и безопасность операции [5, 9]. Паспортный возраст без учета сопутствующих заболеваний далеко не всегда отражает физическое состояние пациента, в связи с чем необходимо выделение комплексного понятия «клинический возраст», являющийся суммой паспортного возраста и «нозологической поправки», отражающей наличие и степень выраженности сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания [5, 11].

Многочисленные клинические наблюдения за развитием и течением болезней у лиц старше 60 лет свидетельствуют о неэффективности общепринятых стандартов диагностики в гериатрической практике [5, 12]. Существенное преобладание среди пациентов с осложненными и распространенными формами рака толстой кишки больных пожилого и старческого возраста, доля которых достигает 85 %, подтверждает эту закономерность [2, 3,]. Очевидно, что залогом грамотного подхода к лечению КРР у пациентов старших возрастных групп является знание особенностей клинического течения заболевания, а также трудностей его выявления у этой категории больных.

Анализируя публикации, посвященные причинам диагностических ошибок при обследовании геронтологических больных КРР, можно прийти к выводу, что одним из наиболее весомых неблагоприятных факторов является недооценка врачом возрастных психосоматических изменений [5, 15].

Известно, что у пациентов старше 60 лет спектр симптомов значительно у же, и, как правило, они носят менее выраженный характер, чем у лиц молодого и среднего возраста. Это объясняется, с одной стороны, иными патофизиологическими реакциями организма на болезнь, а с другой — изменениями личности больного, возрастными особенностями его восприятия, что, в ряде случаев, приводит к неправильному трактованию появившихся симптомов, которые нередко расценивают как проявление старости и поэтому не вызывают стремления обратиться за медицинской помощью [3, 10]. Особенностью когнитивных нарушений личности у больных пожилого и старческого возраста являются большая восприимчивость к соматогенным повреждениям и пониженная резистентность в отношении психических и социальных травмирующих факторов, что проявляется выраженной мнительностью [15]. Данные обстоятельства диктуют необходимость индивидуального подхода к обследованию геронтологических больных с самых первых шагов. Прежде всего, это подразумевает внимательное отношение к сбору жалоб и анамнеза с поправкой на перечисленные выше неблагоприятные факторы, недооценка которых может ввести в заблуждение даже опытного специалиста.

Перечень проблем при обследовании больных гериатрического профиля с КРР довольно широк и распространяется и на этапы инструментальной диагностики. Несмотря на возросший потенциал диагностического арсенала в колопроктологии, удельный вес пациентов с первично выявленными запущенными формами рака толстой кишки остается высоким, особенно среди лиц старше 60 лет [3, 10]. Основными причинами поздней диагностики онкологического процесса у геронтологических больных являются отсутствие скрининговых программ и низкий уровень медико-просветительной работы с населением. Обследование в условиях специализированного стационара также не всегда гарантирует своевременную постановку надлежащего диагноза, так как зачастую может быть сопряжено со значительными трудностями, связанными с плохой переносимостью диагностических манипуляций пациентами пожилого и старческого возраста [3, 6].

На сегодняшний день наиболее информативным и широко применяемым методом диагностики КРР, безусловно, является фиброколоноскопия, позволяющая не только оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки, но и выполнить биопсию, необходимую для гистологической вери-

фикации диагноза. Залогом эффективности эндоскопического исследования является качественная подготовка кишечника с использованием слабительных препаратов с осмотическими свойствами. Однако применение данных медикаментов у геронтологических больных, особенно с сердечной недостаточностью, чревато жизнеугрожающими последствиями, так как приводит к дегидратации и водно-электролитному дисбалансу [7].

Важное место в диагностике рака толстой кишки занимает ирригоскопия, которая позволяет получить представление о локализации процесса, его протяженности и степени опухолевого стеноза. Вместе с тем, у пациентов старших возрастных групп ввиду инволюционных процессов нередко развивается слабость анального сфинктера, что иногда не позволяет осуществить тугое заполнение кишечника контрастным препаратом. Появившиеся в последние годы высокоинформативные методы лучевой диагностики, такие как КТ, МРТ, виртуальная колоноскопия, благодаря своей минимальной инвазивности успешно могли бы применяться в гериатрической практике, но этому препятствует их высокая стоимость. Таким образом, у большинства современных методик инструментальной диагностики КРР имеются определенные особенности, затрудняющие их применение у пациентов пожилого и старческого возраста, что закономерно сказывается на результатах лечения этого контингента больных [5, 12].

Одним из важнейших аспектов оказания хирургической помощи больным КРР старше 60 лет является оценка их функциональной операбельности. Наличие у большинства из них фоновых заболеваний с синдромом взаимного отягощения не только затрудняет диагностику рака толстой кишки, но и существенно увеличивает риск развития интра- и послеоперационных осложнений, что требует поиска индивидуальной хирургической тактики и принятия нестандартных решений [11, 26]. По мнению некоторых авторов, неудовлетворительные результаты лечения пациентов пожилого и старческого возраста нередко могут быть обусловлены однотипным эмпирическим подходом к выбору способа оперативного вмешательства без учета объективной оценки состояния больного, степени операционно-анестезиологического риска и технической сложности предстоящей операции [5, 9, 11]. Негативное воздействие возрастного фактора на процесс принятия решения о хирургической тактике в ряде случаев приводит к тому, что ее выбор происходит под влиянием обоюдных со-

мнений: с одной стороны, пожилой пациент с его мнительностью и тревожностью, с другой — врач, опасющийся развития осложнений и декомпенсации сопутствующей патологии. Как следствие, количество симптоматических оперативных вмешательств, выполняемых по поводу КРР, в группе больных гериатрического профиля достигает 48 %, превосходя в 2 раза аналогичный показатель у пациентов моложе 60 лет [3, 8, 12].

Одним из путей решения проблемы адекватного отбора пациентов пожилого и старческого возраста для выполнения того или иного варианта хирургического пособия является применение мультидисциплинарного подхода с использованием широкого спектра клинично-диагностических методов определения уровня функциональных резервов организма и диагностики сопутствующих заболеваний [12, 17, 27]. При выявлении сопутствующей патологии пациент должен быть проконсультирован специалистом соответствующего профиля, который определяет степень компенсации каждого заболевания и при необходимости назначает медикаментозную терапию. После контрольного обследования больного целесообразно представить на междисциплинарный консилиум, в ходе которого и принимается окончательное решение о возможности выполнения оперативного вмешательства и его объеме [11, 26]. Такая схема представляется весьма обоснованной, так как она нивелирует роль субъективизма одного конкретного специалиста и способствует принятию более взвешенного решения.

Еще одним вариантом оптимизации механизма определения хирургической тактики в отношении больных пожилого и старческого возраста с КРР является применение прогностических моделей [5, 8]. Создание моделей прогнозирования базируется на учете наиболее значимых параметров, определяющих исходное общесоматическое состояние пациента. В дальнейшем осуществляется их комплексный математический анализ, который ложится в основу прогноза исхода операции. Данные методики позволяют осуществить автоматизированную диагностику функциональной операбельности больных и помочь врачу в выборе варианта хирургического лечения [8].

Большое внимание в последних публикациях, посвященных лечению геронтологических пациентов, уделяется их периоперационному ведению [24, 28]. Проведены исследования, доказывающие целесообразность нутриционной поддержки больных старших возрастных групп, большая часть

которых страдает трофологической недостаточностью [9]. В настоящее время все чаще высказываются аргументы в пользу применения протоколов ускоренного восстановления после операций на толстой кишке [24]. В некоторых клинических исследованиях достаточно убедительно продемонстрирована возможность использования у пациентов гериатрического профиля программы «fast track», позволяющей не только сократить продолжительность послеоперационного периода, но и уменьшить число осложнений [9, 24]. Ряд научных работ посвящен проблеме микробиологического дисбаланса толстой кишки у больных пожилого и старческого возраста с КРР, который, по мнению некоторых авторов, играет ведущую роль в развитии пареза кишечника в послеоперационном периоде [14]. Исходя из этого, рекомендуется комплексная коррекция состояния микрофлоры толстой кишки в периоперационном периоде с использованием селективной деконтаминации кишечника, пре- и пробиотиков.

Внедрение в хирургическую практику высокотехнологичного оборудования, наряду с возросшим потенциалом анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, существенно расширило показания для оперативных вмешательств по поводу рака толстой кишки у пациентов старших возрастных групп. Однако уровень госпитальной летальности и доля послеоперационных осложнений в группе радикально оперированных геронтологических больных достигают 16 и 65 %, соответственно, и значительно превышают аналогичные показатели у лиц моложе 60 лет [3, 5, 12]. При этом канцерспецифическая смертность больных пожилого и старческого возраста ниже, чем у более молодых пациентов, что отражает более медленное прогрессирование у них онкологического процесса и создает предпосылки для активного применения циторедуктивных операций [10, 20]. Таким образом, основными задачами, стоящими перед хирургом при выполнении операции по поводу КРР пациентам старших возрастных групп, являются: минимизация хирургической травмы, уменьшение продолжительности и нивелирование сложности оперативного вмешательства без снижения его онкологической радикальности.

Наиболее простым вариантом их решения является отказ от выполнения реконструктивного этапа хирургического пособия, что не только существенно сокращает его длительность, но и полностью исключает риск развития тяжелых осложнений послеоперационного периода, связанных с

несостоятельностью анастомозов. Однако распространенная ранее точка зрения о необязательном восстановлении естественного пассажа кишечного содержимого у пациентов гериатрического профиля ввиду их меньшей притязательности к качеству жизни в послеоперационном периоде в настоящее время представляется весьма спорной. Во-первых, это связано с непрерывным ростом социальной активности и трудовой занятости у лиц старших возрастных групп. Во-вторых, согласно результатам проведенных опросов, у больных пожилого и старческого возраста с КРР, наиболее важным аспектом является не столько длительность оставшейся жизни, сколько ее качество, в том числе сохранение привычного образа жизнедеятельности и независимости от окружающих [5, 11, 12].

Более рациональной тактикой является применение этапного хирургического лечения. Частным примером применения такой тактики является использование превентивной колостомии для защиты межкишечных анастомозов, риск несостоятельности которых у геронтологических больных особенно высок [6, 13]. С одной стороны, это связано с возрастным замедлением темпов регенерации тканей, а с другой — с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и стенозирующим характером опухоли, которые препятствуют применению осмотических слабительных и зачастую не позволяют добиться адекватной подготовки кишечника. Формирование проксимальной петлевой колостомы в таких ситуациях позволяет разгрузить межкишечное соустье и, тем самым, снизить риск развития его несостоятельности. Если несостоятельность анастомоза все-таки развивается, то в этом случае превентивная колостомика позволяет ликвидировать грозные последствия данного осложнения, как правило, без применения активной хирургической тактики (что особенно важно для пациентов старших возрастных групп) и сохранить межкишечное соустье [4, 13].

Для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов у пациентов старших возрастных групп некоторые авторы предлагают использование так называемых прецизионных технологий, основная суть которых заключается в применении однорядного микрохирургического шва при формировании межкишечного соустья. Использование данной хирургической техники, по их мнению, позволяет точнее сопоставить однородные слои кишечных стенок и в меньшей степени нарушает кровоснабжение в краях анастомозируемой кишки [6].

В настоящее время одним из приоритетных направлений в колопроктологии является широкое внедрение видеоассистированных операций [1, 9, 29]. Снижение травматичности хирургического воздействия на ткани в ходе лапароскопически ассистированных оперативных вмешательств закономерно приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, быстрому восстановлению перистальтики кишечника, снижению степени иммунной супрессии, что способствует более гладкому течению послеоперационного периода и сокращению сроков реабилитации. Однако, несмотря на перечисленные выше преимущества, целесообразность применения видеоассистированных операций у больных гериатрического профиля остается спорной.

Согласно данным ряда мультицентровых исследований, направленных на изучение основных причин конверсий доступа в ходе лапароскопических операций по поводу КРР, пожилой возраст больных считается одним из факторов риска [29]. Сдержанное отношение ряда специалистов к выполнению лапароскопически ассистированных вмешательств лицам старших возрастных групп во многом связано с необходимостью длительного пневмоперитонеума, создание которого влечет за собой целый ряд отрицательных моментов для организма пациента [1, 21]. Так, изменение биомеханики дыхания вследствие ограничения экскурсии диафрагмы ведет к дисбалансу вентиляционно-перфузионных отношений и гиперкапнии. Компрессия нижней полой вены и брюшного отдела аорты может вызывать нарушение гемодинамики. Наконец, абсорбция углекислого газа, наряду с гипоперфузией тканей, может приводить к сдвигу кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза. Учитывая наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у подавляющего большинства геронтологических больных, вышеперечисленные процессы приобретают для них особую значимость. Исходя из этого, для данной категории пациентов необходимо тщательное предоперационное обследование, направленно на прогнозирование риска нарушения функции жизненно важных органов при применении пневмоперитонеума. При правильном отборе больных КРР для выполнения лапароскопических операций, их результаты выглядят весьма обнадеживающими даже у лиц пожилого и старческого возраста [1].

Таким образом, несмотря на возросший интерес к проблемам гериатрической онкоколопрокто-

логии, на сегодняшний день не определена единая концепция хирургического лечения больных раком толстой кишки пожилого и старческого возраста. Ряд узловых вопросов остается нерешенным. До настоящего времени нет общепризнанной системы определения функциональной операбельности у данного контингента больных, не выработаны конкретные алгоритмы их предоперационной подготовки и периоперационного ведения. В связи с этим, поиск новых подходов в хирургическом лечении геронтологических больных КРР, позволяющих, с одной стороны, увеличить долю выполнения радикальных операций, а с другой — уменьшить число послеоперационных осложнений у этой многочисленной группы больных, представляется одной из приоритетных задач современной онкохирургии.

Литература

1. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Степанова Э.А. Лапароскопически ассистированные резекции толстой кишки по поводу рака у больных старше 60 лет // Рос. онкол. журн. 2009. № 4. С. 18–22.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009. Т. 20. № 3 (прилож. 1).
3. Дмитриев М.О. Хирургическое лечение осложненного колоректального рака у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток, 2007.
4. Ем А.Е. Превентивные кишечные стомы при сфинктеросохраняющих операциях по поводу рака прямой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2008.
5. Золотко А.Е. Оптимизация хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста колоректальным раком: Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2010.
6. Котелевский Е.В. Прецизионные технологии в хирургическом лечении колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Нальчик, 2004.
7. Кохнюк В.Т., Ануфринов И.В. Подготовка толстой кишки к исследованиям и операциям у больных раком ободочной и прямой кишки // Рус. мед. журн. 2006. № 21. С. 1520–1525.
8. Ланцберг А.В., Булдакова Т.И., Суютинов С.Я., Золотко А.Е. Модельный подход к анализу операбельности онкологических больных // Технологии живых систем. 2009. № 5. С. 35–39.
9. Манихас Г.М., Хрыков Г.Н., Ханевич М.Д., Фридрих М.Х. Клинические рекомендации по лечению колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 458–467.
10. Маньковский Н.Б. Различные клинические формы рака толстой кишки в гериатрической практике // Клини. хир. 2000. № 5. С. 19–22.
11. Маркарьян Д.Р. Мультидисциплинарный подход к лечению колоректального рака у больных старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012.
12. Моргоев А.Э. Совершенствование и оптимизация методов хирургического лечения колоректального рака у больных старше 60 лет: Автореф. дис. док. мед. наук. Ростов, 2011.

13. Помазкин В.И. Хирургическая реабилитация пациентов старше 70 лет с временной кишечной стомой // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 436–438.
14. Привалова Т.Ю. Микробиологические аспекты хирургического лечения колоректального рака у больных пожилых и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007.
15. Фролькис В.В. Особенности психосоматики у лиц старших возрастных групп. М.: Медицина, 2003.
16. Шапошников А.В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция: Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2015.
17. Alley P.G. Surgery for colorectal cancer in elderly patients // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 934–956.
18. Arnaud J.P., Schloegel M., Ollier J.C. Colorectal cancer in patients over 80 years of age // Dis. Colon Rectum. 2001. № 34. P. 896–898.
19. Audisio R.A., Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. № 12. P. 716–725.
20. Ferenschild F.T., Vermaas M., Verhoef C. et al. Total pelvic exenterations for primary and recurrent malignancies // Wrlld J. surg. 2009. Vol. 33. № 7. P. 1502–1508.
21. Heriot A.G., Tekkis P.P., Smith J.J. et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer // Dis. Colon Rectum. 2006. Vol. 49. P. 816–824.
22. Jemal A., Bray F., Melissa M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. clin. 2011. Vol. 61. P. 69–90.
23. Keighley M.R. Screening for colorectal cancer in Europe // Scand. J. Gastroent. 2004. Vol. 39. P. 805–806.
24. Lassen K., Soop M. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: ERAS Group recommendations // Arch. Surg. 2009. Vol. 144. № 10. P. 961–969.
25. Papamichael D. Treatment of the elderly colorectal cancer patients: SIOG expert recommendations // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20. № 1. P. 5–16.
26. Ramesh H.S., Pope D., Gennari R., Audisio R.A. Optimising surgical management of elderly cancer patients // Wrlld J. surg. Oncol. 2005. № 3. P. 17.
27. Sanoff H.K., Goldberg R.M. Colorectal cancer treatment in older patients // Gastrointest. Cancer Res. 2007. Vol. 4. № 6. P. 248–253.
28. Surbone A., Kagawa-Singer M., Terret C., Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper // Ann. Oncol. 2007. № 18. P. 633–638.
29. Thorpe H., Jayne D.G., Guillou P.G. Patient factors influencing conversion from laparoscopically assisted to open surgery for colorectal cancer // Brit. J. Surg. 2008. Vol. 95. № 2. P. 199–205.
30. Trimble E.L., Christian M.C. Cancer treatment and the older patient // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. P. 1956–1957.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 269–274

A.A.Sazonov, N.A.Maistrenko

GERIATRIC ASPECTS IN ONCOCOLOPROCTOLOGY (REVIEW)

Chair of Faculty Surgery of the Russian Military Medical Academy, 3, Pirogovskaya nab., St. Petersburg 194175;
e-mail: sazonov_alex_doc@mail.ru

Severe comorbidity significantly limits the use of active surgical tactics in patients of older age groups suffering from colorectal cancer (CRC), leading to the abandonment of the necessary operations in 20% of cases. The low use of radical surgical tactics are not always related to objective difficulties, but often can be due to the stereotypical approach to solving the question of the treatment of the elderly patient, which leads to unreasonable refusal of surgical intervention. Today is not defined by a single concept of surgical treatment of patients with colon cancer in elderly and senile age. There is no universally accepted system for determining the functional operability in this group of patients, not developed specific algorithms for their preoperative preparation and perioperative management. In this regard, the search for new approaches to surgical treatment of geriatric patients with CRC, allowing, on the one hand, to increase the percentage of completion radical surgery, and on the other, to reduce the number of postoperative complications in this numerous group of patients, is one of the priority tasks of Oncology.

Key words: colorectal cancer, surgical treatment of elder patients

Н. А. Корень¹, Т. Б. Ткаченко¹, Г. А. Рыжак²

ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ В ПОЛОСТИ РТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ОБЗОР)

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: ona.dent@rambler.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Статья посвящена изменениям, происходящим в полости рта и в ротовой жидкости под воздействием препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний. Исследование ротовой жидкости относится к одному из неинвазивных методов диагностики и может быть с успехом использовано для определения и коррекции состояний слизистой оболочки полости рта у пациентов пожилого и старческого возраста, проходящих полихимиотерапевтическое лечение. Данный вид исследования является перспективным для геронтостоматологии.

Ключевые слова: неинвазивные методы диагностики, онкологические заболевания, ротовая жидкость, слизистая оболочка полости рта, геронтостоматология

Имеющиеся методы диагностики изменений слизистой оболочки полости рта при различных патологических процессах, происходящих в организме, не в полной мере отражают начальные изменения в ней и не всегда могут быть применены в связи с высокой травматичностью (например, биопсия), особенно у онкологических больных и лиц старших возрастных групп, когда регенеративный потенциал слизистой оболочки полости рта резко снижен.

В медицине всё чаще уделяется внимание результатам неинвазивной диагностики ротовой жидкости. Так, в результате финансирования программы Национального института стоматологических и черепно-лицевых исследований (NIDCR) в 2002 г. была разработана и апробирована технология диагностики слюны (Development and Validation Technologies for Saliva Based Diagnostics). Для реализации данной программы были созданы совместные научно-исследовательские группы, включающие инженеров с навыками работы в области нанотехнологий и микрофлюидных методов и ученых, занимающихся изучением биологии полости рта, для разработки портативных РОС (Point-of-Care — диагностика у постели больного) диагно-

стических платформ для быстрого обнаружения и анализа стоматологических биомаркеров [30].

На сегодняшний день исследование слюны является одним из распространенных неинвазивных методов оценки общего состояния организма, а также органов полости рта [6, 10, 17, 40]. Получение ее не требует особых затрат, при этом по состоянию слюны можно выявить реакции организма пациента [41]. Ротовую жидкость легко собирать и хранить, она идеально подходит для ранней диагностики заболеваний, так как содержит специфические растворимые биомаркеры [8, 39, 43, 44, 46].

Ротовая жидкость представляет собой важнейший биотоп полости рта, поскольку через нее осуществляется взаимодействие других частей микробиоценоза полости рта и реализуются разные регуляторные воздействия со стороны макроорганизма. Регуляторная функция ротовой жидкости заключается в том, что она влияет на процессы физиологической регенерации, эритропоэза, минеральный обмен и другие функции. В нее секретируются многочисленные цитокины и нейропептиды, которые влияют на проницаемость мембран для белков плазмы крови и другие виды обмена [12, 47].

Изучение слюны у пациентов пожилого и старческого возраста представляет особый интерес, поскольку ротовая жидкость является естественным фактором поддержания гомеостаза полости рта и служит средой, в которой на протяжении всей жизни функционируют органы ротовой полости [5, 15].

Неспецифические факторы защиты зависят от состояния нормальной микрофлоры, структурных особенностей слизистой оболочки полости рта, защитных свойств ротовой жидкости. Специфические факторы связаны с деятельностью T- и B-лимфоцитов, бактерицидных протеинов (лизозим, лактоферрин, лактопероксидаза, иммуноглобулины, муцины, агглютинины и др.) и антибактериальных пептидов (гистатины, дефен-

зины, кателицидин) [21, 27, 33]. Муцины слюны покрывают и смазывают поверхность слизистой оболочки, тем самым предотвращая прилипание и колонизацию бактерий, защищают от физического повреждения и позволяют устоять перед тепловыми перепадами, что предохраняет слизистую оболочку и другие ткани полости рта от высыхания, образования трещин и воздействия механических раздражителей. Специфические и неспецифические факторы защиты ротовой жидкости взаимосвязаны и находятся в состоянии динамического равновесия [13].

С возрастом и при тяжёлых соматических заболеваниях наблюдают снижение функциональной активности ротовой жидкости, при котором происходит замещение условно-патогенных микроорганизмов патогенной флорой, что способствует развитию дисбактериоза слизистой оболочки разной степени тяжести [3, 32].

Доля онкологических заболеваний, как в России, так и во всем мире неуклонно возрастает, поэтому вопросы повышения эффективности их лечения имеют важное значение [14]. Совершенствованию лечения последствий химиотерапии или комбинированного лечения (с использованием химиотерапии) новообразований различных локализаций отводится особая роль, поскольку системная терапия практически всегда сопровождается возникновением побочных реакций со стороны разных органов и систем организма, в том числе в ротовой полости [4, 18, 19, 22, 24, 25, 31, 37, 48, 49, 50].

Можно выделить прямую и непрямую токсичность препаратов, которые используют при химиотерапии рака. Прямая токсичность связана с фармакологическим действием цитостатиков непосредственно на клетки слизистой оболочки рта [35]. Использование этих препаратов может вызывать гиперплазию и дисплазию эпителия, дегенерацию коллагена. Непрямая токсичность вызвана миелосупрессией, угнетением иммунных клеток, потерей защитных свойств слюны [4].

Одним из широко изученных аспектов изменений ротовой жидкости под воздействием химиотерапии является скорость секреции слюны и дисбаланс цитокинового профиля. При уменьшении или прекращении секреции слюны развивается ксеростомия — синдром сухости во рту, обусловленный снижением или прекращением секреции слюнных желез. Эта патология в большей степени характерна для побочных эффектов лучевой терапии опухолей [2, 23, 36], но может развиваться и при химиотерапии [16, 29]. У пациентов появляется налет, состоящий из неудаленного слущившегося эпителия,

являющегося питательной средой для микроорганизмов. Рост колоний микроорганизмов приводит к быстрому развитию мукозита или инфекционного стоматита [26].

Ксеростомия в результате химиотерапии имеет обратимый характер после применения средств, нормализующих ток слюны, или отмены препаратов для химиотерапии. Она встречается в 21% случаев всех поражений полости рта вследствие химиотерапии. Развитию осложнения способствуют прием химиотерапевтических средств, высокий уровень дозы и продолжительность лечения.

При изучении биохимических и цитологических показателей слюны у пациенток с раком молочной железы и сравнении аналогичных показателей с данными здоровых женщин, диспластические и дрожжевые клетки были обнаружены только в образцах слюны больных раком [28]. У некоторых пациенток этой группы был повышен уровень лейкоцитов. В период изучения воздействия адъювантной химиотерапии на слюнные железы у больных раком молочной железы до, во время и через год после лечения, число случаев ксеростомии увеличилось во время химиотерапии и оставалось повышенным в течение года после завершения лечения. Химиотерапия вызвала также изменения состава слюны — повышение уровня концентрации натрия и хлора, а также уменьшение концентрации неорганических фосфатов. Эти побочные реакции носили временный характер: показатели слюны, в целом, вернулись к исходным значениям в течение года после лечения [34]. Уровень сиаловых кислот в слюне пациенток с раком молочной железы, проходивших химиотерапию, оказался значительно выше, чем у контрольной группы здоровых женщин, а уровень белка — ниже [38]. Буферная емкость слюны под воздействием химиопрепаратов не изменялась [42].

К важным патогенетическим механизмам развития не только воспаления, но и канцерогенеза и опухолевой прогрессии относится дисбаланс цитокинового профиля с преимущественной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [1, 2, 7]. Цитокиновая дисрегуляция при онкологических заболеваниях является одной из основных причин развития общей иммунодепрессии и иммунной резистентности опухолевого клона к воздействию эффекторов иммунной системы [1].

Есть данные о том, что цитокиновая дисрегуляция при лимфомах приводит к хронизации воспалительного процесса в полости рта и является одной из основных причин развития иммунодепрессии [9]. На фоне полихимиотерапии нарушается иммунитет слизистой оболочки полости рта, что характеризу-

ется нарастанием интенсивности воспалительных симптомов и атрофических процессов с элементами дисплазии.

Результаты исследования баланса про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите у больных с лимфомами на фоне полихимиотерапии (ПХТ) показали, что проведение последней сопровождалось тенденцией к нормализации цитокинового профиля в ротовой жидкости. Это выражалось в снижении повышенного уровня провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-6* и *IFN- γ* уже на фоне полихимиотерапии и дальнейшем их уменьшении в случае наступления полной или частичной клинико-гематологической ремиссии. Высокие уровни концентраций провоспалительных цитокинов являются результатом продукции их опухолевыми клетками. В связи с этим, уменьшение объема опухолевой ткани при полихимиотерапии способствует сокращению числа опухолевых клеток, продуцирующих эти цитокины и, вероятно, приводит к снижению их содержания не только в сыворотке крови, но и в ротовой жидкости. Снижение уровня провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости сопровождается повышением содержания противовоспалительного цитокина *IL-4* [11].

Изучение белковых профилей слюны до, во время и после химиотерапии показало, что количество белков в результате химиотерапевтического вмешательства изменяется. Это дает повод предполагать, что лечение, с точки зрения протеомной перспективы, эффективно [45].

Таким образом, результаты изучения состава и свойств ротовой жидкости у больных с онкологическими заболеваниями свидетельствуют об информативности изучения этой биологической жидкости. С высокой долей вероятности можно сказать, что ротовая жидкость может быть использована для диагностики патологических состояний полости рта у больных пожилого и старческого возраста, проходящих лечение химиотерапевтическими препаратами.

Накопленный материал, полученный из различных исследований, не является полным и требует уточнения и систематизации с учётом возрастных особенностей. Остаётся невыясненным прогностическое значение состава и физико-химических характеристик слюны для оценки риска развития воспалительных изменений в полости рта у больных пожилого и старческого возраста, получающих полихимиотерапию. До сих пор не выработано единого подхода к профилактике осложнений, проявляющихся в полости рта у пациентов старших воз-

растных групп, проходящих лечение цитостатиками и противоопухолевыми антибиотиками, что также определяет направление дальнейшего научного поиска.

Литература

1. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. № 1. С. 8–19.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма). Киев: ДИА, 2000.
3. Борисов Л.Б., Фрейдлин И.С. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: МИА, 2001.
4. Волков Е.А. Опыт комплексной лекарственной терапии стоматитов у больных с агрессивными лимфомами, получающих высокодозную химиотерапию // Ортодонтия. 2014. № 1. С.44–46.
5. Дедова Л.Н., Городецкая О.С. Слюна: современный взгляд стоматолога // Стоматология. 2011. № 2. С. 15–20.
6. Запорожан В.Н., Доломатов С.И., Жуков В.А. Практическое значение анализа величины осмоляльности слюны человека в норме и при патологии // Нефрология. 2009. Т. 13. № 2. С. 65–74
7. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практич. онкол. 2003. № 3. С. 131–139.
8. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н. и др. Биомаркеры ротовой жидкости у здоровых людей // В сб.: Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. Воронеж, 2013. № 3. С. 56–59.
9. Лепилин А.В., Кириллова Т.В., Ерокина Н.Л. Особенности клинико-иммунного статуса полости рта у больных с лимфомами // Саратов. науч.-мед. журн. 2013. Т. 9. № 3. С. 428–431.
10. Малолеткова А.А., Шемонаев В.И., Моторкина Т.В. Биоритмологическая организация диагностически-информативных параметров ротовой жидкости человека // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия « Медицина». 2009. № 4. С. 128–133.
11. Петрова Т.Г. Изменение баланса цитокинов в ротовой жидкости больных лимфомами на фоне полихимиотерапии // Вестн. новых мед. технологий. 2010. Т. 17. № 3. С. 110–112.
12. Постнова М.В. Ротовая жидкость как объект оценки функционального состояния организма человека // Вестн. Волгоград. гос. ун-та. Серия 3 «Экономика. Экология». 2011. Т. 3. № 1. С. 246–253.
13. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта // Стоматология. 2012. № 3. С. 35–37
14. Чуйкин С.В., Штанько М.И. Некоторые физико-химические и биохимические показатели ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста // Ин-т стоматол. 2013. № 2 (59). С. 72–73.
15. Шатохина С.Н., Разумова С.Н., Шабалин В.Н. Морфологическая картина ротовой жидкости: диагностические возможности // Стоматология. 2006. Т. 85. № 4. С.14–17.
16. Al-Mamgani A. A prospective evaluation of patient-reported quality-of-life after (chemo)radiation for oropharyngeal cancer: which patients are at risk of significant quality-of-life deterioration? // Radiother. Oncol. 2013. Vol. 106. № 3. P. 359–363.
17. Ameronge A. V. N., Ligtenberg A. J. M., Veerman E. C. I. Implications for diagnostics in the Biochemistry and Physiology of Saliva // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1098. № 1. P. 1–6.
18. Barrett A. P. Oral mucosal complications in cancer chemotherapy // Aust. N. Z. J. Med. 1984. Vol. 14. № 1. P. 7–12.

19. *Bressman E.* Acute myeloblastic leukemia with oral manifestations: Report of a case // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1982. Vol. 54. № 4. P. 401–403.
20. *Brosky M.E.* The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia // *J. Support Oncol.* 2007. Vol. 5. № 5. P. 215–225.
21. *Caccavo D.* Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application // *J. Endotoxin Res.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 403–417.
22. *Carl W.* Oral manifestations of systemic chemotherapy and their management // *Seminars Surg. Oncol.* 1986. Vol. 2. № 4. P. 187–199.
23. *Chambers M.S., Rosenthal D.I., Weber R.S.* Radiation-induced xerostomia // *Head Neck.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 58–63.
24. *Coope C.L., Loewen R., Shore T.* Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia // *J. Can. Dent. Ass.* 2000. Vol. 66. № 2. P. 78–79.
25. *Fonseca M.A.* Long-term oral and craniofacial complications following pediatric bone marrow transplantation // *Pediat. Dent.* 2000. Vol. 22. № 1. P. 57–62.
26. *De Koning B.A.* Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF-beta(2) in childhood cancer patients: results from a randomized cross-over study // *Pediat. Blood Cancer.* 2007. Vol. 48. № 5. P. 532–539.
27. *Doss M., White M.R., Teclé T. et al.* Human defensins and LL-37 in mucosal immunity // *J. Leukoc. Biol.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 79–92.
28. *Emekli-Alturfan E.* Altered biochemical parameters in the saliva of patients with breast cancer // *Tohoku J. exp. Med.* 2008. Vol. 214. № 2. P. 89–96.
29. *Eneroth C.M., Henrikson C.O., Jakobsson P.A.* The effect of irradiation in high doses on parotid glands // *Acta Otolaryngol.* 1971. Vol. 71. № 4. P. 349–356.
30. *Floriano P.N.* Use of saliva-based nanobiochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study // *Clin. Chem.* 2009 Vol. 55. № 8. P. 1530–1538.
31. *Ishikawa G., Waldron C.A.* Diseases of the oral mucosa: Color atlas of oral pathology / Ed. C.A. Ishikawa. St. Louis (MO): Ishiyaku EuroAmeric., 1987.
32. *Ginsburg I.* The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation? Infection and post-infection sequelae // *APMIS.* 2002. Vol. 110. № 11. C. 753–770.
33. *Hibino K.* The role of salivary factors in persistent oral carriage of *Candida* in humans // *Arch. Oral Biol.* 2009. Vol. 54. № 7. P. 678–683.
34. *Jensen S.B.* Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction // *Oral Oncol.* 2008. Vol. 44. № 2. P. 162–173.
35. *Mazzeo M.A.* Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2009. Vol. 14. № 3. P. E108–E113.
36. *Miah A.B.* The effect of concomitant chemotherapy on parotid gland function following head and neck IMRT // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106. № 3. P. 346–351.
37. *Morais E.F.* Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2014. Vol. 80, № 1. P. 78–85.
38. *Oztürk L.K.* Salivary total sialic acid levels increase in breast cancer patients: a preliminary study // *Med. Chem.* 2011. Vol. 7. № 5. P. 443–447.
39. *Prasad G., McCullough M.* Chemokines and cytokines as salivary biomarkers for the early diagnosis of oral cancer // *Int. J. Dentistry.* Vol. 2013 (2013). Art. ID 813756.
40. *Rai B.* Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress // *J. Oral Sci.* 2010. Vol. 52. № 2. P. 251–256.
41. *Rautemaa R.* Optimal sampling site for mucosal candidosis in oral cancer patients is the labial sulcus // *J. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 55. Pt. 10. P. 1447–1451.
42. *Rojas-Morales T.* Capacity buffer of the saliva in children and adolescents with cancer: Variations induced by the administration of metotrexate or cyclophosphamide // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2005. Vol. 1. № 10. (Suppl. 2). P. E103–E108.
43. *Sartini D.* Analysis of tissue and salivary nicotinamide N-methyltransferase in oral squamous cell carcinoma: basis for the development of a noninvasive diagnostic test for early-stage disease // *Biol. Chem.* 2012. Vol. 393. № 6. P. 505–511.
44. *Shah F.D.* A review on salivary genomics and proteomics biomarkers in oral cancer // *Indian J. clin. Biochem.* 2011. Vol. 26. № 4. P. 326–334.
45. *Streckfus C.F., Romaguera J., Guajardo-Streckfus C.* The use of salivary protein secretions as an in vivo model to study Mantel cell lymphoma progression and treatment // *Cancer Invest.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 494–499.
46. *Szanto I.* High-throughput screening of saliva for early detection of oral cancer: a pilot study // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 181–188.
47. *Tzamalís P., Bethanis K., Hountas A. et al.* The crystallographic symmetry test for the correctness of a set of phases // *Acta Crystallogr. A.* 2003. Vol. 59. Pt. 1. P. 28–33.
48. *Weckx L.L., Tabacow L.B., Marcucci G.* Oral manifestations of leukemia // *Ear Nose Throat J.* 1990. Vol. 69. № 5. P. 341–342.
49. *Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 4. CD000978.
50. *Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD000978.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 275–278

N.A. Koren¹, T.B. Tkachenko¹, G.A. Ryzhak²

DIAGNOSTICS OF THE CHANGES ARISING IN AN ORAL CAVITY AT ONCOLOGICAL SICK SENIOR AGE GROUPS (REVIEW)

¹ I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy ul., St. Petersburg 197022 Russia ; e-mail: Ona.dent@rambler.ru; ² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg, 197110

Article is devoted to the changes happening in an oral cavity and in oral liquid under the influence of preparations of the oncological diseases used for treatment. Considering that research of oral liquid belongs to one of noninvasive methods of diagnostics and can be used with success for definition and correction of conditions of the mucous membrane of an oral cavity at the patients of advanced and senile age passing polychemotherapeutic treatment, this type of research is the extremely perspective for a gerontostomatology.

Key words: noninvasive methods of diagnostics, oncological diseases, oral liquid, the mucous membrane of an oral cavity, gerontostomatology

О. В. Жукова¹, Е. С. Обухова¹, Е. А. Хижкин², В. А. Илюха^{1,2}, И. А. Виноградова¹**ЛУЗИНДОЛ УСКОРЯЕТ СТАРЕНИЕ ЭСТРАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ САМОК КРЫС***¹ Петрозаводский государственный университет, 185000 Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: zhykovaohana@yandex.ru;² Институт биологии Карельского научного центра РАН, 185910 Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

В работе исследована динамика старения эстральной функции самок крыс, находящихся в условиях стандартного освещения вивария и получающих блокатор мелатониновых рецепторов — лузиндол. Раз в 3 мес у животных ежедневно в течение 2 нед брали влагалищные мазки и проводили цитологическое исследование влагалищного содержимого. Несмотря на различные механизмы развития недостаточности мелатонинергической системы (снижение выработки мелатонина и блокада мелатониновых рецепторов), эффекты действия на овуляторную функцию схожи. В условиях блокады мелатониновых рецепторов также наблюдали появление преждевременных признаков старения репродуктивной функции крыс, проявляющихся увеличением продолжительности овуляторного цикла; снижением числа регулярных циклов, появлением иррегулярных циклов, уменьшением количества коротких и увеличением длинных эстральных циклов, ранним развитием персистирующего эструса.

Ключевые слова: крысы, лузиндол, эстральный цикл, старение

Известно, что репродуктивная функция самок млекопитающих находится под контролем гипоталамуса, регуляторная деятельность которого осуществляется посредством гормона эпифиза мелатонина [1]. Эффект мелатонина на репродуктивную систему связан с модифицирующим влиянием на нейросекреторную активность гипоталамуса и торможением секреции тропных гормонов передней доли гипофиза. Максимальный уровень мелатонина наблюдается всегда во время темновой фазы вне зависимости от активности животного и от того, естественный ли это, или искусственно созданный цикл чередования дня и ночи [5]. Известно, что у млекопитающих и человека действие мелатонина осуществляется посредством активации, по меньшей мере, двух высокоаффинных мембранных рецепторов, связанных с G-белками, — *MT1* (*Mel_{1a}*) и *MT2* (*Mel_{1b}*) [14, 26]. Рецепторы мелатонина

расположены в сосудах, сердце, головном мозге, почках и сетчатке, периферических тканях [17], супрахиазматическом ядре, позвоночных и периферических артериях, поджелудочной железе, ЖКТ, коре надпочечников, семенниках и иммунных клетках [5].

Лузиндол является блокатором *MT1* и *MT2* рецепторов [23], причем, по данным одних авторов, *MT2* он блокирует гораздо сильнее чем *MT1*, поэтому часть исследователей даже относит его к селективным блокаторам *MT2* рецепторов [18, 21].

Установлено, что при воздействии антагониста мелатониновых рецепторов — лузиндола значительно ослабляются эффекты эндогенного и экзогенного мелатонина [20, 26, 27]. Имеются данные об исследованиях блокады мелатониновых рецепторов лузиндолом на секреторную активность желудка [18], секрецию вазопрессина и АКТГ [22], систему гемостаза [23], пролиферативную активность спленоцитов [19], синтез гликогена [25]. Известно, что лузиндол вызывает десинхронизацию циркадианных ритмов, обусловленных действием мелатонина [21]. В то же время, исследований, которые бы изучали действие лузиндола на эстральную функцию, в доступной нам литературе не встретилось. Учитывая тот факт, что мелатонин тормозит секрецию гонадолиберина, прогестерона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и оказывает значительное влияние на репродуктивную функцию, вполне понятен интерес к изучению функционирования репродуктивной системы самок млекопитающих в условиях угнетения мелатониновых сигнальных механизмов.

Целью нашего исследования являлось изучение изменений эстральной функции при старении у самок крыс в условиях блокады мелатониновых рецепторов лузиндолом.

* Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012–2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития и гранта РФФИ № 15-34-50841.

Материалы и методы

В опытах было использовано 40 самок крыс линии *Wistar* собственной разводки, первоначально полученных из питомника лабораторных животных «Пушино» (научно-производственное подразделение филиала Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Московская обл.). Животных содержали в помещении при температуре воздуха 22 ± 2 °С, в клетках размером 40×60×20 см по 10 особей в каждой, с обеспыленной подстилкой из древесной стружки. В помещении были соблюдены условия стандартного чередующегося режима освещения (12 ч свет, 12 ч темнота *LD*): люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 ч) свет отключали; окна в помещении отсутствовали.

Крысы получали гранулированный корм (ГОСТ Р 50258–92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных»); технические условия: содержание протеина — более 25 %, жиров — 6–12 %, кальция и фосфора — 1–1,4 %, лизина и метионина — 0,7–1,5 %, микроэлементов и витаминов — 3–4 %) и отстоянную водопроводную воду без ограничения.

Работа была выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (2010/63/EU), «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных», «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», в соответствии с «Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [15, 16].

В 5-месячном возрасте самки крыс были рандомизированно (по массе тела) разделены на две группы: контрольная — крысы в ночное время получали питьевую воду ($n=20$; *LD*); основная — животные получали ежедневно 5 дней в неделю с питьевой водой в ночное время с 20:00 до 08:00 лузиндол (*N-Acetyl-2-benzyl-tryptamine*) фирмы «Bachem AG» (Швейцария) в концентрации 10 мг/л ($n=20$; *LD+luz*). Поилки, в которых находился лузиндол, были изготовлены из темного непрозрачного полимерного материала. Свежий

раствор препарата готовили ежедневно. Схема введения лузиндола была аналогичной введению мелатонина, использованного в предыдущих исследованиях [6].

В возрасте 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21 мес у животных ежедневно в течение 2 нед брали влагалищные мазки для изучения эстральной функции. У грызунов содержимое влагалища в зависимости от фазы овуляторного цикла имело различный состав, который можно определить при микроскопировании. Весь овуляторный цикл крысы делится на следующие стадии: 1) диэструс, или стадия покоя; 2) проэструс, или стадия подготовки к течке; 3) эструс, или стадия течки; 4) метаэструс, или стадия после течки. В соответствии с данными фазами изменялся состав содержимого влагалища. Мазки готовили по общепринятой методике из влагалищного содержимого, полученного утром в одно и то же время посредством введения во влагалище крыс ватного тампона.

Свежеприготовленные мазки без фиксации и окраски изучали под бинокулярным микроскопом при ув. 70 (об. 10, ок. 7) с опущенным конденсором микроскопа. Результаты исследования вагинального содержимого фиксировали в журнале. Оценивали следующие параметры: длительность эстрального цикла; соотношение фаз овуляторного цикла; относительное число коротких, средних и длинных циклов; процентное соотношение фаз эстрального цикла; относительное число животных с иррегулярными циклами [12].

Статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики в среде программы Excel. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому *U*-критерию Вилкоксона—Манна—Уитни и методом χ^2 . Достоверно различающимися признавали значения при $p < 0,01$ и $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ различия между средними имели тенденцию к достоверности [11].

Результаты и обсуждение

Известно, что значимым показателем для определения биологического возраста является изучение функционального состояния репродуктивной системы животных [10]. Так, в норме у самок крыс к 15–18-месячному возрасту появляются первые признаки старения системы репродукции, которые проявляются исчезновением коротких эстральных циклов, увеличением средней продолжительности овуляторного цикла, а также сниже-

нием числа регулярных и появлением иррегулярных циклов [3, 9].

В 3-месячном возрасте длительность эстрального цикла у самок крыс составляла $3,7 \pm 1,1$ дня (рис. 1). Изучение длительности данного параметра показало, что у животных контрольной группы увеличение средней продолжительности овуляторного цикла наступало с возраста 12 мес и составило $5,2 \pm 1,2$ дня ($p < 0,05$). В основной группе в 6-месячном возрасте данный показатель был достоверно больше, чем результаты, полученные у 3-месячных крыс, и составил $5,9 \pm 1,5$ дня ($p < 0,05$). С возрастом длительность эстрального цикла достоверно увеличилась и к 21-му месяцу жизни составила $7,4 \pm 1,7$ дня у крыс контрольной группы, $8,0 \pm 2,7$ дня — у крыс основной группы. Установленные различия между группами также являются достоверными, $p < 0,05$ (см. рис. 1). В исследованиях, проведенных ранее, удлинение эстрального цикла наблюдали начиная с возраста 8 мес, при этом животные находились в период прогрессивного роста в условиях естественной повышенной освещенности («белые ночи») или в условиях постоянного искусственного освещения [7–9]. Содержание животных в условиях постоянного или естественного освещения в период «белых ночей» приводило к нарушению работы шишковидной железы и угнетению продукции и секреции мелатонина — основного гормона эпифиза [1], что являлось причиной ранних возрастных изменений в репродуктивной системе крыс. В нашем исследовании введение лузиндола, который является антагонистом мелатониновых рецепторов, соответствовало эффектам, которые возникают при физиологической эпифизэктомии, приводящей к угнетению выработки мелатонина. Применение лузиндола приводило к более раннему увеличению средней продолжительности овуляторного цикла (с 9-месячного возраста), и, таким образом, данные, которые были получены при помощи фармакологической блокады мелатониновых рецепторов, соответствовали параметрам при так называемой «физиологической пинеалэктомии», достигаемой постоянным освещением животных [7–9]. В других исследованиях показано, что искусственное увеличение продолжительности светового периода на 2–4 ч в сутки приводило к увеличению длительности эстрального цикла, и в некоторых случаях к его нарушению. Если воздействие света было увеличено до 24 ч/сут, то у большинства мышей или крыс в короткий период развивался синдром перестраивающегося эструса. В физиологических услови-

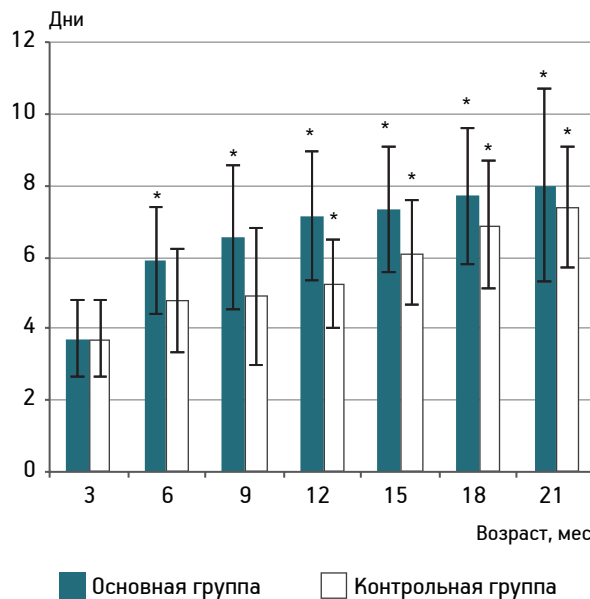


Рис. 1. Продолжительность эстрального цикла у самок крыс; * $p < 0,05$ — различия в группе с показателем у крыс в 3-месячном возрасте достоверны (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни)

ях этот синдром развивается у крыс обычно между 15-м и 18-м месяцем [2, 3].

Характерные различия между группами были выявлены при изучении числа циклов разной длительности. В ходе исследования установлено, что короткие эстральные циклы у самок контрольной группы сохранялись и в зрелом возрасте, однако в дальнейшем происходило их достоверное снижение. Так, у 6-месячных крыс этот показатель был равен 54%. Начиная с года жизни, преобладали циклы средней продолжительности и с 12-месячного возраста у самок данной группы наблюдали достоверное увеличение продолжительности эстрального цикла. Короткие эстральные циклы у животных основной группы исчезали к 15-месячному возрасту. Статистически достоверное увеличение продолжительности эстрального цикла у самок, получающих лузиндол, происходило за счет возрастания доли длинных циклов с возраста 12 мес как внутри группы, так и по сравнению с годовалыми самками контрольной группы ($p < 0,05$). У крыс основной группы отмечали более раннее появление и достоверное преобладание длинных эстральных циклов, которые к первому году жизни составили 54% от всех исследованных циклов, что свидетельствует о более раннем старении репродуктивной системы крыс, подвергавшихся фармакологической блокаде мелатониновых рецепторов (таблица).

Возрастная динамика показателей эстральной функции у крыс

Возраст, мес	Средняя продолжительность эстрального цикла, дни	Количество эстральных циклов разной длительности, %			Соотношение фаз овуляторного цикла, %		Количество исследованных эстральных циклов, %	
		короткие	средние	длинные	эструсы	диэструсы	нормальные	иррегулярные
<i>Стандартное освещение, контрольная группа</i>								
3	3,7±1,08	84	16	0	33	64	100	0
6	4,8±1,4	54	43	3	37	63	100	0
9	4,9±1,9	47	43	10 ^{2)*}	58 ^{2)*}	42 ^{2)*}	93	3
12	5,2±1,2 ^{1)*}	28 ^{2)*}	64 ^{2)*}	8	55 ^{2)*}	45 ^{2)*}	89 ^{2)*}	11 ^{2)*}
15	6,1±1,5 ^{1)*}	12 ^{2)*}	59 ^{2)*}	29 ^{2)*}	45	55	81 ^{2)*}	19 ^{2)*}
18	6,9±1,8 ^{1)*}	0 ^{2)*}	56	44 ^{2)*}	59 ^{2)*}	41 ^{2)*}	75 ^{2)*}	25 ^{2)*}
21	7,4±1,7 ^{1)*}	0 ^{2)*}	57 ^{2)*}	43 ^{2)*}	66 ^{2)*}	34 ^{2)*}	67 ^{2)*}	33 ^{2)*}
<i>Стандартное освещение + лузиндол, основная группа</i>								
3	3,7±1,08	84	16	0	33	64	100	0
6	5,9±1,5 ^{1)*}	14 ^{3)*}	68 ^{3)*}	18 ^{3)*}	32	68	97	3
9	6,6±2,0 ^{1)*}	9 ^{3)*}	64 ^{3)*}	27 ^{3)*}	64 ^{2)*}	36 ^{2)*}	88 ^{2)*, 3)*}	12 ^{2)*, 3)*}
12	7,2±1,8 ^{1)*}	7 ^{3)*}	39 ^{2)*, 3)*}	54 ^{2)*, 3)*}	56 ^{2)*}	44 ^{2)*}	69 ^{2)*, 3)*}	31 ^{2)*, 3)*}
15	7,3±1,8 ^{1)*}	0 ^{2)*, 3)*}	58	42 ^{2)*, 3)*}	41	59	67 ^{2)*, 3)*}	33 ^{2)*, 3)*}
18	7,7±1,9 ^{1)*}	0 ^{2)*}	60	40 ^{2)*}	65 ^{2)*}	35 ^{2)*}	67 ^{2)*}	33 ^{2)*}
21	8,0±2,7 ^{1)*}	0 ^{2)*}	57	43 ^{2)*}	80 ^{2)*, 3)*}	20 ^{2)*, 3)*}	54 ^{2)*}	46 ^{2)*}

Примечание. ^{1)*} $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс в возрасте 3 мес в группе статистически достоверны (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни); ^{2)*} $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс в возрасте 6 мес статистически достоверны (метод χ^2); ^{3)*} $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс контрольной группы в соответствующем месяце статистически достоверны (метод χ^2)

Известно, что в физиологических условиях соотношение фаз эстрального цикла составляет 1:2–1:3, то есть на один день эструса у самок крыс приходится 2–3 дня диэструса [12]. В нашем исследовании при изучении соотношения фаз эстрального цикла была установлена тенденция к увеличению доли эструсов и уменьшению доли диэструсов у крыс обеих групп с возрастом. Достоверные различия данных показателей между группами были зафиксированы лишь к концу 2-го года жизни. Так, соотношение фаз эстрального цикла (эструс/диэструс) у самок, получающих лузиндол, составило 1:2 — у молодых и 1:0,25 — у старых животных (рис. 2), в то время как у крыс контрольной группы данный показатель был равен 1:2 — в возрасте 6 мес и 1:0,5 — в возрасте 21 мес (рис. 3).

С возрастом у животных было зафиксировано появление иррегулярных циклов. У крыс контрольной группы данный показатель впервые был отмечен в 9 мес и составил 3% от общего количества. Достоверное увеличение доли иррегулярных циклов наблюдали с 12-месячного возраста по сравнению с этим же показателем 6-месячного возраста ($p < 0,05$). У крыс основной группы зафиксировано появление первых иррегулярных

циклов в возрасте 6 мес. Достоверное увеличение данного показателя у животных, подвергавшихся воздействию лузиндола, было отмечено с возраста 9 мес. К 21-му месяцу жизни количество иррегулярных циклов у животных контрольной группы составило 33%, а у крыс основной группы возросло до 46%. Достоверные различия между группами наблюдали с возраста 9 мес (рис. 4). В исследованиях Д. А. Батурина, И. Н. Алимовой и др. (2004) у мышей *HER-2/neu*, содержащихся с 2 мес при постоянном освещении, в возрасте 9 мес иррегулярные циклы обнаруживали в 76%, в то время как у животных, содержащихся в стандартном режиме, — в 50% [4]. В других исследованиях при содержании крыс в условиях постоянного и характерного для Карелии естественного освещения с периодом «белых ночей» отмечено появление иррегулярных циклов в молодом (5-месячном) возрасте. К 23-месячному возрасту количество иррегулярных циклов у животных этих групп возросло до 80 и 64%, соответственно [7].

В наших исследованиях появление синдрома персистирующего эструса в основной группе впервые наблюдали с 18-месячного возраста у 13,3% крыс, в 21 мес постоянный эструс развивался у 14,28% крыс, в то время как у животных

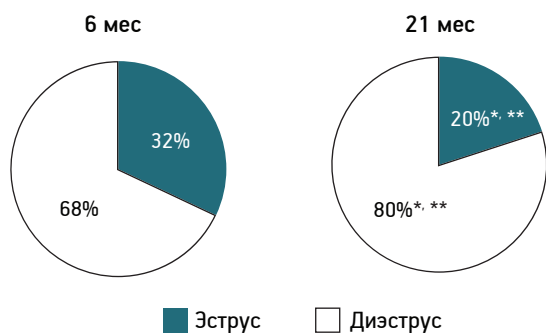


Рис. 2. Соотношение фаз эстрального цикла у крыс основной группы.

* $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс в 6-месячном возрасте статистически достоверны (метод χ^2); ** $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс контрольной группы в соответствующем месяце статистически достоверны (метод χ^2)

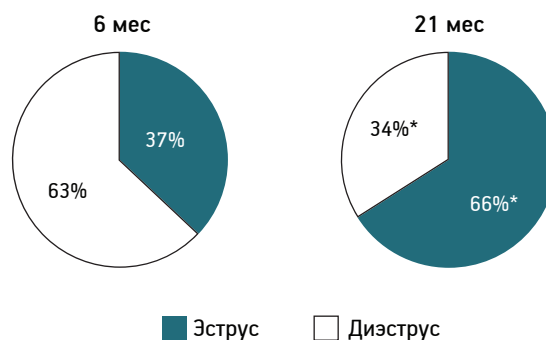


Рис. 3. Соотношение фаз эстрального цикла у крыс контрольной группы.

* $p < 0,05$ — различия по сравнению с показателем у крыс в 6-месячном возрасте статистически достоверны (метод χ^2)

продуктивной системы на снижение выработки мелатонина или блокаду мелатониновых рецепторов.

Заключение

Таким образом, при изучении показателей эстральной функции у животных основной группы, получавших лизиндол с 5-месячного возраста, мы обнаружили признаки преждевременного старения репродуктивной функции по сравнению с крысами контрольной группы. Эти отличия зафиксированы в статистически достоверном увеличении продолжительности овуляторного цикла, начиная с возраста 9 мес; уменьшении количества коротких и увеличении длинных эстральных циклов (через 1 мес после начала введения лизиндола); снижении числа регулярных циклов и увеличении иррегулярных; раннем развитии персистирующего эструса.

контрольной группы в 18–21-месячном возрасте не было зарегистрировано синдрома персистирующего эструса. По данным Д. В. Клочкова и Д. К. Беляева (1977), продолжительное освещение с 2-месячного возраста крыс *Wistar* в течение 1, 2 или 6 мес приводило к появлению персистирующего эструса у 24, 61 и 100 % животных, соответственно [13]. В другом исследовании у 100 % крыс линии *Wistar* отмечали постоянный эструс при содержании с 4-месячного возраста в течение 3 мес в условиях постоянного освещения [24]. В отличие от данных экспериментов, в наших исследованиях развитие синдрома персистирующего эструса в основной группе наблюдали в зрелом возрасте, и встречалось оно у намного меньшего числа крыс, что косвенно указывает на различие в ответах ре-

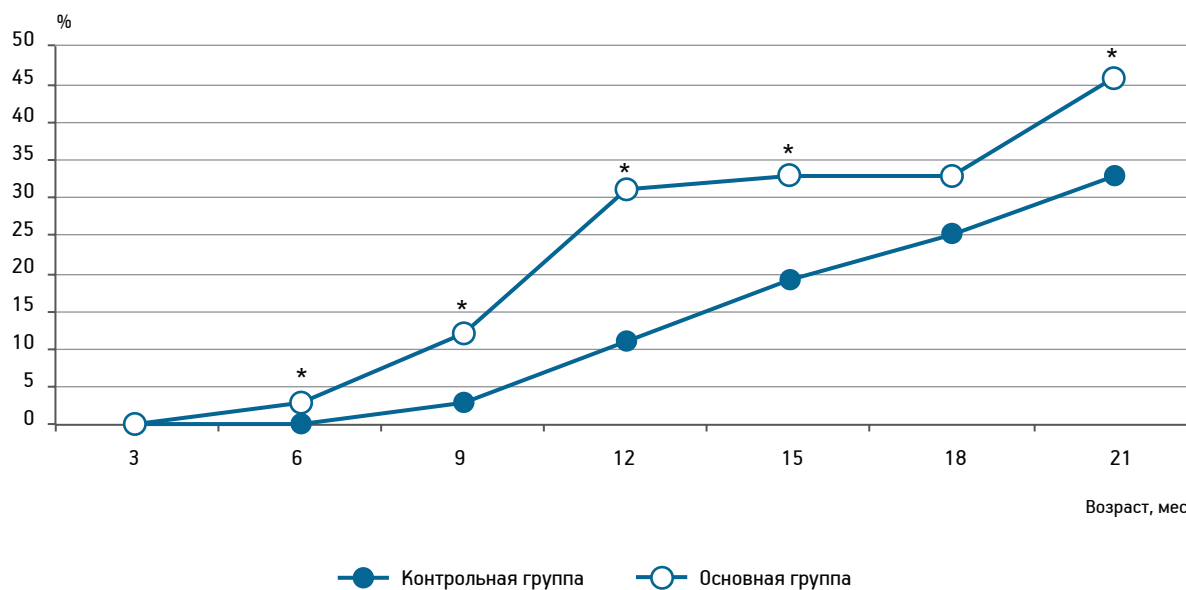


Рис. 4. Количество иррегулярных циклов у самок крыс обеих групп.

* $p < 0,05$ — различия с показателем у крыс контрольной группы в соответствующем месяце достоверны (метод χ^2)

Следовательно, применение блокатора мелатониновых рецепторов — лузиндола у крыс основной группы привело к более значительным возрастным изменениям репродуктивной системы по сравнению с аналогичными изменениями у крыс контрольной группы. По всей видимости, блокада мелатониновых рецепторов, находящихся в гипофизе и гипоталамусе, могла привести к усилению секреции гонадолиберина и гонадотропина, в результате чего активация роста и развития фолликулов в яичниках способствовала более длительному выделению эстрогенов и прогестерона и изменению фаз овуляторного цикла. Несмотря на различные механизмы развития недостаточности мелатонинергической системы — снижение выработки мелатонина при воздействии постоянного освещения [7–9] или блокада мелатониновых рецепторов при применении лузиндола, — эффекты действия на овуляторную функцию схожи: нарушения, возникающие в работе репродуктивной системы, характеризуются более быстрыми возрастными изменениями эстрального цикла.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (2-е изд., перераб. и доп.). Т.1. СПб.: Наука, 2008.
2. Анисимов В.Н., Айламазян Э.К., Батурич Д.А. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // Журн. акуш. жен. бол. 2003. Т. 52. № 2. С. 47–57.
3. Анисимов В.Н., Батурич Д.А., Айламазян Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // Вопр. онкол. 2002. Т. 48. № 4–5. С. 524–535.
4. Батурич Д.А., Алимова И.Н., Попович И.Г. и др. Влияние световой депривации на показатели гомеостаза, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER-2/neu // Вопр. онкол. 2004. Т. 50. № 3. С. 332–338.
5. Беспятовых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика, 2009.
6. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 40–47.
7. Виноградова И.А., Чернова И.В. Влияние светового режима на возрастную динамику эстральной функции и уровня пролактина в сыворотке крови у крыс // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 60–65.
8. Виноградова И.А., Чернова И.В. Световые режимы и овуляторная функция у крыс в онтогенезе // Рос. физиол. журн. 2007. Т.93. №1. С.90–98.
9. Гайдин И.В., Баранова Ю.П., Виноградова И.А. Влияние продолжительности светового дня в условиях Карелии на показатели эстральной функции у самок крыс // Учен. запiski Петрозавод. гос. ун-та. 2011. № 6 (119). С. 45–49.
10. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Наука, 1987.
11. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2006.
12. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. Основные методики экспериментально-эндокринологических исследований. М.: Изд. МГУ, 1968.
13. Клочков Д.В., Беляев Д.К. Эффект постоянного освещения на репродуктивную функцию крыс // Онтогенез. 1977. Т.8. №5. С.487–496.
14. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012.
15. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль, 2010.
16. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Рос. общество клин. исследований, 2005.
17. Beyer C.E., Steketee J.D., Saphier D. Antioxidant properties of melatonin – an emerging mystery // Biochem. Pharmacol. 1998. Vol. 56. P. 1265–1272.
18. Brzozowska I., Ptak-Belowska A., Pawlik M. et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense // J. Physiol. Pharmacol. 2009. Vol. 60. (Suppl. 7). P.47–56.
19. Drazen D.L., Bilu D., Bilbo S.D. et al. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist // Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiol. 2001. Vol. 280. № 5. P. 1476–1482.
20. Drobniak J., Owczarek K., Pitera L. et al. Melatonin-induced augmentation of collagen deposition in cultures of fibroblasts and myofibroblasts is blocked by luzindole — A melatonin membrane receptors inhibitor // Pharmacological reports. 2013. Vol. 65. № 3. P. 642–649.
21. Dubocovich M.L., Yun K., Al-Ghoul W.M. et al. Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms // The FASEB J. 1998. Vol. 12. № 12. P. 1211–1220.
22. Juszczak M., Roszczyk M., Kowalczyk E., Stempniak B. The influence of melatonin receptors antagonists, luzindole and 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4-P-P-PDOT), on melatonin-dependent vasopressin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the rat hypothalamo-hypophysial system // J. Physiol. Pharmacol. 2014. Vol. 65. № 6. P. 777–784.
23. Negrev N., Nyagolov Yu., Zarkova A. et al. Effects of melatonin and luzindole on plasma levels of tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and von willebrand factor in rats // Scripta Sci. Med. 2015. Vol. 47. № 1. P. 64–69.
24. Prata Lima M.F., Baracat E. C., Simones M.J. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome // Brazil. J. Med. Biol. Res. 2004. Vol. 37. P. 987–995.
25. Shieh J.M., Wu H.T., Cheng K.C. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-Gsk3- beta pathway in hepatic cells // J. Pineal Res. 2009. Vol. 47. P. 339–344.
26. Soares J.M., Masana M.I., Ersahin C., Dubocovich M.L. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. № 306 (2). P. 694–702.
27. Winczyk K., Fuss-Chmielewska J., Pawlikowski M. et al. Luzindole but not 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4P-PDOT) diminishes the inhibitory effect of melatonin on murine Colon 38 cancer growth in vitro // Neuroendocr. Lett. 2009. Vol. 30. P. 657–662.

O. V. Zhukova¹, E. S. Obukhova¹, E. A. Khizhkin², V. A. Ilukha^{1,2}, I. A. Vinogradova¹

LUZINDOL ACCELERATES THE AGING OF ESTROUS FUNCTION OF FEMALE RATS

¹ Petrozavodsk State University, 33, pr. Lenina, Petrozavodsk 185000; e-mail: zhykovaoxana@yandex.ru;

² Institute of Biology, Karelian Research Centre, RAS, 11, ul. Pushkinskaya, Petrozavodsk 185910

In this paper, we investigated the dynamics of aging of the estrous function of female rats kept in the conditions of standard vivarium lighting and receiving luzindol — the blocker of melatonin receptors. Every three months, daily, for two weeks, vaginal smears were taken from the animals and cytological examination of the vaginal contents was conducted. Despite different mechanisms of the development of melatonin system failure (a decreased production of melatonin and a blockade of melatonin receptors), the effects of the influence on the ovulatory function are similar. In case of the blockade of melatonin receptors, the appearance of premature signs of aging of the reproductive function in rats was observed. It was manifested by an increased duration of ovulatory cycle; a decrease in the number of regular cycles; the emergence of irregular cycles; a decrease in the number of short estrous cycles and an increase of long cycles; the early development of persistent estrus.

Key words: *rats, luzindol, estrous cycle, aging*

Л. Е. Сивордова, Б. В. Заводовский, Ю. В. Полякова, Ю. Р. Ахвердян

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОРИКОКСИБА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

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

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности эторикоксиба при лечении болевого синдрома у пожилых пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Обследованы 296 больных гонартрозом и коксартрозом. Показано, что эторикоксиб эффективно снимает болевой синдром, имеет преимущество перед другими нестероидными противовоспалительными препаратами по скорости развития и выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления, демонстрирует хорошую переносимость терапии и низкую частоту побочных эффектов, не требующую отмены препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, коксартроз, эторикоксиб, диклофенак натрия, мелоксикам, целекоксиб, нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром

В большинстве развитых стран мира наблюдается постепенное «старение» населения и, согласно прогнозам демографической ситуации, в ближайшие десятилетия продолжительность жизни будет увеличиваться [4, 6, 8]. Неутешительная статистика свидетельствует о том, что в России 40 % людей старше 70 лет страдают остеоартрозом, а 25 % из них не могут переносить ежедневные физические нагрузки, 80 % из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [3, 7]. Симптомы остеоартроза наблюдаются более чем у 10–20 % населения земного шара [4, 10], рентгенологические признаки обнаруживаются значительно чаще, чем клинические, но частота и тех, и других нарастает с возрастом [9, 14]. У лиц с диагнозом ОА коленного сустава примерно в 2 раза увеличивается длительность временной нетрудоспособности и примерно на 40–50 % выше риск стойкой нетрудоспособности по сравнению с населением в целом [2]. Кроме того, несмотря на то, что ревматические заболевания включают более 80 болезней и синдромов, медико-социальная

и экономическая нагрузка на общество связана, в первую очередь, с остеоартрозом [12, 15].

Согласно рекомендациям EULAR 2003 г. по лечению остеоартроза коленного и тазобедренного суставов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) более эффективны, чем плацебо или парацетамол, что обусловлено, прежде всего, их анальгетическим действием. Они являются средством первого выбора для купирования сильной боли в суставах при этом заболевании, однако классическая медикаментозная терапия остеоартроза нередко приводит к целому ряду нежелательных лекарственных реакций [1]. Хирургическое же лечение данной патологии у пациентов старшей возрастной группы не всегда возможно из-за наличия противопоказаний (риск тромбоэмболических осложнений, нестабильности эндопротеза, инфекционных осложнений). Раннее эндопротезирование при заболеваниях суставов также имеет ряд недостатков: пропорционально давности операции возрастает потребность в замене эндопротеза или его компонентов [5]. Учитывая сложное сочетание разных причин и механизмов развития остеоартроза, его лечение представляет собой сложную задачу. По рекомендациям Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г., при назначении терапии необходимо учитывать высокую частоту коморбидных заболеваний [13].

Практикующему врачу на сегодняшний день фармацевтический рынок предлагает широкий выбор НПВП и дает прекрасную возможность индивидуального подбора лекарства, исходя из особенностей пациента и клинической ситуации. НПВП, широко применяемые при ревматических заболеваниях, различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, по способу введения в организм, а также по спектру нежелательных реакций и селективности по отно-

шению к циклооксигеназе (ЦОГ) [11]. Идеальный НПВП должен обладать, наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб имеет высокую противовоспалительную и анальгетическую активность и 100 % биодоступность при пероральном приеме, что позволяет значительно сократить число нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями.

Целью работы было исследование клинической эффективности эторикоксиба, его влияния на активность воспалительного процесса и интенсивность болевого синдрома при остеоартрозе по сравнению с другими НПВП.

Материалы и методы

Было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование. Под нашим наблюдением находились 296 пациентов с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, наблюдавшихся амбулаторно в НИИ клинической и экспериментальной ревматологии (Волгоград) не менее 3 мес. Преобладали больные остеоартрозом II–III стадии по шкале Kellgren–Lawrence с выраженным болевым синдромом, из них 190 женщин и 106 мужчин 65–92 лет, средний возраст — $76,27 \pm 12,78$ года. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, 1986, 1991), Института ревматологии РАМН (1993). Всех пациентов обследовали минимум дважды — обращении к врачу и через 3 мес. При первичном обращении проводили полное клинико-лабораторное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, физикальное, лабораторное и инструментальное исследование.

Критерии включения:

- первичный остеоартроз;
- возраст не менее 65 лет;
- индекс боли по ВАШ >40 ;
- подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Критерии исключения:

- внутрисуставное введение глюкокортикостероидов в течение 1 мес;
- прием других НПВП;

- аллергические реакции на НПВП в анамнезе;
- прием ацетилсалициловой кислоты, варфарина;
- наличие в анамнезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, повышения трансаминаз, кровотечений ЖКТ, неспецифического язвенного колита и болезни Крона;
- наличие тяжелой сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии ($>140/90$), инсультов и инфарктов миокарда;
- неконтролируемый сахарный диабет, злокачественные новообразования;
- нарушения функции почек (ХПН <30 мл/мин);
- злоупотребление алкоголем.

Для изучения клинической эффективности НПВП в терапии остеоартроза больные были разделены на четыре группы: 1-я ($n=176$) — пациенты получали эторикоксиб (Аркоксиа®) в дозе 90–60 мг/сут; 2-я ($n=40$) — диклофенак натрия (Вольтарен®) в дозе 150 мг/сут + Омепразол (Омепразол-рихтер®) 20 мг/сут; 3-я ($n=40$) — мелоксикам (Мовалис®) в дозе 15 мг/сут + Омепразол (Омепразол-рихтер®) 20 мг/сут; 4-я ($n=40$) — целекоксиб (Целебрекс®) в дозе 200 мг/сут. Интенсивность и длительность терапии зависела от индивидуальной клинической ситуации. Группы пациентов по выраженности суставного синдрома, характеру течения заболевания, степени функциональной недостаточности суставов, активности воспалительного процесса, рентгенологической стадии и наличию сопутствующей патологии отличались друг от друга статистически незначимо ($p > 0,05$).

Эффективность терапии оценивали с помощью объективных и субъективных критериев. В соответствии с рекомендациями [12], у каждого пациента до и после лечения определяли индекс WOMAC, оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), учитывали субъективную оценку выраженности заболевания по 100-балльной шкале, а также качества жизни врачом и пациентом. Комплекс лабораторных тестов включал общий анализ крови и мочи, С-РБ, печеночные пробы (общий билирубин, активность аминотрансфераз, тимоловая проба), щелочную фосфатазу.

При осмотре пациента регистрировали любые побочные явления (характер, выраженность, тяжесть). Эффективность и переносимость оценивали по числу и выраженности побочных эффектов, числу больных, выбывших в связи с ними из ис-

следования, а также по оценке переносимости препарата исследователем и пациентом.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что все назначаемые препараты вызывали достоверное снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по ВАШ, выраженности заболевания, что способствовало повышению эффективности терапии как по оценке пациентов, так и по оценке врачей. Данные приведены в *таблице*.

При изучении сравнительной эффективности изучаемых препаратов были получены следующие результаты. Во всех четырех группах и врач, и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хороший. Наиболее высокую субъективную оценку получил эторикоксиб, но различия с другими группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Однако при применении эторикоксиба наблюдали достоверно более быстрое купирование острого суставного синдрома по сравнению с другими препаратами (*рисунок*).

Вероятно, полученный результат можно объяснить высокой биодоступностью препарата при пероральном приеме и скоростью достижения максимальной концентрации в плазме крови (через 1 ч после приема): у диклофенака натрия — 2–6 ч, у мелоксикама — 5–6 ч, у целекоксиба — 2–3 ч. Кроме того, длительный период полувыведения эторикоксиба обеспечивает его фармакологическое действие в течение 24 ч и позволяет применять

1 раз в сут, что определяло высокую комплаентность пациентов старших возрастных групп в нашем исследовании.

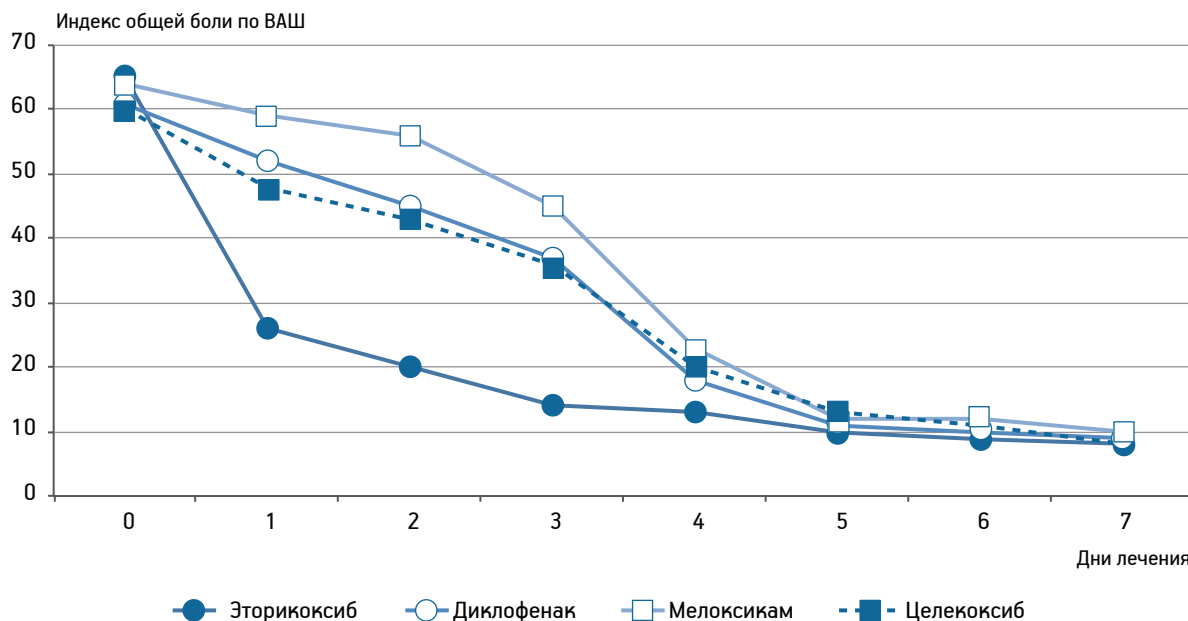
Известно, что эторикоксиб имеет выраженную ЦОГ-2-селективность и не влияет на синтез гастропротектора простагландина *E2*, что объясняет его низкую гастротоксичность. Благодаря этому, в отличие от других НПВП, препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. В нашем исследовании при оценке переносимости НПВП в терапии остеоартроза были получены следующие результаты. Нежелательные реакции наблюдали во всех группах, но их выраженность и интенсивность отличались. У 11 (6,25 %) из 176 больных, получавших эторикоксиб, имели место умеренные подъемы АД, у 4 (2,27 %) пациентов препарат был отменен. На фоне приема диклофенака натрия у 7 (17,5 %) из 40 пациентов имели место умеренные диспепсические расстройства, у 3 (5 %) — выраженные боли в животе, тошнота, диспепсия, в связи с чем препарат был отменен. У 6 (15 %) пациентов, получавших мелоксикам, отмечали головную боль, тошноту, у 2 (5 %) препарат был отменен. У 6 (15 %) пациентов на фоне приема целекоксиба наблюдали периферические отеки, сердцебиение, у 4 (10 %) больных потребовавшие отмены препарата.

Таким образом, селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб оказывает быстрое и выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, позволяет значительно сократить число нежелательных побочных явлений со стороны ЖКТ и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным остеоартрозом.

Сравнительная оценка эффективности и переносимость НПВП

Показатель	1-я группа (эторикоксиб), n=176	2-я группа (диклофенак), n=40	3-я группа (мелоксикам), n=40	4-я группа (целекоксиб), n=40
Субъективная оценка выраженности заболевания врачом	52,79±11,35	49,92±13,72	49,52±14,39	50,09±15,82
Субъективная оценка выраженности заболевания пациентом	63,83±17,31	60,47±18,39	61,42±18,94	62,82±17,95
Время купирования острого болевого синдрома	1,01±0,12	3,5±0,53*	5,3±0,62*	2,8±0,72*
Частота побочных эффектов, %	11 (6,25 %)	7 (17,5 %)	6 (15 %)	6 (15 %)
Частота отмены препарата	4 (2,27 %)	3 (5 %)	2 (5 %)	4 (10 %)

* Достоверные различия с 1-й группой



Динамика болевого синдрома у пациентов четырех групп на фоне лечения НПВП

Выводы

Эторикоксиб является современным оригинальным препаратом из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 нестероидных противовоспалительных средств, применяемых для лечения остеоартроза. Препарат обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, позитивным влиянием на лабораторные признаки воспаления и 100 % биодоступностью при пероральном приеме. Скорость развития анальгетического эффекта у эторикоксиба выше, чем у других противовоспалительных препаратов (30 мин), и более длительно сохраняется действие (24 ч). Нежелательные реакции, развивающиеся на фоне эторикоксиба, выражены не резко и, в большинстве случаев, не требуют отмены препарата. Частота побочных эффектов при применении эторикоксиба достоверно не отличается от других НПВП.

Высокую комплаентность пациентов определяют однократный прием эторикоксиба в сутки, высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов.

Литература

1. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. Интервью «Ревматология» // Рус. мед. журн. 2012. № 7. С. 376.
2. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Частота болей в области суставов на территории России // Боль. 2009. № 4 (25). С. 18–22.
3. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) // Науч.-практич. ревматол. 2011. № 1. С. 50–57.

4. Козлова Т.З. Динамика качества жизни пенсионеров // Психол. зрелости и старения. 2006. № 1. С. 57–64.

5. Макаров С.А. Актуальные проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава при ревматических заболеваниях по данным зарубежной литературы за 2006–2011 гг. // Науч.-практич. ревматол. 2012. № 2. С. 112–114.

6. Одиннадцатый–двенадцатый ежегодный демографический доклад / Под ред. А.Г. Вишневого. М.: Наука, 2006.

7. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р. и др. Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза // Леч. врач. 2015. № 4. С. 32–37.

8. Сафарова Г.Л., Косолапенко Н.Г., Арутюнов В.А. Региональная дифференциация показателей старения населения в России // Успехи геронтол. 2005. № 16. С. 7–14.

9. Симакова Е.С., Сивордова Л.Е., Романов А.И. и др. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии при остеоартрозе // Кремлев. мед. Клин. вестн. 2013. № 4. С. 74–77.

10. Andrews G.R., Sidorenko A.V., Gutman G. et al. Research on ageing: priorities for the European region // Успехи геронтол. 2006. № 18. С. 7–14.

11. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A. et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthr. Cartilage. 2010. Vol. 18. №1. P. 24–33.

12. Hubertsson J., Petersson I.F., Thorstensson C.A. et al. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis // Ann. Rheumatic Dis. 2013. Vol. 72. P.401–405.

13. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthr. Cartilage. 2014. № 22. P. 363–388.

14. Polyakova J., Zavodovsky B., Seewordova L. et al. Pathogenic relationship between osteoarthritis, overweight and inflammation // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. (Suppl. 2). P. 372.

15. Zhang Y., Jordan J.M. Epidemiology of Osteoarthritis // Clin. Geriatr. Med. 2010. Vol. 26. № 3. P. 355–369.

L. E. Sivordova, B. V. Zavadovsky, J. V. Polyakova, Yu. R. Akhverdyan

EVIDENCE OF FEASIBILITY ETORICOXIB THERAPY IN OSTEOARTHRITIS IN ELDERLY PATIENTS

Research Institute of clinical and experimental rheumatology, 76, ul. Zemliachki, Volgograd 400138;
e-mail: seeword@mail.ru

The article presents the results of a study of clinical efficacy in the treatment of etorikoxib pain in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints in elderly patients. The study involved 296 patients with gonarthrosis and coxarthrosis. It is shown that etoricoxib effectively relieves pain, has an advantage over other NSAIDs speed and severity of the analgesic and anti-inflammatory effect, positive impact on laboratory signs of inflammation, demonstrated good tolerability and a low incidence of side effects, does not require discontinuation of therapy.

Key words: *osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis, etoricoxib, diclofenac of a sodium, meloxicam, celecoxib, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain*

И. Б. Соколова¹, И. В. Сергеев¹, Г. А. Рыжак², В. Х. Хавинсон^{1,2}

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА СОСУДОВ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА СТАРЫХ КРЫС

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

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

С помощью телевизионной установки для прижизненного исследования микроциркуляции в головном мозге было выявлено, что после курсового применения пептидного биорегулятора сосудов у старых крыс в возрасте 22–24 мес значительно увеличивалась (примерно в 2,5–2,8 раза) плотность микрососудистой сети пиальной оболочки; усилились констрикторные и дилататорные реакции пиальных артериол при аппликации на поверхность мозга норадреналина или ацетилхолина, соответственно. При этом перфузия в ткани коры головного мозга не повышалась, но возрастала степень сатурации крови в микрососудах этой тканевой области.

Ключевые слова: пептидный биорегулятор сосудов, старые животные, плотность микрососудистой сети, реактивность артерий, головной мозг

В связи с увеличением продолжительности жизни в экономически развитых странах разработка новых лекарственных препаратов, направленных на увеличение ресурса жизнедеятельности организма и улучшение качества жизни в преклонном возрасте, — одна из наиболее актуальных задач, стоящих перед современными медициной и биологией. Пептидный биорегулятор сосудов «Славинорм» разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Он представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой 72–678 Да, экстрагированных из сосудов телят. В медицинской практике планируется использование Славинорма в качестве ангиопротектора. Ранее полученные результаты в экспериментах *in vitro* показали, что Славинорм оказывает тканеспецифическое действие, стимулируя рост эксплантатов ткани сосудов у молодых и старых крыс в органотипических культурах [6, 8, 10].

Цель представленной работы — изучение влияния пептидного биорегулятора «Славинорм» на микроциркуляцию в коре головного мозга у старых крыс.

Материалы и методы

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

Для представленного экспериментального исследования было сформировано три группы животных: 1-я — интактные крысы в возрасте 2–3 мес, $n=20$; 2-я — интактные крысы в возрасте 22–24 мес, $n=13$; 3-я — крысы в возрасте 22–24 мес, которым за 2 мес до исследования был введен пептидный биорегулятор «Славинорм», $n=12$. Введение препарата Славинорм (0,25 мг) животным 22–24 мес осуществляли внутримышечно по схеме: одна инъекция в сутки в течение 5 дней, перерыв 2 сут, одна инъекция в сутки в течение 5 дней.

Визуализацию, мониторинг микрососудистой сети, исследование реактивности пиальных артерий, измерение скорости кровотока и сатурации крови в сосудах сенсомоторной коры головного мозга проводили через 2 мес после курсового введения Славинорма. Крыс наркотизировали золетилом — 20 мг/кг («Virbac», Франция) — интраперитонеально. Удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым позволяя визуализировать пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой 37 °С.

Для определения плотности микрососудистой сети животных помещали под объектив телевизионной установки (при ув. 40). Используя компьютерную программу «Photo M» (автор А. Черниговский), на статических изображениях

подсчитывали общее число сосудов и отдельно артерий на единицу площади.

Реактивность пиальных артерий — измерение диаметра микрососудов до и после воздействия — изучали при аппликации на поверхность мозга растворов норадреналина — *НА* (вазоконстриктор) и ацетилхолина — *АСН* (вазодилататор) в концентрации 10^{-6} М при общем увеличении оптической системы 160 крат.

Для измерения скорости тканевого кровотока в сенсомоторной коре головного мозга и сатурации (SO_2) крови в микроциркуляторном русле использовали комплекс многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Данный комплекс определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови — изменение потока крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм^3 в относительных перфузионных единицах методом лазерной доплеровской флуометрии. Методом оптической тканевой оксиметрии оценивали SO_2 в этом же объеме ткани коры головного мозга. Исходно в стандартных условиях ПМ и SO_2 регистрировали на поверхности каждого полушария в четырех точках с приблизительными координатами $AP=1, 2, 3, 4$ мм от брегмы; $SD=1$ мм

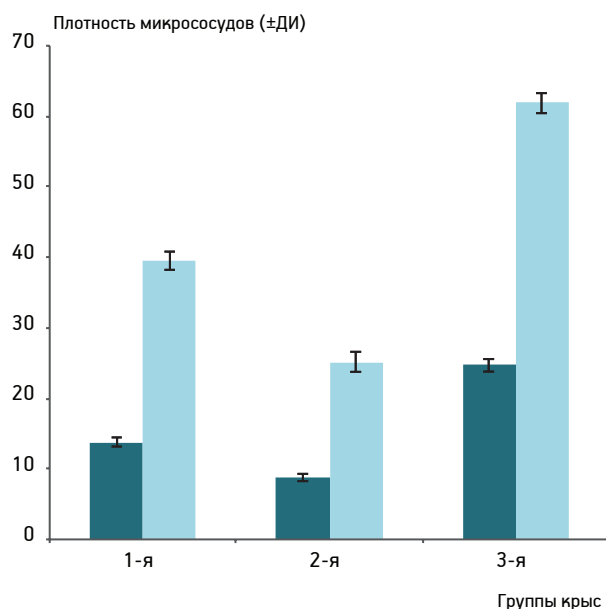


Рис. 1. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры у молодых и старых крыс интактных групп и крыс 3-й группы после курсового введения пептидного биорегулятора сосудов Славинорм.

Темные столбики — плотность артериального участка микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга ($p \leq 0,05$); заштрихованные столбики — плотность всей микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга ($p \leq 0,05$)

латерально от сагиттального шва. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37°C ; САД у старых крыс в среднем составляло 120–140 мм рт. ст.

При статистической обработке всех данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень достоверности различий $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее мы доказали, что по мере старения плотность микрососудистой сети в коре головного мозга у крыс линии *Wistar–Kyoto* понижается примерно в 1,6–1,8 раза [3]. Курсовое применение Славинорма привело к увеличению плотности всей микрососудистой сети пиальной оболочки у животных 22–24 мес примерно в 2,5 раза по сравнению со старыми крысами интактных групп. Плотность артериального участка микрососудистой сети пиальной оболочки повысилась в среднем в 2,8 раза (рис. 1). Значительная активация ангио- и артериогенеза в головном мозгу старых животных компенсировала сосудистое запустевание мозговой ткани, которое наблюдали у старых крыс [7, 11]. Высокая плотность микрососудистого русла позволяет поддерживать газообмен между кровью и тканью на уровне, препятствующем формированию ишемизированных зон в головном мозгу и развитию таких заболеваний, как дисциркуляторная энцефалопатия.

Как известно, при аппликации на поверхность мозга любого вазореактивного препарата часть пиальных артерий имеет прямую реакцию: их диаметр под воздействием констриктора уменьшается и увеличивается при применении дилататора; диаметр других микрососудов, наоборот, под воздействием констриктора увеличивается, а под воздействием дилататора уменьшается; и небольшая группа пиальных артерий вообще не реагирует на воздействие [1, 4, 9]. Мы выявили значительные отличия в реактивности пиальных артерий у молодых (1-я группа), старых крыс интактной группы (2-я группа) и животных, получавших Славинорм (3-я группа). Так, в 3-й группе, по сравнению с другими группами, более чем на 30% увеличилось число пиальных артерий, ответивших на *НА* констрикцией. Соответственно, уменьшилось число сосудов с парадоксальной реакцией — дилатацией (рис. 2, а). У животных при воздействии *НА* разнилось не только количество артерий, прореагировавших тем или иным образом, но и степень

уменьшения диаметра. Этот показатель информативнее рассматривать не в общей массе данных по всем сосудам, а отдельно по каждому порядку ветвления артериального дерева (см. рис. 2, б). У старых животных степень сужения мельчайших артерий и артериол 3–5-го порядка статистически значимо больше, чем у молодых крыс. У старых животных, получавших препарат «Славинорм», констрикция возрастает по сравнению с крысами интактной группы того же возраста и значительно превышает этот показатель у молодых животных (см. рис. 2, в). Вероятно, эти результаты нужно рассматривать как отрицательные. В старости достаточно высока предрасположенность к спазмам сосудов головного мозга, что подтверждают наши результаты, полученные у старых животных интактной группы. Применение Славинорма усиливало спазмирование пиальных артерий под воздействием констриктора.

Под воздействием вазодилатора АСН число артерий, ответивших прямой или парадоксальной реакцией или не прореагировавших на воздействие, во всех трех экспериментальных группах было примерно одинаковым (рис. 3, а). При этом степень расширения артерий у животных разных групп отличается достаточно значимо: у молодых крыс на АСН большей дилатацией отвечали крупные артерии 1-го порядка, а у старых — мелкие сосуды 3–5-го порядка. Такая же тенденция сохранялась и у старых животных, получавших Славинорм (см. рис. 3, б). Кроме того, более значимым увеличением диаметра, по сравнению с крысами 2-й группы, прореагировали артерии 1–2-го порядка.

Увеличение плотности микрососудистой сети пиальной оболочки у старых животных после применения пептидного биорегулятора сосудов не повлияло на показатель микроциркуляции в коре головного мозга (рис. 4, а). Как видно из данных рисунка, показатель микроциркуляции у старых крыс 2-й и 3-й экспериментальных групп статистически значимо ниже, чем у молодых животных. Вероятно, скорость тканевого кровотока в коре головного мозга определяется не столько числом микрососудов и их реактивностью, а, в большей

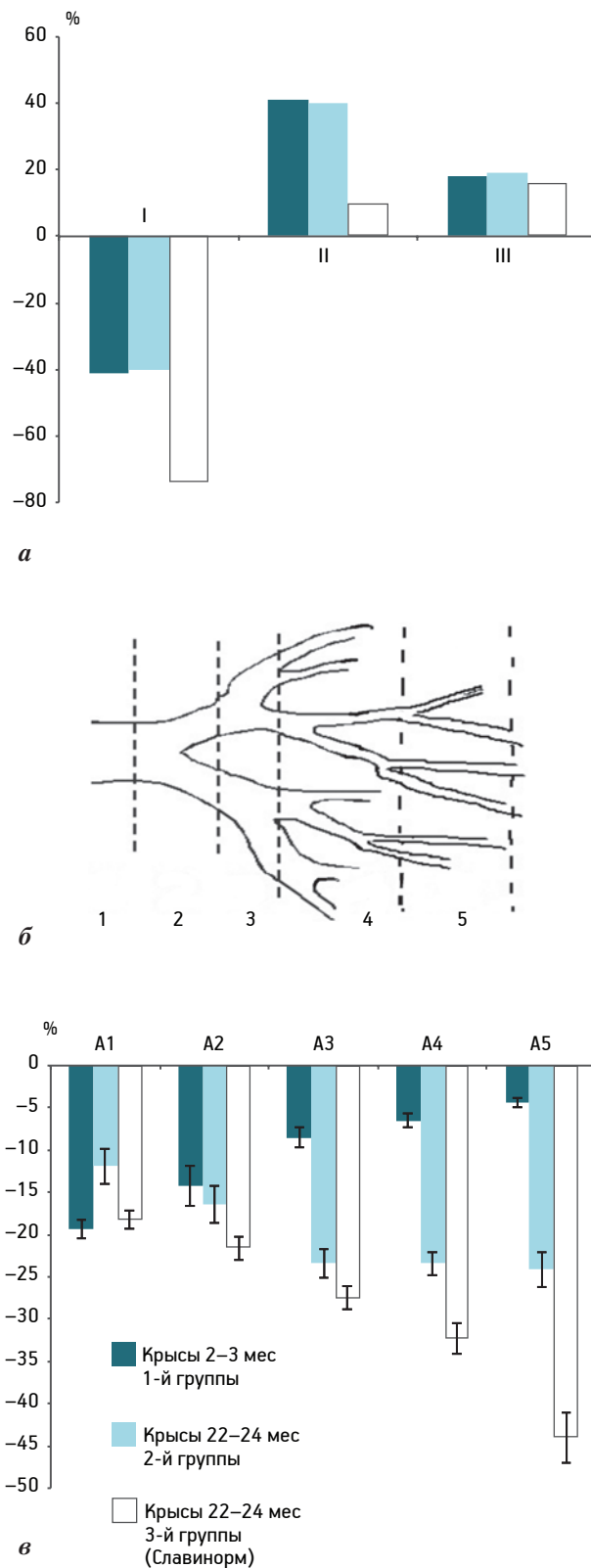
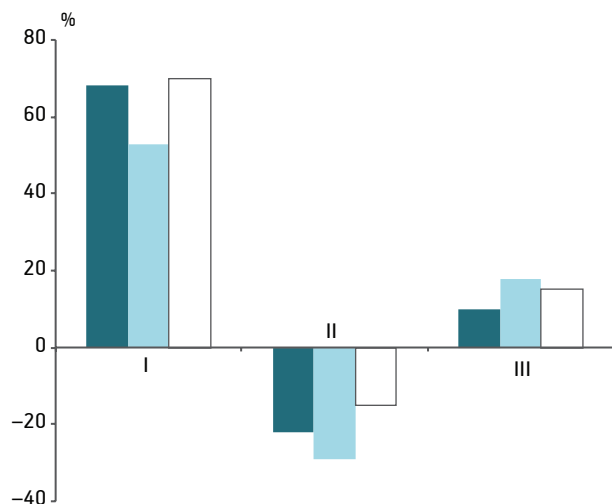
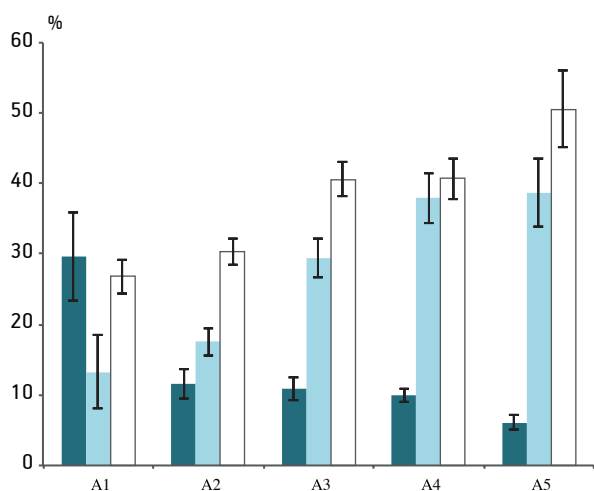


Рис. 2. Изменение реактивности пиальных артерий сенсомоторной коры головного мозга у крыс под воздействием норадреналина (NA).

а — процентное соотношение пиальных артерий, прореагировавших различным образом на воздействие NA: I — артериолы, ответившие на воздействие NA констрикцией; II — артериолы, ответившие на воздействие NA дилатацией; III — артериолы, не прореагировавшие на воздействие NA; б — схематическое изображение артериального сосуда пиальной оболочки коры головного мозга, цифрами обозначен порядок ветвления артерии; в — степень изменения диаметра пиальных артерий, прореагировавших констрикцией на воздействие NA ($p \leq 0,05$), по оси ординат — степень уменьшения диаметра пиальных артерий, (\pm ДИ); по оси абсцисс — порядок ветвления пиальных артерий



а



б

- Крысы 2–3 мес 1–й группы
- Крысы 22–24 мес 2–й группы
- Крысы 22–24 мес 3–й группы (Славинорм)

Рис. 3. Изменение реактивности пиальных артерий сенсомоторной коры головного мозга у крыс под воздействием ацетилхолина (АСН).

а — процентное соотношение пиальных артериол, прореагировавших различным образом на воздействие АСН: I — артериолы, ответившие на воздействие АСН дилатацией; II — артериолы, ответившие на воздействие АСН констрикцией; III — артериолы, не прореагировавшие на воздействие АСН; б — степень изменения диаметра пиальных артерий, прореагировавших дилатацией на воздействие АСН ($p \leq 0,05$); по оси ординат — степень увеличения диаметра пиальных артерий, ($\pm ДИ$); по оси абсцисс — порядок ветвления пиальных артерий

степени, сердечным выбросом, скоростью кровотока в малом круге кровообращения и т. д. В связи

с тем, что в измеряемом объеме ткани значительно увеличилось число артерий, возросла и доля артериальной крови с высоким SO_2 , а следовательно, повысилась и тканевая SO_2 (см. рис. 4, б).

С помощью комплекса многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» мы смогли оценить еще один важный параметр микроциркуляции — удельное потребление кислорода (в относительных единицах) [2]. Этот показатель составлял 0,36, 0,47 и 0,21 отн. ед. у молодых, старых животных интактных групп и старых крыс, получавших препарат Славинорм, соответственно. Эти данные показывают, что наибольшее количество кислорода в коре головного мозга было утилизировано у старых крыс интактной группы. Вероятно, это происходило из-за понижения скорости тканевого кровотока и увеличения расстояния между артериями. В этих условиях увеличивался градиент pO_2 между кровью и тканью, и за единицу времени из микрососудов диффундировало больше кислорода, чем у молодых животных. Следовательно, к более глубоким структурам мозга поступала обедненная кислородом кровь. Значительное повышение плотности микроциркуляторной сети существенно понизило градиент pO_2 между кровью и тканью, и при одинаковом показателе микроциркуляции утилизация кислорода у старых животных 3-й группы сократилась почти в 2 раза. Соответственно, к более глубоким структурам мозга поступала кровь с высоким содержанием кислорода.

Заключение

Итак, в результате применения одного курса пептидного биорегулятора Славинорм у старых животных были получены следующие изменения основных параметров микроциркуляции в коре головного мозга.

Более чем в 2,5 раза повысилась плотность микрососудистой сети и ее артериального участка в пиальной оболочке коры головного мозга, — этот результат мы, несомненно, оцениваем как *положительный*.

Мелкие пиальные артерии и артериолы имели повышенную констрикторную реакцию при воздействии вазоконстриктора и дилататорную — при воздействии вазодилататора; вероятно, такая «готовность» микрососудов к изменению диаметра носит, скорее, *отрицательный* характер. Пиальные сосуды принимают непосредственное участие в регулировании скорости мозгового кровотока, — их задача поддерживать неизменным уровень крово-

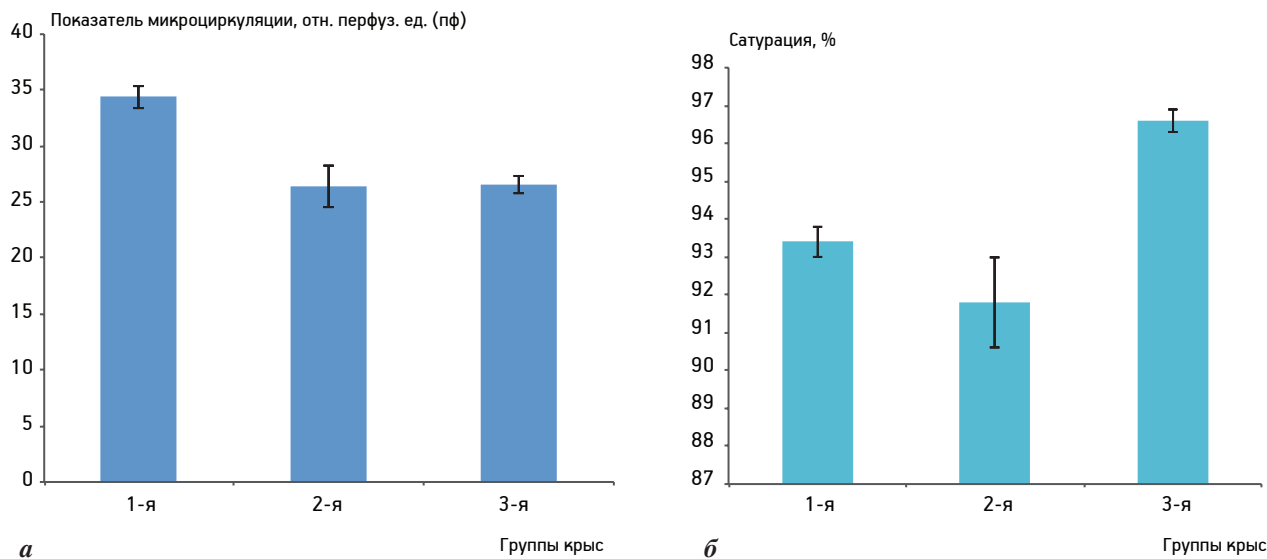


Рис. 4. Микроциркуляция в сенсомоторной коре головного мозга у крыс разного возраста.
 а — перфузия (\pm ДИ, $\rho \leq 0,05$); б — сатурация (SO_2) смешанной крови (\pm ДИ, $\rho \leq 0,05$)

тока при изменении эндогенных или экзогенных условий. При повышенной реактивности пияльных артерий любое воздействие может привести к неадекватному изменению скорости мозгового кровотока.

Не выявлено повышения уровня перфузии ткани коры головного мозга. Само по себе понижение показателя микроциркуляции — патологическое явление, означающее ухудшение снабжения мозга кислородом. Но повышение плотности микрососудистой сети, за счет чего все поле тканевого ρO_2 поддерживается на высоком уровне, может компенсировать возрастное понижение показателя микроциркуляции. Относительно этого параметра мы затрудняемся дать положительную или отрицательную оценку воздействия препарата «Славином» на микроциркуляцию.

Повышение сатурации смешанной крови в микрососудах коры головного мозга мы расцениваем как положительный результат: именно за счет такого «запаса кислорода» старые животные лучше переносят ишемические атаки и спазм сосудов головного мозга [5].

Вышеназванные изменения в микроциркуляции привели к уменьшению утилизации кислорода из крови микрососудов на уровне ткани коры, следовательно, к более глубоким структурам головного мозга поступала богатая кислородом кровь — это положительный результат.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности изучения пептидного биорегулятора Славином в качестве ангиопротектора у лиц с

возрастными нарушениями микроциркуляции головного мозга.

Литература

1. Горшкова О.П., Ленцман М.В., Азтемьева А.И., Дворецкий Д.П. Динамика изменения реактивности пияльных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. № 1 (53). С. 74–78.
2. Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии // Мед. физика. 2012. № 2. С. 97–114.
3. Соколова И.Б., М. Пузанов М.В., Мельникова Н.Н. и др. Возрастные изменения микроциркуляции в пияльной оболочке сенсомоторной коры головного мозга крыс // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 437–441.
4. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Анисимов С.В. и др. Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток на реактивность пияльных артериол у старых крыс // Клеточные технологии в биол. и мед. 2014. № 2. С. 81–83.
5. Соколова И.Б., Пузанов М.В., Мельникова Н.Н. и др. Возрастные изменения скорости кровотока и сатурации крови в коре головного мозга у крыс // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 466–471.
6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: РГПУ им. А.И.Герцена, 2014.
7. Brown W., Thore C. Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration // Neuropathol. applyde neurobiol. 2011. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
8. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bio-regulators: a new class of geroprotectors. Message 1: results of experimental studies // Adv. geront. 2013. Vol. 3. № 3. P. 225–235.
9. Mayhan W., Arrick D., Sharpe G., Sun H. Age-related alterations in reactivity of cerebral arterioles: role of oxidative stress // Microcirculation. 2008. № 15. P. 225–236.
10. Ryzhak A.P., Kuznik B.I., Rutkovskaya V.N., Ryzhak G.A. The antiatherosclerotic effects of a geroprotector peptide // Adv. geront. 2012. Vol. 2. № 4. P. 332–335.
11. Shao W., Li C., Chen I. et al. Stereological investigation of age-related changes of the capillaries in white matter // Anatomical record (Hoboken). 2010. Vol. 293. № 8. P. 1400–1407.

I. B. Sokolova¹, I. V. Sergeev¹, G. A. Ryzhak², V. Kh. Khavinson²

**THE EFFECT OF VASCULAR PEPTIDE BIOREGULATOR ON THE MICROCIRCULATION
IN THE BRAIN CORTEX OF OLD RATS**

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

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

Using a TV device to study brain microcirculation, we found that after a course of vascular peptide bioregulator the density of microvascular network of pia matter of old rats (22–24 months) sensorimotor cortex increased about 2,5–2,8 times compared to control old rats; and noradrenaline-induced constriction reactions and acetylcholine-induced dilative reactions of the pial arterioles increased significantly. This perfusion in the tissue of the cerebral cortex is not increased, but the degree of blood oxygen saturation in the microvasculature of this tissue region raised.

Key words: *vascular peptide bioregulator, old animals, density of microvascular network, reactivity arterioles, brain*

А. С. Пушкин^{1,3}, А. А. Яковлев^{1,2}, С. Ф. Задворьев², С. А. Рукавишникова^{1,3}, Т. А. Ахмедов^{1,3}

ДИГОКСИН У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

¹ Городская многопрофильная больница № 2, 194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: pushkindoc@mail.ru;

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В обзорной статье рассмотрены основные сердечные и внесердечные эффекты дигоксина — препарата, используемого для лечения сердечной недостаточности. Оценивается их связь с сывороточной концентрацией вещества в рамках постоянного приема или насыщения препаратом, с акцентом на пожилых пациентов, у которых ввиду высокого риска и потенциальной пользы полезным представляется мониторинг сывороточной концентрации дигоксина. Рассмотрены основные подходы по лабораторному мониторингу дигоксина и клинические факторы риска передозировки сердечными гликозидами; дается оценка их точности, клинического значения и возможности применения в рутинной практике. Внимание уделено эндогенным кардиотоническим стероидам — веществам, структурно и функционально сходным с сердечными гликозидами и могущим влиять на точность лабораторной диагностики.

Ключевые слова: дигоксин, персонализированная терапия, терапевтический лекарственный мониторинг, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, пациенты пожилого возраста

Сердечные гликозиды около 240 лет используются при лечении ХСН. На сегодняшний день единственным сердечным гликозидом с удовлетворительной для постоянного перорального приема фармакокинетикой является дигоксин [1]. Он относится к числу препаратов с низким терапевтическим индексом [20]; как следствие, частота побочных эффектов (а многие из них потенциально жизнеугрожающие) сильно зависит от концентрации дигоксина в крови принимающих его пациентов. Пожилые пациенты относятся к группе высокого риска передозировки; с другой стороны, у них ожидается максимальная польза от терапии дигоксином в случае, если его доза подобрана оптимально [3]. В клинической практике было замечено, что у пациентов пожилого и старческого возраста с пароксизмальной формой фибрилляции предсер-

дий без рубцового поражения миокарда дигоксин, назначенный для контроля частоты сокращений желудочков, в ряде случаев, позволял в течение длительного времени удерживать синусовый ритм. В реальной практике эти клинические эффекты дигоксина, как предполагается, зависят от индивидуальных особенностей нервной и сердечно-сосудистой систем пациентов [25].

С учетом существенных различий между пациентами в индивидуальной чувствительности к нему, предпринимались попытки прямой и/или косвенной оценки этой чувствительности по клиническим признакам — как в условиях быстрого насыщения препаратом [16], так и в ситуации, когда показан длительный прием [7, 20, 21].

В статье дан обзор известных на настоящее время клинических и лабораторных сердечных и внесердечных эффектов дигоксина у различных категорий пациентов разных возрастных групп, а также способов их терапевтического мониторинга в клинической практике.

Сердечные эффекты дигоксина

Дигоксин является необратимым ингибитором Na/K -АТФазы — фермента, участвующего в поддержании потенциала покоя возбудимых клеток человеческого организма [27, 28]. В результате блокирования Na/K -АТФазы кардиомиоцитов повышается внутриклеточная концентрация натрия и уменьшается уровень калия. Как следствие, мембранный потенциал покоя кардиомиоцита повышается, и возрастает возбудимость клетки. Кроме того, опосредованно (через повышение внутриклеточного уровня натрия) усиливается входной ток кальция в цитоплазму кардиомиоцита. Последний фактор повышает электромеханическое сопряже-

ние, в результате чего увеличивается сила сокращения кардиомиоцита.

Влияние дигоксина на ЧСС связывают с повышением тонуса блуждающего нерва, который уменьшает автоматизм синусового узла и проводимость АВ-узла [9, 27]. Считается, что этот вагомиметический эффект преобладает в покое и наиболее выражен у малоактивных пациентов [15], поскольку в условиях симпатикотонии действие катехоламинов на проводящую систему сердца вступает в антагонизм с хронотропным эффектом дигоксина. (По этой причине дигоксин имеет более высокий класс рекомендаций у малоактивных пациентов и лиц старших возрастных групп.) При трепетании предсердий, благодаря укорочению рефрактерного периода элементов проводящей системы предсердий, сердечные гликозиды способствуют десинхронизации сокращений предсердий и переходу трепетания в фибрилляцию [1], что упрощает задачу контроля ЧСС на фоне мерцательной аритмии. В целом, на уровне миокарда дигоксин оказывает отрицательный хронотропный, положительный инотропный, отрицательный дромотропный и положительный батмотропный эффекты.

Снижение частоты сокращений желудочков у пациентов с несинхронным сокращением миокарда предсердий (то есть, при мерцательной аритмии) и систолической дисфункцией ЛЖ способствует увеличению сердечного выброса и усилению сокращения. В то же время, брадикардия относится к числу наиболее частых осложнений терапии сердечными гликозидами [5, 34].

На уровне кардиомиоцитов желудочков преобладает эффект повышения входа кальция в кардиомиоцит и увеличения возбудимости миокарда желудочков. Этот эффект чреват желудочковыми нарушениями ритма, в том числе фатальными. В то же время, нет данных о проаритмогенном эффекте гликозидов в отсутствие ишемии миокарда [9].

Именно с нарушениями сердечного ритма связаны основные риски смерти на фоне терапии дигоксином. По данным клинических испытаний препарата, частота госпитализаций по поводу желудочковых аритмий или остановки сердца достигает нескольких процентов в год — 4,2% за период наблюдения 37 мес [33], 7% — по итогам четырехлетнего наблюдения [35]. Риск брадикардии наиболее высок при одновременном назначении нескольких препаратов контроля ЧСС [1, 15]. При быстром внутривенном введении дигоксина в высокой дозе может возникать тахикардия как проявление острой токсичности препарата, однако

частота этого эффекта не превышает десятых долей процента [31].

Нейрогуморальные эффекты дигоксина

В последние десятилетия все больше внимания уделяется нейрогуморальным эффектам сердечных гликозидов [14]. Эти эффекты опосредованы, в первую очередь, не изменением внутриклеточного уровня натрия и калия, но долговременной активацией внутриклеточных сигнальных каскадов через ионный (повышение внутриклеточного уровня кальция) и неионный (через активацию сигнал-распознающего комплекса) механизмы, опосредованные *Na/K-ATФ*азой. Такие эффекты проявляются при длительном приеме сердечных гликозидов.

Известно влияние сердечных гликозидов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. При длительном приеме дигоксина отмечается повышение активности альдостерона в плазме крови [8], при этом оно не опосредовано активацией ангиотензина-II, так как не отмечается существенного прироста активности этого фактора, более того, по отдельным данным, его уровень снижается [27]. Постулируется центральное антигипертензивное действие дигоксина [24], предполагается, что этот эффект обусловлен снижением уровня вазопрессина и катехоламинов в крови при приеме дигоксина. Последний при длительном применении напрямую и опосредованно снижает периферическое сосудистое сопротивление [9].

Влияние на внутриклеточный уровень кальция, важного регулятора множества внутриклеточных процессов, может иметь долгосрочные негативные последствия. Есть экспериментальные данные о том, что сердечные гликозиды, в том числе и дигоксин, за счет повышения внутриклеточного уровня кальция, ускоряют апоптоз кардиомиоцитов [8] и нейронов [36]. *In vitro* показано, что сердечные гликозиды усиливают фиброз миокарда, вмешиваясь во внутриклеточные механизмы регуляции коллагенообразования [10], а также могут усиливать гипертрофию миокарда [19, 27]. Помимо прямого действия на миокард, эти эффекты опосредованы стимуляцией секреции альдостерона. У пациентов с ХСН сердечные гликозиды повышают уровни натрийуретических пептидов — как предсердного, так и мозгового [9, 18].

Помимо общего действия на гемодинамику, отмечают специфический эффект дигоксина на почечную паренхиму. *Na/K-ATФ*аза эпителия проксимальных извитых канальцев является мише-

нию сердечных гликозидов [19]. Этот эффект способствует снижению реабсорбции натрия, а также напрямую и опосредованно (через стимуляцию секреции альдостерона) — увеличению почечной экскреции калия, в результате чего при длительном применении может возникать гипокалиемия и ассоциированные с ней осложнения терапии дигоксином. У части пациентов на фоне терапии дигоксином ретроспективно продемонстрировано повышение скорости клубочковой фильтрации, которое, как предполагается, может быть связано с нефропротективным эффектом кардиотонических стероидов и гликозидов [13, 30].

Действие препаратов на ЦНС оценивали в ряде ретроспективных исследований. Так, было показано, что назначение дигоксина является независимым фактором улучшения когнитивных функций у пожилых пациентов с декомпенсацией ХСН [23]. Это связывали с центральным действием сердечных гликозидов на головной мозг: гипоталамический дигоксин выступает в роли нейроэндокринного регулятора эмоций и влечений.

**Эндогенные кардиотонические стероиды
и гликозиды — механизм регуляции активности
Na/K-АТФазы в организме**

С середины прошлого века стали появляться сведения о натрийуретических стероидных гормонах, выделенных из мочи и крови человека, структурно напоминающих сердечные гликозиды или идентичных им. Было идентифицировано до десяти активных субстанций, синтезируемых надпочечниками, гипоталамусом и рядом других тканей и органов человека (табл. 1). Многие из них обнаруживают в сопоставимых с оптимальным уровнем

дигоксина концентрациях в плазме крови у полиморбидных пациентов. В последние десятилетия сложилось представление об эндогенных кардиотонических стероидах (КТС) как о стероидных гормонах, вовлеченных в регуляцию работы эндокринной системы, гемодинамики и электролитного баланса [13]. Выработка эндогенных КТС надпочечниками стимулируется ангиотензином-II, дофамином, АКГГ, норадреналином и рядом других субстанций [2].

Убедительно продемонстрирована взаимосвязь эндогенных КТС с патогенезом многих острых и хронических заболеваний. Для эндогенного убаина (он же — строфантин G) продемонстрирована ассоциация с низкорениновой эссенциальной гипертензией [6], симптоматической гипертензией при первичном гиперальдостеронизме и с нефрогенной гипертензией [13, 19]. По отдельным данным, до 40–50% пациентов с эссенциальной гипертензией имеют уровень эндогенного убаина, повышенный по сравнению со среднепопуляционным, и АД у нелеченных пациентов коррелирует с его уровнем [6]. Важную роль эндогенного убаина в патогенезе гипертензии подтверждают результаты клинических испытаний соединений, подавляющих активность эндогенных КТС в отношении Na/K-АТФазы, — ростафуросина и селективных антител к сердечным гликозидам [22]. Предполагаемой мишенью действия убаина являются процессы клубочковой фильтрации и/или канальцевой реабсорбции.

Продемонстрированы эффекты эндогенных КТС в рамках стрессовой реакции организма при сосудистых катастрофах. Так, на фоне острого инфаркта миокарда уровень эндогенного маринобуфа-

Таблица 1

Общая характеристика наиболее детально изученных эндогенных кардиотонических стероидов, идентифицированных у человека

Соединение	Дигоксин	Убаин (строфантин G)	Маринобуфагенин
Класс гликозидов	Карденолид	Карденолид	Буфодиенолид
Концентрация в сыворотке крови человека (<i>in vivo</i>)	Экзогенный при ХСН — 0,6–1,2 нмоль/л Эндогенный: у здоровых — 0,01–0,05 нмоль/л, у больных — до 8 нг/мл [29]	Эндогенный — от 60 пмоль/л до 4,5 нмоль/л [4]	До 1,5 нмоль/л [5]
Частичный агонист Na/K-АТФазы через сигнальный (неионный) механизм	–	+	–
Гипертензия при длительном применении	– (Антагонист убаина) [24]	+	±
Влияние на ЧСС	– –	±	+
Центральные эффекты	+	+	+

генина увеличивается почти в 4 раза [5]; отмечают повышение уровня этих соединений в крови у больных с почечной недостаточностью [13], сахарным диабетом, поликистозом почек, преэклампсией и при некоторых других состояниях [2]. Повышение уровня эндогенного маринобуфагенина у больных с ХСН было ассоциировано с менее благоприятным прогнозом [18].

С учетом данных экспериментов на млекопитающих [12], можно говорить о разном действии КТС, противоположном или аналогичном действию дигоксина. Свойства каждого конкретного вещества определяются особенностями фармакодинамики конкретного соединения и их сродством к разным α -субъединицам Na/K -АТФазы. С учетом того, что в кардиомиоцитах человека экспрессируется три из четырех изоформ α -субъединицы [19], представляется весьма сложным предсказать эффект эндогенных субстанций без исследований *in vivo*. Для убаина в физиологических концентрациях был показан опосредованный через Na/K -АТФазу эффект повышения реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах почек, что способствует развитию соль- и объём-зависимой гипертензии [6, 27], то есть, с этой точки зрения, убаин выступает как антагонист дигоксина. Можно ожидать, что эндогенный убаин через конкуренцию за сайт связывания на Na/K -АТФазе влияет на индивидуальную чувствительность к дигоксину. Уровень эндогенных КТС существенно варьирует, по результатам разных исследований [4]. Не исключено, что у отдельных лиц эндогенные КТС не синтезируются в организме или синтезируются в избытке, что, теоретически, может влиять на чувствительность к их экзогенным аналогам.

Большинство исследований [5, 6, 18, 29] показывает, что уровень КТС в плазме крови у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сопоставим с уровнем дигоксина в плазме у пациентов с ХСН при длительном лечении [3, 20, 26, 32]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, фармакодинамика дигоксина сопоставима с фармакодинамикой большинства эндогенных КТС, идентифицированных у человека [13].

Особенности фармакокинетики дигоксина при пероральном и парентеральном введении

При пероральном применении в виде таблеток у дигоксина относительно невысокая биодоступность — не более 75%. У части пациентов (около 10%) при пероральном введении большая часть дигоксина метаболизируется бактериями до мало-

активного дигидродигоксина [28]; период распределения в плазме крови достаточно длительный и составляет у большинства пациентов около 6–8 ч. У человека объем распределения препарата составляет 200–490 л [21], что указывает на большое депо препарата в периферических тканях. В связи с этим, препарат характеризуется длительным периодом полувыведения — 36–48 ч у лиц с нормальной функцией почек и до 5 дней — у пациентов с анурией [9], и это при том, что дигоксин примерно на $3/4$ выводится почками в неизменном виде. Дигоксин является субстратом гликопротеина P (выводится почками с помощью АТФ-зависимого транспортера), в связи с чем совместный прием с другими субстратами гликопротеина P (в числе прочих — верапамил, амлодипин, спиронолактон и еще более 200 препаратов) может влиять на поддерживающую дозу [7]. Клиническая его значимость продемонстрирована только для небольшой доли препаратов.

Понимание этих особенностей препарата привело к осознанию необходимости терапевтического лекарственного мониторинга дигоксина в организме для оптимизации терапии.

Клинические алгоритмы индивидуализированного подбора дозы и лекарственного мониторинга дигоксина у пациентов с ХСН

Существуют различные методы прямого и косвенного определения концентрации дигоксина в плазме крови. Исторически первый метод определения уровня препарата был предложен ещё в конце 1960-х гг. — радиоиммунологический анализ (РИА). В настоящее время существуют, помимо РИА, тест-системы для других иммунологических анализов (хемолюминесцентный метод, ИФА). У этих методов относительно высокая чувствительность сочетается с неидеальной специфичностью из-за перекрестного реагирования антител с различными стероидными гормонами и их производными, в том числе эндогенными КТС, концентрация которых в плазме крови у пациента пожилого возраста с полиморбидностью может быть сопоставима с концентрацией дигоксина. Концентрацию препарата следует определять после распределения препарата по организму, то есть не ранее чем через 6–8 ч от перорального приема [9, 28]; такие же временные критерии применяли в большинстве клинических протоколов с определением препарата в условиях быстрой дигитализации [31]. Как показывает исследование Т. Е. Jones и соавт. (2008), результаты определения концен-

трации дигоксина в плазме могут сильно различаться в разных лабораториях в зависимости от используемых тест-систем, среднее различие может достигать 30 % и более [17]. По всей видимости, различия обусловлены именно разной перекрестной чувствительностью тест-систем в отношении эндогенных гликозидов. Для разделения перекрестно реагирующих соединений (при подозрении на высокий уровень перекрестной реактивности) может использоваться жидкостная хроматография [4, 5, 18]. У такой комбинации методов соотношение чувствительности и специфичности максимально, однако стоимость, сложность и длительность не позволяют использовать ее в рутинной практике в условиях клиники.

Изучение вопроса оптимальной концентрации дигоксина в плазме крови у пациентов, длительное время принимающих сердечные гликозиды, началось сразу после появления методов определения дигоксина в крови в клинической практике [28]. Полностью оценить эффекты разного уровня дигоксина в крови стало возможно после появления крупных рандомизированных исследований по

оценке эффективности дигоксина в составе комплексной терапии при ХСН [32, 37].

Длительное время безопасной считалась концентрация дигоксина в сыворотке крови до 2–2,5 нг/мл [28, 31], в то время как при дальнейшем её повышении увеличивался риск брадикардии и/или желудочковых нарушений ритма. Однако после анализа результатов крупного (около 7,8 тыс. пациентов) исследования DIG [3] выяснилось, что частота долгосрочных побочных эффектов нарастает уже при концентрации дигоксина в крови более 1,2 нг/мл, а оптимальным является диапазон 0,5–0,9 нг/мл, на фоне которого отмечается улучшение долгосрочного прогноза. Нижняя граница этого диапазона была нижней границей диапазона чувствительности использовавшейся в исследовании тест-системы, а данных об эффектах дигоксина в более низкой сывороточной концентрации пока нет. Это существенно изменило представления о безопасности терапии дигоксином.

На основании результатов фармакокинетических и клинических испытаний дигоксина были предложены номограммы, позволяющие с определенной точностью на основании только клиниче-

Таблица 2

Наиболее распространенные в фармакокинетических исследованиях и клинической практике уравнения дозирования дигоксина

Формула	Предсказательная ценность, ссылка	Примечание
<p>J. R. Коур и соавт. [21]</p> $C = \frac{БД \cdot 1000 \cdot D}{[(1,303 \cdot ККр) + ВпКД] \cdot ИнтД}$	<p>$R=0,62-0,65$ [33], $R=0,28$ [26], $0,494$ [7]</p>	<p>Низкая точность у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 60. Разработано для более высокого целевого уровня дигоксина. Разная точность у лиц с ХСН и без таковой</p>
<p>H. Konishi и соавт. [20]</p> $C = \frac{D}{2622 \cdot ККр + 25,7}$	<p>$R^2=0,66$ [20], корреляция с реальной дозой 0,655 [33], $R=0,48$ [26]</p>	<p>Разработано на японской когорте пациентов, валидация на европейских популяциях с нормальной функцией почек показала завышение дозы на 10 %, но на пациентах с хронической болезнью почек алгоритм точен</p>
<p>R. W. Jelliffe [16]</p> $C = -0,416 \frac{D \cdot 100}{(14 + ККр \div 5) \cdot МТ} + 0,185$	<p>$R=0,49$ для уравнения с идеальной МТ [7], предсказательная ценность недостоверна [26]</p>	<p>Калибровалось исходя из идеальной концентрации препарата 1,4 нг/мл</p>
<p>J. L. Vauman и соавт. [7]</p> $C = 1,345 + (0,287 \cdot D) - (0,007 \cdot ККр) - (0,011 \cdot ИдМТ)$ <p>Доза кодируется как «1» — 0,0625 мг/сут, «2» — 0,125 мг/сут, «3» — 0,25 мг/сут</p>	<p>65 % пациентов в пределах целевого диапазона концентрации [7], предсказательная ценность недостоверна [26]</p>	<p>Целевая расчетная концентрация 0,7 нг/мл. Ступенчатый алгоритм (цена деления — $\frac{1}{4}$ таблетки в день)</p>

Примечание. C — сывороточная концентрация дигоксина, нг/мл; D — суточная доза дигоксина, мкг/день (кроме уравнения J. L. Vauman и соавт.); ККр — расчётный клиренс креатинина, мл/мин; ВпКД — внепочечный клиренс дигоксина (~41 мл/мин); ИнтД — интервал дозирования в мин (при приеме 1 раз в день — 1 440 мин); МТ — идеальная (ИдМТ), или фактическая, масса тела; БД — биодоступность (для перорального приема — 0,75)

ских и широко доступных лабораторных признаков рассчитать оптимальную дозу препарата. На сегодняшний день существует несколько основных алгоритмов (табл. 2), разработанных на разных популяциях. Попытки валидировать эти алгоритмы на когортах пациентов, отличающихся по расовому, возрастному составу и средней скорости клубочковой фильтрации (СКФ), не всегда успешны [11, 26, 38], что косвенно указывает на существенный вклад генетических и большого числа редких негенетических признаков в разброс индивидуальной чувствительности к препарату. Широкий спектр фармакокинетических взаимодействий должен, теоретически, обуславливать большой вклад генетических факторов в индивидуальную вариабельность чувствительности к сердечным гликозидам. Однако до настоящего времени нет убедительных данных о значимом вкладе какого-либо генетического полиморфизма в индивидуальную чувствительность к дигоксину, и соотношение стоимость/польза от клинического внедрения этих методов представляется неудовлетворительным [7].

Более сложные формулы наиболее полно отражают фармакокинетику сердечных гликозидов, включая такие параметры, как биодоступность, почечный и внепочечный клиренс дигоксина и кратность приема. В то же время, эти модели разрабатывались с учетом более высокой целевой концентрации дигоксина в сыворотке крови (для уравнения R. W. Jelliffe — 1,4 нг/мл), что снижает их точность, принимая во внимание более низкую целевую концентрацию по современным представлениям. Исследования по сравнению точности предсказания концентрации дигоксина при помощи разных формул [26] показывают, что предсказательная ценность сложных, основанных на фармакокинетике формул J. R. Коур с соавт. и R. W. Jelliffe, несмотря на большое число переменных, не превышает точности более простых формул.

После публикации данных исследования DIG было предложено два алгоритма расчета дозы дигоксина с учетом современного оптимального диапазона его концентрации в крови. Уравнение H. Konishi и соавт. [20] наиболее простое, для расчета достаточно знать клиренс креатинина и дозу препарата. Однако, несмотря на высокую эффективность при профилактике передозировки препаратом (предсказание дозы в пределах оптимального диапазона концентрации, по данным S. Muzzarelli и соавт [26], превышает 70%), этот метод не позволяет рассчитать дозу препарата при

быстром насыщении — например, при контроле ЧСС на пароксизме фибрилляции предсердий (ФП). Результаты валидации уравнения на альтернативных когортах пациентов оказались существенно хуже, чем в оригинальном исследовании, а коэффициент детерминации модели очень сильно колеблется.

При расчете дозы по такой формуле необходима мелкая цена деления дозы препарата, недостижимая при зарегистрированной дозировке, кратной 125 мкг, и при необходимости приема (с учетом фармакокинетики) не реже 1 раза в 2 дня. К примеру, у пациента с клиренсом креатинина 50 мл/мин для повышения концентрации дигоксина в сыворотке на 0,2 нг/мл, то есть половину терапевтического диапазона, требуется изменить среднесуточную дозу препарата на 26 мкг, то есть менее чем на $1/8$ таблетки. Столь высокая точность дозирования в клинической практике почти невозможна. В связи с этим, J. L. Bauman и соавт. был предложен ступенчатый алгоритм дозирования дигоксина с шагом в 62,5 мкг [7] (в российской фармакопее — $1/4$ таблетки в день или $1/2$ таблетки через день). Для определения дозы дигоксина по номограмме достаточно знать расчётную СКФ и идеальную массу тела или рост пациента. С учётом терапевтического диапазона дигоксина, такой точности вполне достаточно для предотвращения тяжелой гликозидной интоксикации у большинства пациентов. Метод удобен в клинической практике, но валидирован только на небольшой когорте в 138 человек (в связи с недавним опубликованием метода, пока что мало испытан на альтернативных выборках).

По данным исследования DIG [3], основные предикторы повышенной концентрации дигоксина в сыворотке у пациентов с ХСН с низкой ФВ и с синусовым ритмом — это доза дигоксина выше 125 мкг/сут, прием диуретиков и застой в малом круге кровообращения (косвенные признаки декомпенсации ХСН), хроническая дисфункция почек и возраст ≥ 65 лет. Фактор женского пола находится на границе статистической значимости. В то же время, именно в группах ≥ 65 лет и с ХСН III–IV ФК терапия дигоксином в низких дозах достоверно снижала смертность, в то время как у более молодых больных и у лиц с более низким ФК ХСН дигоксин на выживаемость не влиял или даже повышал смертность [3]. Таким образом, пожилые пациенты и больные с более высоким ФК ХСН находятся в группе, с одной стороны, высокого риска передозировки дигоксином, с дру-

гой стороны, при правильно подобранной дозе в этой группе больных наиболее высока ожидаемая эффективность такой терапии. Эти пациенты и составляют основную группу лиц, у которых рекомендуется определять уровень дигоксина в сыворотке крови.

Индивидуализированная терапия дигоксином и перспективы терапевтического мониторинга у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В настоящее время только в условиях длительного применения детально исследована взаимосвязь безопасности/эффективности лечения с концентрацией дигоксина. Интерес представляет другая когорта пациентов, применяющих дигоксин, — больные с пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

Большинство исследований функции дигоксина при пароксизмальных нарушениях ритма проводилось в конце 1990-х гг., на малых выборках (см. выше) показана средняя концентрация к концу первых суток около 1,0–2,5 нг/мл в условиях быстрой или умеренно быстрой дигитализации [28, 31].

При высокой концентрации препарата в крови на фоне приема антиаритмических препаратов улучшается контроль ЧСС в условиях тахисистолического пароксизма фибрилляции предсердий [1, 15, 31]. При этом предполагается, что на фоне приема бета-блокаторов — препаратов, подавляющих желудочковые эктопические очаги, и до установления равновесной концентрации препарата (то есть до 1–3 нед от назначения препарата) токсическая концентрация дигоксина, при которой появляются проаритмогенные эффекты или хронотропная недостаточность, должна быть выше, чем уровни, показанные в исследованиях на пациентах с длительным приемом дигоксина. При пероральном приеме и нормальной функции почек равновесная концентрация препарата достигается за неделю от начала приема [9]; этот срок может достигать до 3 нед у пациентов со сниженной СКФ. Представляется, что именно в этот промежуток времени можно с высокой степенью вероятности выявить «острые» осложнения, обусловленные сердечными и почечными эффектами препарата. Большинство нейрогормональных эффектов будет проявляться позднее.

Существуют разрозненные данные о том, что использование дигоксина может влиять на вероятность удержания, срыва и восстановления синусового ритма у лиц с пароксизмальной, персисти-

рующей или длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий [25]. В то же время, до настоящего времени не определены клинические, лабораторные и инструментальные предикторы эффективности терапии дигоксином у пациентов с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. В числе наиболее вероятных параметров следует рассматривать значимые предикторы токсичности или высокой чувствительности к сердечным гликозидам — пол, возраст, СКФ, характер кардиосклероза и ФВ ЛЖ [3, 35, 38]. С учетом имеющихся данных, можно ожидать, что эффект максимален у лиц пожилого и старческого возраста со сравнительно низкой СКФ, без инфаркта миокарда в анамнезе (без ишемии миокарда, поскольку ишемия провоцирует проаритмогенные эффекты дигоксина), с систолической дисфункцией ЛЖ.

Вероятнее всего, эффективность терапии сердечными гликозидами связана с их концентрацией в крови. Существующие формулы для ее расчета в условиях длительного приема не коррелируют с реальными уровнями, наблюдаемыми у больных во время быстрой и умеренно быстрой дигитализации, а также у пациентов пожилого и старческого возраста. Возможные причины этого (роль внепочечного клиренса в условиях острого насыщения, скорость захвата периферическими тканями и величина тканевого депо препарата) требуют дополнительной оценки в реальной клинической практике.

Выводы

Дигоксин и другие препараты из группы сердечных гликозидов являются аналогами эндогенных кардиотонических стероидов и их частичными агонистами/антагонистами с центральным и периферическим действием. Их применение можно рассматривать как заместительную терапию при ХСН; и большая часть позитивных эффектов стероидных гормонов у пациентов с ХСН — это нейроэндокринные эффекты.

Следует мониторировать уровень дигоксина в сыворотке крови при длительном приеме, поскольку сывороточная концентрация дигоксина — это основной показатель, разделяющий пациентов с отчетливым положительным эффектом от приема дигоксина и тех, у кого дигоксин увеличивает смертность. При кратковременном назначении (к примеру, в условиях «острого» контроля ЧСС при персистирующей форме фибрилляции предсердий) контроль концентрации дигоксина в крови

может снизить риск «острых» жизнеугрожающих осложнений, таких как желудочковые нарушения ритма и (при восстановлении синусового ритма) АВ-блокада II–III степени. Наиболее целесообразным представляется мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови у пациентов с наибольшим риском передозировки — лиц пожилого и старческого возраста, женщин, больных, принимающих препарат в высокой дозе (более 0,125 мг/сут), пациентов с высоким ФК ХСН.

Интерес представляет апробация зарубежных клинических номограмм и калькуляторов дозы дигоксина на российской популяции с оценкой значимости полученных различий и их интерпретацией (при значимости этих различий) с позиций особенностей фармакокинетического профиля пациентов.

Литература

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации ВНОК и ВНОА* // Рос. кардиол. журн.. 2013. № 4 (102). Прилож. 3. С. 1–100.
2. Федорова О.В., Коростовцева Л.С., Шапиро Дж.И., Багров А.Я. Эндogenous кардиотонические стероиды: клинические перспективы // Артериальная гипертензия. 2008. № 14 (3). С. 220–232.
3. Ahmed A., Pitt B., Rahimtoola S. H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 123. P. 138–146.
4. Baecher S., Kroiss M., Fassnacht M., Vogeser M. No endogenous ouabain is detectable in human plasma by ultra-sensitive UPLC-MS/MS // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 431. P. 87–92.
5. Bagrov A. Y., Fedorova O. V., Dmitrieva R. I. et al. Characterization of a urinary bufodienolide Na / K –ATPase inhibitor in patients after acute myocardial infarction // Hypertens. 1998. Vol. 31. P. 1097–1103.
6. Balzan S., Nicolini G., Iervasi A. et al. Endogenous ouabain and acute salt loading in low-renin hypertension // Amer. J. Hypertens. 2005. Vol. 18. P. 906–909.
7. Bauman J. L., DiDomenico R. J., Viana M., Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era // Arch. intern. Med. 2006. Vol. 166. № 22. P. 2539–2545.
8. Dvela M., Rosen H., Feldmann T. et al. Diverse biological responses to different cardiotonic steroids // Pathophysiol. 2007. Vol. 14. P. 159–166.
9. Eichhorn E. J., Gheorghide M. Digoxin // Prog. Cardiovasc. Dis. 2002. Vol. 44. № 4. P. 251–266.
10. Funder J. W. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? // Nephrol. Dial Transplant. 2013. Vol. 28. P. 1625–1627.
11. González-López J., Tutor J. C. Diagnostic efficiency of a hyperbolic model in predicting digoxin concentrations based on glomerular filtration rates // Nefrologia. 2013. Vol. 31. № 5. P. 573–578.
12. Haller S. T., Kennedy D. J., Shidyak A. et al. Monoclonal antibody against marinobufagenin reverses cardiac fibrosis in rats with chronic renal failure // Amer. J. Hypertens. 2012. Vol. 25. № 6. P. 690–696.
13. Hamlyn J. M., Manunta P. Endogenous cardiotonic steroids in kidney failure: a review and an hypothesis // Adv. Chronic Kidney Dis. 2015. Vol. 22. № 3. P. 232–244.
14. Hashim T., Elbaz S., Patel K. et al. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure // Amer. J. Med. 2014. Vol. 127. № 2. P. 132–139.
15. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the Heart rhythm society // Circulation. 2014. Vol. 130. P. 199–267.
16. Jelliffe R. W. Improved method of digoxin therapy // Ann. intern. Med. 1968. Vol. 69. № 4. P. 703–717.
17. Jones T. E., Morris R. G. Discordant results from «real-world» patient samples assayed for digoxin // Ann. Pharmacother. 2008. Vol. 42. № 12. P. 1797–1803.
18. Kennedy D. J., Shrestha K., Sheehy B. et al. Elevated plasma marinobufagenin an endogenous cardiotonic steroid, is associated with right ventricular dysfunction and nitrative stress in heart failure // Circ. Heart Fail. 2015. Vol. 8. P. 1068–1076.
19. Khundmiri S. J. Advances in understanding the role of cardiac glycosides in control of sodium transport in renal tubules // J. Endocr. 2014. Vol. 222. P. 11–24.
20. Konishi H., Shimizu S., Chiba M. et al. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 27. P. 257–265.
21. Koup J. R., Jusko W. J., Elwood C. M., Kohli R. K. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design // Clin. Pharmacol. Ther. 1975. Vol. 18. № 1. P. 9–21.
22. Lam G. K., Hopoate-Sitake M., Adair C. D. et al. Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP Trial // Amer. J. Obstet. Gynec. 2013. Vol. 209. № 119. P. 1–6.
23. Laudisio A., Marzetti E., Pagano F. et al. Digoxin and cognitive performance in patients with heart failure: a cohort, pharmacoepidemiological survey // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. № 2. P. 103–112.
24. Manunta P., Hamilton J., Rogowski A. C. et al. Chronic hypertension induced by ouabain but not digoxin in the rat: antihypertensive effect of digoxin and digitoxin // Hypertens. Res. 2000. Vol. 23. P. 77–85.
25. Murgatroyd F. D., Gibson S. M., Baiyan X. et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 2765–2770.
26. Muzzarelli S., Stricker H., Pfister O. et al. Individual dosage of digoxin in patients with heart failure // Quart. J. Med. 2011. Vol. 104. P. 309–317.
27. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. 2007. Vol. 293. P. 509–536.
28. Smith T. W. Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac glycosides // J. Amer. Coll. Cardiol. 1985. Vol. 5. № 5. P. 43–50.
29. Suppa M., Giancaspro G., Coppola A. et al. High digoxin serum levels in an elderly patient for the endogenous digoxin-like immunoreactive substances. A case report // Clin. Ter. 2011. Vol. 162. № 3. P. 245–248.
30. Testani J. M., Brisco M. A., Wilson Tang W. H. et al. Potential effects of digoxin on long term renal and clinical outcomes in chronic heart failure // J. Card. Fail. 2013. Vol. 19. № 5. P. 295–302.
31. *The Digitalis in acute atrial fibrillation (DAAF) Trial Group.* Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients // Europ. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 649–654.
32. *The Digitalis Investigation Group.* The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // New. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 525–533.
33. Vasquez-Hernandez M., Bouzas L., Carlos Tutor J. Glomerular filtration rate estimation using the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas for digoxin dose

adjustment in patients with heart failure // Ups. J. Med. Sci. 2009. Vol. 114. P. 154–159.

34. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P. et al. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study // Europ. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 1481–1488.

35. Whitley H.P., Lindsey W. Sex-based differences in drug activity // Amer. Fam. Physician. 2009. Vol. 80 (11). P. 1254–1258.

36. Xiao A.Y., Wei L., Xia S. et al. Ionic mechanism of ouabain-induced concurrent apoptosis and necrosis in individ-

ual cultured cortical neurons // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. № 4. P. 1350–1362.

37. Young J.B., Gheorghiade M., Uretsky B.F. et al. Superiority of «triple» drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials // J. Amer. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 32. № 3. P. 686–692.

38. Zhao L., Yang P., Li P. et al. Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration // Clin. Intervent Aging. 2014. Vol. 9. P. 1206–1210.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 297–305

A.S. Pushkin^{1,3}, A.A. Yakovlev^{1,2}, S.F. Zadvorev², S.A. Rukavishnikova^{1,3}, T.A. Akhmedov^{1,3}

DIGOXIN IN ELDERLY PATIENTS: THERAPEUTIC DRUG MONITORING TO INCREASE THE EFFICIENCY OF THERAPY (A REVIEW)

¹ City Hospital № 2, 5, Uchebnyy per., St. Petersburg 194354; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ² Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; ³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg 197022

The focus of this review is on cardiac and non-cardiac effects of digoxin, a drug used for treating the heart failure, and on link between these effects and the serum digoxin concentration (SDC) in different dosing regimens. Elderly patients are at the spotlight, as they are both at high risk and high potential benefit from digoxin therapy, explaining potential usefulness from SDC monitoring in this cohort of patients. The laboratory and clinical approaches used to prevent digitalis intoxication are reviewed, with regard to their fidelity, clinical value, and practical usefulness. The role of endogenous cardiotoxic steroids, sharing structural and functional similarity to digoxin and affecting the diagnostic value of laboratory tests, is also discussed.

Key words: digoxin, personalized therapy, therapeutic drug monitoring, heart failure, atrial fibrillation, elderly patients

В. С. Остапенко¹, Н. К. Рунихина², О. Н. Ткачева², Н. В. Шарашкина¹

ИНСТРУМЕНТЫ СКРИНИНГА СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10;² Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: clinicarnimu@mail.ru

В статье дана краткая характеристика синдрома старческой астении (хрупкости) и комплексной гериатрической оценки. Описаны две классические модели хрупкости — модель фенотипа и индекса хрупкости. Представлены основные опросники по старческой астении в амбулаторной практике, а также исследования по их валидации. Приведены результаты сравнительных исследований опросников для скрининга синдрома старческой астении.

Ключевые слова: синдром старческой астении, скрининговые инструменты, пожилые

В организме человека после 60 лет происходит закономерный процесс возрастных изменений, приводящий к старению. Неблагоприятным вариантом старения является развитие старческой астении, или *хрупкости* (англ. *frailty*), которая является одним из основных клинических синдромов в гериатрической практике*. Согласно опубликованному в 2013 г. консенсусу [23], старческая астения представляет собой мультифакториальный синдром, характеризующийся снижением силы, выносливости и физиологических функций, что приводит к повышенной уязвимости пациента в отношении развития зависимости от окружающих и/или смерти.

Основным общепринятым способом ведения пожилых людей с синдромом старческой астении в настоящее время является выполнение индивидуального плана лечения, профилактики, реабилитации и ухода, который разрабатывается мультидисциплинарной командой врачей и специалистов по социальной работе по результатам комплексной гериатрической оценки (КГО) [2]. Однако КГО является трудоемким, длительным и дорогостоя-

щим процессом. Целенаправленный подбор пациентов для этой процедуры позволяет увеличить ее эффективность, сделать максимально выгодной и экономически целесообразной. Очевидна необходимость раннего выявления синдрома старческой астении у людей пожилого возраста.

Идеальный инструмент скрининга старческой астении должен быть простым и быстрым в исполнении, обладать высокой предсказательной способностью в отношении неблагоприятных исходов, а также иметь достаточно высокую чувствительность и специфичность по отношению к «золотому стандарту», в качестве которого выступает КГО.

На сегодняшний день известно множество инструментов скрининга старческой астении. Отдельные опросники были протестированы у различных категорий пациентов — амбулаторных, стационарных, хирургического и терапевтического профиля, с сердечно-сосудистыми, онкологическими и другими заболеваниями. При этом исследований, сравнивающих между собой разные опросники, немного. Приведенные в данной статье опросники для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике были отобраны на основании нескольких обзоров [3, 25] и консенсусов [6, 23].

Основные компоненты инструментов скрининга старческой астении, как правило, состоят из трех доменов — физического, психического и социального [5]. Кроме того, опросники могут содержать вопросы о числе принимаемых препаратов, анамнезе заболеваний, госпитализаций и о других маркерах (табл. 1). Объем исследований и характер вопросов скрининга определяется подходом к описанию синдрома старческой астении. При проведении валидационных исследований авторы сравнивали результаты скрининга с данными, полученными при КГО и/или с конечными точками, в качестве которых чаще всего выступали сниже-

* До настоящего времени в русском языке нет общепринятого эквивалента термину *frailty*, который переводится и как «хрупкость», и как «старческая астения», что не вполне отражает суть явления в обоих случаях. Вместе с тем, обозначение состояния пациента как находящегося в «астеничном» или «предастеничном состоянии» представляется более адекватным, чем «хрупкий», «прехрупкий» или «не хрупкий» пациент (примечание Редакционной коллегии).

ние функциональной активности, госпитализации, институализация или смерть (табл. 2).

В течение последней четверти века были разработаны две основные модели хрупкости — модель фенотипа и модель накопления дефицита (индекс хрупкости). Модель фенотипа хрупкости была предложена L. Fried и коллегами на основании результатов Cardiovascular Health Study (CHS) — когортного исследования, в которое вошли 5 317 проживающих дома мужчин и женщин 65 лет и старше [7, 8]. Модель включает пять пунктов, которые относятся к физическому домену: потеря массы тела, снижение мышечной силы, истощение, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. В исследовании CHS 7% пациентов оказались хрупкими (астеничными), 47% — прехрупкими (в предстеничном состоянии) и 46% — не хрупкими (без старческой астении). На основании данного исследования была выявлена значительная взаимосвязь старческой астении и смертности — через 7 лет умерли 43% хрупких, 23% прехрупких и 12% не хрупких пациентов [8]. К ограничениям этого исследования можно отнести исключение пациентов с такими распространенными у пожилых людей заболеваниями, как деменция, депрессия, болезнь Паркинсона, перенесенный инсульт. Несмотря на широкое применение данной модели в исследованиях, в классическом виде она мало подходит для практической работы, так как является достаточно трудоемкой. Кроме того, имея в своей основе только физические (фенотипические) компоненты, данная модель не учитывает психические и социальные составляющие синдрома старческой астении.

Модель индекса хрупкости (Frailty Index) была разработана K. Rockwood и соавт. (2001) в рамках пятилетнего проспективного когортного исследования (Canadian Study of Health and Aging, $n=10\ 263$, средний возраст 82 года), целью которого было изучение эпидемиологии и бремени деменции у пожилых людей в Канаде. Авторами был предложен список из 70 пунктов, включающий заболевания, симптомы и гериатрические синдромы [21]. Индекс хрупкости рассчитывают по завершении КГО как отношение имеющихся у пациента дефицитов к их общему числу [15, 31]. Для повседневной клинической практики авторы разработали шкалу Clinical Frailty Scale [27], — врач, основываясь на своем суждении о пациенте, относит его в рамках этой шкалы к одной из семи категорий. В валидационном исследовании с участием 2 305

пациентов шкала Clinical Frailty Scale продемонстрировала высокую корреляцию с индексом хрупкости ($r=0,80$). Повышение пациента на одну категорию в рамках шкалы значительно увеличивало риск смерти (21,2% в течение 70 мес, 95% ДИ 12,5–30,6%) и институализации (23,9%, 95% ДИ 8,8–41,2%).

К опросникам, основанным на модели фенотипа хрупкости, относятся SHARE-FI, SHARE-FI 75+ и FRAIL. Данные опросники, как и сама модель фенотипа хрупкости, из трех возможных доменов (физического, психического и социального) включают компоненты только одного — физического.

SHARE-FI представляет собой веб-калькулятор. Инструмент был валидирован на базе популяционного исследования, проведенного в 12 европейских странах (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, SHARE), согласно результатам которого в группе женщин оказалось 7,3% хрупких, 25,8% прехрупких и 66,9% не хрупких, в группе мужчин — 3,1; 14,6 и 82,3%, соответственно. Летальность у хрупких женщин была выше в 4,8 раза, а у мужчин — в 6,9 раза. Калькулятор SHARE-FI является простым в использовании, однако требует наличия динамометра и подключения к сети Internet. Стоит отметить, что исследование по валидации этого инструмента, включившее 17 304 женщины и 13 811 мужчин 50 лет и старше, на данный момент является самым крупным [28].

SHARE-FI 75+ — веб-калькулятор, созданный на базе второй волны исследования SHARE, для скрининга синдрома старческой астении у пациентов 75 лет и старше в первичном звене. Он включает пять вопросов и не требует применения динамометра. В рамках данного исследования в группе женщин оказалось 18% хрупких, 46% прехрупких и 36% не хрупких; у мужчин — 12%; 41 и 47%, соответственно. Смертность в течение двух лет у хрупких женщин составила 13,4%, у прехрупких женщин — 5,3% и у не хрупких женщин — 2,4%, в группе мужчин — 26,3; 9,2; 3,9%, соответственно [29]. Была продемонстрирована сходная предсказательная способность в отношении смертности в течение двух лет и ухудшения функциональной активности в течение четырех лет инструментов SHARE-FI 75+ и SHARE-FI.

FRAIL — опросник, который состоит из пяти вопросов. В валидационном исследовании с участием 8 646 женщин была продемонстрирована зависимость между хрупкостью (>2 баллов) и по-

казателем смертности, а также развитием функциональной зависимости. У пациенток, набравших 3 балла и более риск смерти увеличивался в 2,7 раза, снижения инструментальной активности в повседневной жизни — в 4,9 раза. В группе пациенток, набравших 4 балла и более аналогичные показатели составили 4,5 и 23 раза, соответственно [17]. Двумя годами ранее было опубликовано исследование, в котором участвовали 3 616 мужчин 70–88 лет [14]. Была продемонстрирована взаимосвязь балла по опроснику FRAIL и общей смертности, а также астеничности (3 балла и более) и функциональной зависимости. В целом, опросник FRAIL является простым и удобным инструментом для клинической практики, — его заполнение занимает не более 3 мин.

К опросникам с вопросами из одного домена относится и Vulnerable Elders Survey (VES-13). Он состоит из 13 пунктов физического домена, касающихся базовой и инструментальной активности в повседневной жизни, мобильности, а также возраста и самооценки состояния здоровья. Национальным онкологическим сообществом (NCCN) опросник VES-13 был рекомендован в качестве скринингового инструмента для пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями. В перекрестных исследованиях у стационарных и амбулаторных пациентов чувствительность VES-13 по сравнению с КГО колебалась от 61 до 88 %, специфичность — от 62 до 86 %. Опросник также был валидирован в проспективных исследованиях для прогнозирования снижения функциональной активности и потребности в уходе [20, 30].

Следующие опросники включают вопросы из нескольких доменов.

Tilburg Frailty Indicator (TFI) — опросник для самооценки, заполнение которого занимает около 14 мин. Включает 15 вопросов из трех доменов — физического, психического и социального. Авторы опросника намеренно не включили в него вопросы, касающиеся функциональной активности, так как хотели разграничить понятия «хрупкость» и «инвалидность». Исследование по валидации опросника TFI, включившее 484 пациентов 75 лет и старше, продемонстрировало прогностическую значимость в отношении неблагоприятных последствий — снижения функциональной активности и потребности в уходе, а также в отношении госпитализации и визитов врача общей практики [9, 10]. В последующем прогностическая ценность TFI была испытана в проспективном однолетнем исследовании, включившем репрезентативную выборку из

430 проживающих дома пациентов 70 лет и старше. Чувствительность и специфичность опросника составили в отношении развития инвалидности 62 и 71 %, в отношении смертности — 67 и 61 %, в отношении госпитализации — 53 и 65 % [4].

Groningen Frailty Indicator (GFI) содержит 15 вопросов из трех доменов, а также вопрос, касающийся полипрагмазии [24, 32]. В проспективном однолетнем исследовании, включившем проживающих дома пожилых людей 70 лет и старше, пациенты, отнесенные к категории хрупких по результату GFI имели более чем в 2 раза высокий риск инвалидизации по сравнению с не хрупкими [4]. Чувствительность и специфичность теста в отношении развития инвалидности была 71 и 63 %, соответственно; смерти — 73 и 54 %, госпитализации — 52 и 55 %.

The Screening Instrument состоит из 12 пунктов из трех доменов, не включает вопрос по оценке памяти. Выполнение занимает около 5 мин. В валидационном исследовании приняли участие 150 пациентов старше 65 лет. По сравнению с КГО, чувствительность для разных пунктов опросника варьировала от 65 до 93 %, а специфичность — от 50 до 96 % [19].

The Bright tool — опросник самооценки, включающий 11 вопросов из двух доменов (физического и психического). Валидационное исследование включило 120 пациентов 75 лет и старше. В качестве «золотого стандарта» использовали MDS-НС — КГО, включающую все области хрупкости с валированными критериями, которую проводил средний медицинский персонал на дому у пациента. Чувствительность инструмента составила 77 %, специфичность — 84 % [16].

The Program on Research for Integrating Services for the Maintenance of Autonomy (PRISMA-7) состоит из семи вопросов из двух доменов, а также включает вопросы, касающиеся возраста и пола. Его заполнение занимает около 3 мин. В валидационном исследовании участвовали 594 пациента 75 лет и старше. В качестве «золотого стандарта» использовали клиническую шкалу SMAF (Functional Autonomy Measurement System) из 29 пунктов, включающую функциональную активность в повседневной жизни, возможность коммуникации (зрение, слух, речь), когнитивные функции, мобильность. Для отрезной точки 3 балла и более чувствительность составила 78 %, специфичность — 74 % [26].

The Functional Assessment Screening Package включает 11 вопросов из двух доменов (физи-

ческий и психический), в том числе вопрос, касающийся недержания мочи, аудиометрию, тест «встань и иди», взвешивание, тест на запоминание трех слов, при необходимости осуществляется исследование остроты зрения. Валидационное исследование включало 109 пациентов старше 62 лет. Каждый пункт опросника сравнивали с эталонным инструментом после КГО врачом-гериатром. Чувствительность инструмента по разным пунктам колебалась от 70 до 95 %, а специфичность — от 64 до 95 %. Заполнение опросника является достаточно трудоемким процессом и требует до 12 мин, что затрудняет его использование в повседневной амбулаторной практике [22].

Несколько опросников были разработаны для рассылки по почте. К ним относятся Sherbrooke Postal Questionnaire (SPQ), The Screening Letter и The Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI).

Sherbrooke Postal Questionnaire (SPQ) — состоит из шести пунктов и включает компоненты из трех доменов (физического, психоэмоционального и социального), а также вопрос по полипрагмазии (прием более трех разных препаратов ежедневно). Опросник был валидирован на базе исследования, включившего 842 пациента 75 лет и старше. Чувствительность и специфичность SPQ по сравнению с КГО, проведенной средним медицинским персоналом на дому у пациентов, составила 75 и 52 %, соответственно [12].

The Screening Letter — опросник, разработанный более 30 лет назад, состоит из девяти вопросов — независимость, самооценка состояния здоровья, оценка слуха и зрения, анамнез госпитализаций. Валидационное исследование включало 102 пациента старше 70 лет. По сравнению с КГО, чувствительность составила 95 %, специфичность — 68 % [1].

The Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI) — инструмент был разработан для прогнозирования вероятности неотложной госпитализации в течение последующих 12 мес. Состоит из шести вопросов из двух доменов (физического и психического), а также включает вопросы об экстренной госпитализации в течение последних 12 мес, о наличии патологии сердца и язвы на ногах. Инструмент имел высокую отрицательную прогностическую ценность (>79 %) и позволил идентифицировать более 50 % пациентов, которые с высокой или очень высокой вероятностью были госпитализированы в течение последнего года по неотложным показаниям [18].

К одним из немногих исследований по сравнению разных инструментов скрининга старческой астении относится проспективное однолетнее исследование, в которое вошли три опросника — GFI, TFI и SPQ [4]. Несмотря на то, что все три инструмента имеют потенциал для идентификации пожилых пациентов из группы риска, их предсказательная сила оказалась недостаточна. Чувствительность и специфичность в отношении развития инвалидности составили 71 и 63 % — для GFI, 62 и 71 % — для TFI, 83 и 48 % — для SPQ. В отношении смертности чувствительность всех трех инструментов оказалась около 70 %, а специфичность — 41–61%. В отношении госпитализации чувствительность SPQ составила 76 %, специфичность — 44 %; для GFI и TFI — 52 и 53 %, специфичность — 55 % и 65 %, соответственно.

В статье E.O. Hoogendijk [13] приводятся результаты сравнения пяти инструментов для скрининга старческой астении в первичном звене: мнение врача общей практики, полипрагмазия (≥ 5 препаратов), PRISMA-7, GFI и самооценка пациента. В качестве «золотого стандарта» выступала модель Fried и суждение мультидисциплинарного эксперта. В исследование включили 102 амбулаторных пациентов 65 лет и старше. Распространенность хрупкости с учетом разных инструментов колебалась от 11,6 до 36,4 %. Из рассмотренных инструментов PRISMA-7 оказался лучшим для скрининга хрупкости в первичном звене: чувствительность и специфичность по сравнению с моделью Fried составили 86 и 83 %, площадь под ROC-кривой — 0,85. При сравнении с мнением эксперта соответствующие показатели составили 74; 89 % и 0,82.

Существующее многообразие опросников вызывает трудности в практической работе; зачастую, не только в разных странах, но и в разных медицинских учреждениях одной страны используют разные опросники. Однако большинство экспертов сходятся во мнении о необходимости дальнейшего поиска и изучения инструментов скрининга старческой астении.

Применяемые в зарубежных странах инструменты скрининга хрупкости не валидированы для использования в России. В исследовании «Хрусталь» — первом в России (Санкт-Петербург) эпидемиологическом исследовании по изучению распространенности синдрома хрупкости — использовали три инструмента: модель Fried (модель фенотипа хрупкости), модель Steverink and Slaets

(Groningen Frailty Indicator) и модель Puts. С учетом разных моделей, распространенность хрупкости варьировала от 21,1 до 43,9% [11]. Модель Fried продемонстрировала более сильные ассоциации между синдромом старческой астении и зависимостью (ОШ=6,44) по сравнению с моделью Steverink and Slaets (ОШ=3,88) и моделью Puts (ОШ=4,67).

Синдром старческой астении развивается у людей пожилого и старческого возраста и может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья. Раннее выявление старческой астении у пожилых пациентов важно для организации гериатрической помощи, предотвращения заболеваемости и зависимости пожилых людей от посторонней помощи. Для этого на основе представленного зарубежного опыта необходимо разработать отечественный аутентичный скрининговый инструмент, который позволит проводить отбор пациентов для гериатрического консультирования, а также акцентировать внимание врачей общей практики на распространенных гериатрических синдромах — снижении мобильности и функционирования, снижении массы тела, падениях, недержании мочи, когнитивных нарушениях, депрессии, проблемах со зрением и слухом.

Литература

1. Barber J.H., Wallis J.B., McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care // J.R.Coll. Gen. Pract. 1980. Vol. 30 (210). P. 49–51.

Таблица 2

Характеристика валидационных исследований опросников для скрининга на астению в амбулаторной практике

Опросник	Число пациентов	Возраст, лет	Кто заполняет опросник	Время заполнения, мин	Сравнение с «золотым стандартом»	Конечные точки
SHARE-FI	31 115	≥50	Немедицинский сотрудник	2–3	–	Смерть
SHARE-FI 75+	7 058	≥75	Немедицинский сотрудник	2–3	–	Смерть, снижение базовой и инструментальной активности
SPQ	842	≥75	Пациент	2–3	КГО (мед. сестра дома у пациента)	–
TFI	484	≥75	Пациент	14	КГО	Снижение функциональной активности, госпитализации, визит врача общей практики, потребность в уходе, качество жизни
GFI	687	≥70	Медицинский сотрудник	–	–	Снижение функциональной активности, госпитализации, смерть
VES-13	649	≥75	Пациент	До 5	КГО	Смерть, снижение функциональной активности, институализация
PRISMA-7	594	≥75	Пациент	3	КГО	–
Screening Letter	102	≥70	Пациент	До 5	КГО	–
Functional Assessment Screening Package	109	>62	Немедицинский сотрудник	8–12	КГО	–
Screening Instrument	150	>65	Пациент	5	КГО	–
The Bright tool	120	≥75	Пациент	–	КГО (мед. сестра дома у пациента)	–
EARLI	3 032	≥75	Пациент	2–3	–	Госпитализации
FRAIL	8 646 жен.	≥74	Немедицинский сотрудник	2–3	–	Смерть, снижение базовой и инструментальной функциональной активности

2. Clegg A., Young J., Liffle S. et al. Frailty in elderly people // *Lancet*. 2013. Vol. 381. P. 752–62.
3. Daniels L., Deckx L., Thompson M. et al. Screening instruments for frailty in primary care. Oxford: Primary Care Diagnostic Horizon Scanning Centre, 2012.
4. Daniels R., Van Rossum E., Beurskens A. et al. The predictive validity of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community // *BMC Publ. Hlth*. 2012. 12:69. doi: 10.1186/1471–2458–12–69.
5. De Vries N.M., Staal J.B., Van Ravensberg C.D. et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review // *Ageing Res. Rev.* 2011. Vol. 10. P. 104–114.
6. *Fit for Frailty*: Consensus best practice guidance for the care of older people living in community and outpatient settings. London: A report from the British Geriatrics Society, 2014.
7. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale // *Ann. Epidem.* 1991. Vol. 1. P. 263–276.
8. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Geront. Med. Sci.* 2001. Vol. 56 (3). P. 146–156.
9. Gobbens R.J., Van Assen M.A., Luijckx K.G. et al. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2010. Vol. 11 (5). P. 344–355.
10. Gobbens R.J., Van Assen M.A., Luijckx K.G., Schols J.M. The Predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk // *The Gerontologist*. 2012. Vol. 52 (5). P. 619–31.
11. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—the «Crystal» study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2011. Vol. 59 (6). P. 980–988.
12. Hebert R., Bravo G., Korner-Bitensky N., Voyer L. Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline // *Age Ageing*. 1996. Vol. 25 (2). P. 159–167.
13. Hoogendijk E.O., Van der Horst H. E., Deeg D.J.H. et al. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42. P. 262–265.
14. Hyde Z., Flicker L., Almeida O.P. et al. Low free testosterone predicts frailty in older men: The Health in Men study // *J. clin. Endocr. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 3165–3172.
15. Jones D.M., Song X., Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2004. Vol. 52. P. 1929–1933.
16. Kerse N., Boyd M., McLean C. et al. The BRIGHT tool // *Age Ageing*. 2008. Vol. 37 (5). P. 553–588.
17. Lopez D., Flicker L., Dobson A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2012. Vol. 60 (1). P. 171–173.
18. Lyon D., Lancaster G.A., Taylor S. et al. Predicting the likelihood of emergency admission to hospital of older people: development and validation of the Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI) // *Fam. Pract.* 2007. Vol. 24 (2). P. 158–167.
19. Maly R.C., Hirsch S.H., Reuben D.B. The performance of simple instruments in detecting geriatric conditions and selecting community-dwelling older people for geriatric assessment // *Age Ageing*. 1997. Vol. 26 (3). P. 223–231.
20. Min L., Yoon W., Mariano J. et al. The vulnerable elders-13 survey predicts 5-year functional decline and mortality outcomes in older ambulatory care patients // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2009. Vol. 57 (11). P. 2070–2076.
21. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging // *Scientific Wrlld J.* 2001. Vol. 1. P. 323–336.
22. Moore A.A., Siu A.L. Screening for common problems in ambulatory elderly: clinical confirmation of a screening instrument // *Amer. J. Med.* 1996. Vol. 100 (4). P. 438–443.
23. Morley J.E., Vellas B., Van Kan G.A. et al. Frailty consensus: a call to action // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2013. Vol. 14 (6). P. 392–397.
24. Peters L.L., Boter H., Buskens E., Slaets J.P. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2012. Vol. 13. P. 546–551.
25. Pialoux T., Goyard J., Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: A systematic review // *Geriat. Geront. Int.* 2012. Vol. 12. № 2. P. 189–197.
26. Raiche M., Hebert R., Dubois M-F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities // *Arch. Geront. Geriat.* 2008. Vol. 47 (1). P. 9–18.
27. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *C.M.A. J.* 2005. Vol. 173 (5). P. 489–495.
28. Romero-Ortuno R., Walsh C.D., Lawlor B.A., Kenny R.A. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) // *BMC Geriat.* 2010. 10:57. doi: 10.1186/1471–2318–10–57.
29. Romero-Ortuno R., Soraghan C.A. Frailty Instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe a longitudinal population — based cohort study (SHARE-FI75+) // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4. e006645.
30. Saliba D., Elliott M., Rubenstein L. Z. et al. The Vulnerable Elders Survey: A tool for identifying vulnerable older people in the community // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2001. Vol. 49. P. 1691–1699.
31. Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index // *BMC Geriat.* 2008. 8:24. doi: 10.1186/1471–2318–8–24/
32. Steverink N., Slaets J.P.J., Schuurmans H., Van Lis M. Measuring Frailty: Development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI) // *Gerontologist*. 2001. Vol. 41. P. 236–237.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 306–312

V.S. Ostapenko¹, N.K. Runikhina², O.N. Tkacheva², N.V. Sharashkina¹

SCREENING TOOLS FOR FRAILTY IN AMBULATORY CARE

¹ National Research Center for Preventive Medicine, 10, Petroverigskiy per., Moscow 101990; ² Russian Clinical Research Center for Gerontology, 16, 1-ya ul. Leonova, Moscow 129226; e-mail: clinicarnimu@mail.ru

The article gives a brief description of the frailty syndrome and comprehensive geriatric assessment. We describe two classical models — a model of the phenotype and the index of the frailty. The basic questionnaires for frailty syndrome screening in outpatient practice, as well as research on the validation of these questionnaires are presented. The results of comparative studies of questionnaires for frailty screening are shown.

Key words: frailty, screening tools, elderly

А. Л. Арьев, А. А. Чесноков, С. Д. Дзахова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ДО И ЧЕРЕЗ 24, 48, 120 Ч ПОСЛЕ РЕНТГЕНОЭНДО- ВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова; 193015 Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

В статье обсуждается исследование функционального состояния почек у пациентов пожилого и старческого возраста до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства. 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) — 48 человек и 75–82 года ($78,8 \pm 4,2$ года) — 22 человека. Сделан вывод о том, что у пациентов данной категории необходим динамический контроль функционального состояния почек на 1-е, 3-е и 5-е сутки и до 3-й недели после рентгеноэндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: функция почек, рентгеноэндоваскулярные вмешательства, пожилой и старческий возраст

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) до настоящего времени является крайне важной и недооцененной проблемой в клинической практике. Постоянно увеличивающееся использование контрастных исследований и интервенционных вмешательств за последние 30 лет привело к тому, что КИН стала третьей главной причиной острой почечной недостаточности у стационарных пациентов в развитых странах. В литературе описываются случаи недооценки возможности развития КИН при внутривенных контрастных исследованиях, особенно в развивающихся странах.

По данным литературы, частота КИН составляет от 12 до 26 % [5, 15], но может достигать и до 36 % [13]. В последнее десятилетие отмечается сокращение частоты КИН до 7 % в связи с использованием менее токсичных контрастных веществ и правильными профилактическими мерами. Тем не менее, частота КИН может достигать и до 50 % случаев при наличии множественных факторов риска: полиморбидность, пожилой и старческий возраст, патология печени, исходная почечная недостаточность [8].

У пациентов с наличием множественных факторов риска (например, пожилой возраст, диабет, хроническая болезнь почек) частота развития КИН возрастает на 50 % [6]. Развитие острой почечной недостаточности на фоне интервенционного пособия, соответственно, ассоциируется и со значительным ростом госпитальной летальности [9, 10]. 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 [2, 7, 11, 19]. Если функция почек не восстанавливается к 3-й неделе, то риск развития синдрома холестериновой эмболизации резко возрастает. Однако наиболее информативны в прогностическом отношении показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 1-е и 5-е сутки после коронарографии. Тем не менее, исследований функционального состояния почек при интервенционных эндоваскулярных вмешательствах у пациентов пожилого и старческого возраста крайне мало.

Таким образом, актуальность исследований, направленных на изучение вопросов мониторинга и профилактики контраст-индуцированного острого почечного повреждения или контраст-индуцированной нефропатии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста при коронарографических исследованиях и интервенционных эндоваскулярных вмешательствах, учитывая их все возрастающее число, сохраняется. Кроме того, до настоящего времени специальных исследований, оценивающих изменения функционального состояния почек при контрастных исследованиях во время коронарографии у пациентов пожилого и

Таблица 1

Показатели концентрации креатинина плазмы в динамике до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов трех групп, М±m (p<0,05)

Группа	Показатели концентрации креатинина плазмы в динамике, ммоль/л				Достоверные отличия между показателями концентрации креатинина плазмы в динамике, p<0,05					
	Cr _p 0 1	Cr _p 24 2	Cr _p 48 3	Cr _p 120 4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
1-я 34-59 лет, n=35	0,08±0,01	0,10±0,01	0,09±0,01	0,08±0,01	0,0001	0,0001	-	0,0001	0,0001	0,0001
2-я 60-74 года, n=48	0,08±0,01	0,11±0,01	0,11±0,09	0,10±0,11	0,0001	0,02	-	-	-	-
3-я 75-82 года, n=22	0,08±0,01	0,11±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01	0,0001	0,001	0,001	-	0,0001	0,0001
<i>Достоверные различия между группами</i>										
1-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-3	-	0,0001	-	-	-	-	-	-	-	-
2-3	-	0,0001	0,0001	0,0005	-	-	-	-	-	-

старческого возраста и обосновывающих причины повышенного риска развития КИН, проведено не было.

Целью исследования явился сопоставительный анализ показателей креатинина плазмы и величины СКФ у людей пожилого и старческого возраста до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства.

Материалы и методы

Обследованы 105 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±7,8 года); 2-я (n=48) — 60–74 года (66,1±4,1 года); 3-я (n=22) — 75–82 года (78,8±4,2 года). Критерии включения: пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие ИБС и имеющие показания к проведению коронарографии. Критерии исключения: верифицированная первичная и вторичная нефропатия, хроническая болезнь почек III стадии и выше, ХПН, патология печени, сахарный диабет (инсулинозависимый).

При исследовании оценивали уровень сывороточного Cr до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства в трех возрастных группах. СКФ оценивали по формуле Кокрофта–Гальта при условии единой методики определения концентрации креатинина плазмы (CG): $СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела (кг)}}{Cr_p \cdot E}$, где E — 1,23 для мужчин; 1,04 — для женщин.

Измерение СКФ только по формуле CG обосновано тем, что её расчет по формуле MDRD приводит к некоторому завышению данного показателя. Кроме того, многие исследователи свидетельствуют о предпочтительности формулы CG по сравнению с MDRD у пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Результаты и обсуждение

Динамика показателей концентрации креатинина плазмы и величины СКФ до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства представлена в табл. 1, 2 и на рис. 1, 2.

Как видно из данных табл. 1 и рис. 1, достоверных различий по показателю концентрации креатинина плазмы до рентгеноэндоваскулярного вмешательства не было. То есть, исходный уровень креатинина плазмы был одинаков в исследуемых группах и находился в пределах нормальных значений. Однако данный показатель достоверно различался между группами через 24, 48 и 120 ч после оперативного вмешательства. Так, были отмечены достоверные различия между 1-й и 2-й, 1-й и

3-й группами через 24 ч после операции (соответственно $\rho < 0,001$); 1-й и 3-й группой — через 48 ч после операции ($\rho < 0,001$); между 1-й и 3-й группой — через 120 ч после операции ($\rho < 0,0005$). Необходимо подчеркнуть, что во всех возрастных группах после проведения рентгеноэндоваскулярного вмешательства креатинин плазмы достоверно повышался через 24 ч после операции.

Таким образом, можно констатировать, что динамика концентрации креатинина сопоставима между 2-й и 3-й группой пациентов. Однако, полного восстановления исходного уровня креатинина плазмы как у мужчин 60–74 лет, так и старше 75 лет зарегистрировано не было в отличие от группы более молодого возраста.

Известно, что почечная дисфункция, включая развитие КИН на фоне рентгеноэндоваскулярных вмешательств, имеет свой пик к 3–5-му дню после операции, а полное восстановление функции почек может наблюдаться лишь спустя 1–3 нед после интервенционного исследования [7, 12, 19]. Полученные нами данные полностью подтверждают данное положение и свидетельствуют о том, что пациенты, особенно старших возрастных групп, подлежат обязательному динамическому наблюдению, даже если они выписываются из стационара через 3–5 сут после операции и должны мониторироваться, как это предписывают многие исследователи, вплоть до 2–5 нед.

Исследование величины СКФ в динамике до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства представило наибольший интерес (см. табл. 2, рис. 2). Было показано, что исходная величина СКФ была достоверно ниже во 2-й ($84,52 \pm 13,5$ мл/мин) и 3-й группах по сравнению с 1-й ($110,42 \pm 19,3$ мл/мин), хотя этот показатель не выходил за нормальные референтные значения. Данный факт — падение СКФ с возрастом, особенно у пациентов старше 75 лет, документирован многими исследованиями [3, 4, 16, 20]. Наименьшая СКФ, как и ожидалось, была зарегистрирована в 3-й группе ($69 \pm 16,9$ мл/мин). Были выявлены достоверные различия между всеми группами по величине СКФ в четырех точках измерения (до и после 24, 48 и 120 ч, $\rho < 0,007$ — $\rho < 0,00001$) после рентгеноэндоваскулярного вмешательства.

Внутригрупповые различия выглядели следующим образом: во 2-й группе величина СКФ достоверно отличалась между исходным уровнем и через 24 ч ($\rho < 0,0001$), а также между исходным уровнем и через 48 ч ($\rho < 0,03$) после рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Кроме того, были выявлены различия по показателю СКФ через 24 и 48, 120 ч после операции ($\rho < 0,0001$ и $\rho < 0,005$, соответственно). В 3-й группе величина СКФ также достоверно отличалась между исходным уровнем и через 24 ч ($\rho < 0,0001$), а также между исходным уровнем и через 48 ч ($\rho < 0,0004$) после вмешательства. Также были вы-

Таблица 2

Показатели клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Галла в динамике до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов трех возрастных групп, $M \pm m$ ($\rho < 0,05$)

Группа	Показатели клиренса креатинина в динамике (СГ), мл/мин				Достоверные отличия между показателями клиренса креатинина в динамике, $\rho < 0,05$						
	ССr0	ССr24	ССr48	ССr120	1–2	1–3	1–4	2–3	2–4	3–4	
	1	2	3	4							
1-я 34–59 лет, n=35	110,42±19,3	84,17±10,1	91,28±11,5	105,85±14,8	0,0001	0,001	–	–	0,0001	0,005	
2-я 60–74 года, n=48	84,52±13,5	60,47±11,4	74,47±12,5	81,37±15,4	0,0001	0,03	–	0,0002	0,0001	–	
3-я 75–82 года, n=22	69±16,9	49,27±9,08	51,5±13,1	61,31±7,2	0,0001	0,0004	–	–	0,005	0,03	
<i>Достоверные различия между группами</i>											
1–2	0,007	0,0001	0,00001	0,001							
1–3	0,0001	0,00001	0,001	0,0001							
2–3	0,0001	0,0001	0,00001	0,0001							

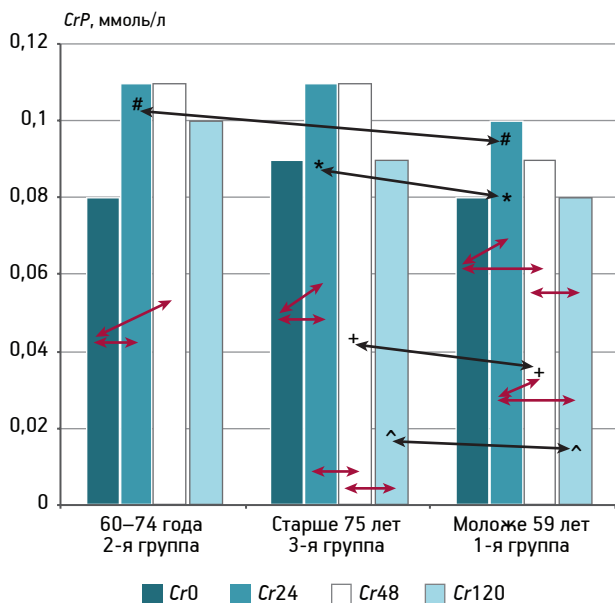


Рис. 1. Показатели концентрации креатинина плазмы в динамике до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов исследуемых групп.

Здесь и на рис. 2: темные стрелки — достоверные различия между группами; светлые стрелки — достоверные внутригрупповые различия

явлены достоверные различия между 24 и 120 ч ($p < 0,005$), а также между 48 и 120 ч ($p < 0,03$) после операции. В отличие от 2-й группы, в 3-й группе достоверных различий в диапазоне между 24 и 48 ч выявлено не было, в то время как во 2-й группе были выявлены достоверные отличия в диапазоне 24–48 ч, как это было показано выше, в отличие от 3-й группы. При исследовании различий в 1-й (контрольной) группе были выявлены похожие межинтервальные различия после рентгеноэндоваскулярного исследования, как и в 3-й группе. Однако следует отметить, что при интерпретации абсолютных и средних показателей СКФ у пациентов 3-й группы данный показатель снижается через 24 ч до $49,27 \pm 9,08$ мл/мин с последующим ростом к 48-му часу до $51,5 \pm 13,1$ и $61,31 \pm 7,2$ мл/мин к 120 ч после операции, в то время как у пациентов 1-й группы СКФ составляет через 24 ч — $84,17 \pm 10,1$, через 48 ч — $91,28 \pm 11,5$, через 120 ч — $105,85 \pm 14,8$ мл/мин.

Таким образом, самое критическое снижение СКФ было отмечено в 3-й группе пациентов старше 75 лет через 24 ч после рентгеноэндоваскулярного исследования и практически полное возвращение этого показателя к исходным значениям (до операции) через 120 ч. Отсутствие достоверных различий между исходным показателем

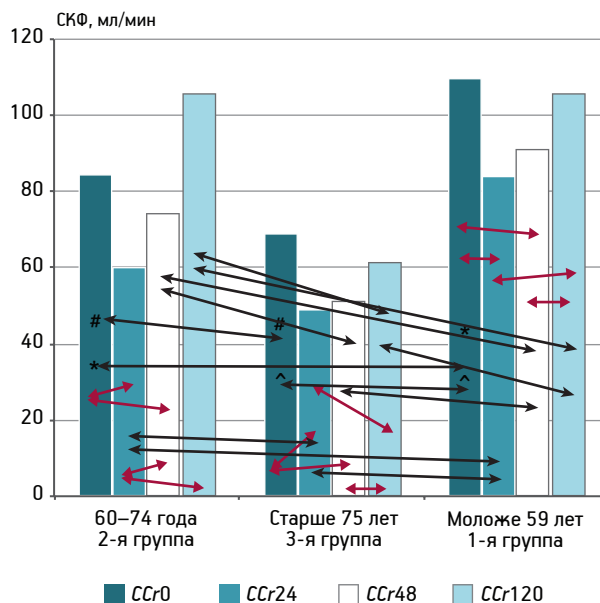


Рис. 2. Показатели клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Гальта в динамике до и через 24, 48, 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов исследуемых групп

СКФ и данным показателем через 120 ч во всех исследуемых группах свидетельствует о том, что функция почек полностью восстановилась к 5-м суткам после операции. Однако анализ динамики показателя СКФ вплоть до 120 ч после рентгеноэндоваскулярного исследования у отдельно взятых пациентов свидетельствует о том, что в любой возрастной группе не всегда происходит нормализация данного показателя. Это требует дальнейшего его мониторинга и полностью согласуется с представленными данными [14, 18].

Выводы

Подтвержден факт снижения скорости клубочковой фильтрации с возрастом, особенно после 75 лет.

Рентгеноэндоваскулярное вмешательство всегда и в любой возрастной группе приводит к нарастанию креатинина плазмы и снижению скорости клубочковой фильтрации, даже при исходных нормальных значениях.

Максимальное снижение скорости клубочковой фильтрации регистрируется по прошествии 24 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства, особенно у пациентов старше 75 лет.

Не всегда отмечается нормализация показателя скорости клубочковой фильтрации через 120 ч после рентгеноэндоваскулярного вмешательства у пациентов старших возрастных групп, что предо-

пределяет необходимость дальнейшего мониторинга этого показателя вплоть до 1–3 нед после операции.

Литература

1. Botev R., Mallie J.P., Wetzels J.F. et al. The Clinician and Estimation of Glomerular Filtration Rate by Creatinine-based Formulas: Current Limitations and Quo Vadis // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2011. № 6. P. 37–50.
2. Burchardt P., Guzik P., Tabaczewski P. et al. Early renal dysfunction after contrast media administration despite prophylactic hydration // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2013. № 29 (5). 959–966.
3. Glasscock R.J., Rule A.D. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli // Kidney Int. 2012. № 82. P. 270–277.
4. Glasscock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences // Trans. Amer. Clin. Climatol. Ass. 2009. № 120. P. 419–428.
5. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // CMAJ. 2005. № 172 (11). P. 1461–1471.
6. Goldfarb S., McCullough P.A., McDermott J., Gay S.B. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology // Mayo. Clin. Proc. 2009. № 84 (2). P. 170–179.
7. 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. № 191. P. 151–157.
8. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R. et al. CIN Consensus Working Panel Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 98. № 6A. P. 5K–13K.
9. 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. № 103. P. 368–375.
10. McCullough P.A. Multimodality prevention of contrast-induced acute kidney injury // Amer. J. Kidney Dis. 2008. № 51 (2). P. 169–172.
11. Nough H., Eghbal F., Soltani M. et al. Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty // Cardiorenal. Med. 2013. № 3 (2). P. 128–135.
12. Nough H., Eghbal F., Soltani M. et al. Incidence and main determinants of contrast-induced nephropathy following coronary angiography or subsequent balloon angioplasty // Cardiorenal. Med. 2013. № 3 (2). P. 128–135.
13. Okoye O., Ojogwu L., Unuigbo E., Oviasu E. Frequency and risk factors of contrast-induced nephropathy after contrast procedures in a Nigerian tertiary centre // West African J. Med. 2013. Vol. 32. P. 19–25.
14. Rudnick M. R., Kesselheim A., Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it // Cleve Clin. J. Med. 2006. № 73 (1). P. 75–80. 83–87.
15. Sabeti S., Schillinger M., Mlekusch W. et al. Reduction in renal function after renal arteriography and after renal artery angioplasty // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2002. № 24. P. 156–160.
16. Schaeffner E. S., Ebert N., Delanaye P. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older // Ann. intern. Med. 2012. № 157 (7). P. 471–481.
17. Schillinger M., Haumer M., Mlekusch W. et al. Predicting renal failure after balloon angioplasty in high-risk patients // J. Endovasc. Ther. 2001. № 8. P. 609–614.
18. Schweiger M.J., Chambers C.E., Davidson C.J. et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures // Catheter Cardiovasc. Interv. 2007. № 69 (1). P. 135–140.
19. Thomson V.S., Narayanan K., Singh J.C. Contrast induced nephropathy in urology // Indian J. Urol. 2009. № 25. P. 437–445.
20. Zhou X.J., Rakheja D., Yu X. et al. The ageing kidney // Kidney Int. 2008. № 74. P. 710–720.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 313–317

A. L. Ariev, A. A. Chesnokov, S. D. Dzakhova

KIDNEY FUNCTION AT PATIENTS OF ADVANCED AND SENILE AGE BEFORE AND IN 24, 48, 120 HOURS AFTER CARRYING OUT X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTION

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: ariev_al@mail.ru

Research of a functional condition of kidneys at patients of advanced and senile age before and in 24, 48, 120 hours after carrying out X-ray endovascular intervention. Patients of age groups are examined: 34–59 years ($49,7 \pm 7,8$) — 35 people (group of control), 60–74 years ($66,1 \pm 4,1$) — 48 people and 75–82 years ($78,8 \pm 4,2$) — 22 people. Conclusion: it is confirmed the fact that at patients of advanced and senile age dynamic control of a functional condition of kidneys after 1st, 3rd and 5th days and till 3 weeks after carrying out X-ray endovascular interventions is necessary.

Key words: kidney function, X-ray endovascular interventions, advanced and senile age

*Л. А. Ермолаева, А. Н. Шишкин, Н. А. Шевелева., Е. А. Пеньковой, М. А. Шевелева,
Н. А. Соколович, О. В. Хабарова, Е. С. Михайлова*

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Санкт-Петербургский государственный университет, 199106 Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., 8а; e-mail: e9573821@yandex.ru

В статье обсуждается взаимосвязь метаболического синдрома и пародонтита, а также общие патогенетические процессы, лежащие в основе этих заболеваний. Приведены данные современных исследований, посвященных вопросу корреляции поражения пародонта и соматических заболеваний, сопряженных с метаболическим синдромом. Также в статье проанализированы данные оригинального исследования взаимовлияния пародонтита и метаболического синдрома, в котором использовались такие специальные методы обследования, как ультразвуковая доплерография микроциркуляторного сосудистого русла пародонта и ультразвуковая денситометрия. Рассмотрены возможные методы диагностики состояния тканей пародонта у больных с метаболическим синдромом. Сделаны выводы о связи каждого из компонентов метаболического синдрома с воспалительными заболеваниями пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, ультразвуковая денситометрия, доплерография сосудов пародонта

Согласно докладу Генерального секретаря ООН, в глобальном масштабе продолжительность жизни людей имеет тенденцию к увеличению. Ожидаемая продолжительность жизни с момента наступления 60-летнего возраста увеличилась с 15 лет в 1950–1955 гг. до 20 лет в 2005–2010 гг., и, как ожидается, в 2045–2050 гг. этот показатель достигнет 23 лет. Следовательно, увеличивается число лиц не только пожилого, но и старческого возраста. Прогнозируется, что доля лиц 80 лет или старше (в настоящее время 1,5% от общей численности населения в мире) в 2050 г. достигнет 4,4% [5].

Существуют данные, согласно которым в 2050 г. в Российской Федерации доля лиц старше 60 лет возрастет до 37,2%, то есть превысит 40 млн, что на 17 млн больше нынешней численности пожилых, стариков и долгожителей.

По мнению А. Л. Арьева, Г. Т. Арьевой (2011), «современная парадигма медицины заключается в обязательном учете коморбидных и мультиморбидных состояний у стоматологических пациентов, особенно пожилого возраста («лечить больного, а не болезнь»), и интерпретации их как постоянного звена в непрерывной цепи развития стоматологической патологии — собственно стоматологического континуума» [1].

Распространенность заболеваний пародонта у населения РФ составляет 80%, а у людей старше 40 лет в 99,9% случаев выявляются изменения в пародонтальных тканях [3].

Согласно данным ВОЗ (2000 г.), пародонтит тяжелой степени — лишь в 5–20% случаев, средней степени тяжести — в 25–45% случаев, а интактный пародонт встречается лишь в 2–10% случаев. Таким образом, можно говорить о том, что распространенность заболеваний пародонта в целом по миру составляет в среднем 94,3% [19].

За последние несколько десятилетий было получено много новых данных о патогенезе пародонтита и роли патогенных бактерий, что привело к возникновению новых методов диагностики и лечения [25]. Они предполагают связь между системными факторами и степенью тяжести заболевания, поскольку в патогенезе патологических процессов в тканях пародонта большое значение имеют микроциркуляторные, метаболические, ферментативные и иммунные нарушения [22]. Оценка степени риска является неотъемлемой частью диагностики и лечения пародонтита. Очевидно, что у пациентов с сопутствующими системными заболеваниями (например, диабетом) риск развития и степень тяжести пародонтита значительно выше. Подобные факторы в большой степени влияют на развитие и течение заболевания [24].

Метаболический синдром (МС) представляет собой серьезную медико-социальную проблему во

всем мире и характеризуется наличием у больного тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии и гиперлипидемии, а также абдоминального ожирения, микроальбуминурии и гиперурикемии [6].

Согласно данным ВОЗ, число больных с инсулинорезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, составляет в Европе 40–60 млн человек [21], в индустриальных странах распространённость МС у населения старше 30 лет составляет 10–20 %, в США — 25 % [11], именно поэтому МС относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Такие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена, которые относятся и к составляющим понятия МС, могут влиять на прогрессирование заболеваний пародонта в не меньшей степени, чем пародонтальные патогены [4, 10, 14].

С другой стороны, пародонтит в роли метаболического стрессорного агента может усиливать прогрессирование некоторых заболеваний внутренних органов [12, 13, 24]. Воспаление в тканях пародонта предоставляет пародонтальным патогенам и продуктам их метаболизма возможность получить доступ к системной циркуляции. Бактериальные токсины вызывают иммунный ответ и могут нарушить системный гомеостаз [18, 27].

К настоящему времени является не изученной взаимосвязь патологических изменений пародонта при генерализованном пародонтите с общесоматическими нарушениями при МС. Это определяет необходимость изучения данного вопроса и детального анализа с применением современных методов.

Выяснение взаимосвязи генерализованного пародонтита и общесоматических нарушений при МС может явиться важным основанием для разработки дифференциально-диагностических критериев, методов лечения и профилактики разных форм пародонтита.

Материалы и методы

Были обследованы 136 пациентов и разделены на две группы больных: основная 70 больных (60 женщин и 10 мужчин) с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в сочетании с МС; контрольная 36 больных (26 женщин, 10 мужчин) без МС. Средний возраст обследованных составил $67,21 \pm 1,9$ года. Критерии включения в основную группу: боль-

ные с критериями, соответствующими «общемировому консенсусу по критериям МС», в котором главным считается центральное ожирение, подтвержденное окружностью талии от 94 см для мужчин и от 80 см для женщин, и любые два из следующих критериев: триглицериды сыворотки от 1,7 мм/л или специальное лечение гипертриглицеридемии; холестерин ЛПВП меньше 1,03 мм/л для мужчин и меньше 1,29 мм/л для женщин или специальное лечение гипоальфа-липопротеидемии; систолическое АД от 130 мм рт. ст. или диастолическое АД от 85 мм рт. ст., либо специальное лечение артериальной гипертензии; глюкоза сыворотки крови натощак от 5,6 мм/л либо ранее установленный диагноз СД 2-го типа [13].

Критерии исключения: отсутствие тяжелых соматических заболеваний — СД 1-го типа, ХПН, выраженной анемии, дыхательной недостаточности, онкологических заболеваний.

У пациентов с СД 2-го типа ретроспективно оценивали степень компенсации этого заболевания.

Для диагностирования больных с генерализованным пародонтитом визуально изучали внешний вид лица, зубных рядов и тканей пародонта. Затем применяли известные клинические методики исследования и обязательное рентгенологическое обследование челюстных костей.

Клинические методы включали:

- 1) выяснение жалоб, анамнеза заболевания, жизни (в том числе, семейного анамнеза) и общих заболеваний;
- 2) определение стоматологического статуса пациента;
- 3) определение пародонтологического статуса:
 - исследование десны;
 - наличие над- и поддесневых зубных отложений;
 - определение папиллярного индекса кровоточивости (РВИ);
 - определение индекса рецессии десны С. Стахла и А. Морриса [8];
 - определение глубины пародонтальных карманов;
 - определение степени подвижности зубов [2];
 - определение пародонтального индекса по Russel [8];
 - гигиеническое состояние оценивали с помощью индекса гигиены Федорова—Володкиной [7];
- 4) рентгенологическое обследование.

Рентгенологическое обследование пациентов проводили с помощью ортопантограмм и прицельных рентгеновских снимков. При диагно-

стике заболеваний пародонта использовали классификацию, принятую на заседании президиума секции пародонтологии СТАР (апрель 2001 г.). Специальные методы обследования включали ультразвуковую доплерографию сосудов пародонта с использованием аппарата «Минимакс-Допплер-К», ультразвуковую денситометрию с использованием аппарата «Sunlight Omnisense».

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнения среднегрупповых показателей был применен t -критерий Стьюдента, для сравнения частоты встречаемости признаков в группах — χ^2 -критерий Пирсона. Для исследования зависимости признаков и показателей использовали r -коэффициент линейной корреляции Пирсона и непараметрический rs -критерий Спирмена. Различия групп и корреляции полагались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов основной группы с МС в 100 % случаев был определен центральный тип ожирения, среднее значение ИМТ составило $35,95 \pm 0,56$. У 24 (34,3 %) пациентов была диагностирована I степень ожирения, у 40 (57,1 %) — II степень, и у 6 (8,6 %) — III степень. В контрольной группе были пациенты без абдоминального ожирения, среднее значение ИМТ составило $22,8 \pm 0,2$.

В результате корреляционного анализа была выявлена тесная взаимосвязь степени тяжести ХГП и выраженности ожирения внутри групп. Для опытной группы был получен коэффициент

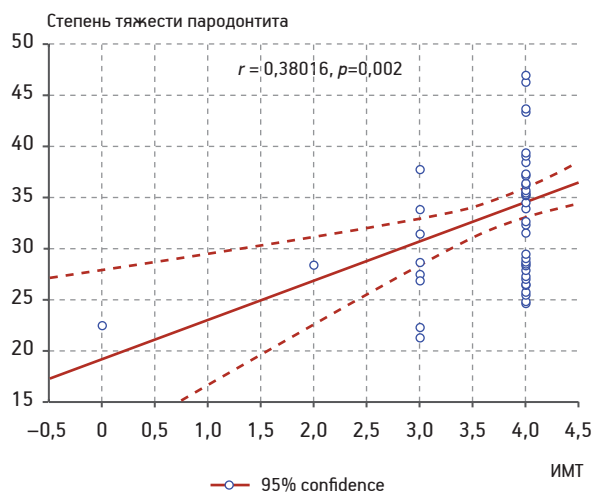


Рис. 1. Корреляция между тяжестью хронического генерализованного пародонтита и степенью ожирения у обследуемых больных

корреляции 0,36, для контрольной — 0,64, что подтверждает наличие прямой связи этих параметров с достоверностью $p = 0,02$ (рис. 1).

Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 98,6 % пациентов с МС, у 1 человека наблюдали АГ I степени (1,4 %), у 54 — II степени (77,1 %), у 14 — III степени (20,1 %). У пациентов контрольной группы АГ I степени наблюдали у 4 человек (11,1 %). У остальных больных АГ не была выявлена (рис. 2).

Нарушения углеводного обмена отмечали у 51 (72,9 %) пациента с МС, нарушение толерантности к глюкозе было диагностировано у 22 (31,4 %) больных, СД 2-го типа — у 29 человек (41,4 %). При этом СД 2-го типа в компенсированной форме был определен у 17 (24,3 %) человек, в декомпенсированной форме — у 12 (17,1 %). У больных контрольной группы нарушений углеводного обмена выявлено не было (рис. 3).

Для выявления остеопатии все пациенты были обследованы с помощью ультразвукового денситометра «Sunlight Omnisense». Среднее значение T -индекса для опытной группы составило $2,20 \pm 0,11$. Изменения костной ткани, соответствующие диагнозу остеопении были обнаружены у 31 (44,3 %) обследуемого, диагноз остеопороза — у 33 (47,1 %), нормальные показатели плотности костной ткани были выявлены лишь у 6 (8,6 %) пациентов с МС. В то же время, у пациентов контрольной группы среднее значение плотности костной ткани составило $0,51 \pm 0,17$, остеопороз был выявлен только у 3 (8,3 %), остепения — у 7 (19,4 %), норма — у 26 (72,2 %) пациентов без МС, рис. 4.

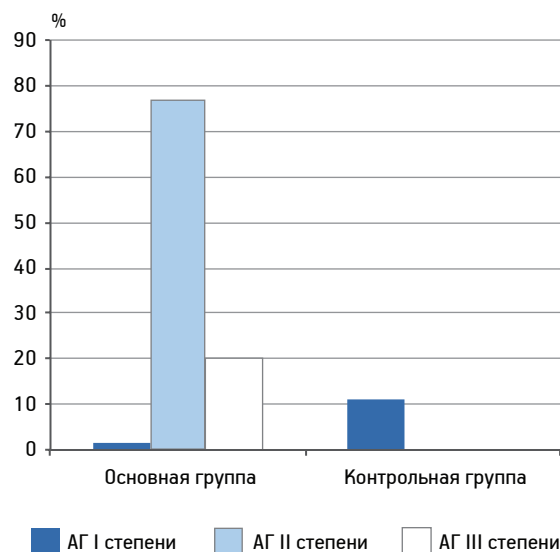


Рис. 2. Распределение больных обеих групп по степени артериальной гипертензии

Диагностика ХГП складывалась как из клинических, так и из рентгенологических и специальных методов (ультразвуковая доплерография с использованием аппарата «Минимакс-Допплер-К»). ХГП тяжелой степени был выявлен у 60 (85,7%) человек опытной группы, средней степени — у 8 (11,4%), легкой степени и пародонтоз — у 2 (1,4%). У пациентов контрольной группы ХГП тяжелой степени был диагностирован только у 2 (5,6%) больных, ХГП средней степени — у 13

(36,1%), легкой степени — у 12 (33,3%), пародонтоз — у 7 (19,4%), у 2 (5,6%) — ХГП выявлено не было (рис. 5).

Сравнивая степени тяжести ХГП в основной и контрольной группах при помощи корреляционного анализа, были получены достоверные различия между группами (значение критерия $I=184,0$; $\rho=0,0001$), рис. 6.

Заключение

Исследование показало, что:

1) существует тесная взаимосвязь состояния тканей пародонта и наличия у пациента метаболического синдрома;



Рис. 3. Распределение больных обеих групп по степени нарушения углеводного обмена

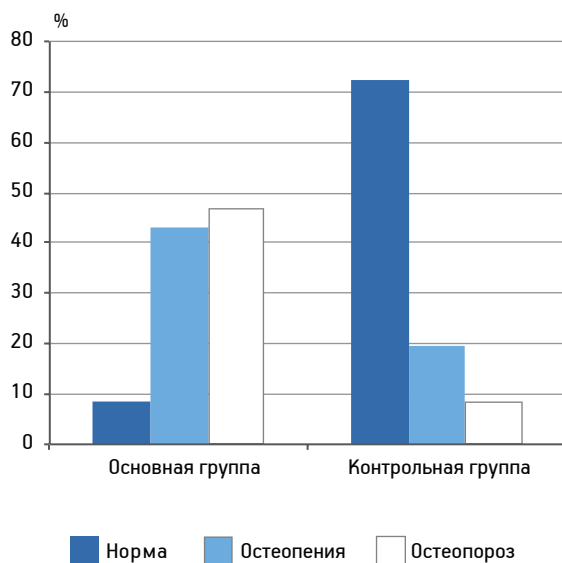


Рис. 4. Распределение больных обеих групп по плотности костной ткани

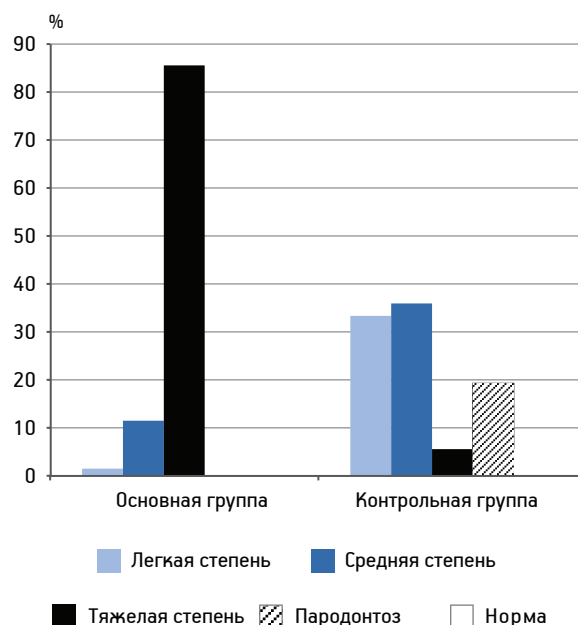


Рис. 5. Распределение больных обеих групп по степени тяжести хронического генерализованного пародонтита

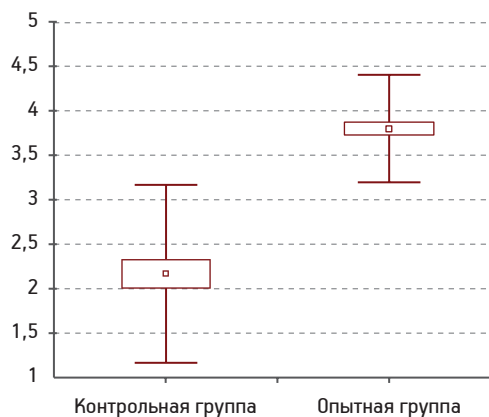


Рис. 6. Сравнение тяжести хронического генерализованного пародонтита у больных обеих групп

2) получены данные о прямой корреляции степени тяжести хронического генерализованного пародонтита и абдоминального ожирения;

3) у пациентов с нарушениями углеводного обмена также выявлена взаимосвязь с тяжестью поражения пародонта, при этом, у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом резко возросла степень тяжести хронического генерализованного пародонтита;

4) метаболический синдром влияет на состояние костной ткани челюстных костей в результате развития диабетической остеопатии;

5) у больных с метаболическим синдромом необходимо проводить комплексное лечение генерализованного пародонтита, направленное как на элиминацию бактериальных агентов, местное устранение результатов деструкции тканей пародонта, так и на коррекцию общесоматической патологии, способствующей прогрессированию заболевания.

Из наиболее значимых причин, воздействующих на ткани пародонта у больных с метаболическим синдромом, можно выделить:

- нарушения микроциркуляции, возникающие при артериальной гипертензии вследствие повышенной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к дисфункции центров, регулирующих сосудистый тонус и АД, микроциркуляторные расстройства, повышенную проницаемость сосудов, в том числе и в тканях пародонта [15]; также нарушению микроциркуляции способствует диабетическая ангиопатия [16];

- наличие сахарного диабета способствует нарушению не только микроциркуляции за счет диабетической ангио- и невропатии, но и снижению местного иммунитета, что снижает резистентность слизистой оболочки к микрофлоре, способствуя прогрессивному течению хронического пародонтита [24];

- диабетическая остеопатия оказывает влияние и на минеральную плотность челюстных костей, что негативно влияет на состояние тканей пародонта [17, 26];

- нарушение кровотока в челюстных ветвях наружной сонной артерии при прогрессировании атеросклероза способствуют гипоксии, трофическим нарушениям периодонта и ускоряют его дегенерацию [20].

Основой этиологии генерализованного пародонтита признаны инфекционные агенты [23]. Кроме того, в патогенезе патологических процессов тканей пародонта большое значение имеют микро-

циркуляторные, метаболические, ферментативные и иммунные нарушения, которые имеют место при развитии у больного метаболического синдрома [9]. В результате, в тканях пародонта происходят деструктивные процессы, которые могут привести к потере зубов, и, соответственно, к ухудшению качества жизни больных.

На основании выполненного исследования можно сделать выводы о существовании прямой взаимосвязи степени тяжести генерализованного пародонтита с развитием у больных метаболического синдрома.

Все вышеперечисленные факторы говорят о необходимости комплексного подхода к лечению генерализованного пародонтита. Проведение антибактериальной терапии без учета сопутствующей патологии, как правило, оказывается малоэффективным. Таким образом, необходимо учитывать все возможные этиологические факторы и патогенетические механизмы для воздействия на все звенья патологического процесса при лечении генерализованного пародонтита.

Литература

1. Арьева Г.Т., Арьев А.Л. Стоматологический континуум // Пародонтол. 2011. Т. 16. № 4. С. 28–31.
2. Дунызина Т.М., Калинина Н.М., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики заболеваний пародонта. СПб.: Санкт-Петербургский институт стоматологии, 2001.
3. Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н., Шевелева Н.А. и др. Анализ взаимовлияния заболеваний пародонта и метаболического синдрома // В сб.: Науч. тр. по итогам междунар. науч.-практич. конф. «Основные проблемы в современной медицине». Волгоград, 2015. Вып. 2. С. 176–178.
4. Лепеева Н.А., Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н., Шевелева М.А. Влияние метаболического синдрома на пародонтологический статус больных // Ин-т стоматол. 2013. № 3 (60). С. 66–67.
5. Мировые демографические тенденции. Доклад Генерального секретаря ООН / URL: http://www.intelros.ru/subject/karta_bud/4267-mirovye-demograficheskie-tendencii.html
6. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме: Ч.1. Критерии, эпидемиология, этиология // Вестн. СПбГУ. 2007. Сер. 11. Вып. 1. С. 13–16.
7. Федоров Ю.А., Володкина В.В. Оценка очищающего действия зубных гигиенических средств и качества ухода за полостью рта // Тер. ортопед. стоматол. 1971. Вып 1. С. 117.
8. Федоров Ю.А., Дрожжина В.А. Профилактика стоматологических заболеваний // В кн.: Стоматология / Под ред. В.А. Козлова. СПб.: СпецЛит, 2003.
9. Andriankaja O.M., Sreenivasa S., Dunford R., De Nardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease // Aust. Dent. J. 2010. № 55 (3). P. 252–259.
10. Bansal T., Pandey A., Asthana A.K. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: A Brief Review // J. Clin. Diagn. Res. 2014. P. 87.
11. Del Brutto O.H., Zambrano M., Penaherrera E. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its correlation with the cardiovascular health status in stroke- and ischemic heart disease-free Ecuadorian natives/mestizos aged 40 years living

in Atahualpa: A population-based study // *Diabetes Metabolic Syndrome: Clin. Res. Rev.* 2013. № 7. P. 218–222.

12. *Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T. et al.* Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 9. P. 2120–2125.

13. *Di Paola R., Briguglio F., Paterniti I. et al.* Emerging role of PPAR- β/δ in inflammatory process associated to experimental periodontitis // *Mediators Inflamm.* 2011. Vol. 2011. P. 159–187.

14. *Elders P.J., Habets U., Netelen J.C.* The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age // *J. clin. Periodontol.* 2002. Vol. 19. № 7. P. 492–496.

15. *Elter J.R., Catherine M.E., Offenbacher S.* Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease // *J. Periodontol.* 2004. Vol. 75. № 6. P. 782–790.

16. *Gurav A., Jadhav V.* Periodontitis and risk of diabetes mellitus // *J. Diabetes*. 2011. № 3. P. 321–328.

17. *Issa C., Zantout M.S., Azar S.T.* Osteoporosis in men with diabetes mellitus // *J. Osteoporosis*. 2011. Vol. 2011. P. 7.

18. *Karthikeyan B.V., Pradeep A.R.* Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease // *J. Periodont. Res.* 2007. № 4. P. 300–304.

19. *Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mummolo S.* Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome // *Nutrition Metabolism*. 2012. № 9. P. 88.

20. *Nokhbehsaim M., Keser S., Vilas Boas A. et al.* Leptin Effects on the Regenerative Capacity of Human Periodontal Cells // *Int. J. Endocr.* 2014. № 3. P. 112–124.

21. *Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M.* Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 // *J.A.M.A.* 2014. Vol. 311. № 8. P. 806–814.

22. *Osazuwa F., Onoriode M.A., Adeolu A.A.* Markers of inflammation among nigerian periodontitis patients // *J. Immunol. Tech. Infect. Dis.* 2014. Vol. 3. № 2. P. 87–94.

23. *Pischon N., Heng N., Bernimoulin J.P. et al.* Obesity, inflammation and periodontal disease // *J. Dent. Res.* 2007. Vol. 86. № 5. P. 400–409.

24. *Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D. et al.* Periodontitis and diabetes: a two-way relationship // *Diabetol.* 2012. Vol. 55. № 1. P. 21–31.

25. *Suvan J., D'Aiuto F., Moles D.R. et al.* Association between overweight/obesity and periodontitis in adults: A systematic review // *Obesity Rev.* 2011. Vol. 12. № 5. P. e381–e404.

26. *Wongdee K., Charoenphandhu N.* Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms // *J. Diabetes*. 2011. Vol. 2. № 3. P. 41–48.

27. *Yamori M., Njelekela M., Mtabaji J., Yamori Y.* Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker african women on no medication // *Intern. J. Hypertens.* 2011. Vol. 2011. P. 5.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 318–323

*L.A. Ermolaeva, A.N. Shishkin, N.A. Sheveleva, E.A. Penkovi, M.A. Sheveleva,
N.A. Sokolovich, O.V. Khabarova, E.S. Mihailova*

FEATURES OF THE PERIODONTAL PATHOLOGY AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Saint-Petersburg state university, 8a, 21-ya linia, V.O., St. Petersburg 199106

The purpose of this article is to familiarize readers on the relationship between metabolic syndrome and periodontitis, as well as common pathogenetic processes underlying these diseases. The data of modern researches, devoted to the correlation of lesions of periodontal and systemic diseases associated with metabolic syndrome. In the article analyzed also the data of the original study of the interaction of periodontitis and metabolic syndrome, which also used special methods of examination like Doppler ultrasound microcirculatory vasculature of the periodontal tissues and ultrasound densitometry. The possible methods of diagnostics of a condition of periodontal tissues in patients with metabolic syndrome are considered. Conclusions about the relationship of each component of metabolic syndrome with periodontitis are made.

Key words: *periodontitis, metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, dislipidemia, ultrasonic densitometry, dopplerography of periodontal vessels*

Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев

ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ САРКОПИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Для определения патогенетической роли инсулинорезистентности и инволютивной саркопии в формировании миокардиальной дисфункции и хронической сердечной недостаточности (ХСН) при старении обследованы 88 больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и 32 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний. Выполнена оценка показателей углеводного обмена, мышечной массы и силы, уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида, эхокардиографического исследования, теста шестиминутной ходьбы. Установлено, что у больных АГ с низким содержанием мышечной ткани и силы мышц достоверно повышены показатели инсулинорезистентности, более выражены признаки дисфункции миокарда ЛЖ и ФК ХСН. Одной из вероятных причин указанных патологических состояний служат нарушения энергетического гомеостаза, обусловленные ухудшением поступления глюкозы в мышечные клетки сердца и скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, саркопия, хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) признается одним из наиболее прогностически неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к выраженным ограничениям жизнедеятельности, сокращению продолжительности жизни больных. Наиболее частой причиной ХСН при старении считается артериальная гипертензия (АГ), определяющая формирование диастолической, а впоследствии — и систолической миокардиальной дисфункции [3]. Уточнение роли различных патологических процессов в её развитии и прогрессировании при сочетании инволютивных и гипертензивных изменений системы кровообращения имеет важное значение для определения прогноза больных старшего возраста с АГ. Среди факторов патогенеза ХСН, ассоциированных со старением, в последнее время значительное внимание уделяет-

ся исследованиям относительного количества мышечной ткани в организме и оценке энергетической недостаточности миокарда.

Саркопия — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и снижению силы мышц [4, 10]. Она признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет Американским центром контроля и профилактики заболеваемости [6]. Согласно статистическим данным, средняя ежегодная потеря мышечной массы у человека составляет около 1% у лиц старше 35–40 лет, а после 60 лет этот процесс значительно ускоряется [8].

В литературе используют термин «саркопеническое ожирение» (sarcopenic obesity), отражающий снижение мышечной массы на фоне избыточной массы тела или ожирения [9], которое признано высокозначимым фактором риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [12]. Кроме того, доказана ассоциированность саркопии с формированием инсулинорезистентности и нарушениями углеводного обмена [11]. Существенную роль в патофизиологии саркопии играет активация апоптоза скелетных мышц, вызванная накоплением окислительных модификаций и повреждений их клеточных структур и активацией субклинического воспаления.

Состояние инсулинорезистентности — прогрессирующее снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, формирующееся по мере развития инволютивных изменений, приводит к постепенному сокращению поступления глюкозы в мышечную ткань, вызывая ее энергетическое голодание, развитие дистрофических изменений, гипергликемию и глюкозотоксический эффект. Результаты эпидемиологических исследований

подтверждают существенную роль резистентности к инсулину в развитии дисфункции митохондрий в скелетных мышечных волокнах с их последующей атрофией [5].

Проведенные ранее исследования, посвященные оценке влияния синдрома ИР на выраженность функциональных нарушений кровообращения, не учитывали роль нарушений углеводного метаболизма в патогенезе инволютивной саркопении и дисфункции миокарда при старении [2].

Цель исследования — определение патогенетической роли инсулинорезистентности и инволютивной саркопении в формировании миокардиальной дисфункции и ХСН у больных старшего возраста с АГ.

Материалы и методы

Обследованы 88 людей старше 60 лет (средний возраст $66,9 \pm 0,7$ года, 76 женщин и 12 мужчин), страдающих АГ II стадии (основная группа). В контрольную группу вошли 32 человека, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, болезни внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемия, злокачественные новообразования.

Всем пациентам проведены общеклиническое обследование, биоимпедансометрия с оценкой мышечной массы при помощи японского анализатора «Tanita». Рассчитывали индекс мышечной массы (ИММ) — отношение мышечной массы к общей массе тела. Мышечную силу кистей определяли методом динамометрии.

Для выявления морфологических изменений и вида дисфункции ЛЖ проведена эхо-КГ с применением УЗ-сканера «MyLab15» («Esoate/PieMedical», Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измерены толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, его конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры, рассчитаны конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ, масса миокарда ЛЖ и ИММ ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ оценена по показателям КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ударного объема сердца, ФВ ЛЖ, рассчитываемой по методу Teicholtz,

по фракции укорочения (ФУ) переднезаднего размера ЛЖ в систолу.

Допплерографически проанализированы показатели, характеризующие трансмитральный диастолический поток: скорости раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ, их отношение — диастолический индекс, ДИ (V_E/V_A), а также время изоволюмического расслабления (ВИВР), позволяющие диагностировать диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Уровень глюкозы в крови исследовали натощак и через 2 ч после приема 75 г кристаллической глюкозы, растворенной в 300 мл воды, то есть выполняли глюкозотолерантный тест (ГТТ).

Активность инсулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Показатель инсулинорезистентности рассчитывали как отношение произведения концентрации инсулина в сыворотке крови и уровня глюкозы в периферической крови до проведения ГТТ к 22,5 [7].

Для оценки риска развития и степени тяжести ХСН методом иммуноферментного анализа в сыворотке определяли концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (МНУП) — *Nt-proBNP* — биомаркера левожелудочковой дисфункции, повышающегося в условиях его объемной перегрузки [1].

Все пациенты выполняли нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы, по результатам которого был установлен ФК ХСН. Преодоленная дистанция 425–550 м соответствовала I ФК ХСН, 301–425 м — II ФК ХСН, 300–150 м — III ФК ХСН, менее 150 м — IV ФК ХСН.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое и его стандартная ошибка, проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента, сопряженность признаков — по критерию χ^2 при $p < 0,05$. Для оценки силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам биоимпедансометрии, содержание мышечной массы у больных основной группы составило $43,5 \pm 1,1$ кг, у лиц контрольной группы — $47,8 \pm 1,5$ кг ($p < 0,05$). Показатели

ИММ у лиц основной группы колебались от 0,43 до 0,76 у. е., среднее значение составило $0,56 \pm 0,06$ у. е., в контрольной группе — $0,72 \pm 0,1$ у. е. Уровень мышечной силы кистей у практически здоровых людей значимо превышал аналогичный как в подгруппе с относительно нормальным ИММ — $12,3 \pm 1,4$ кг, так и с низким — $8,5 \pm 1,2$ кг, $p < 0,05$.

Для дифференцированной оценки влияния развития инсулинорезистентности на выраженность инволютивной саркопении и миокардиальной дисфункции все больные АГ были разделены на две подгруппы в зависимости от величины ИММ: 1-я с ИММ $< 0,55$ (28 чел.) и 2-я с ИММ $> 0,55$ (60 чел.). Эхо-КГ, выполненная у пациентов выделенных групп, позволила установить структурно-функциональные различия сердца в зависимости от выраженности саркопении (табл. 1).

Установленные высокие показатели КСР ЛЖ ($3,25 \pm 0,1$ см) и КДР ЛЖ ($4,7 \pm 0,2$ см) у больных с низким ИММ свидетельствовали о достоверных отличиях морфофункциональных изменений их миокарда; повышение ИММ ЛЖ на фоне длительной гемодинамической перегрузки при АГ можно расценить как компенсаторную реакцию на сокра-

щение количества функционально активных клеток миокарда. Функциональный резерв сердечной деятельности точнее всего отражают результаты исследования толерантности к физической нагрузке, определенной по дистанции, пройденной испытуемыми за 6 мин. В 1-й подгруппе больных он был достоверно ниже — $336 \pm 19,6$ м, чем у пациентов 2-й подгруппы — $462 \pm 21,5$ м и у лиц контрольной группы — $546 \pm 18,7$ м ($p < 0,001$).

Легкая степень снижения ИММ по отношению к контрольной группе предрасполагала к развитию относительно благоприятного типа диастолической дисфункции, установленной у 50 пожилых больных АГ (89 %) 2-й подгруппы. Более выраженная степень саркопении способствовала формированию неблагоприятного сочетанного варианта систоло-диастолической дисфункции миокарда, найденной у 23 (82 %) пожилых больных АГ 1-й подгруппы.

Вычисление критерия χ^2 послужило математическим подтверждением тесной сопряженности инволютивной саркопении и типа миокардиальной дисфункции в подгруппах больных АГ с низкой и нормальной мышечной массой, его значение составило 39,03 ($p < 0,001$).

Таблица 1

Эхокардиографические маркеры ХСН у больных пожилого возраста с АГ с разным индексом мышечной массы и у лиц контрольной группы

Показатель	Больные АГ, ИММ $< 0,55$, $n=28$	Больные АГ, ИММ $> 0,55$, $n=60$	Контрольная группа, $n=32$
	1	2	3
ИММ, у. е.	$0,42 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,07$ $p_{1-2} < 0,05$	$0,72 \pm 0,1$ $p_{1-3} < 0,01$
КСР, см	$3,25 \pm 0,1$	$2,85 \pm 0,12$ $p_{1-2} < 0,05$	$2,7 \pm 0,14$ $p_{1-3} < 0,01$
КДР, см	$4,7 \pm 0,2$	$4,55 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,1$
КСО ЛЖ, мл	$46 \pm 4,2$	$37 \pm 3,5$	$33 \pm 4,1$ $p_{1-3} < 0,05$
КДО ЛЖ, мл	$108 \pm 5,2$	$93,6 \pm 4,2$	$85,4 \pm 3,4$ $p_{1-3} < 0,01$
ФВ, %	$48,5 \pm 1,8$	$54,4 \pm 3,2$	$59,2 \pm 3,1$
ФУ, %	$33,2 \pm 3,4$	$31 \pm 2,2$	$36 \pm 3,5$
ИММ ЛЖ, г/м ²	$126,3 \pm 4,5$	$114,3 \pm 4,2$ $p_{1-2} < 0,05$	$83,6 \pm 5,1$ $p_{1-3} < 0,01$
V_E , м/с	$0,56 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,06$ $p_{1-3} < 0,001$
V_A , м/с	$0,36 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,02$ $p_{1-3} < 0,05$
ДИ, у. е.	$1,75 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,08$ $p_{1-3} < 0,001$
ВИВР ЛЖ, мс	$118 \pm 3,7$	$110,6 \pm 2,4$	$97,5 \pm 4,5$ $p_{1-3} < 0,001$

 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$

Для определения влияния нарушений углеводного обмена на развитие и прогрессирование инволютивной саркопении и миокардиальной дисфункции выполнен анализ различных показателей, характеризующих состояние метаболизма углеводов, в подгруппах больных АГ в зависимости от величины ИММ (табл. 2).

В 1-й подгруппе больных АГ выявлены достоверное снижение толерантности к глюкозе, повышенная концентрация инсулина до $19,4 \pm 3,8$ мкМЕ/мл и выраженная инсулинорезистентность — $3,7 \pm 0,2$ у.е. ($p \leq 0,001$) по отношению к аналогичным показателям у лиц контрольной группы.

Корреляционный анализ между маркерами углеводного обмена, выраженности саркопении и миокардиальной дисфункции установил, что в 1-й подгруппе больных АГ повышение величины инсулинорезистентности обратно коррелировало с показателем мышечной массы ($r = -0,37$, $p \leq 0,05$), указывая на негативное влияние на последнюю нарушений метаболизма углеводов; прямая корреляция инсулинорезистентности с концентрацией ПромНУП в сыворотке крови ($r = 0,34$, $p \leq 0,05$) свидетельствовала о прогрессировании дисфункции миокарда вследствие усугубления резистентности периферических тканей к инсулину. Повышение сывороточного уровня маркера левожелудочковой дисфункции сопровождалось, в свою очередь, снижением массы и силы скелетной мускулатуры ($r = -0,42$, $p \leq 0,01$), подтверждая сопряженность нарушений, развивающихся при сочетании инво-

лютивных и хронических гипертензивных поражений в миокарде и других мышцах тела.

Ясно прослежена тенденция снижения толерантности к физической нагрузке по мере уменьшения содержания мышечной массы в организме. В подгруппе пациентов без выраженной саркопении у 42 человек установлен I, а у 14 — II ФК ХСН; в подгруппе с низким ИММ — I ФК диагностирован у 5, II ФК — у 19 и III ФК — у 4 больных. ФК ХСН ассоциирован с ИММ, свидетельствующим о степени саркопении, что подтверждено критерием $\chi^2 = 27,6$; $p < 0,001$. Наиболее высокий показатель инсулинорезистентности ($4,3 \pm 0,3$ у.е.) и сывороточного инсулина ($21,4 \pm 2,5$ мкМЕ/мл) найден у больных АГ с III ФК ХСН, что созвучно результатам подобных исследований [2]. Таким образом, установлено негативное значение расстройств углеводного обмена в прогрессировании миокардиальной дисфункции и ХСН у больных пожилого возраста с АГ.

Заключение

В поддержании адекватного уровня энергообеспечения мышечной ткани для выполнения основных функций организма важную роль играет достаточное поступление глюкозы для её последующего использования в метаболических процессах.

Установленные в работе особенности нарушений углеводного обмена у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией со сформировавшимися синдромами саркопении и миокарди-

Таблица 2

Лабораторные маркеры углеводного обмена и миокардиальной дисфункции у пожилых больных АГ в зависимости от индекса мышечной массы

Показатель	Основная группа		Контрольная группа, n=32
	1-я подгруппа — ИММ<0,55, (n=28)	2-я подгруппа — ИММ>0,55, (n=60)	
	1	2	
Глюкоза, ммоль/л до ГТТ	5,9±0,3	5,6±0,2	4,7±0,3
после ГТТ	8,4±0,9	8,2±0,7	$p_{1-3} < 0,01$ 6,4±0,5 $p_{1-3} < 0,01$
Инсулин, мкМЕ/мл	19,4±2,8	12,7±2,2	8,9±1,5 $p_{1-3} < 0,01$
Инсулинорезистентность, у.е.	3,7±0,2	2,6±0,16 $p_{1-2} < 0,001$	1,8±0,2 $p_{1-3} < 0,001$
ПромНУП, фмоль/л	16,7±1,8	11,7±1,2	8,6±0,9 $p_{1-3} < 0,001$

альной дисфункции, представляющими патогенетическую основу ХСН, позволяют предположить важную роль в их патогенезе нарушений энергетического гомеостаза, обусловленного ухудшением поступления глюкозы в мышечные клетки сердца и скелетной мускулатуры. Для сохранения мышечной массы у пациентов старшего возраста на физиологическом уровне необходимо стремиться к смягчению либо устранению состояния инсулинорезистентности как пускового фактора последующей цепи реакций нарушенного углеводного метаболизма.

Литература

1. Костоева А.У., Мазур Н.А., Масенко В.П. и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2009. № 12. С. 33–38.
2. Кравчун П.Г., Рындина Н.Г. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности и инсулинорезистентность // Вестн. Харьков. нац. ун-та. им. В.Н.Каразина. Серия «Медицина». 2008. № 797. Вып. 15. С. 93–97.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). № 81. С. 379–472.
4. Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. Саркопения — новая медицинская нозология // Физ-ра в проф., лечении и реабилитации. 2009. Т. 4. № 31. С. 7–16.
5. Abbatecola A.M., Paolisso G., Fattoretti P. et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction // J. Nutr. Hlth. Aging. 2011. Vol. 15. № 10. P. 890–895.
6. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for five health risks among older adults — United States, 1993–1997. CDC MMWR Surveillance Summaries, December 17, 1999/48(SS08). P. 89–130.
7. Matthews D.R. Homeostasis model assessment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985. Vol. 28. P. 412–419.
8. Morley J.E., Baumgartner R.N., Roubenoff R. et al. Sarcopenia // J. Lab. clin. Med. 2001. Vol. 137. № 4. P. 231–243.
9. Narici M.V., Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance // Brit. med. Bull. 2010. № 95. P. 139–159.
10. Ryall J.G., Schertzer J.D., Lynch G.S. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness // Biogerontology. 2008. Vol. 9. № 4. P. 213–228.
11. Srikanthan P., Hevener A.L., Karlamangla A.S. (2010) Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the national health and nutrition examination survey III // PLoS ONE 5 (5). e10805. doi:10.1371/journal.pone.0010805.
12. Stephen W.C., Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly //J. Nutr. Hlth Aging. 2009. Vol. 13. № 5. P. 460–466.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 324–328

N. K. Gorshunova, N. V. Medvedev

SIGNIFICANCE OF INSULIN RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF SARCOPIENIA AND CHRONIC HEART FAILURE IN ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS

Kursk State Medical University, 3, ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: gorsh@kursknet.ru

To determine the pathogenic role of insulin resistance in the formation of involutive sarcopenia and chronic heart failure (CHF) were examined 88 elderly patients with arterial hypertension (AH) and 32 elderly patients without cardiovascular disease by methods of carbohydrate metabolism and the level of brain natriuretic peptide precursor evaluation, muscle mass and strength measuring, echocardiography, 6-minute walking test. It was found that in the group of hypertensive patients with low mass and muscle strength significantly increased indices of insulin resistance and more expressed signs of the left ventricle myocardial dysfunction and functional class of heart failure, probably as a result of disorders of energy homeostasis, resulting from the deterioration of glucose into the muscle cells of the heart and skeletal muscles.

Key words: insulin resistance, sarcopenia, chronic heart failure, older age

Е. А. Дубинина¹, Ю. Г. Новикова¹, А. В. Калицкая², Н. В. Финагентова³

ОСОБЕННОСТИ САМОСОЗНАНИЯ ПРИ НЕДЕМЕНТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186 Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48; e-mail: yuliy-novikova@yandex.ru; ² Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кашенко, 188357 Ленинградская обл., Гатчинский р-н, с. Никольское, ул. Меньковская, 10; ³ Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 148

Сравнивали особенности самосознания у 17 лиц 65–89 лет с додементными когнитивными нарушениями и у 17 больных сосудистой деменцией 65–91 года. Сопоставляли жалобы со стороны психической сферы и результаты нейропсихологического обследования. Нейропсихологическая диагностика включала оценку степени нарушения ряда высших психических функций, таких как внимание, память, мышление, гнозис (зрительный, слуховой), праксис, речь. Пожилые респонденты без деменции адекватно оценивали состояние высших психических функций. Больные сосудистой деменцией, как правило, отрицали когнитивный дефицит или объясняли его возрастными изменениями. Независимо от состояния соматического здоровья, пожилые лица с недементными когнитивными нарушениями занимали активную позицию по отношению к старению. Они могли найти способы компенсации когнитивного снижения самостоятельно. Больные сосудистой деменцией не могли компенсировать когнитивный дефект даже при поддержке.

Ключевые слова: самосознание, сосудистая деменция, высшие психические функции, компенсация

Старение как динамический процесс ставит перед человеком новые задачи адаптации. Одной из таких задач является приспособление к изменениям со стороны когнитивной сферы, сопровождающим как естественную инволюцию, так и её патологические варианты; она решается через формирование определенного отношения и поведенческой стратегии по отношению к этим изменениям. В данном случае отношение понимается как «система смыслов и значений, складывающихся в процессе жизненного опыта, детерминирующая поведение и переживания человека в конкретных ситуациях» [1]. Важным условием активного преодоления трудностей пожилого и старческого возраста Л. И. Анцыферова считает творческое отношение к жизни [4].

Представление о приемлемом уровне когнитивного функционирования в старости занимает важное место в картине «субъективной нормы» пожилого человека. Ослабление памяти и внимания, нарастающая несостоятельность в выполнении бытовых обязанностей рассматривается нередко пожилыми людьми и их родственниками как атрибут позднего возраста. Данные литературы подтверждают наличие изменений со стороны высших психических функций, в частности усиление произвольной регуляции деятельности [7], ригидности внимания, ухудшение механической памяти при сохранности смысловой [5, 8]. Однако подчёркивается, что такая динамика не ведёт к дезадаптации и существенному снижению качества жизни. Более того, акцентируется внимание на важном вкладе личностной позиции по отношению к старению в противостояние когнитивному снижению [2, 7].

Деменция создаёт изменённые условия старения. Оказываются повреждёнными сами предпосылки рефлексии — высшие психические функции. Однако именно способность осознавать нарушенные и незатронутые стороны психической деятельности принципиально важна для раннего отслеживания неблагоприятных изменений, своевременного обращения за профессиональной помощью, а также понимания ресурсов компенсации этих нарушений. В мировой литературе накоплен большой опыт исследования когнитивной сферы больных деменцией [3, 14]. Тем не менее, исследований, касающихся субъективного аспекта восприятия когнитивной дисфункции, мало, такие работы единичны и касались болезни Альцгеймера и лобно-височной дегенерации [12, 13, 15]. Но, вместе с тем, подобные исследования позволили бы определить ресурс психокоррекционной работы со здоровыми и больными пожилыми людьми. Таким

образом, целью работы стало определение особенностей самосознания при додементных когнитивных нарушениях и сосудистой деменции.

Материалы и методы

Обследованы 34 больных, которые были разделены на две группы: 1-я — 17 пациентов 65–89 лет с додементными когнитивными нарушениями, ДКН ($78,83 \pm 5,68$ года), 8 мужчин и 9 женщин, 2-я — 17 больных 65–91 года с верифицированным диагнозом сосудистой деменции ($79,23 \pm 7,51$ года). Исследование проводили на базе ПБ №1 им. П. П. Кащенко и Городского гериатрического медико-социального центра». По образовательному уровню и семейному положению не было значимых отличий в группах.

Все участники исследования были проконсультированы неврологом, медицинским психологом и психиатром. Критерии включения в 1-ю группу: пациенты старше 65 лет, с жалобами со стороны познавательной сферы, дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени, не имеющие тяжёлой сопутствующей соматической патологии, не имеющие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения. Критерии включения во 2-ю группу: пациенты старше 65 лет с верифицированным диагнозом деменции лёгкой или умеренной степени, с сосудистой этиологией патологического процесса. Критерии исключения: болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, метаболическая природа интеллектуально-мнестического снижения, сопутствующие тяжёлые соматические заболевания, выраженная деменция.

Процедура обследования состояла из подробной структурированной беседы о жалобах, наблюдения за больным и нейропсихологического обследования. В беседе выясняли осознание неблагополучия со стороны каждой из высших психических функций, эмоционально-волевой сферы, работоспособности, с фиксацией активно предъявляемых жалоб и выявляемых только в ситуации расспроса. Нейропсихологическое обследование проводили с применением проб А. Р. Лурия [9] и альбома Е. Д. Хомской [11]. Оценивали гнозис (зрительный, слуховой, речевой), динамический праксис, внимание, память слухоречевую и зрительную, мышление, речь. Во время нейропсихологического обследования отмечали: 1) способность отыскать ошибку самостоятельно или после указания на неё; 2) способность исправить ошибку; 3) отношение к ситуации неудачи; 4) принятие по-

мощи, подсказки; 4) результат. При оценке личностной реакции на несостоятельность в выполнении нейропсихологических проб применяли подход Розенцвейга с предложенной им систематизацией реакций на фрустрацию (неудачу) [10]. По результатам обследования, жалобы сопоставляли с объективной картиной состояния соответствующей высшей психической функции, верифицированной экспериментально. Сосудистую этиологию когнитивных расстройств подтверждали оценкой по шкале Хачински (1-я группа — $7,3 \pm 3,2$ балла; 2-я — $13,95 \pm 3,5$ балла) и данными инструментальных исследований (МРТ, УЗДГ сосудов головного мозга и экстракраниальных сосудов). Рассчитывали частоту, средние величины, стандартное отклонение, ϕ -коэффициент сопряжённости, угловое преобразование Фишера ϕ^* .

Результаты и обсуждение

В 1-й группе активно предъявляли жалобы на снижение когнитивных функций 12 (70,6%) человек, в результате расспроса — 10 (58,8%) пациентов. Жалобы были, как правило, комплексными, дифференцированными, содержали указание на нарушения со стороны двух функций и более. Представители этой группы подмечали даже незначительные изменения. Больные 2-й группы реже предъявляли жалобы — как активно (6; 35,2%), так и в результате расспроса (5; 29,4%), рис. 1, и чаще отрицали их; они были, как правило, моносимптомными. Жалобы касались, в основном, нарушений памяти.

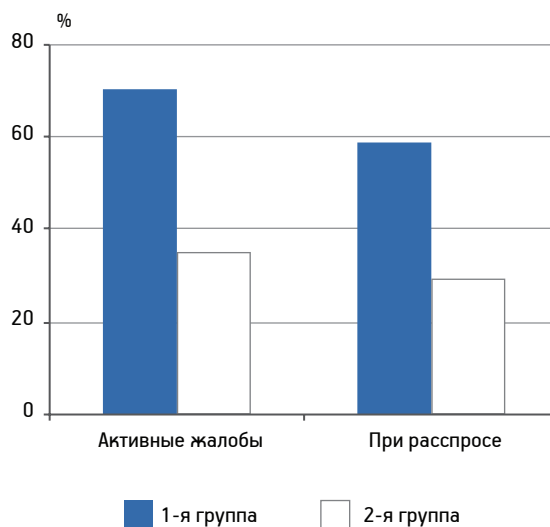


Рис. 1. Частота жалоб на состояние когнитивных функций у пациентов обеих групп

Почти половина обследованных лиц 1-й группы с ДКН (8; 47%) делала вывод об изменении когнитивного статуса, основываясь на сопоставлении его с функционированием в прошлом. В самоотчетах нередко звучали высказывания «раньше я таким не был», указания на виды деятельности, которые до определённого времени давались легко, а теперь затруднены. У больных 2-й группы деменцией подобную оценку выявляли гораздо реже (3; 17,6%; $\varphi^*=1,88$; $\rho<0,05$).

Лица с ДКН активно предъявляли жалобы на невнимательность («лежит передо мною, но не вижу») в половине случаев (8; 47%) и несколько реже сообщали при расспросе об отвлекаемости, рассеянности (6; 35,2%). Нейропсихологическое исследование выявило дефицитарность различных компонентов внимания в виде его неустойчивости, ослабления концентрации, сужения объёма почти у всех (16; 94,1%). Адекватно идентифицировали нарушения внимания 11 человек (64,7%), 5 респондентов (29,4%) недооценивали их. Правильно

определил сохранность данной психической функции один респондент (0,58%). Безосновательные жалобы на расстройства внимания были нехарактерны в этой группе. Сопоставление жалоб и результатов нейропсихологического обследования в 1-й группе с ДКН приведено на рис. 2.

Больные деменцией о нарушениях внимания активно сообщали реже (2; 11,7% $\varphi^*=2,37$; $\rho<0,01$). Нейропсихологическое обследование показало наличие нарушений различных параметров внимания — прежде всего, устойчивости, концентрации, избирательности, объёма у большинства больных (16; 94,1%). В том или ином соотношении страдали оба компонента внимания — произвольный и произвольный. Респонденты, предъявившие жалобы на расстройства внимания, действительно обнаруживали их. Остальные недооценивали ухудшение этой функции (15; 88,2%; $\varphi^*=3,78$; $\rho<0,001$). Сопоставление жалоб и выявленных нарушений во 2-й группе при сосудистой деменции показано на рис. 3.

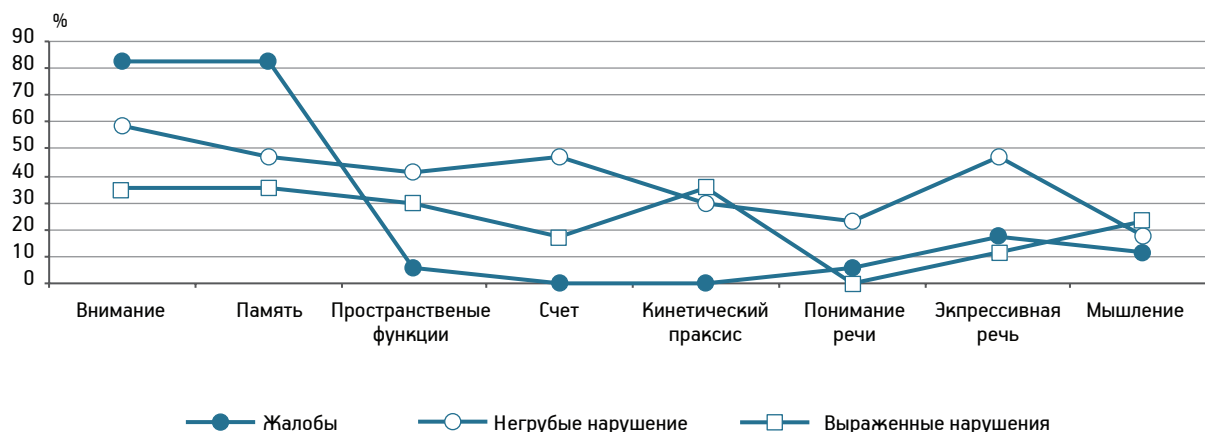


Рис. 2. Сопоставление частоты жалоб и выявления нарушений высших психических функций у пациентов 1-й группы по результатам нейропсихологического обследования

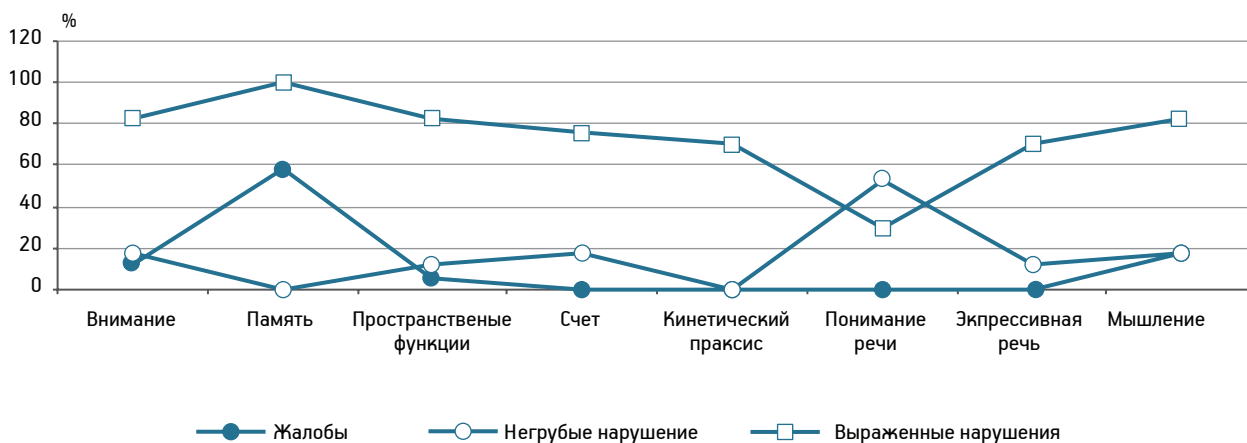


Рис. 3. Сопоставление частоты жалоб на состояние высших психических функций и частоты выявления их нарушений у пациентов 2-й группы по данным нейропсихологического обследования

На ухудшение памяти («пойду и тут же забуду, зачем шёл», «быстро забываю имя нового знакомого»), в основном кратковременной, обследуемые указывали, как правило, активно (10; 58,8%), реже — при расспросе (4; 23,5%). Исследование выявило её негрубые нарушения, в основном модально-специфические, у половины 1-й группы (8; 47%), выраженные модально-неспецифические — почти у $1/3$ обследуемых (6; 35,2%). Ухудшение памяти адекватно отслеживали в преобладающем количестве случаев (12; 70,5%), лишь единично (2; 11,7%) встречали их недооценку. При объективном отсутствии мнестических нарушений (отмечали редко) эту функцию во всех случаях определяли как сохранную (2; 11,7%).

Беспокойство по поводу мнестических расстройств больные деменцией высказывали активно существенно реже лиц с ДКН (5; 29,4%; $\varphi^*=1,75$; $\rho<0,05$) и с той же частотой при расспросе (5; 29,4%). В то же время, обращал на себя внимание недостаточно дифференцированный характер жалоб, когда больные, указывая на симптом, затруднялись дать отчёт о его характеристиках. Объективное исследование памяти показало её выраженные нарушения во всех случаях (17; 100%; $\varphi^*=5,4$; $\rho<0,001$), что было значимо чаще, чем в 1-й группе. Эти нарушения носили, в основном, модально-неспецифический характер, затрагивали как зрительную, так и слуховую сферы, проявлялись в патологическом усилении процессов интерференции. Однако все жалобы, предъявленные больными, соответствовали результатам нейропсихологических проб (10; 58,8%), иными словами, самооценка нарушений этой психической функции по точности приближалась к таковой у лиц с ДКН. В отношении остальных психических функций больные были склонны к недооценке расстройств.

На затруднения пространственной ориентировки лица с ДКН активных жалоб не предъявляли, при расспросе сообщил один пациент (1; 0,58%). Однако нейропсихологические пробы выявили расстройства право-левой ориентировки, конструктивной деятельности, пространственного праксиса (функций, требующих пространственного анализа и синтеза) у большинства. Негрубые (7; 41,1%) и более выраженные (5; 29,4%) признаки нарушений отмечали с приблизительно одинаковой частотой. Только в одном случае жалобы соответствовали данным обследования. Недооценку же имеющихся нарушений наблюдали более чем

в $2/3$ случаев (11; 64,7%). Адекватно оценивала оптико-пространственные функции как сохранённые $1/3$ психически здоровых пожилых лиц (5; 29,4%).

При сосудистой деменции на нарушения пространственной ориентировки были жалобы в одном случае (0,58%), при расспросе жалоб не было. При этом объективная оценка выявила в редких случаях (2; 11,7%) негрубые нарушения данной функции и в большинстве (14; 82,3%; $\varphi^*=3,28$; $\rho<0,001$) — выраженные, что было чаще, чем у лиц с ДКН. Таким образом, практически во всех случаях расстройства недооценивали.

На затруднения счёта операций никто из респондентов с ДКН не предъявлял жалоб ни активно, ни при расспросе. Несмотря на это, нарушения счёта регистрировали более чем в $1/2$ случаев, в основном негрубые (8; 47%), единично — выраженные (3; 17,6%). Во всех случаях, когда счётная деятельность была сохранена, имели адекватную самооценку этой функции (6; 35,2%). Таким образом, нарушения функций, основанных на пространственном анализе и синтезе, как правило, плохо распознаются, возможно потому, что чаще являются негрубыми.

Больные сосудистой деменцией не предъявляли жалоб на затруднения счёта ни активно, ни в ходе расспроса. Они реже, чем в группе лиц с ДКН, показывали негрубые (3; 17,6%; $\varphi^*=1,88$; $\rho<0,05$) и чаще (13; 76,4%; $\varphi^*=3,68$; $\rho<0,001$) выраженные нарушения, вплоть до полной дезорганизации счётной деятельности. Эти нарушения они также недооценивали.

Ни один из респондентов с ДКН не сообщил о неловкости движений, трудностях, связанных с выполнением привычных двигательных программ и освоением новых. Однако нейропсихологическое обследование показало нарушения динамического праксиса почти у $2/3$ пожилых лиц (11; 64,7%), при этом доля негрубых нарушений (5; 29,4%) и выраженной (6; 35,2%) апраксии была сходной. Отсутствие нарушений оценивали адекватно все лица без расстройств этой функции (6; 35,2%).

На моторную неловкость, затруднённое освоение новых видов деятельности, связанных с формированием двигательного навыка и стереотипа (например, пользования бытовым прибором), больные сосудистой деменцией не высказывали жалоб. При этом диагностировали, как правило, выраженные нарушения динамического праксиса (12; 70,5%; $\varphi^*=2,1$; $\rho<0,05$). Таким образом, указанные нарушения респонденты недооценивали во всех случаях.

Жалобы на затруднённое понимание речи в 1-й группе с ДКН, когда «кажется, не разбираю слова, надо видеть лицо собеседника», при нормальном слухе активно были высказаны в одном случае (0,58%), причём они не нашли подтверждения при объективном нейропсихологическом исследовании этой психической функции. При расспросе жалоб не предъявил никто. Оценка понимания речи показала единичные негрубые расстройства (4; 23,5%). Во всех этих случаях была недооценка нарушений, вероятно, потому, что они были незначительны и не приводили к дезадаптации. Остальные респонденты адекватно оценивали понимание речи как сохранное (12; 70,5%).

На расстройства экспрессивной речи в 1-й группе при ДКН, которые проявлялись в трудностях подбора слов, жалобы звучали также редко («забываю слова», «заговариваюсь») — 3; 17,6%. Исследование этой функции выявило её нарушения у $1/2$, в основном негрубые (8; 47%), единично — выраженные (2; 11,7%). Адекватная идентификация нарушений речи была редкой (2; 11,7%). Переоценку отметили у одного респондента. Чаще отмечалась недооценка нарушений (8; 47%). Таким образом, нарушения речи при ДКН, будучи по большей части мягкими, недооценивают.

При сосудистой деменции у пациентов 2-й группы не было жалоб на нарушения речи — как её экспрессивной (речевой акт), так и импрессивной (понимание) составляющей. В то же время, понимание речи часто было нарушено негрубо (9; 52,3%) и несколько реже было выраженным (5; 29,4%). Отмечались затруднения понимания сложных грамматических конструкций, содержащих временную инверсию и предлоги. Трудности подбора слов, парафазии, нарушение грамматического строя речи реже, чем при ДКН, были выражены негрубо (2; 11,7%; $\varphi^*=2,37$; $\rho<0,01$) и чаще — существенно (12; 70,6% $\varphi^*=3,77$; $\rho<0,001$). Таким образом, речевые расстройства во всех случаях больные недооценивали.

«Снижение сообразительности» редко звучало в жалобах у лиц с ДКН (2; 11,7%). Однако исследование мышления показало наличие тугоподвижности, снижения уровня обобщения больше, чем у $1/3$ из них, с равной частотой негрубых (3; 17,6%) и выраженных (4; 23,5%). Единично жалобы подтверждались (2; 11,7%), недооценку встречали у $1/3$ респондентов (5; 29,4%), адекватно оценивали отсутствие нарушений большинство пациентов (10; 58,8%).

Больные деменцией на «ухудшение сообразительности» предъявляли жалобы в единичных случаях (3; 17,6%) активно, при расспросе нарушения этой психической функции отрицали. По результатам нейропсихологического обследования, расстройства мышления в виде его тугоподвижности, снижения уровня обобщения диагностированы негрубые (3; 17,6%) — с той же частотой, что и у лиц с ДКН, и выраженные — у 14 респондентов (82,3%; $\varphi^*=3,67$; $\rho<0,001$). Единично жалобы соответствовали выявленным расстройствам (3; 11,6%), в остальных случаях они недооценивались. Аморфную жалобу «стало совсем плохо с головой», отражающую обобщённое осознание неблагополучия, без внятной конкретизации и сопровождающуюся беспредметной тревогой, отмечали, как правило, у лиц с резко наступившим когнитивным снижением, и она была характерна для больных.

В структуре деятельности пожилых людей с ДКН, по данным её качественного анализа, прослеживали активный возврат к ориентировочной фазе решения задачи с повторным анализом условия и хода действий в случае неудачи. Наблюдали компенсаторное усиление произвольного контроля в виде замедления и временной дезавтоматизации операций при выполнении проб, вызвавших затруднения. Неполноценность различных компонентов произвольного внимания и негрубые расстройства регуляции полностью или частично компенсировали повышением мотивации, речевым самоконтролем или смысловым опосредованием.

В структуре деятельности у больных сосудистой деменцией затруднено или недоступно распознавание ошибки, сличение модели требуемого результата с полученным (больные «не видят» ошибку). Нарушена инструментальная составляющая, когда, даже имея представление о допущенной ошибке, пациенты не могут исправить её по причине дефицитности или полного выпадения определённых психических функций. Эти особенности создают предпосылки, с одной стороны, для реактивных психогенных наслоений, связанных с переживанием собственной несостоятельности, с другой — оказывается изменённым сам «аппарат самооценки» когнитивных дисфункций.

Сталкиваясь с собственной несостоятельностью при выполнении некоторых заданий, около $1/2$ обследованных лиц с ДКН (7; 41,2%) полностью признавали выявленный когнитивный дефицит, причём в части из этих случаев (5; 29,4%) отмечалось его обострённое осознание. В одном

случае имели частичное осознание, когда респондент, признавая нарушение, тем не менее, считал его естественным для своего возраста. Более чем у $1/3$ пациентов осознание дефицита той или иной функции колебалось вместе с изменением уровня внимания (7; 41,2%). Таким образом, ухудшение когнитивного статуса полностью осознается или флюктуирует вместе с активационными и нейродинамическими нарушениями. При этом осознание изменений в когнитивной сфере, по данным наблюдений в ходе обследования, формировало мотивацию их преодоления ($r=0,54$; $p<0,01$).

Во 2-й группе больных сосудистой деменцией преобладали, по сравнению с 1-й группой, респонденты, не осознающие когнитивного снижения (7; 41,2%; $\phi^*=2,02$; $p<0,05$). Лиц, признающих его частично, встречали здесь чаще (5; 29,4%; $\phi^*=1,91$; $p<0,05$). Заслуживает внимания то, что пожилых лиц, остро осознающих когнитивный дефицит, отмечали в обеих группах с одинаковой частотой (5; 29,4%). Колеблущееся вместе с флюктуациями внимания осознание нарушений также выявляли со сходной частотой (5; 29,4%) в обеих группах. Полное осознание когнитивного дефицита было нехарактерно. Важно, что иногда само нейropsychологическое исследование влияло на осознание нарушений. Это наблюдение побудило сравнивать осознание нарушений — до, на этапе беседы и жалоб, и после выполнения заданий. Выяснилось, что больные, имеющие частично сохранное осознание или его полное отсутствие, нередко начинали критически относиться к когнитивному дефекту, сталкиваясь с невозможностью выполнить то или иное задание, и перестраивать отношение к болезни. В единичных случаях это был инсайт, вступавший в противоречие с ранее имевшейся трактовкой причин нахождения в стационаре. Таким образом, когнитивная составляющая отношения к дефициту высших психических функций характеризовалась недостаточностью рефлексивного звена, в то же время, была доступна корректирующему влиянию опыта.

Эмоциональная составляющая отношения к ошибкам в группах феноменологически была представлена тремя аффективными кластерами: «гнев—враждебность—возмущение» (экстрапунитивный), «тревога—чувство неполноценности—вина» (интрапунитивный), «безразличие—спокойствие—принятие» (импунитивный). В 1-й группе лиц с ДКН преобладали переживания интрапунитивной направленности (11; 64,7%), преимущественно, с реакциями упорствующе-разрешающего типа (8;

47%). Эти реакции сопровождались чувством стыда, удивления, признанием собственной роли в возникновении ошибки («я мало подумал»), активным стремлением исправить её. Несколько реже встречали интрапунитивные реакции с фиксацией на препятствии (5; 29,4%), которые проявлялись отчётливым ощущением ущербности, иногда с оттенком самоуничтожения, когда пожилые признавали и остро переживали ошибку и факт нарушения соответствующей высшей психической функции. Изредка (4; 23,5%) лица с реакциями такой направленности испытывали чувство неполноценности, но объясняли допущенные ошибки «смягчающими обстоятельствами» («но ведь я так волновался!»). Переживания экстрапунитивной направленности встречали больше, чем в $1/3$ случаев (7; 41,2%), преимущественно, с аффектом гнева, направленным на внешнее препятствие (6; 35,2%) и/или с фиксацией на самозащите, что проявлялось обвинительной позицией (5; 29,4%). Импунитивные переживания отмечали в данной группе с той же частотой (7; 41,2%), значимость ситуации неудачи преуменьшалась, ошибку воспринимали как естественное явление, не требующее вмешательства (7; 41,2%). Остальные типы реакций этого спектра встречали единично.

При исследовании эмоциональной составляющей отношения к когнитивному дефекту, переживания интрапунитивной направленности у больных 2-й группы с сосудистой деменцией встречали реже (6; 35,2%; $\phi^*=1,75$; $p<0,05$). Качественно они чаще были представлены кластерами эмоций «тревога—чувство неполноценности—угнетенность» в структуре реакций с фиксацией на препятствии (5; 29,4%), когда имело место острое осознание несостоятельности в видах деятельности, которые раньше давались легко. Во всех случаях переживания этого спектра сопутствовали резкому снижению когнитивного статуса, сочетались с тревогой, часто — со сниженным настроением, осознанием собственной бытовой несостоятельности. Остальные типы встречались единично. Преобладали реакции импунитивного спектра (12; 70,5%; $\phi^*=1,75$; $p<0,05$), чаще безучастная реакция на неудачу, которую воспринимали как естественную для этого возрастного периода (12; 70,5%). Экстрапунитивные реакции с обвинительной позицией отмечали несколько реже, чем у лиц с ДКН (4; 23,5%), но различия были незначимы.

Анализ мотивационного аспекта деятельности лиц с ДКН показал, что значительная часть из

них стремится найти правильное решение задачи в случае ошибки (12; 70,6%), в единичных случаях требуется стимуляция (3; 17,6%) или следует отказ (2; 11,8%).

Мотивационная составляющая отношения к когнитивной дисфункции при сосудистой деменции чаще характеризовалась пассивной установкой (8; 47%; $\varphi^*=2,37$; $\rho<0,01$), отказом от поиска правильного решения и формирования приёмов, облегчающих решение задачи. Такая установка положительно коррелировала с отсутствием осознания дефекта ($r=0,64$; $\rho<0,01$). Относительную сохранность мотивации выявляли реже (6; 35,2%; $\varphi^*=2,12$; $\rho<0,05$).

Таким образом, определены качественные отличия в отношении к когнитивным изменениям у лиц пожилого возраста с ДКН и сосудистой деменцией. При ДКН со стороны всех исследованных высших психических функций выявлены расстройства, чаще негрубые, которые, тем не менее, нередко находили отражение в активных жалобах. Это указывает на относительную сохранность способности распознавать измененные и незатронутые стороны психической деятельности. Однако преимущественно недооценивались признаки дефицита оптико-пространственного и квазипространственного анализа и синтеза, некоторых видов праксиса, что можно объяснить ограничением активности пожилых и уменьшением востребованности ими перечисленных функций. При этом они наиболее точно определяли нарушения внимания и памяти, возможно, потому, что эти психические процессы являются «осевыми» в общей преднастройке психики реагировать на значимые стимулы и обучение. Их нарушение же ведёт к дезорганизации остальных функций и остро осознаётся пожилыми респондентами.

Эмоциональная составляющая отношения к когнитивной дисфункции характеризуется весьма широким диапазоном реакций, в котором значительно преобладают переживания стыда и несостоятельности с актуализацией поисковой активности по преодолению трудностей. Разнообразие аффективных реакций и предопределяемых ими поведенческих стратегий действия в ситуациях неудачи позволяет предположить, что эти реакции во многом базируются на личностных особенностях. Исходя из сказанного, правомерно заключить, что пожилые лица без деменции выстраивают самооценку своего когнитивного статуса в системе «Я раньше — я теперь» или «Я теперь — возрастная норма».

В то же время, больные сосудистой деменцией, обнаруживая более значительные изменения со стороны высших психических функций, большей частью оказались неспособны адекватно идентифицировать их. Если же это происходило, то, как правило, в случаях быстрого когнитивного снижения, оценка носила обобщённый, мало дифференцированный характер. Исключение составили нарушения памяти, к которым больные были чувствительными и определяли их, вероятно, потому, что память, как носитель опыта, является одним из узловых звеньев функциональной системы мыслительного и поведенческого акта [3, 6]. Аффективный компонент отношения к когнитивной дисфункции при сосудистой деменции характеризовался часто отрицанием её значимости для больного. Это может быть обусловлено, с одной стороны, огрублением эмоциональной сферы, с другой, вероятно, специфическими изменениями ценностно-смысловых установок личности, вынужденной адаптироваться к дефекту, что требует дальнейшего изучения. Отсутствие осознания дефекта оказалось тесно соотнесённым с дефицитом мотивации его преодоления, что создает неблагоприятный прогноз для социально-бытовой адаптации больного. В небольшой части случаев, напротив, преобладало чувство неполноценности с острым переживанием происшедших изменений. Как правило, такую картину наблюдали при быстром и скачкообразном развитии сосудистого процесса.

Однако можно выделить ряд признаков, общих для лиц с ДКН и больных сосудистой деменцией. Это преобладание жалоб на нарушения памяти, подтверждаемых объективно, сходная частота встречаемости лиц с ДКН и острым осознанием изменений в когнитивном статусе при быстром темпе развития дисфункции.

Выводы

Таким образом, осознание когнитивного дефицита представляет собой результат взаимодействия изменённых старением и церебральным сосудистым процессом предпосылок рефлексии — высших психических функций и личностной реакции на эти изменения. Осознание когнитивных нарушений с утяжелением интеллектуально-мнестического снижения становится качественно иным. На этапе додементных когнитивных нарушений их осознание и словесное выражение представляет собой осмысленный, рациональный и дифференцированный

самоотчёт («критика—осознание»). При сосудистой деменции оно недоступно или, в части случаев, принимает форму недифференцированного переживания несостоятельности, выступая неким аффективным предшественником критического отношения.

Для пожилых людей с додементными когнитивными нарушениями больше свойственна активная позиция по отношению к когнитивной дисфункции, что выступает благоприятной предпосылкой для формирования адаптивно-компенсаторных стратегий. При сосудистой деменции, напротив, ослабляется или утрачивается поисковая активность в ответ на ошибку, что значимо ухудшает показатели деятельности, даже при частично сохранном осознании дефекта.

Также можно говорить об универсальных факторах, обуславливающих осознание когнитивных изменений, вне зависимости от того, развиваются ли они в рамках додементных когнитивных нарушений или сосудистой деменции — нарушение памяти как основы обучения и скорость развития когнитивного снижения.

Литература

1. Алёхин А.Н. Адаптация как концепт в медико-психологическом исследовании // В сб.: Научные труды (к 10-летию кафедры клинической психологии РГПУ им. А.И.Герцена). СПб.: Стратегия будущего, 2010. С. 27–32.

2. Ананьев Б.Г. Человек как предмет познания. Л.: ЛГУ, 1968.

3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.

4. Анцыферова Л.И. Поздний период жизни человека: типы старения и возможности поступательного развития личности // Психол. журн. 1996. Т. 17. № 6. С. 60–71.

5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.

6. Ивашев С.П. Системное квантование мыслительной деятельности человека. Волгоград: ВолГМУ, 2005.

7. Корсакова Н.К. Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты // Вестн. МГУ. Серия 14 «Психология». 1996. № 2. С. 32–37.

8. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю. Компенсаторные возможности саморегуляции мнестической деятельности в позднем возрасте // Соц. и клин. психиатр. 2007. Т. 17. Вып. 2. С. 10–13.

9. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1962.

10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учеб. пособие. Самара: Бахрах, 1998.

11. Хомская Е.А. Нейропсихологическая диагностика. Схема нейропсихологического исследования высших психических функций и эмоционально-личностной сферы. М., 2007.

12. Ballard C., Gauthier S., Corbett A. Alzheimer's disease // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9770. P. 1019–1031.

13. Ballard C., Day S., Sharp S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations // Int. Rev. Psychiat. 2008. Vol. 20. № 4. P. 396–404.

14. Bowler J.V., Hachinski V. Current criteria for vascular dementia — a critical appraisal // In: Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia / Ed. J.V. Bowler, V. Hachinski. Oxford: Oxford University Press, 2003. P. 1–11.

15. Sevush S. Relationship between denial memory deficit and dementia severity in Alzheimer's disease // Neuropsychiat. Neuropsychol. Behav. Neurol. Vol. 12. P. 88–94.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 329–336

E. A. Dubinina¹, Yu. G. Novikova¹, A. V. Kalitskaya², N. V. Finagentova³

SELF-CONSCIOUSNESS IN ELDERLY PERSONS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT AND VASCULAR DEMENTIA

¹ A. I. Herzen State Pedagogical University of Russia, 48, nab. reki Moyki, St. Petersburg 191186; e-mail: yuliy-novikova@yandex.ru; ² I. I. Kaschenko Psychiatric Hospital № 1, 10, ul. Men'kovskaya, s. Nikolskoye, Gatchinsky r-n, Leningradskaya obl. 188357; ³ Saint-Peterburg Geriatric Center, 148, nab. r. Fontanki, St. Peterburg 190103

Self-consciousness was compared in 17 elderly (aged 65–89 years old) persons with cognitive impairment without dementia and 17 patients with vascular dementia. Neurocognitive functions and mental health complaints were evaluated. Neuropsychological assessment included evaluation of higher psychological functions, such as attention, memory, conceptualization, gnosis (optic, acoustic), manual skill, speech. Older persons with cognitive impairment assessed their neurocognitive functions adequately. Patients with vascular dementia usually denied cognitive deficit or explained it as a result of aging. Regardless of physical health, older persons with cognitive impairment have active attitude to aging. They could find ways of compensation of cognitive deficits without assistance. Patients with vascular dementia could not compensate their cognitive deficit even with support.

Key words: *self-consciousness, vascular dementia, high psychological functions, compensation*

С. Н. Деревцова, А. А. Романенко, Н. В. Тихонова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДЕКСА ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА J. TANNER В ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022 Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: derezvova@bk.ru

Для оценки физического статуса женщин пожилого возраста проведены антропометрический и биоимпедансометрический методы обследования. Тип телосложения определяли при помощи индекса полового диморфизма J. Tanner (1951). В исследуемой выборке у 46,15% женщин обнаружен гинекоморфный тип телосложения, проявляющийся феминизацией в строении костной системы; маскулинизация костной системы (андроморфия) выявлена в 4,74% случаев; легкая степень дисплазии в сторону противоположного пола отмечена у 49,11% пожилых женщин, что соответствовало мезоморфному типу телосложения. Установлено, что женщины гинекоморфного типа достоверно ниже представительниц и мезоморфного и андроморфного типа, имели меньшие массу и поперечные размеры тела. Наибольшее абсолютное содержание жировой массы и компонентов тощей массы выявлено у женщин андроморфного типа телосложения, у представительниц гинекоморфного типа эти показатели компонентного состава тела были наименьшими. Полученные результаты антропометрического измерения, биоимпедансного анализа с учетом типа телосложения пожилых женщин по индексу полового диморфизма J. Tanner отражают адаптационные возможности организма и могут служить маркерами (предикторами) развития неспецифических соматических заболеваний.

Ключевые слова: *физический статус, антропометрические показатели тела, компонентный состав тела, индекс полового диморфизма J. Tanner, женщины пожилого возраста*

Снижение рождаемости, улучшение качества медицинской помощи и ее доступность, разработка медицинских мер, направленных на профилактику заболеваний и сохранение здоровья населения, привели к изменениям в демографии развитых стран и послужили причиной увеличения доли пожилых лиц в возрастной структуре населения [23, 26]. В России, помимо вышеперечисленных факторов, увеличению доли пожилого населения в относительном выражении способствует высокая смертность трудоспособного населения [16].

По мнению ряда авторов, старение — это комплексный, мультифакторный процесс, зависимый от генетических факторов, условий развития и проживания, образа жизни человека (питание, физическая нагрузка и др.) [19, 20, 21, 25]. Изучение старения организма позволило выявить гетерохронность и гетеротопность инволютивных изменений на протяжении онтогенетического цикла развития человека, то есть неравномерность процессов старения как по времени, так и по структуре [11, 12, 14].

Пожилый возраст представляет собой период индивидуального развития человека, который сопровождается рядом важных изменений в организме, связанных, прежде всего, с ускорением процессов инволюции, снижением адаптационных возможностей, ростом заболеваемости и увеличением смертности лиц пожилого возраста [4, 15, 22]. Несмотря на то, что инволютивные изменения носят физиологический характер, их выраженность оказывает существенное влияние на состояние здоровья представителей старших возрастных групп [3].

Для оценки здоровья лиц пожилого возраста необходимо исследование физического статуса, включающее пол обследуемых, возраст, компонентный состав тела, антропометрические показатели и тип телосложения (соматотип) [6]. Установлено, что представители различных типов телосложения отличаются скоростью обменных процессов, формой и размерами анатомических образований, восприимчивостью к развитию той или иной соматической патологии [1]. Изучение компонентного состава тела позволило выявить достоверные различия в содержании костного, мышечного и жирового компонентов сомы в зависимости от соматотипа обследуемых [24]. Степень развития жирового, мышечного и костного компонентов является важным индикатором здоровья человека.

Изменение содержания одного из компонентов сомы может приводить к развитию того или иного заболевания. Увеличение содержания жировой ткани у женщин пожилого возраста способствует развитию абдоминовисцерального ожирения, сопровождается уменьшением содержания поперечнополосатой мускулатуры, изменениями в биохимическом составе крови и другими проблемами здоровья человека [5]. Дефицит мышечного компонента может сопровождаться развитием саркопении, увеличением количества переломов и смертности у представителей старших возрастных групп [17]. В отличие от жирового и мышечного компонентов, костная ткань отличается большей инертностью и стабильностью на протяжении всего онтогенетического цикла человека [18]. При изучении полового диморфизма J. Tanner, позволяющего выявить степень феминизации или маскулинизации костной системы у мужчин и женщин, используют поперечные размеры тела (диаметры плеч и таза).

Изучение антропометрических показателей, исследование компонентного состава тела, определение типа телосложения дают целостную характеристику физическому статусу женщин пожилого возраста. Выявленные особенности физического статуса представительниц пожилого возраста могут быть предикторами развития социально-значимых соматических заболеваний [2, 7, 8, 13].

Целью нашего исследования было изучение физического статуса у женщин пожилого возраста разных типов телосложения по индексу полового диморфизма J. Tanner.

Материалы и методы

В обследовании приняли участие 169 женщин пожилого возраста (56–74 лет), находящихся на санаторно-курортном лечении в краевом государственном автономном учреждении социального обслуживания «Краевой геронтологический центр “Уют”» Красноярск; средний возраст — $68,2 \pm 0,4$ года. Антропометрическое обследование было проведено по классической методике В. В. Бунака с использованием стандартного набора инструментов и включало определение длины тела, массы тела, диаметров плеч и таза, поперечного диаметра грудной клетки, обхватных размеров талии и бедер. Методом биоимпедансного анализа изучали компонентный состав тела с помощью анализатора состава тела и баланса водных секторов организма АВС-01 «Медасс». По результатам биоимпедансометрического обследо-

вания определяли абсолютные и относительные величины жировой, мышечной и костной массы и их составляющие. Тип телосложения у представительниц пожилого возраста определяли с помощью индекса полового диморфизма (ИПД) J. Tanner по формуле: $ИПД = 3 \cdot ДП - ДТ$, где ДП — диаметр плеч (см), ДТ — диаметр таза (см).

В зависимости от значения ИПД, определяли три типа телосложения: гинекоморфный — при $ИПД < 73,1$, мезоморфный — при $ИПД = 73,1 - 82,1$, андроморфный — при $ИПД > 82,1$ [10].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS 22.0. Для определения типа распределения данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для определения достоверности различий использовали критерий Крускала–Уоллиса и *U*-критерий Манна–Уитни [9].

Результаты и обсуждение

Расчет индекса J. Tanner позволил определить степень соматической половой дифференциации у женщин пожилого возраста (таблица). Соматическая половая дифференциация соответствует полу у женщин с гинекоморфным типом телосложения и проявляется феминизацией в развитии костной системы; для женщин андроморфного типа телосложения, напротив, характерны проявления маскулинизации. Представительницы мезоморфного типа телосложения характеризуются наличием легкой степени дисплазии костной системы в сторону мужского пола. Гинекоморфный тип телосложения, соответствующий норме полового диморфизма женщин, встречался в 46,15 % случаев, у 49,11 % женщин пожилого возраста выявлен мезоморфный тип, андроморфный тип был характерен только для 4,74 % женщин.

Антропометрическое обследование показало, что женщины гинекоморфного типа телосложения имели достоверно меньшую длину и массу тела в сравнении с представительницами мезоморфного и андроморфного типа телосложения ($p < 0,01$). Поперечные размеры тела и обхват талии были достоверно наименьшими у пожилых женщин гинекоморфного типа, при этом женщины мезоморфного и андроморфного типа не имели достоверных различий между поперечными размерами тела, за исключением диаметра плеч ($p < 0,05$).

В ходе биоимпедансометрического обследования определено абсолютное и относительное со-

держание тощей, мышечной, костной и жировой массы, общая жидкость организма. Тощая (безжировая) масса является интегральным показателем, отражающим содержание метаболических активных тканей сомы (мышечная и костная ткань, масса внутренних органов). В норме безжировая масса составляет 75–85 % от массы тела. В ис-

следуемой выборке у женщин старшей возрастной группы относительное содержание тощей массы не соответствовало нормативным показателям и характеризовалось ее дефицитом (62,57–68,3 %). Результаты биоимпедансного анализа выявили достоверные различия в компонентном составе тела у пожилых женщин разных типов телосложения.

Антропометрические показатели и компонентный состав тела у женщин пожилого возраста в зависимости от индекса полового диморфизма J. Tanner ($Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Тип телосложения			Критерий Крускала–Уоллиса	Критерий Манна–Уитни*
	Гинекоморфный, $n_1=78$)	Мезоморфный, $n_2=83$	Андроморфный, $n_3=8$		
	1	2	3		
Длина тела, см	154,00 [150,38; 157,25]	157,50 [154,00; 163,00]	161,75 [160,13; 164,50]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,056$
Масса тела, кг	68,00 [60,35; 79,38]	77,10 [68,60; 86,40]	93,25 [73,73; 105,43]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,01$; $p_{2-3}=0,198$
Обхват талии, см	89,25 [84,38; 97,75]	93,50 [86,50; 101,50]	109,50 [86,25; 114,25]	$p<0,01$	$p_{1-2, 1-3}<0,05$; $p_{2-3}=0,454$
Обхват бедер, см	103,25 [95,25; 110,50]	105,00 [99,50; 112,00]	114,00 [103,25; 119,00]	$p<0,05$	$p_{1-2}=1,0$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}=0,222$
Поперечный диаметр грудной клетки, см	24,50 [23,60; 25,40]	25,80 [24,60; 26,40]	26,60 [24,90; 29,40]	$p<0,001$	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{2-3}=0,553$
Диаметр плеч, см	32,40 [31,60; 33,20]	35,20 [34,20; 35,80]	38,80 [37,25; 38,40]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$
Диаметр таза, см	28,20 [26,95; 29,20]	28,40 [27,20; 29,40]	29,80 [28,50; 30,65]	$p<0,05$	$p_{1-2}=0,498$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}=0,083$
Фазовый угол	7,69 [7,20; 8,11]	7,68 [7,29; 8,22]	7,95 [7,31; 8,31]	$p=0,740$	
Основной обмен, ккал/сут	1509,50 [1447,75; 1576,00]	1598,00 [1502,00; 1682,00]	1719,50 [1644,50; 1838,75]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,073$
Тощая масса, кг	46,45 [43,65; 50,05]	50,50 [46,50; 54,00]	58,35 [52,93; 61,40]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$
Жировая масса, кг	21,55 [16,18; 28,55]	26,10 [21,20; 32,30]	37,30 [23,80; 44,50]	$p<0,01$	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}=0,385$
Жировая масса, %	32,02 [26,70; 36,77]	34,27 [30,54; 38,66]	39,23 [31,83; 42,75]	$p<0,05$	$p_{1-2}=0,054$; $p_{1-3}=0,059$; $p_{2-3}=0,550$
Мышечная масса, кг	19,64 [18,15; 21,15]	21,73 [19,80; 23,75]	24,47 [22,99; 26,54]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$
Мышечная масса, %	29,00 [26,15; 31,44]	28,21 [25,87; 30,52]	27,13 [24,12; 29,26]	$p=0,295$	
Костная масса, кг	10,48 [9,79; 11,45]	11,56 [10,48; 12,54]	13,96 [12,23; 15,01]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$
Костная масса, %	15,26 [14,37; 16,64]	15,15 [14,22; 15,95]	14,73 [13,51; 15,62]	$p=0,157$	
Общая жидкость, кг	34,00 [31,98; 36,70]	37,00 [34,00; 39,50]	42,75 [38,75; 44,93]	$p<0,001$	$p_{1-2, 1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$

* Критерий Манна–Уитни скорректирован с поправкой на множественное сравнение

Абсолютное содержание тощей массы было наибольшим у женщин андроморфного типа ($p < 0,05$).

Костный и мышечный компоненты сомы являются показателями развития опорно-двигательного аппарата, которые отражают двигательную активность человека и определяют запас его физических сил. В норме относительное содержание мышечной массы тела у женщин составляет не менее 30–35% и характеризуется постепенным снижением, начиная со второго периода зрелого возраста, достигая максимального снижения к пожилому и старческому возрасту, что подтверждено результатами биоимпедансного анализа. Абсолютное содержание костной и мышечной массы у женщин гинекоморфного типа было достоверно меньшим по сравнению с лицами мезоморфного и гинекоморфного типа ($p < 0,05$). Определение относительной массы компонентов безжирового остатка сомы — костной и мышечной массы, — не выявило достоверных отличий между представительницами разных типов телосложения.

Жировая масса тела была наименьшей у женщин гинекоморфного типа ($p < 0,05$), достоверных различий между лицами мезоморфного и андроморфного типа выявлено не было. Относительное содержание жирового компонента у обследованных женщин, вне зависимости от типа телосложения, превышало нормативные значения (15–25%). Избыточное количество жировой массы свидетельствует об ожирении и может быть использовано при диагностике метаболического синдрома.

Общая жидкость организма отражает уровень гидратации тканей, включает внутриклеточную, внеклеточную (кровь, плазма, ликвор, лимфа) и связанную в отеках жидкости. В клинической практике большинство нарушений состояния гидратации связано с изменениями объема, преимущественно, внеклеточной жидкости. Объем общей жидкости организма достигал максимальных значений у представительниц андроморфного типа телосложения и был минимальным у женщин гинекоморфного типа ($p < 0,05$).

Основной обмен веществ обеспечивает поддержание жизни в состоянии полного физического и психического покоя человека. Количество расходуемых калорий находится в прямой зависимости от содержания метаболических активных тканей сомы. Минимальное количество энергии, необходимое для поддержания основного обмена веществ, расходуется у женщин гинекоморфного типа.

Выводы

Показатели физического статуса у женщин пожилого возраста, полученные с помощью антропометрического и биоимпедансного анализа, с определением типа телосложения по индексу полового диморфизма J. Tanner могут служить маркерами физического здоровья, отражают адаптационно-приспособительные возможности организма человека и могут быть использованы для лечебно-профилактических и геропротективных мероприятий.

Определение типа телосложения с учетом индекса J. Tanner позволило установить, что чаще встречались женщины мезоморфного типа — 49,11%, представительницы гинекоморфного типа — в 46,15% случаев, женщины андроморфного типа — лишь в 4,74%. Пожилые женщины гинекоморфного типа были достоверно ниже ростом, имели меньшие массу и поперечные размеры тела. Абсолютное содержание тощей массы и ее компонентов было наибольшим у представительниц андроморфного типа телосложения.

Литература

1. Анисимова Е.А., Лукина Г.А., Анисимов Д.И. Возрастная изменчивость тотальных размеров тела и типа телосложения женщин // Бюл. мед. интернет-конф. 2014. № 6. С. 918–921.
2. Артюхов И.П., Медведева Н.Н., Николаев В.Г. и др. К вопросу о методологии оценки здоровья населения // Казан. мед. журн. 2013. № 4. С. 522–526.
3. Безденежный А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение // Клини. мед. 2012. № 10. С. 16–23.
4. Брянцева О.В. Определение биологического возраста у пожилых лиц с сердечно-сосудистой патологией // Современ. пробл. науки и образования (электрон. журн.). 2012. № 2.
5. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 15–20.
6. Гурьева А.Б. Антропометрическая характеристика физического статуса женщин-европеоидов 36–75 лет Республики Саха (Якутия) // Дальневост. мед. журн. 2011. № 4. С. 80–82.
7. Деревцова С.Н. Соматометрические особенности пропорциональности телосложения мужского населения города Красноярск // Сибир. мед. журн. (Томск). 2010. № 4–1. С. 141–147.
8. Деревцова С.Н. Соматометрические особенности пропорциональности телосложения женского населения Красноярск // Сибир. мед. журн. (Томск). 2011. № 1–1. С. 164–169.
9. Наследов А.Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011.
10. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск: Версо, 2007.
11. Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Шульмин А.В. и др. Биофизические маркеры и их роль в оценке физического статуса человека // Сибир. мед. обозрение. 2013. № 6 (84). С. 30–33.

12. Плакуев А.А., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека // Экология человека. 2011. № 4. С. 17–25.
13. Романенко А.А., Деревцова С.Н., Петрова М.М. и др. Маркеры в оценке физического здоровья представителей юношеского возраста // Современ. пробл. науки и образования (электрон. журн.). 2015. № 3.
14. Синдеева Л.В., Петрова М.М., Николаев В.Г. Антропометрические и биоимпедансометрические показатели — маркеры физического здоровья женского населения // Современ. пробл. науки и образования (электрон. журн.). 2015. № 5.
15. Советкина Н.В., Арьева Г.Т., Овсянникова Н.А., Арьев А.Л. Характеристика соматической патологии у людей пожилого и старческого возраста (обзор) // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 438–442.
16. Тихонова Н.В., Добрецова Е.А., Турчина Ж.Е. и др. Социально-психологические и медицинские аспекты активного долголетия // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3 (сетевой журн.).
17. Фролова Е.В., Корыстина Е.М. Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека и возможности ее осуществления в общей врачебной практике // Рос. семейный врач. 2010. Т. 14. № 1. С. 12–23.
18. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. М.: Изд-во Моск. ун-та Наука, 2005.
19. Шарипов К.О., Джайнакбаев Н.Т. Биомедицинские и социальные аспекты старения и активного долголетия // Актуальні проблеми трансп. медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2014. № 2 (1). С. 12–27.
20. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.). Т. 2. Введение в клиническую гериатрию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
21. Barzilai N., Guarente L., Kirkwood T.B.L. et al. The place of genetics in ageing research // Nature Rev. Genet. 2012. Vol. 13. № 8. P. 589–594.
22. Gába A., Pridalová M. Age-related changes in body composition in a sample of Czech women aged 18–89 years: a cross-sectional study // Europ. J. Nutrition. 2014. Vol. 53. № 1. P. 167–176.
23. Lowthian J.A., Jolley D.J., Curtis A.J. et al. The challenges of population ageing: accelerating demand for emergency ambulance services by older patients, 1995–2015 // Med. J. Austral. 2011. Vol. 194. № 11. P. 574–578.
24. Severinsen M.T., Kristensen S.R., Johnsen S.P. et al. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: A Danish Follow-Up Study // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1850–1857.
25. Sanderson W.C., Scherbov S.A. New perspective on patterns of aging in Europe by education and gender // J. Population Ageing. 2015. P. 1–19.
26. Spijker J., Macinnes J. Population Ageing: The timebomb that isn't? // Brit. med. J. 2013. Vol. 347. № 7933. P. 20–22.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 337–341

S. N. Derevtsova, A. A. Romanenko, N. V. Tichonova

THE USE OF THE GENDER DIMORPHISM INDEX OF J. TANNER FOR ASSESSING THE PHYSICAL STATE OF OLDER WOMEN

Prof. V. F. Vojno-Yasenetski Krasnoyarsk state medical university, 1, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022; e-mail: derevzova@bk.ru

Assessment of the physical status of older women conducted anthropometry and bioimpedance analysis. Body type determined by the gender dimorphism index of J. Tanner (1951). It was found that in the studied sample representative of gynecomorphic and mesomorphic body types were determined in a high percentage of cases: 46,15 and 49,11%. Women andromorphic body type were found less frequently — 4,74%. Women with gynecomorphic body type were smaller mass and transverse dimensions of the body, unlike representatives with andromorphic and gynecomorphic body types. The absolute content of fat and lean body mass tended to increase from gynecomorphic body types representatives to andromorphic. The results of anthropometric measurements, bioimpedance analysis and determined by the gender dimorphism index of J. Tanner provide results about adaptive possibilities the human body and can serve as markers (predictors) of somatic diseases.

Key words: physical state, body anthropometry, body composition, rate of aging, gender dimorphism index of J. Tanner, older women

Ю. А. Сафонова^{1,2}, Е. Г. Зоткин^{1,2,3}

СИНДРОМ ПАДЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: jula_safonova@mail.ru; ² Клиническая ревматологическая больница №25, 190068 Санкт-Петербург, ул. Б. Подъячская, 30; ³ Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 148

Целью исследования было изучение проблемы падений в пожилом возрасте. В проспективное когортное исследование были включены 537 пациентов старше 65 лет, использованы валидизированные опросники и функциональные тесты. 56,58% пациентов имели не менее одного случая падения за 12 мес до начала наблюдения, 82,76% всех падений происходили в возрасте старше 85 лет. Достоверно чаще пациенты моложе 85 лет падали в осенний и зимний периоды (в 17,64 и 25,93% случаев, соответственно), а в возрасте старше 85 лет в 50% случаев (95% ДИ 28,2–71,8) падали летом. Полипрагмазия и коморбидные состояния увеличивали риск падений. У 32,89% людей старше 65 лет случай падения завершился периферическим или аксиальным переломом, причем перелом шейки бедренной кости в 60% случаев выявлен в возрасте старше 85 лет. Гиподинамию наблюдали в 69,77% случаев.

Ключевые слова: падения, переломы, пожилые пациенты

Во всем мире наблюдают опережающий рост числа людей старшей возрастной группы (более 65 лет), при этом ожидается, что их доля к 2050 г. достигнет 20% и более от общей численности населения земного шара [21]. Основными причинами столь заметного демографического изменения являются увеличение продолжительности жизни и снижение рождаемости [2]. В подобных условиях при оказании социальной поддержки людям старше 65 лет должны учитываться следующие факторы: прогрессирующее снижение физического и психического здоровья, возникновение зависимости от окружающих, увеличение числа хронических неинфекционных заболеваний, рост инвалидизации [5, 9, 12]. Состояние здоровья или нездоровья пожилого человека в медицинской практике не всегда удается описать с позиции установленных заболеваний и их сочетаний. В связи с этим стали использовать термин «гериатрические синдромы», к которым в полной мере можно отнести падения.

В настоящее время под падениями понимают непреднамеренный переход/перемещение челове-

ка в положение покоя на землю, пол или другой более низкий уровень, исключая целенаправленное изменение положения тела [24].

Последствия падений могут оказывать существенное влияние на качество жизни пожилых людей, что связано с возникновением травм разной степени тяжести, развитием болевого синдрома, нарушением функции, потерей уверенности в повседневной деятельности, независимости, автономии и даже смертью [6, 14]. Падения рассматривают как символ старения немощных людей и большинства долгожителей [10]. Однако лишь менее 10% пожилых людей считают важным для себя избегать падений и травм [17]. Многие люди старшей возрастной группы не относят падения к важной медицинской проблеме, даже если они понимают, что падения можно предотвратить [15].

Первые научные работы, посвященные изучению падений у людей старше 65 лет, выявлению факторов риска, были выполнены М. Е. Tinetti и соавт. в конце 80-х гг. прошлого столетия [18]. Было констатировано, что у людей старшей возрастной группы падения чаще всего происходили, когда они находились в социальных учреждениях и домах сестринского ухода [19, 20]. В 1996 г. в США была организована рабочая группа по разработке мер, направленных на профилактику падений [22]. В 2003 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) сообщил, что первое место среди причин смерти в результате травм занимали падения и девятое место среди общих причин смерти людей старше 65 лет [13]. Это послужило поводом для дальнейшего изучения проблемы падений людей старшей возрастной группы, проживающих не только в социальных учреждениях стационарного типа и медицинских организациях (госпитали, больницы), но и в собственных домах. В 2010 г. было издано руководство по профилактике падений у людей пожилого возраста [11]. Европейское региональное бюро ВОЗ рекомендовало странам

предусмотреть организацию работ, направленных на профилактику падений у населения старшей возрастной группы, в качестве одного из приоритетного направления государственного управления, наряду с содействием в повышении физической активности, в проведении противогриппозной вакцинации, в профилактике инфекционных заболеваний в медицинских учреждениях, в поддержке обеспечения неформального ухода и самопомощи [25].

Ряд исследований был посвящен изучению причин, характера падений, гендерных особенностей и других ситуаций, связанных с падениями, для формирования программ, направленных на профилактику у пожилых людей. В связи с этим, предложено разделить падения на внутренние и внешние в зависимости от места падения (дома или вне дома) [1].

Выделяют множество факторов риска падений: возраст, пол, случаи падений в анамнезе, наличие некоторых заболеваний, болевого синдрома, депрессии, прием лекарственных препаратов, нарушение когнитивных функций и другие [8]. Нарушение зрения, дегенеративные заболевания суставов также ассоциируются с падениями. Вероятность падений может повышаться при нарушениях сна, походки, использования неудобной обуви и одежды, неподходящих вспомогательных средств и приспособлений для ходьбы [3, 4].

Кластерный анализ исследования T. Vu и соавт. (2011) по влиянию полиморбидности на риск падений показал, что наличие в анамнезе более трех заболеваний существенно повышает риск падений у пожилых людей [23]. Одновременное применение более 3–4 препаратов (полипрагмазия), вне зависимости от фармакологической групповой принадлежности, также повышает риск падений [7].

Система профилактики падений базируется на модификации таких факторов риска, как низкий уровень витамина D в сыворотке крови, низкий или высокий ИМТ, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем.

Цель исследования — анализ падений у пожилых людей в разных возрастных группах для последующего формирования комплекса лечебно-профилактических мер.

Материалы и методы

В исследование включили 537 пациентов старше 65 лет, женщин было больше, чем мужчин, средний возраст составил $73,7 \pm 13,5$ года, из Городского гериатрического медико-социального

центра» и Клинической ревматологической больницы № 25 (Санкт-Петербург). Пациенты были разделены на три возрастные группы: 65–74 года (57,46 % пациентов), 75–84 года (29,82 % пациентов), 85 лет и старше (12,72 % пациентов). У пациентов брали интервью с использованием многоаспектной анкеты и международных валидизированных опросников.

Состояние физической активности определяли с помощью международного опросника IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Гиподинамию расценивали при наборе суммарно менее 7 баллов [16].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования обнаружено, что 30,56 % людей старше 65 лет считают произошедший с ними случай падением лишь тогда, когда это происшествие привело к серьезным последствиям (ушибам, переломам). 56,58 % пациентов имели не менее одного случая падения за 12 мес до начала наблюдения. При оценке частоты падений в разных возрастных группах выявили, что 82,76 % (95 % ДИ 64,2–94,2) случаев падений было в возрастной группе 85 лет и старше. Примерно с одинаковой частотой падения происходили в дневные, вечерние часы, а также в утреннее и ночное время (в 37,43; 39,66 и 27 % случаев, соответственно).

Анализ падений в зависимости от времени года показал, что достоверно чаще пациенты 65–74 и 75–84 лет падали в осенний и зимний периоды (в 17,64 и 25,93 % случаев, соответственно), что обусловлено внешними факторами (скользкая дорога, темное время суток и тому подобное). Пациенты старше 85 лет в 50 % случаев (95 % ДИ 28,2–71,8) падали летом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данная категория людей имела падения чаще, чем в более молодом возрасте, поскольку зимой они стараются реже выходить на улицу, а летом теряют бдительность (рис. 1).

Важным в оценке падений является место, где это событие произошло, что определяет тактику дальнейших профилактических мер. У 50,96 % опрошенных падения были на улице. При анализе места падений в разных возрастных группах было установлено, что преобладали падения на улице у людей 65–74 лет (в 66,25 % случаев). Примерно с одинаковой частотой люди 75–84 лет падали как в жилых помещениях, так и на улице (в 34,88 и 48,84 % случаев, соответственно). Люди старше

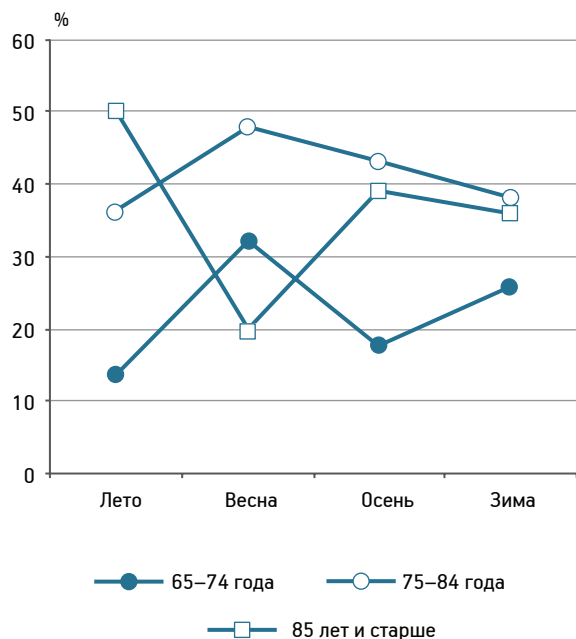


Рис. 1. Частота падений у людей старшей возрастной группы в разное время года

85 лет чаще падали в квартире (в 66,67% случаев).

Проведена оценка числа принимаемых препаратов в сутки в зависимости от возраста (рис. 2). В ходе исследования выявлено, что число принимаемых медикаментов (полипрагмазия) увеличивалось с возрастом и достоверно выше в возрастной группе старше 85 лет ($p < 0,001$). В этой же возрастной группе отмечали наибольшее число падений. Этот факт свидетельствует о том, что необходимо тщательно проводить мониторинг принимаемой лекарственной терапии, особенно у людей старше 85 лет.

Проанализировано влияние коморбидных состояний на частоту падений (рис. 3).

Исследование показало, что наличие в анамнезе более четырех заболеваний достоверно повышало риск падений ($p < 0,001$). В то же время, сочетание таких заболеваний, как ожирение, гипертоническая

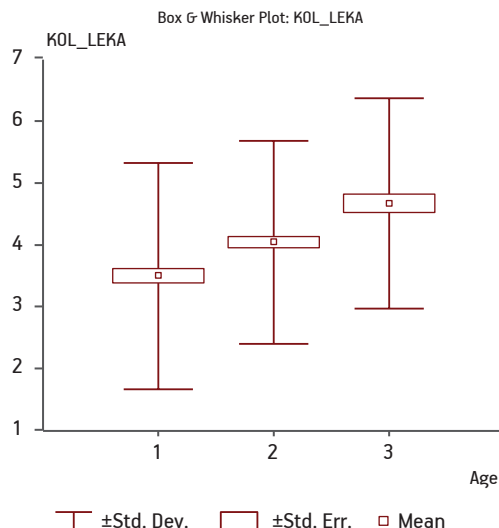


Рис. 2. Частота полипрагмазии у людей разных возрастных групп

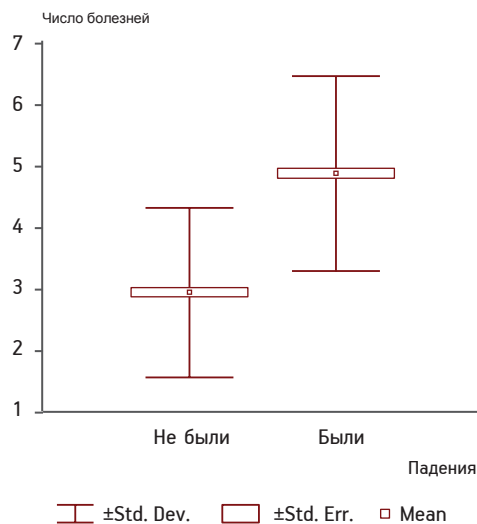


Рис. 3. Оценка влияния числа болезней на риск падений у людей разных возрастных групп

болезнь и сахарный диабет, увеличивало риск падений в 2,3 раза ($OR=2,3$; 95% ДИ 24,6–45,1).

У 32,89% людей старше 65 лет случай падения завершился периферическим или аксиальным переломом. Был проведен анализ частоты и лока-

Частота и локализация переломов вследствие падений у людей в зависимости от возраста

Локализация перелома	Число пациентов (%), 95% ДИ		
	65-74 года	75-84 года	старше 85 лет
Вертебральные	28,3% [16,8–42,3]	43,4% [29,8–57,7]	28,3% [16,8–42,3]
Шейка бедренной кости	20% [0,5–71,6]	20% [0,5–71,6]	60% [14,7–94,7]
Дистальный отдел предплечья	46,9% [35,7–58,3]	27,16% [17,9–38,2]	25,93% [16,8–36,9]
Другие переломы	35,9% [21,2–52,8]	41,03% [25,6–57,9]	23,08% [11,1–39,3]

лизации переломов у людей в разных возрастных группах (таблица).

Выявлено, что переломы дистального отдела предплечья происходили достоверно чаще у людей 65–74 лет (в 46,9% случаев; 95% ДИ 35,7–58,3), а переломы шейки бедренной кости — у людей старше 85 лет (в 60% случаев; 95% ДИ 44,7–94,7).

Проведена оценка уровня физической активности у пожилых людей (рис. 4).

Среди включенных в исследование людей достаточно часто выявляли низкую физическую активность (гиподинамию) по оценке физической активности IPAQ (в 69,77% случаев; 95% ДИ 61,1–77,5). Лишь 1/3 людей (27,59%) старше 85 лет имели достаточную физическую нагрузку.

Выводы

1/3 опрошенных пациентов старшей возрастной группы не понимали, что является фактом падения, следовательно, сами не предпринимали действий, направленных на их устранение. Более половины из всех обследованных пациентов имели хотя бы один случай падения в течение 12 мес до начала опроса. Чаще падали люди старше 85 лет. Выявлены некоторые обстоятельства, связанные с местом падений. Так, у людей до 85 лет падения чаще происходили на улице и в осенне-зимний период. У лиц старше 85 лет падения чаще наблюдали внутри дома и происходили, преимущественно, летом. Число принимаемых лекарственных препаратов увеличивалось с возрастом экспоненциально с увеличением числа падений. Коморбидные состояния повышают риск падений. В 32,89% случаев падения заканчивались переломами. 2/3 обследованных пациентов имели низкую физическую активность.

Таким образом, полученные данные могут быть взяты за основу при разработке комплекса профилактических мер, направленных на снижение частоты падений среди пожилых людей, проживающих дома.

Литература

1. Bleijlevens M.H.C., Diederiks J.P.M., Hendriks M.R.C. et al. Relationship between location and activity in injurious falls: an exploratory study // BMC Geriatr. 2010. Vol. 10. P. 40.
2. Callum J. Ageing research directions for Australia // Aust. J. Ageing. 2011. № 30 (Suppl. 2). P. 1–3.
3. Chang J.T., Morton S.C., Rubenstein L.Z. et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Brit. med. J. 2004. № 328 (7441). P. 680.

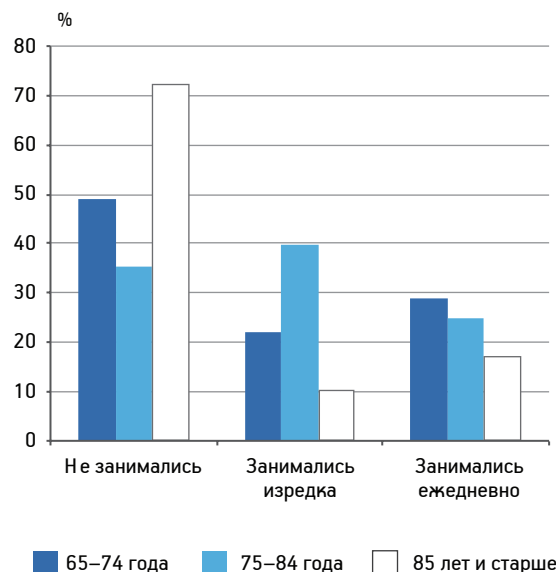


Рис. 4. Уровень физической активности у людей разных возрастных групп

4. Child S., Goodwin V., Garside R. et al. Factors influencing the implementation of fall-prevention programmes: a systematic review and synthesis of qualitative studies // Implementation Sci. 2012. № 7 (91). P. 2–14.
5. Chur-Hansen A., Todd E., Koopowitz L. Description and evaluation of an upskilling workshop for rural and remote mental health practitioners in South Australia // Austr. Psychiat. 2004. № 12 (3). P. 273–277.
6. Close J.C.T., Lord S., Menz H.B., Sherrington C. What is the role of falls? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2005. № 19 (6). P. 913–935.
7. Deandrea S., Lucenteforte E., Bravi F. et al. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis // Epidemiol. 2010. Vol. 21 (5). P. 658–668.
8. Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J. et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community // Cochrane Database Syst. Rev. 2009.
9. Latham N.K., Anderson C.S., Lee A. et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty interventions trial in Elderly subjects (FITNESS) // J. Amer. Geriatr. Soc. 2003. № 51 (3). P. 291–299.
10. Managing Innovation (Marketing Consultancy Network Inc.): A study into the information needs and perceptions of older Australians concerning falls and their prevention. Australia, Canberra: Commonwealth Department of Health and Aged Care, 2000.
11. Michael Y.L., Whitlock E.P., Lin J.S. et al. Primary care relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. intern. Med. 2010. № 153. P. 815–824.
12. Muhlberg W., Sieber C. Sarcopenia and frailty in geriatric patients: implications for training and prevention // Z. Gerontol. Geriatr. 2004. № 37 (1). P. 2–8.
13. National Center for Injury Prevention and Control: ten leading causes of death by age group. United States, 2003.
14. Skelton D.A., Todd C. What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? How should interventions to prevent falls be implemented? World Health Organisation Health Evidence Network, WHO. Denmark, 2004.
15. Shumway-Cook A., Silver I.F., M. Le Mier et al. Effectiveness of a communitybased multifactorial intervention on falls and fall risk factors in community-living older adults: a ran-

domized, controlled trial // J. Geront. Series A. 2007. № 62 (12). P. 1420–1427.

16. *Special Eurobarometer 183–6/ Wave 58.2* — European Opinion Research Group EEIG, Physical Activities, 2003. P. 465.

17. *Tinetti M.E., McAvay G.J., Fried T.R. et al.* Health outcome priorities among competing cardiovascular, fall injury, and medication-related symptom outcomes // J. Amer. Geriat. Soc. 2008. № 56 (8). P. 1409–1416.

18. *Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F.* Risk factors for falls among elderly persons living in the community // New Engl. J. Med. 1988. № 319 (26). P. 1701–1707.

19. *Tinetti M.E., Doucette J., Claus E., Marottoli R.* Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community // J. Amer. Geriat. Soc. 1995. № 43 (11). P. 1214–1221.

20. *Tinetti M.E., Williams C.S.* Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home // New Engl. J. Med. 1997. № 337 (18). P. 1279–1284.

21. *United Nation: World Population Prospects: The 2004 Revision.* In. New York, USA: United Nation, 2004.

22. *U.S. Preventive Services Task Force.* Guide to Clinical Preventive Services (2nd ed.). Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality, 1996.

23. *Vu T., Finch C.F., Day L.* Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: A cluster analysis // BMC Geriat. 2011. Vol. 11. P. 45.

24. *WHO Handbook for guideline development.* Geneva: World Health Organization, 2008.

25. *WHO Handbook for guideline development.* Geneva: World Health Organization, 2012.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 342–346

J. A. Safonova^{1,2}, E. G. Zotkin^{1,2,3}

THE SYNDROME OF FALLS IN THE ELDERLY

¹ I. I. Mechnikov Northwest State Medical University, Health Ministry of RF, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015; e-mail: jula_safonova@mail.ru; ² Rheumatic Clinical Hospital № 25, 30, ul. B. Podiacheskaia, St. Petersburg, 190068; ³ Geriatric medical and social center, 148, nab. Fontanki, St. Petersburg 190103

The purpose of the study was to examine the problem of falls in the elderly. A prospective cohort study of 537 patients over 65 years using validated questionnaires and functional tests. 56,58% of patients had at least one fall event in the 12 months prior to the observation. 82,76% of all falls are over the age of 85 years. Significantly more patients younger than 85 years fell in the autumn and winter (to 17,64 and 25,93%, respectively) and over the age of 85 years in 50% of cases (95% CI 28,2–71,8) fell summer. Polypharmacy and comorbid conditions increases the risk of falls. 32,89% of people over 65 years in the fall received fractures. However, a fracture of the femoral neck in 60% of cases diagnosed over the age of 85 years. Hypodynamy observed in 69,77% of cases.

Key words: falls, fractures, elderly

Е. Ю. Голубева

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ФОРМ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ

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

В статье обсуждаются факторы, влияющие на удовлетворенность качеством жизни (КЖ) у лиц пожилого и старческого возраста. Рассмотрена удовлетворенность КЖ в зависимости от формы социального обслуживания в городской и сельской местности. В сельской местности удовлетворенность КЖ в большей степени зависит от наличия семьи или проживания с ней, чем от состояния здоровья или материального положения. В городской местности в специальном доме для одиноких пожилых и инвалидов удовлетворенность КЖ определяется состоянием здоровья, связанным с выполнением повседневной деятельности. При стационарном обслуживании большое значение имеет фактор одиночества, изолированность, что формирует у некоторых чувство усталости от жизни, депрессию, провоцирует злоупотребление алкоголем.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, качество жизни, система социального обслуживания

Эксперты ООН подчеркивают, что быстрое старение населения оказывает влияние практически на все сферы деятельности государства и, прежде всего, на здравоохранение и социальную защиту населения [19]. В связи с этим, принципиально важным направлением для настоящего и будущего России является совершенствование современной системы социального обслуживания населения. Как свидетельствуют данные Минтруда России, по состоянию на 1 января 2013 г. численность пожилых людей (женщин старше 55 лет, мужчин старше 60 лет) в РФ составила 33,1 млн человек — это 23,1% населения страны [5]. По состоянию на 1 января 2014 г. в Архангельской обл. социальные услуги пожилым людям в стационарных условиях предоставляют 20 государственных стационарных учреждений социального обслуживания вместимостью 2 696 койко-мест, в том числе девять психоневрологических интер-

натов и шесть геронтопсихиатрических отделений домов-интернатов общего профиля; 12 стационарных отделений комплексных центров социального обслуживания на 370 койко-мест. В 21 комплексном центре социального обслуживания функционируют 73 отделения социального обслуживания на дому. В 2013 г. услугу «социальное обслуживание на дому» получали 7,85 тыс. пожилых людей, что составляет 2,8% от общей численности граждан старше трудоспособного возраста, проживающих в Архангельской обл. [11].

Основное предназначение системы социального обслуживания населения — гарантировать каждому социальную поддержку профессиональной социальной службой и одновременно актуализировать внутренние ресурсы пожилого человека, таким образом, повышая качество жизни (КЖ) когорты лиц пожилого и старческого возраста [1, 8, 15]. КЖ населения определяется их потребностями, интересами и ценностями. Базовой категорией в этой триаде поведения является удовлетворенность от реализации потребностей, таким образом, КЖ — это уровень удовлетворенности человеком своей жизнью согласно его собственной субъективной самооценке. Можно выделить три основные позиции, которые детерминируют КЖ у лиц пожилого и старческого возраста: особенности физического здоровья (структура заболеваний, профилактика здоровья, качество и доступность медицинской помощи), особенности социально-психического здоровья (реакция на смещение ролевых функций, подверженность стереотипам, одиночество) и социально-экономическое положение (уровень доходов, условия проживания, экономическая адаптация) [6]. Отечественными исследователями отмечается сложный характер взаимосвязи объективных условий жизни и субъективных ощущений

от нее [2, 3, 7]. Обращено внимание на неочевидность того, что люди в лучших материальных условиях жизни более удовлетворены ею, чем находящиеся в относительно худших условиях.

Целью данного исследования явилась характеристика и определение факторов, оказывающих наибольшее влияние на КЖ лиц пожилого и старческого возраста, получающего разные формы социального обслуживания.

Материалы и методы

Методологической основой описания объекта исследования и выбора методов анализа явилась концепция КЖ как индивидуального соотношения своего положения в жизни общества в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства (ВОЗ, 1999) [17].

Общее число обследованных — 1 016 человек: 713 лиц пожилого и старческого возраста 60–89 лет, из которых 23 % составляли мужчины, 77 % — женщины; 74 % обследованных состояли на надомном социальном обслуживании в городской и сельской местности, 36 % состояли на стационарном социальном и медико-социальном обслуживании. Все обследованные проживали в Холмогорском, Приморском, Пинежском, Вельском, Лешуконском, Мезенском, Верхнетоемском районах Архангельской обл., городах Архангельск, Нарьян-Мар и Новодвинск.

Исследование проводили методом интервьюирования с использованием многоаспектного опросника ELSA WHO (1992), включающего 125 вопросов закрытого типа, используемого в европейском лонгитудальном исследовании старения и содержащего следующие блоки: социо-функциональный статус респондента, социально-экономическое положение, социально-психическое состояние респондента, субъективная оценка собственного здоровья, наличие хронических заболеваний с уточнением их характера, изменение состояния здоровья за последние 10 лет, способность к самообслуживанию, потребность в медико-социальных услугах, круг общения (с родными, детьми, друзьями, приятелями), ощущение чувства одиночества, забывости, ненужности, посещение социальных и медицинских учреждений, беспокойство о своем будущем и своей семье, удовлетворенность материально-бытовыми условиями, удовлетворенность жизнью.

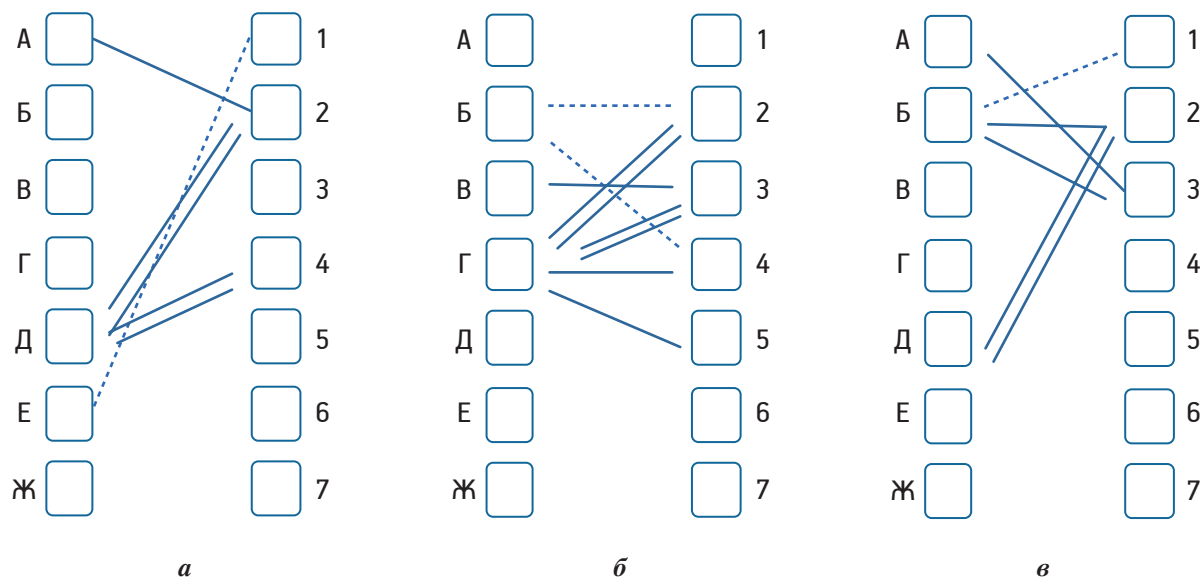
Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета SPSS 15.0 с использованием пакета программ Excel 2000. Дисперсионный анализ интерпретировался лишь при однородности дисперсий. Статистически значимыми считались различия, при которых показатель уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение КЖ и жизнедеятельности лиц пожилого и старческого возраста необходимо при выборе видов, форм, объемов социальной поддержки и медицинской помощи. На примере развитых стран, где проблема финансирования социальной сферы стоит не так остро, как у нас, именно высокая дифференцированность видов социальной помощи обеспечивает повышение КЖ. При описании выборки в целом отмечено, что в субъективной оценке своего здоровья на данный момент и изменениях, прошедших за 10 последних лет, кроме фактора принадлежности к возрастной группе, довольно большую роль играет критерий «образование». Лица с высшим образованием более точно и развернуто представляют картину своего здоровья. Больше всего в плане ухудшения здоровья лиц пожилого и старческого возраста тревожит снижение автономности и наступающая зависимость от других лиц. Социальные ресурсы лиц пожилого и старческого возраста включают такие факторы, как наличие семьи, друзей, привычного окружения. Семья для лиц старшей возрастной группы является средством удовлетворения самых насущных потребностей — витальных, интеракционистских, социализационных и смысловых [10].

С этических и экономических позиций самостоятельное проживание на дому с получением стационарозамещающих технологий является лучшей перспективой для пожилых индивидов. Качественный надомный уход позволяет, во-первых, как можно дольше находиться в домашних условиях, что полностью совпадает с интересами обследованных; во-вторых, он в несколько раз менее затратный, нежели стационарное обслуживание. Комплексно рассматривая показатель урбанизации и распределение по формам социального обслуживания, выявили разные значения факторов, влияющих на КЖ (рисунки).

Посредством корреляционного анализа установлены основные плеяды для лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в «Специальном



Корреляционный профиль лиц пожилого и старческого возраста при проживании в «специальном доме».

а — получающие обслуживание на дому в городской местности; *б* — при стационарном типе проживания; *в* — при проживании в собственном доме в сельской местности, получающие обслуживание на дому. А — образование; Б — семейное положение; В — пол; Г — употребление спиртных напитков; Д — повседневная деятельность; Е — досуговая деятельность; Ж — частота употребления спиртных напитков; 1 — чувство ненужности; 2 — самооценка состояния здоровья; 3 — чувство беспокойства о будущем; 4 — удовлетворенность жизнью; 5 — изменение здоровья за 10 лет; 6 — депрессия; 7 — хронические заболевания.

Сплошная линия — прямая корреляционная зависимость $0,5 < r < 0,7$, $\rho < 0,01$; пунктирная — обратная корреляционная зависимость $|-0,5| < r < |-0,7|$; двойная сплошная — прямая корреляционная зависимость $r > 0,7$, $\rho < 0,001$

доме для пожилых и инвалидов» в городе и получающих обслуживание на дому ($r > 0,7$).

- Пожилые люди, занимающиеся в свободное время разнообразными делами (вязанием, вышивкой, чтением книг, разгадыванием кроссвордов, общением с разными людьми и т. п.), чувствуют себя забытыми, ненужными. Очевидно, такие занятия выступают в роли компенсации ощущения пустоты и усталости от жизни.

- Наличие каких-либо близких родственников (детей и/или братьев, сестер) мотивирует лиц пожилого возраста на помощь своим ровесникам. Определено, что лица с более высоким уровнем образования более социальны, лучше поддерживают контакты. Зарубежные и российские исследователи [9, 18] отмечают, что социальные сети и участие в их жизни важны для лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в городской и сельской местности, обслуживаемых стационарно или надомно.

- Занимающиеся в прошлом более интеллектуальным трудом оценивают свое здоровье на данный момент лучше, реже злоупотребляют спиртными напитками, оценивают выше свое материальное благосостояние и уделяют время различным физи-

ческим нагрузкам (например, прогулкам). Жалобы на ежедневную функциональную недостаточность (головная боль, одышка, головокружение, учащенное сердцебиение и другое) имеют устойчивые и на высоком уровне значимости ($\rho < 0,01$) взаимосвязи как между собой, так и с трудностями в повседневной деятельности.

- Употребление алкоголя провоцировало жалобы на здоровье (одышку, проблемы с ЖКТ, головокружение, дрожание рук), имело связь с ночными кошмарами и сниженным эмоциональным фоном и тому подобным ($\rho < 0,01$); оно чаще было связано с раздражительностью и депрессией, но не имело связи с чувством одиночества и ненужности.

- На всех этапах корреляционного анализа не имели значение число лет на пенсии и конкретная сумма дохода на человека, а также взаимосвязи физического и социального самочувствия, кроме удовлетворенности жизнью в целом.

Таким образом, можно заключить, что удовлетворенность КЖ определяется в большей степени состоянием здоровья в связи с большим числом хронических заболеваний ($\rho < 0,01$), здоровье является сферой глубоко значимой, при которой социальный статус имеет меньшее значение.

Корреляционный анализ для людей пожилого и старческого возраста, проживающих на дому в сельской местности, показал следующие результаты.

- Одинок проживающие респонденты чаще испытывают беспокойство о своем будущем, оно представляется им более нерешенным ($p < 0,01$); лица пожилого и старческого возраста, имеющие более высокий уровень образования, склонны чаще задумываться над вопросами о сущности жизни и своими ощущениями, что вызывает в них большее чувство забытости и покинутости.

- Существует взаимосвязь ($p < 0,05$) между оценки здоровья и проживания с детьми: те, кто живет с ними, оценивают свое здоровье выше, вполне возможно, что они просто задумываются не о себе, а о детях и их будущем, в меньшей степени обращая внимание на себя. Зарегистрирована отрицательная взаимосвязь ($p < 0,01$) семейного положения и ощущений одиночества и ненужности. У лиц пожилого и старческого возраста в сельской местности проживание в семье является основанием для повышения настроения, чувства социальной безопасности и нахождения смысла дальнейшего проживания, несмотря на плохое здоровье и материальное положение.

- Отмечена взаимосвязь высокого уровня ($p < 0,01$) самооценки здоровья и трудностей при выполнении повседневных дел: оценивающие свое здоровье выше, испытывают меньше трудностей. Тем не менее, закономерно и обратное: на фоне того, что оценка здоровья достаточно низка, выявлена достоверная закономерность частоты жалоб на разные симптомы и трудности физического самочувствия. В исследовании Е. М. Crimmins и соавт. [14] было показано, что лица пожилого и старческого возраста с низкой оценкой здоровья и проблемами в повседневной деятельности имеют более низкое КЖ, чем лица, у которых таких проблем не наблюдается.

Полученные данные противоположны результатам исследования зарубежных авторов [16, 18], которые отмечают, что проживание дома в собственной комнате или разделяя ее с кем-то являются хорошими вариантами для лиц пожилого возраста, но не совместное проживание с детьми. Согласно исследованиям Л. А. Беяевой, жители сельских районов оценивают свое КЖ выше, чем в городе [2]. При этом уровень своего благосостояния жители села оценивают примерно так же, как и горожане. Необходимо исходить из того, что люди с низким КЖ более ориентированы в самооценках

на удовлетворение физических потребностей, имеющих конечное измерение, и не придают должного значения низкому уровню удовлетворения потребностей более высокого порядка. У имеющих относительно высокое КЖ, самооценки направлены, преимущественно, на удовлетворение интеллектуальных и, особенно, духовных потребностей, которые гораздо более индивидуальны. Здесь очевидно влияние более низкого социального стандарта, характерного для села, и сглаженность проблем материального расслоения.

Многолетнее проживание в домах-интернатах сказывается на личности — она характеризуется малоинициативностью, апатичностью, безразличием; возникают черты, нивелирующие личностные особенности, подчеркивающие ограничение их интересов и желаний. В состоянии апатии у проживающих наблюдают признаки агрессии, злости, чувства бесцельности существования, нерешительность, отрицание своих чувств, отсутствие воли, отказ от помощи, безразличие [6, 9]. Как отмечает Е. Б. Поднебесная, процесс перестройки личности при интернатном проживании происходит очень медленно и сложно [12].

- Для проживающих в стационарном учреждении корреляционный анализ выявил взаимосвязь ($p < 0,001$) семейного положения и «чувства ненужности». При оценке самоощущения здоровья большинство респондентов выявили состояние «нездоровья», определена очень высокая степень взаимосвязи ($p < 0,001$) ответов на этот вопрос и полового разделения лиц пожилого и старческого возраста обеих групп: мужчины чувствуют себя достаточно здоровыми, а женщины констатируют плохое самочувствие.

- Сильная прямая взаимосвязь ($p < 0,001$) обнаружена при сопоставлении частоты употребления алкогольных напитков и самооценки здоровья обследованного контингента. Пожилые люди, не тревожащиеся о будущем, употребляют спиртные напитки реже. В. Campbell определяет пожилых вдовцов и разведенных людей как группу риска злоупотребления алкоголем [13]. В работах отечественных исследователей подчеркивается аспект социальной изолированности лиц пожилого и старческого возраста, злоупотребляющего алкогольными напитками [4].

- Корреляционный анализ между состоянием здоровья за последние 10 лет и употреблением крепких спиртных напитков выявил прямую взаимосвязь ($p < 0,001$), которая позволяет сделать вывод о том, что даже небольшие дозы алкоголь-

ных напитков являются одним из факторов риска, ухудшающих здоровье у лиц старшей возрастной группы. Зарубежные авторы отмечают увеличение субъективного КЖ от таких факторов, как гармоничная психосоциальная микросреда для проживающих, возможность для досуговой активности, возможность мобильности пожилого индивида вне учреждения [18].

Таким образом, проживание лиц пожилого и старческого возраста в стационарных учреждениях (интернатах) имеет как положительный эффект для организации их жизнедеятельности (облегчение бытовых условий, постоянное медицинское наблюдение), так и обостряет чувства забытости, брошенности и бесполезности прожитой жизни. Повседневная, рутинная жизнь лиц пожилого и старческого возраста, как правило, не является исполнением какой-либо роли, а неструктурированные ситуации поздней жизни вызывают у них депрессию и тревогу, так как они чувствуют вакуум социальных ожиданий. Как правило, в связи с постоянным пребыванием и проживанием в учреждениях такого типа одинокие люди изолированы от общества, что формирует у некоторых чувство усталости от жизни, депрессию, провоцирует злоупотребление алкоголем.

Заключение

Факторы, детерминирующие качество жизни, различаются между группами обследованных, находящихся на разных видах обслуживания, но вариации значений различны. Предполагалось, что составляющие качества жизни (физические, психические, социальные и средовые) могут не отличаться от таковых по сравнению с населением другого возраста, но могут иметь другие ключевые взаимосвязи составляющих, которые определяют специфическую ситуацию с людьми, зависимыми от обслуживания. Причины того, что домохозяйства с объективно низким качеством жизни нередко дают ему более высокие субъективные оценки, а самооценки домохозяйств с объективно высоким качеством жизни бывают более низкими, определяются исследователями углублением противоречий между растущими потребностями людей и препятствиями для свободного выбора ими способов реализации своих индивидуальных интересов [2]. Необходимо внедрение новых форм социального обслуживания, таких как технология «приемная семья для пожилых людей», для увеличения доступности и вариативности получения социальных

услуг по уходу в отдаленных труднодоступных северных территориях, что должно способствовать большей удовлетворенности качеством жизни.

Основные факторы, определяющие качество жизни в городской и сельской местности, при разных видах обслуживания различны: в сельской местности удовлетворенность жизнью в большей степени зависит от наличия семьи, чем от состояния здоровья и материального положения; в специальном доме для одиноких пожилых и престарелых лиц удовлетворенность жизнью определяется только состоянием здоровья в связи с большим числом хронических заболеваний; при стационарном социальном обслуживании большое значение имеет фактор одиночества, изолированность, что формирует у некоторых чувство усталости от жизни, депрессию, провоцирует злоупотребление алкоголем.

Литература

1. Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Анализ состояния социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Российской Федерации // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 569–573.
2. Беляева Л.А. Уровень и качество жизни: Проблемы измерения и интерпретации // СОЦИС. 2009. № 1. С. 33–42.
3. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Лахтинен Ю., Соловьёв А.Г. Социально-медицинские потребности в видах обслуживания у населения пожилого возраста и оценка эффективности предоставляемых услуг // Экология человека. 2006. № 11. С. 53–56.
4. Гузова А.В., Голубева Е.Ю., Соловьёв А.Г. Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 110–114.
5. Итоги Всероссийской переписи населения 2010/ Численность и размещение населения [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (Дата обращения: 15.05.2013).
6. Краснова О.В. Одиночество пожилых людей: гендерные и другие аспекты // Психология зрелости и старения. 2006. № 1. С. 64–85.
7. Краснова О.В., Галасюк И.Н., Шинина Т.В. Психология личности пожилых людей и лиц с ограничениями здоровья: Учеб. пособие. СПб.: КАРО, 2011.
8. Максимова С.Г. Особенности функционирования и развития системы социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста // Соц. обслуживание. 2008. № 2. С. 5–24.
9. Максимова С.Г., Ноянзина О.Е., Максимова М.М., Щеглова Д.К. Социально-экономические факторы, определяющие качество жизни лиц пожилого и старческого возраста // Вестн. Алтайск. гос. аграр. ун-та. 2015. № 6 (128). С. 189–193.
10. Парахонская Г.А. Региональная система социальной защиты пожилых людей // Вестн. Твер. гос. ун-та. 2005. № 3. Вып. 2. С. 21–31.
11. Повышение эффективности и качества услуг в сфере социального обслуживания населения Архангельской области и Ненецкого автономного округа (2013–2018 годы): Распоряжение Правительства Архангельской области от 13 мая 2014 г. № 127-рп.

12. Поднебесная Е.Б. Пожилые люди в интернате // Психология зрелости и старения. 2004. № 1. С. 50–65.
13. Campbell B. Elderly drug and alcohol abuse often undetected. Retrieved from: www.csindy.com Accessed: 1 August 2009
14. Crimmins E.M., Beltran-Sanchez H. Mortality and morbidity trends: is there compression of morbidity? // J. Geront., B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 2011. № 65. P. 75–86.
15. Golubeva E.Yu. The role of social-medical care in enhancing quality of life of elderly people in Russian part of Barents-Euroarctic region// Adv. Geront. 2014. Vol. 4. №. 4. P. 264–268.
16. Nygren C., Oswald F., Iwarsson S. et al. Relationships between objective and perceived housing in very old age // Gerontologist. 2007. № 47. P. 85–95.
17. Quality of life indicators — measuring quality of life. Retrieved from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Quality_of_life_indicators_-_measuring_quality_of_life. Accessed: 21 August 2015.
18. Vaarama M., Pieper R., Sixsmith A. Care-related quality of life. Springer, 2008.
19. World Population Ageing 2013. Retrieved from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>. Accessed: 21 August 2015.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 347–352

E. Yu. Golubeva

**SYSTEMIC ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING THE QUALITY OF LIFE
OF ELDERLY PEOPLE USING DIFFERENT FORMS OF SOCIAL SERVICES**

M. V. Lomonosov Northern Arctic Federal University, 17, nab. Severnoy Dviny, Arkhangelsk 163002;
e-mail: e.golubeva@narfu.ru

The satisfaction of the quality of life (QOL) in elderly age is discussed. There have been considered the satisfaction of QOL depending on the form of social service in urban and rural areas. The key factors influencing the QOL in various forms of services is defined. They include: rural life satisfaction is largely dependent on the availability of family than on the health and financial status; in a special house for single elderly life satisfaction is determined only by the state of health due to the large number of chronic diseases, in stationary social services very important factor is loneliness, isolation that creates some feeling of being tired of life, depression, provocation the abuse of alcohol.

Key words: *elderly people, quality of life, system of social services*

О. М. Разумникова^{1,2}, Л. В. Прохорова¹, А. А. Яшанина^{1,2}

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ИНТЕЛЛЕКТА И САМООЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ*

¹ Новосибирский государственный технический университет; 630073 Новосибирск, пр. К. Маркса, 20; e-mail: razum@physiol.ru;² Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Изучены взаимосвязи самооценки качества жизни и показателей вербального, образного и социального интеллекта в трех возрастных группах студентов (средний возраст 63,9±5,8; 32±7,2 и 19,7±1,5 года; 90% женщины). Группа пожилых людей отличалась от более молодых низкими интегральными показателями физического здоровья согласно опроснику SF-36, особенно по шкалам физического и ролевого функционирования, и меньшими значениями образного и социального интеллекта при относительном постоянстве уровня вербального IQ. Обнаружены разные, зависящие от возраста, формы взаимосвязи компонентов интеллекта и качества жизни: положительная связь социального интеллекта и показателей ролевого функционирования у лиц старше 60 лет; более многочисленные положительные связи вербального и образного интеллекта с показателями качества жизни, в том числе с интегральным показателем психического здоровья, для группы 30-летних; положительная связь между вербальным интеллектом и значениями по шкале физического функционирования, но негативные связи между образным интеллектом и ролевым функционированием и между социальным интеллектом и интегральным показателем физического здоровья для группы 20-летних. Следовательно, непрерывное образование и повышение уровня интеллекта в процессе профессиональной деятельности и после выхода на пенсию можно рассматривать как прогностически ценные факторы «успешного» старения.

Ключевые слова: интеллект, качество жизни, старение, общий опросник здоровья SF-36

Интерес к изучению закономерностей изменений когнитивных функций у пожилых людей связан с их все более увеличивающейся популяцией в мире и сопровождающим старение повышением вероятности нейродегенеративных заболеваний [2, 16, 25]. Установлено, что наиболее устойчивыми эффектами, характерными для лиц старше 60 лет, являются ухудшение кратковременной памяти, замедление селекции информации, ослабление тормозных процессов при обработке

иррелевантных сигналов и, в целом, снижение интеллекта [3, 22, 30]. Наблюдается, однако, широкая индивидуальная изменчивость в возрастной динамике и количественных значениях этих процессов. Отмечается, например, снижение (менее выраженное, чем это наблюдается при выполнении зрительно-пространственных задач), постоянство или даже повышение показателей вербальных функций и, соответственно, вербального компонента кристаллизованного интеллекта [14, 21, 23, 29]. Для объяснения механизмов возрастных изменений когнитивных функций предлагаются разные гипотезы: «лобного старения» [31], «дефицита торможения» [12] или нарушений функциональных нейронных сетей [10]. Примеры долгожительства с сохранностью интеллектуальных функций и активной жизненной позицией, в том числе с успешной профессиональной деятельностью [3], указывают на актуальность изучения закономерностей «успешного» старения с использованием междисциплинарного подхода и объединением задач геронтологии, психологии и нейробиологии. Согласно определению «успешного старения», это состояние включает три необходимых компонента: собственно продолжительность жизни, состояние здоровья (отсутствие инвалидности и беспомощности) и удовлетворение жизнью [24].

Результаты исследований взаимосвязи интеллекта и состояния здоровья показывают их опосредованное влияние друг на друга. Обнаружена положительная связь социального интеллекта и позитивного отношения к жизни [15] и негативная связь между психометрически оцененным интеллектом в детском возрасте и показателями смертности в старости, которая сохраняется после коррекции эффекта за счет сопутствующих интеллекту изменений в социоэкономическом статусе [6, 8, 18]. Эти эффекты объясняются тем, что об-

* Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта № 15-06-10052.

ладающий высоким интеллектом способен успешно решать разнообразные проблемы и рационально регулировать поведение, приспосабливаясь к новым условиям жизни и избегая травмирующих ситуаций. Обзор литературных данных свидетельствует о значимой роли интеллектуальных способностей в изменениях вероятности широкого спектра заболеваемости — сердечно-сосудистых, онкологических, психических и других — и о повышении, в целом, жизнеспособности лиц с высоким уровнем интеллекта [5, 28]. Предсказательные возможности успешного выполнения когнитивных заданий лицами преклонного возраста, и в том числе вербальных заданий, используемых для измерения кристаллизованного интеллекта, были показаны в ходе лонгитудного исследования продолжительности их жизни [9, 20].

Для поддержания высокого качества жизни в старшем возрасте необходимо активировать компенсаторные процессы, развивающиеся в ЦНС при старении мозга и позволяющие в течение длительного времени сохранять ментальное и психическое здоровье [3, 25, 26]. С этой целью вслед за первыми университетами для пожилых людей, организованными в Италии, в разных городах России открываются «университеты третьего возраста», чтобы люди, вышедшие на пенсию, могли повысить свой интеллектуальный и культурный уровень и расширить круг социальных контактов. Программа деятельности народного факультета Новосибирского государственного технического университета предусматривает знакомство слушателей с широким кругом новых знаний и новой деятельности — от ландшафтного дизайна до психологии стресса и конфликтологии. В ходе таких занятий, посвященных знакомству с закономерностями старения мозга, среди слушателей было проведено тестирование вербального, образного и социального компонентов интеллекта и заполнение ими общего опросника здоровья SF-36 для определения качества жизни. Целью исследования было изучение возрастных особенностей соотношения разных психометрических форм интеллекта и самооценки состояния здоровья у пожилых людей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 65 слушателей народного факультета (средний возраст $63,9 \pm 5,8$ года; 94% женщин — 1-я группа), 68 студентов-заочников и получающих второе высшее образование по специальности «Психология»

($32 \pm 7,2$ года; 82% женщин — 2-я группа) и 70 студентов очного обучения ($19,7 \pm 1,5$ года; 91% женщин). Средний уровень образования в этих группах составил, соответственно, $13,7 \pm 2,8$; $13,9 \pm 2,2$ и $12,2 \pm 0,8$ года.

Для определения вербального и образного компонентов интеллекта использовали по два субтеста методики Р. Амтхауэра, предназначенной для определения структуры интеллекта (2-й и 3-й субтесты — для оценки способностей к семантической классификации слов или к ассоциативной связи и поиску аналогий, соответственно, и 7-й, 8-й субтесты — для определения способностей к двухмерной группировке пространственных объектов или операций с ними в трехмерном пространстве). Для оценки социального интеллекта применяли тест Гилфорда—Салливан.

Самооценку качества жизни определяли по опроснику SF-36, который широко используют для медико-социологических исследований, он включает восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), эмоциональное функционирование (ЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Среднее суммарное значение четырех первых шкал представляет интегральную оценку физического здоровья (ИФЗ), а четырех следующих — психического здоровья (ИПЗ).

Тестирование показателей интеллекта и самооценки состояния здоровья во 2-й и 3-й группах проводили в ходе практических занятий по психологии здоровья.

Результаты и обсуждение

Корреляционный анализ возраста и значений SF-36 выявил их негативную связь для первых четырех шкал опросника: большему возрасту соответствовало снижение качества по шкалам ФФ, РФ, Б, ОЗ и, в целом, — ИФЗ ($0,14 < r < 0,44$; $\rho < 0,03$).

В результате дисперсионного анализа Anova показателей восьми шкал SF-36 с использованием фактора возраст (1-я, 2-я и 3-я группы) получено достоверное взаимодействие переменных ($F_{14,1372} = 2,84$; $\rho = 0,0003$), рис. 1. Post-hoc анализ этого взаимодействия возраст*шкала с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений показал, что 1-я группа характеризуется достоверно более низкими значениями по шкалам ФФ, РФ, Б, ОЗ и ЭФ при сравнении со

2-я группой, а по показателям ФФ и РФ при сравнении с 3-й группой. Полученный профиль показателей качества жизни в целом соответствует средним популяционным значениям и возрастным соотношениям шкал SF-36 с максимумом по шкалам РФ и СФ [1]. Минимальные межгрупповые возрастные различия по самооценке показателей Ж и СФ свидетельствуют, что пожилые люди, посещающие занятия народного факультета, социально адаптированы и обладают достаточной жизненной энергией. Снижение ЭФ вместе со шкалами ИФЗ можно рассматривать как связанные с возрастом изменения эмоционального состояния, обусловленные, преимущественно, возникающими проблемами в функциональной деятельности разных систем организма, в том числе сопровождающимися болевыми ощущениями.

При выполнении Апова для интегральных показателей самооценки качества жизни в трех возрастных группах обнаружено, что в 1-й группе ИФЗ меньше, чем во 2-й и 3-й, и не отличается от ИПЗ, тогда как в младших возрастных группах эти компоненты качества жизни достоверно различаются с большим значением ИФЗ, чем ИПЗ (рис. 2). Таким образом, положительные эмоции и социальная активность могут быть теми резервами, которые позволяют сохранить относительно высокое качество жизни в пенсионном возрасте.

Факторный анализ компонентов качества жизни, выполненный отдельно в каждой группе, показал, что в 1-й группе все шкалы SF-36 объединялись в один фактор, в котором максимальная нагрузка оказалась у показателя жизнеспособности (таблица). В группах более молодого возраста было выделено по два фактора: фактор 1, согласно вошедшим в его состав шкалам, можно обозначить как психическое здоровье, а фактор 2 — как физическое.

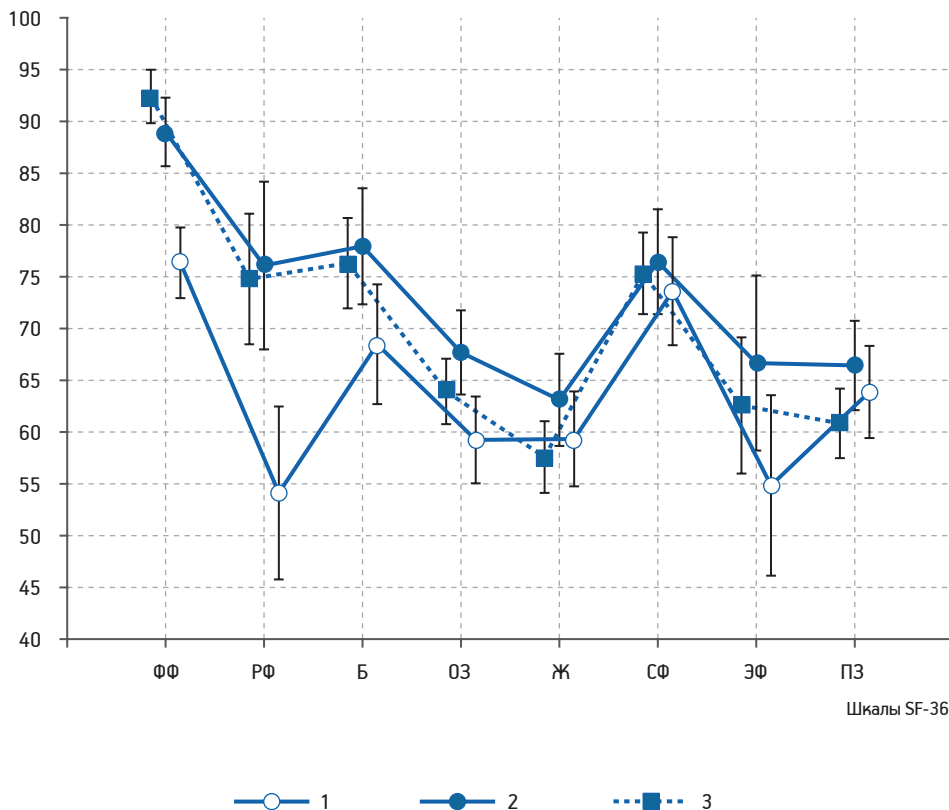


Рис. 1. Возрастные особенности самооценки качества жизни в трех возрастных группах

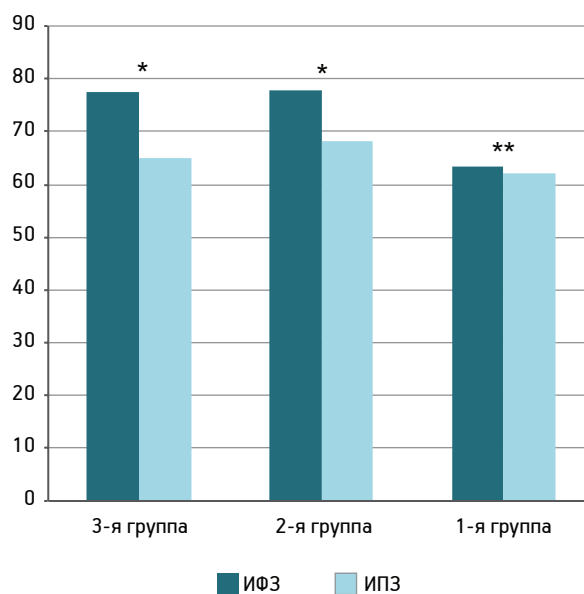


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа интегральных показателей физического (ИФЗ) и психического (ИПЗ) здоровья в трех возрастных группах.

* Достоверные различия между физическим и психическим здоровьем; ** различия между тремя возрастными группами

Шкалы РФ и ОЗ, которые, согласно опроснику SF-36, являются составляющими ИФЗ, для 3-й группы вносили свой вклад в оба сформирован-

Факторная структура шкал SF-36 в трех возрастных группах

Шкала SF-36	1-я группа		2-я группа		3-я группа
	Фактор 1	фактор 2	фактор 1	фактор 2	фактор 1
Физическое функционирование	0,104	0,741	0,088	0,779	-0,642
Ролевое функционирование	0,576	0,418	0,338	0,821	-0,752
Боль	0,095	0,755	0,139	0,832	-0,676
Общее здоровье	0,437	0,492	0,714	0,315	-0,731
Жизнеспособность	0,890	0,159	0,889	0,209	-0,823
Социальное функционирование	0,812	0,164	0,661	0,22	-0,773
Эмоциональное функционирование	0,704	0,221	0,701	0,208	-0,766
Психическое здоровье	0,908	0,053	0,898	-0,061	-0,811
Expl. Var	3,314	1,641	3,176	2,212	4,489
Prp. Totl	0,414	0,205	0,397	0,277	0,561

Примечание. Жирным шрифтом выделены максимальные нагрузки в факторах.

ных фактора; во 2-й группе показатель РФ имел максимальную нагрузку в факторе физическое здоровье, а ОЗ — в факторе психическое здоровье. По своему содержанию, РФ отражает степень осознанных ограничений в повседневной деятельности, которые накладывает состояние здоровья; ОЗ — самооценку здоровья на текущий период и перспективы возможного лечения и улучшения состояния. Следовательно, частичное совмещение этих шкал с фактором психическое здоровье и возрастное изменение их нагрузки можно рассматривать как отражение усиления роли психологического фактора в самооценке состояния здоровья с оптимистическим отношением к настоящему и будущему. Объединение всех шкал SF-36 в один фактор для 3-й группы представляет своеобразный эффект «дедифференциации» применительно к структуре составляющих качества жизни, который ранее был предложен для объяснения возрастающей связи между разными когнитивными способностями при старении [13].

Корреляционный анализ возраста и показателей интеллекта выявил их негативную связь для образного (IQ_f) и социального интеллекта (IQ_s) (соответственно, $r = -0,35$ и $-0,37$; $p < 0,0001$), но не для вербального (IQ_v). Результаты дисперсионного анализа показателей интеллекта для трех возрастных групп представлены на рис. 3 и свидетельствуют о более низких значениях IQ_f и IQ_s в 1-й группе в сравнении со 2-й и 3-й группами при отсутствии достоверных различий по значению IQ_v ($F_{2,169} = 7,47$; $p = 0,001$ для образного, $F_{2,95} = 13,45$; $p = 0,00001$ — для социального).

Связанное с возрастом снижение интеллекта в 1-й группе соответствует литературным данным

[19, 21] и указывает, что не только флюидный, но и отдельные компоненты кристаллизованного интеллекта, в частности показатели образного и социального интеллекта, уменьшаются в группе пожилых людей, не отличающейся достоверно от более молодых по уровню образования.

Обнаруженное в 1-й группе снижение интеллекта обусловлено, по-видимому, характерным для пожилого возраста замедлением скорости ментальных процессов, которое, как показано в ряде работ, является ведущим фактором в снижении эффективности когнитивных функций, имеющих временные ограничения [7, 11, 13, 27]. Ранее выполненный нами анализ взаимосвязи качества жизни и когнитивных функций у другой группы слушателей народного факультета показал, что снижению физического, ролевого и эмоционального функционирования сопутствует увеличение времени селекции информации и ослабление функций систем исполнительного внимания и бдительности, а также вербальной кратковременной памяти [4]. Следует отметить, что, согласно использованной методике Гилфорда—Салливан, три субтеста из четырех содержат невербальный материал и требуют быстрого анализа мимики, жестов и ситуаций, изображенных на картинках. Учитывая данные о доминирующем значении скоростных характеристик ментальных процессов при тестировании интеллекта [14, 30], можно заключить, что обнаруженное снижение IQ_f и IQ_s в 1-й группе обусловлено именно этим эффектом. В свою очередь, относительная сохранность вербального интеллекта указывает, что постоянную тренировку речевых функций в повседневной жизни можно рассматривать как компенсаторный процесс, который сгла-

живает степень возрастного снижения интеллекта, обусловленного замедлением процессов селекции информации.

Корреляционный анализ показателей интеллекта и качества жизни, выполненный отдельно в каждой возрастной группе, выявил разные формы взаимосвязи этих переменных. Все обнаруженные связи схематично представлены на рис. 4 ($0,30 < r < 0,59$; $\rho < 0,05$). В 3-й группе IQ_v положительно коррелировал с ФФ, а IQ_f и IQ_s — негативно с РФ и ИФЗ, соответственно. Для 2-й группы были характерны только положительные корреляции: IQ_v — с СФ и ПЗ, а IQ_f — с ЭФ, и оба эти компонента положительно связаны с ИПЗ. Для 1-й группы достоверна только положительная связь IQ_s и РФ.

Положительные связи показателей интеллекта и самооценки качества жизни согласуются с результатами исследования механизмов старения мозга, свидетельствующими о более высоком качестве жизни при сохранных ментальных процессах [17]. Следовательно, при наличии психодиагностического инструментария для количественной оценки состояния когнитивных функций у пожилых людей необходима широкая популяризация знаний о возможностях активизации компенсаторных ресурсов мозга в преклонном возрасте, пропаганда необходимости целенаправленной когнитивной тренировки и создание мотивации для активной деятельности по сохранению своего ментального здоровья у лиц пенсионного возраста.

Примечательно, что в 1-й группе именно IQ_s имел положительную связь со шкалой РФ. Этот эффект можно рассматривать как доказательство важной роли успешности социального взаимодействия в поддержании активной деятельности в пожилом возрасте. Обнаруженные в 3-й группе негативные связи IQ_f и IQ_s и значений шкал РФ и ИФЗ можно интерпретировать как результат предпочтения умственной деятельности в противовес физической активности или как результат ухудшения здоровья в первые годы обучения вследствие высокой информационной нагрузки, требующей напряжения умственных способностей. Следует отметить, что и для 1-й и для 3-й групп характерен очень большой разброс в оценке своего здоровья: для ИФЗ он составил 39–100, для ИПЗ — 12–95 в 1-й группе и, соответственно, 22–97 и 17–100 — в 3-й. В связи с этим, психологические причины низкой самоо-

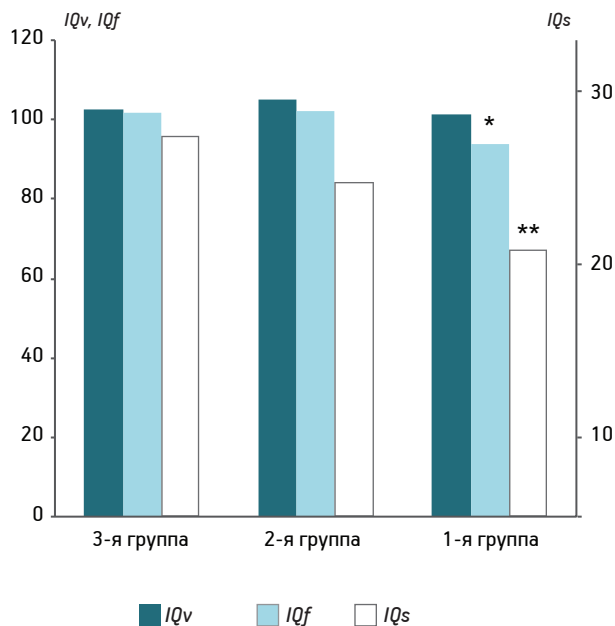


Рис. 3. Результаты дисперсионного анализа компонентов интеллекта (IQ_v — вербальный, IQ_f — образный, IQ_s — социальный интеллект) в трех возрастных группах.

* Достоверные различия между 1-й, 2-й и 3-й группами по уровню IQ_f , ** по уровню IQ_s

ценки качества жизни в группе молодых людей и более подробный анализ факторов «успешного» старения с расширением выборки пожилых людей является задачей дальнейшего исследования. Положительные связи между разными компонентами интеллекта и самооценки качества жизни, выявленные во 2-й группе, в свете литературных данных о предсказательных возможностях интеллектуальных способностей [11, 14, 15] можно рассматривать как свидетельство о потенциальном преимуществе лиц, стремящихся к непрерывному образованию, в возрастном сохранении эффективности когнитивной деятельности и «успешном» старении.

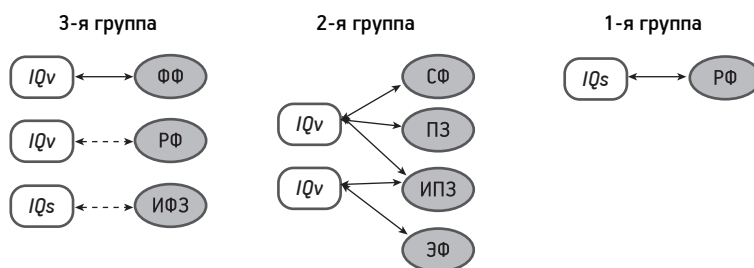


Рис. 4. Корреляции между показателями интеллекта и качества жизни в трех возрастных группах

Выводы

Снижение интеллектуальных способностей у лиц старше 60 лет по сравнению с группами 20- и 30-летних студентов в большей степени представлено при тестировании образного и социального интеллекта, уровень вербального интеллекта достоверно не изменялся. Согласно самооценке качества жизни, пожилые люди отмечают большее снижение показателей физического здоровья, особенно по шкалам физического и ролевого функционирования, чем составляющих психического здоровья. Более высоким показателям ролевого функционирования в старшей возрастной группе соответствует более высокий уровень социального интеллекта. Группировка в один фактор всех шкал самооценки качества жизни у лиц старше 60 лет при дифференциации физического и психического здоровья в более молодых группах и большим значением первого, чем второго, указывает, что эмоционально-психологические составляющие являются основой «успешного» старения. Относительная возрастная стабильность вербального интеллекта отражает, по-видимому, компенсаторные процессы в нервной системе, поддерживающие эффективность речевых функций вследствие их ежедневной тренировки. Следовательно, полученные результаты можно рассматривать как доказательство необходимости непрерывного образования, которое — вследствие развития интеллектуальных способностей и социальной активности — будет способствовать «успешному» старению.

Литература

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 // Науч.-практич. ревматол. 2008. № 1. С. 36–48.
2. Анисимов В.Н. «Горячие точки» современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 52–60.
3. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 3–16.
4. Разумникова О.М., Прохорова Л.В. Взаимосвязь качества жизни и когнитивных функций лиц старшего возраста // Здоровье. Мед. экология. Наука. 2014. № 2 (56). С. 11–13.
5. Batty G.D., Shipley M.J., Dundas R. et al. Does IQ explain socio-economic differentials in total and cardiovascular disease mortality? Comparison with the explanatory power of traditional cardiovascular disease risk factors in the Vietnam experience study // Europ. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 1903–1909.
6. Breslau N., Lucia V.C., Alvarado G.F. Intelligence and other predisposing factors in exposure to trauma and posttraumatic stress disorder: a follow-up study at age 17 years // Arch. gen. Psychiat. 2006. Vol. 63. № 11. P. 1238–1245.
7. Bryan J., Luszcz M.A., Crawford J.R. Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults // Psychol. Aging. 1997. Vol. 12. № 3. P. 473–478.
8. Deary I.J., Weiss A., Batty G.D. Intelligence and personalty as predictors of illness and death: How researchers in differential psychology and chronic disease epidemiology are collaborating to understand and address health inequalities // Psychol. Sci. Publ. Interest. 2010. Vol. 11. P. 51–77.
9. Deeg D.J.H., Hofman A., Van Zonneveld R.J. The association between change in cognitive function and longevity in Dutch elderly // Amer. J. Epidem. 1990. № 132. P. 973–982.
10. Greenwood P.M. The frontal aging hypothesis evaluated // J. intern. Neuropsychol. Soc. 2000. № 6. P. 705–726.
11. Gottfredson L.S., Deary I.J. Intelligence predicts health and longevity, but why? // Curr. Directions Psychol. Sci. 2004. Vol. 13. P. 1–4.
12. Hasher L., Zacks R.T., May C.P. Inhibitory control, circadian arousal, and age // In: D. Gopher, A. Koriat (Eds.). Attention and performance. Cambridge, MA: MIT Press, 1999. Vol. 17. P. 653–675.
13. Hertzog C., Bleckley M.K. Age differences in the structure of intelligence. Influences of information processing speed // Intelligence. 2001. Vol. 29. P. 191–217.
14. Hertzog C., Schaie K.W. Stability and change in adult intelligence: 1. Analysis of longitudinal covariance structures // Psychol. Aging. 1986. Vol. 1. № 2. P. 159–171.
15. Hooda D., Sharma N.R., Yadava A. Social intelligence as a predictor of positive psychological health // J. Indian Acad. Applied Psychol. 2009. Vol. 35. № 1. P. 143–150.
16. Johnson I.P. Age-related neurodegenerative disease research needs aging models // Frontiers Aging Neurosci. 2015. Vol. 7. Article 168.
17. Kalmar K., Fraas M., Felicetti T. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008 // Arch. Phys. Med. Rehab. 2011. Vol. 92. P. 519–530.
18. Kanazawa S. General intelligence, disease heritability, and health: A preliminary test // Personal. Individ. Differences. 2014. Vol. 71. P. 83–85.
19. Kaufman A.S., Horn J.L. Age changes on tests of fluid and crystallized ability for women and men of the Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT) at ages 17–94 years // Arch. Clin. Neuropsychol. 1996. Vol. 11. № 2. P. 97–121.
20. Korten A.E., Jorm A.F., Jiao Z. et al. Health, cognitive, and psychosocial factors as predictors of mortality in an elderly community sample // J. Epidem. Community Hlth. 1999. Vol. 53. P. 83–88.
21. Lawrence B., Myerson J., Hale S. Differential decline of verbal and visuospatial processing speed across the adult life span // Aging Neuropsychol. Cognition. 1998. Vol. 5. № 2. P. 129–146.
22. Lee J.Y., Lyoo I.K., Kim S.U. et al. Intellect declines in healthy elderly subjects and cerebellum // Psychiat. Clin. Neurosci. 2005. Vol. 59. P. 45–51.
23. Llewellyn D.J., Matthews F.E. Increasing levels of semantic verbal fluency in elderly English adults // Aging Neuropsychol. Cognition. 2009. Vol. 16. № 4. P. 433–445.
24. Qiu C., Kivipelto M., Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention // Dialogues Clin. Neurosci. 2009. Vol. 11. P. 111–128.
25. Palmore E.B. Successful aging // In: Maddox G. L. (Ed.). Encyclopedia of aging: a comprehensive resource in gerontology and geriatrics. New York: Springer, 1995. P. 914–915.
26. Park D.C., Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding // Ann. Rev. Psychol. 2009. Vol. 60. P. 173–196.
27. Rammsayer T.H., Troche S.J. Effects of age and the relationship between response time measures and psychometric intelligence in younger adults // Personal. Individ. Differences. 2010. Vol. 48. P. 49–53.

28. Razumnikova O.M. Creativity and intelligence as predisposing factors of mental, social, and physical health // *Adv. Biomed. Res. (Univ. Cambridge)*. 2010. P. 205–214.

29. Ryan J.J., Sattler J.M., Lopez S.J. Age effects on Wechsler adult intelligence Scale-III subtests // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2000. Vol. 15. № 4. P. 311–317.

30. Salthouse T.A. Selective review of cognitive aging // *J. int. Neuropsychol. Soc.* 2010. Vol. 16. P. 754–760.

31. West R.L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging // *Psychol. Bull.* 1996. Vol. 120. P. 272–292.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 353–359

O.M. Razumnikova^{1,2}, L.V. Prokhorova¹, F.F. Yashanina^{1,2}

AGING-INDUCED DIFFERENCES IN RELATIONSHIPS BETWEEN INTELLIGENCE AND SELF-ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE

¹ Novosibirsk State Technical University, 20, pr. K. Marksa, Novosibirsk 630073; e-mail: razum@physiol.ru;

² Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine; 4, ul. Timakova, Novosibirsk 630117

Relationships between a self-assessment of quality of life and level of verbal, figurative and social intelligence in three age groups of students (middle age 63,9±5,8, 32±7,2, and 19,7±1,5 years; 90% women) are studied. The group of elderly people differed from younger in low values of an integrated indicator physical health according to SF-36 questionnaire, especially — on scales physical and role functioning, and decreased figurative and social intelligence at relative constancy of verbal IQ. The different age-associated forms of interrelation of components of intelligence and quality of life are found: positive correlation between social intelligence and role functioning scores at senior persons; more numerous positive correlations between verbal and figurative intelligence and indicators of quality of life including integrated indicator of mental health in the thirty-year-old group; and positive correlation between verbal intelligence and values on a scale physical functioning, but negative correlations between figurative intelligence and role functioning and between social intelligence and an integrated indicator physical health for the twenty-year-old group. Therefore, continuous education and IQ increasing during professional activity and after retirement it is possible to consider as prognostic valuable factors of «successful» aging.

Key words: *intelligence, quality of life, aging, SF-36*

Л. Б. Ким¹, Н. К. Белишева², А. Н. Пуяткина¹, Г. С. Русских^{1,3},
П. М. Кожин¹, О. Б. Цыпышева⁴

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ МУЖЧИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ: СВЯЗЬ С САМООЦЕНКОЙ ЗДОРОВЬЯ И ГОРМОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ*

¹ НИИ экспериментальной и клинической медицины, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2; e-mail: lenkim@centercem.ru;

² Кольский научный центр РАН, 184209 Апатиты, ул. Ферсмана, 14а; ³ НИИ биохимии, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

⁴ Ловозерская центральная районная больница, 184580 Мурманская обл., пос. Ревда, ул. Комсомольская, 2

Оценка качества жизни у мужчин Европейского Севера продемонстрировала снижение показателей физического и психологического компонентов здоровья относительно группы сравнения — жителей Сибири. Максимальные значения по всем шкалам были у мужчин в группе до 29 лет, с возрастом они снижались, особенно заметно для шкал общее здоровье и боль. Умеренно снизились значения по шкалам физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, и ролевое физическое функционирование. Качество жизни тесно связано с самооценкой здоровья северян, патологическим индексом, молекулярным маркером старения и биологическим возрастом. Отрицательная связь между ними предполагает ухудшение физического и психологического компонентов здоровья с увеличением биологического возраста. Качество жизни северян имеет корреляционную связь с гормональным статусом. Тестостерон связан с тремя шкалами физического компонента здоровья, кортизол — с одной шкалой физического компонента, дегидроэпиандростерона сульфат и инсулин — со шкалами физического и психологического компонентов здоровья. Показано преимущественное влияние отдельных гормонов в разных возрастных группах северян.

Ключевые слова: качество жизни, биологический возраст, старение, гормоны, Европейский Север

По определению ВОЗ (1996), «качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии». Несмотря на то, что концепция исследования качества жизни в медицине, предложенная МЗ РФ с 2001 г., объявлена приоритетной, в нашей стране оценка этой интегральной характери-

стики человека проводится недостаточно широко, в основном при клинических исследованиях [3].

Актуальность оценки качества жизни северян обозначена отдельным предложением в Программе фундаментальных исследований Президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации», поскольку есть осознание факта, что только физически здоровые, жизнерадостные, социализированные люди могут обеспечить социально-экономическое развитие Арктической зоны РФ. Определение качества жизни позволит получить информацию о доклинических изменениях в организме человека, поскольку методика охватывает психологические и социальные проблемы, приводящие к развитию психосоматических заболеваний, индуцированных стрессом.

Необходимость изучения качества жизни, его оценки у рабочих горнорудной промышленности обусловлена не только профессиональным, физическим, психологическим и социальным функционированием, но и непременным влиянием специфических условий жизни и труда жителей в Арктике, которые опосредуют все виды их функционирования в этом регионе. Поэтому результаты оценки человеком своего состояния являются ранними и значимыми показателями здоровья, которые остаются недоступными для врача до тех пор, пока он не обратится к нему с жалобами, свидетельствующими о тех или иных функциональных или структурных нарушениях в организме. Они будут полезными и своевременными для разработки программ, ориентированных на улучшение качества жизни.

* Исследование выполнено при поддержке Президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».

Известно, что с возрастом происходит постепенное снижение содержания половых гормонов и изменение обменных процессов. Однако в одной и той же возрастной группе могут быть лица с разным уровнем гормонов и состоянием здоровья. В частности, у финских мужчин молодого и среднего возраста с более высоким уровнем тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, был более благоприятный профиль сердечно-сосудистого риска относительно лиц с низким уровнем этих гормонов [13]. С уровнем тестостерона и возрастом коррелировали тревожность и депрессия [11], общее состояние здоровья [21]. У пожилых людей (60–75 лет) показатели качества жизни, измеренные по опроснику SF-36, оказались более тесно связанными с центральным ожирением, чем с уровнем биодоступного тестостерона [14]. В то же время, у мужчин старше 50 лет были отмечены значимые корреляции между половыми гормонами и отдельными показателями как физического, так и психологического компонентов здоровья [19]. При этом показатели всех восьми шкал качества жизни коррелировали с календарным возрастом. Безусловный интерес представляет взаимосвязь гормонов с качеством жизни у людей работоспособного возраста в Арктическом регионе, у которых биологический возраст опережает календарный возраст [5].

Цель исследования — изучение у жителей Европейского Севера возрастных особенностей качества жизни, определение их связи с самооценкой здоровья и гормональным статусом.

Материалы и методы

Исследование проводили в Мурманской обл. (67° с. ш.) в ноябре-декабре в период установления полярной ночи. После разъяснения задачи исследования все желающие подписали информированное согласие. Основную группу составил 91 мужчина 19–69 лет (средний возраст $44,30 \pm 1,35$ года). Все они жители рабочего поселка, занятые в горнорудной промышленности, имеющие северный стаж — $20,40 \pm 1,35$ года, рабочий стаж — $24,66 \pm 1,49$ года. В зависимости от календарного возраста (КВ), обследованные мужчины были распределены на пять возрастных групп: 1-я — до 29 лет ($n=13$, средний КВ — $25,62 \pm 0,81$ года), 2-я — 30–39 лет ($n=24$; $34,46 \pm 0,58$ года), 3-я — 40–49 лет ($n=20$; $43,85 \pm 0,65$ года), 4-я — 50–59 лет ($n=19$; $55,42 \pm 0,61$ года) и 5-я — 60–69 лет ($n=15$; $62,73 \pm 0,76$ года).

Исследование одобрено Биоэтическим комитетом НИИЭКМ.

Для сравнения полученных результатов была сформирована группа практически здоровых мужчин, проживающих в Новосибирске ($n=14$). Группа сравнения не отличалась от северной по полу, возрасту ($42,86 \pm 3,45$ года), общему стажу работы ($20,3 \pm 3,68$ года против $24,66 \pm 1,48$ года), семейному положению (соотношение между женатыми, холостыми и разведенными) и хронотипу (соотношение «сова—жаворонок»).

Проводили анкетирование, физикальное обследование, забор биологического материала, необходимого для запланированных биохимических и других исследований в рамках данного проекта. Кровь забирали однократно из локтевой вены в утренние часы до начала рабочей смены. Первичную обработку крови проводили в ЦКП Научного отдела медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике КНЦ РАН (Апатиты, руководитель — докт.биол.наук Н. К. Белишева). Биологический материал хранили в замороженном состоянии при температуре -70°C для последующего выполнения аналитической части работы.

В анкету были включены стандартные сведения, отражающие социальные, профессиональные характеристики горняков. Качество жизни рабочих изучали с использованием известного неспецифического опросника MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) [23] в русскоязычной версии [9]. Обработку полученных данных проводили в соответствии с инструкцией опросника MOS-SF-36. Результаты опроса сгруппировали по восьми шкалам, четыре из которых формируют физический компонент здоровья, остальные — психологический компонент здоровья. Считают, что физическое здоровье является основным компонентом оценки качества жизни человека [8], позволяющее провести оценку субъективного ощущения качества жизни. Кроме того, определяли биологический возраст (БВ) и его связь с показателями качества жизни. БВ определяли с помощью известной методики В. П. Войтенко [2], которая включает субъективную оценку здоровья — самооценку здоровья (СОЗ). В данной методике показатель БВ сравнивается с величиной должного БВ (ДБВ), который, по мнению автора, характеризует популяционный стандарт возрастного износа и может рассматриваться как популяционный стандарт старения.

Для изучения корреляционных связей с гормональным статусом определяли содержание

ряда гормонов в плазме крови с использованием наборов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат», «СтероидИФА-тестостерон», «СтероидИФА-кортизол», «ТироидИФА-ТТГ», «ТироидИФА-трийодтиронин» и «ТироидИФА-тироксин» (Россия) согласно инструкции. Содержание инсулина оценивали с помощью набора «Insulin Test System, Accu-Bind ELISA Microwells», («Monobind Inc.», USA). Результаты считывали с помощью микропланшетного ридера «Stat Fax-2100» («Awarenes Technology Inc.», USA). При выполнении работы использовали оборудование ЦКП «Современные оптические системы» НИИ экспериментальной и клинической медицины.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. При ненормальном распределении показателей применяли непараметрический критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп, Апова по Крускалу–Уоллису — для нескольких групп. При нормальном распределении — *t*-критерий Стьюдента или Апова, соответственно. Корреляционный анализ проводили по Спирмену (ненормальное распределение) или по Пирсону (нормальное распределение). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Качество жизни северян отличалось по ряду шкал от аналогичных показателей у мужчин группы сравнения (рис. 1). У северян по четырем шкалам — ролевое физическое функционирование

— РФФ ($p=0,019$), социальное функционирование — СФ ($p=0,050$), ролевое эмоциональное функционирование — РЭФ ($p=0,029$), психическое здоровье — ПЗ ($p=0,050$) — показатели были ниже относительно группы сравнения.

Качество жизни обследованных горняков оказалось сниженным по шкале общее здоровье (ОЗ) и СФ, РЭФ, ПЗ по сравнению с данными у мужчин в Канаде, полученных с помощью опросника SF-36 [15]. Однако наряду с этим у них выше оказались значения по шкале физическое функционирование (ФФ).

Качество жизни северян отличалось от таковых у практически здоровых норвежцев (мужчины и женщины 19–80 лет). У них были ниже показатели по шкале ОЗ на 12 %, СФ и ПЗ по 7,5 %, однако они имели высокие значения по шкале жизнеспособность (Ж) — на 14,2 %, ФФ — на 10 %, РФФ — на 8 % [22]. Сравнение с данными, полученными у мужчин — жителей Норвегии [12, 18] продемонстрировало более низкие значения у горняков по ряду шкал: ОЗ — на 14 %, СФ и ПЗ — на 8 %. Но мужчины-норвежцы уступали горнякам по шкале ФФ — на 7 [18] и на 19 %, соответственно [12]. По-видимому, более высокие значения ФФ у северян обусловлены характером их трудовой деятельности. 72 % обследованных мужчин были заняты физическим трудом, 8 % — умственным, 20 % — обоими видами деятельности.

Тем не менее, качество жизни по большинству шкал у горняков было выше по сравнению с показателями у взрослого сельского населения

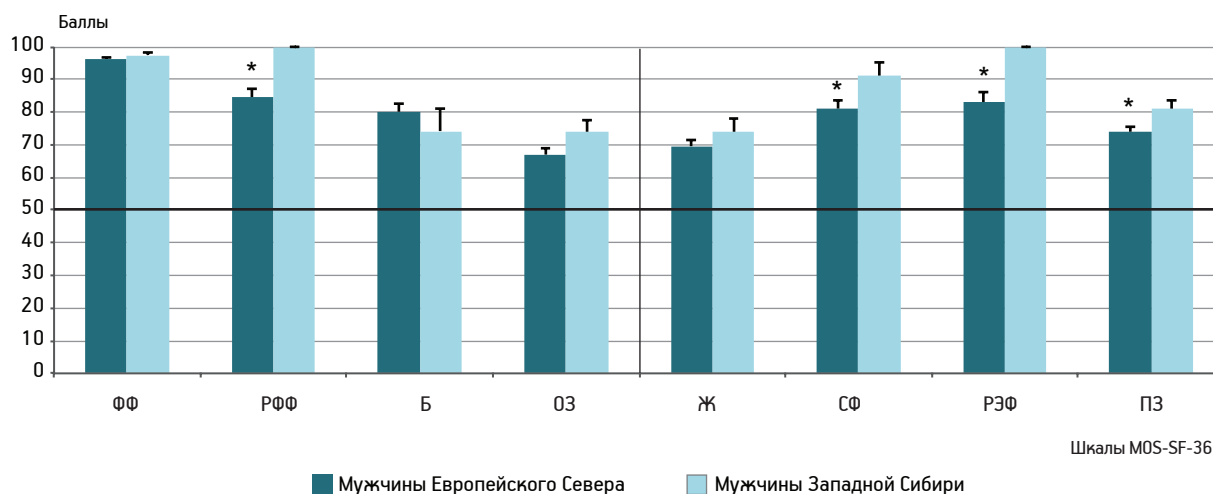


Рис. 1. Качество жизни мужчин Европейского Севера.

Здесь и на рис. 2, 3: ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье; * $p < 0,05$ относительно мужчин Западной Сибири

с. Краснощелье Мурманской обл. (мужчины и женщины, $n=86$) [1]. Кроме того, качество жизни горняков на 15 % было выше по шкале ОЗ по сравнению с аналогичными данными у мужчин — жителей села Республики Саха (Якутия) [4]. В определенной степени эти различия можно объяснить вовлеченностью участников исследования в производственный процесс. Подкрепляют это предположение данные о том, что мужчины промышленной зоны в Республике Саха (Якутия) имели более высокий физический компонент здоровья, чем жители арктической и сельскохозяйственной зон [8].

Возрастная динамика показателей качества жизни по всем шкалам представлена на рис. 2 (физический компонент здоровья) и рис. 3 (психологический компонент здоровья). У молодых северян до 29 лет отмечены наибольшие значения, с увеличением КВ они постепенно снижались и в группе 60–69 лет становились минимальными. Наиболее заметное снижение было по шкале ОЗ (31%,

$\rho=0,001$) и боль — Б (25 %, $\rho=0,007$), умеренное снижение — по шкалам ПЗ (7 %, $\rho=0,050$), ФФ (7 %, $\rho=0,001$) и СФ (8 %), РЭФ (17 %) и РФФ (14 %). Несмотря на значительное снижение показателя по шкале ОЗ, заметного снижения по шкалам Ж, СФ и ПЗ не наблюдалось (не превысило 8 %).

Надо заметить, что у мужчин-норвежцев с увеличением КВ также наблюдали снижение показателя по шкалам ОЗ (18 %) и Б (15 %) [18], однако оно было менее выражено по сравнению с обследованными горняками. Кроме того, у них отсутствовало возрастное снижение по шкале СФ, а по шкалам Ж и ПЗ наметилась даже тенденция к увеличению. У канадских мужчин 25–64 лет по этим же шкалам и по шкале РЭФ также отмечена тенденция к росту, тогда как значения шкал ФФ и РФФ, снизились на 10 и 5 %, соответственно [15].

Наиболее значимые изменения качества жизни наблюдали у мужчин 40–59 лет относительно

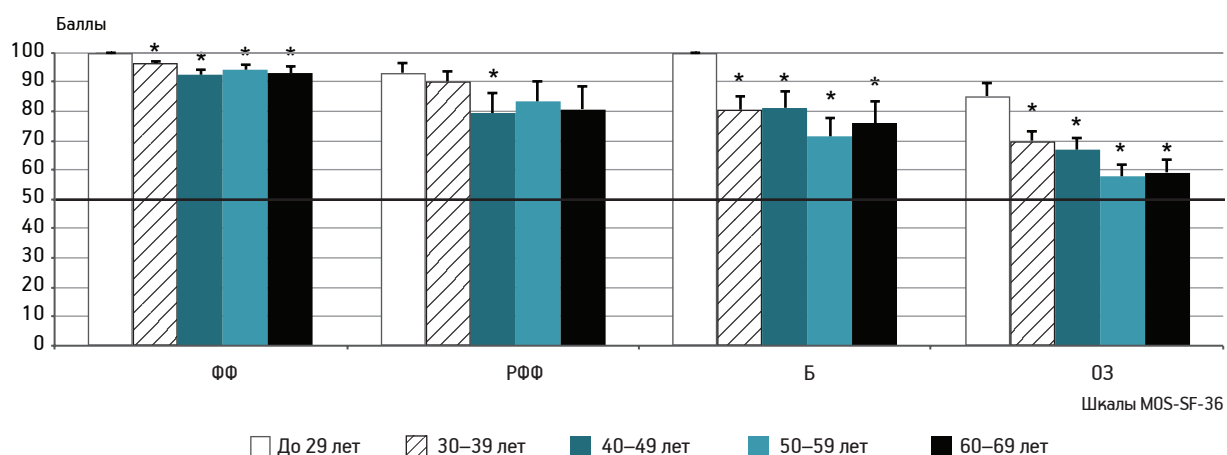


Рис. 2. Возрастная динамика физического компонента здоровья у мужчин Европейского Севера.

Здесь и на рис. 3: * $\rho < 0,05$ относительно группы до 29 лет

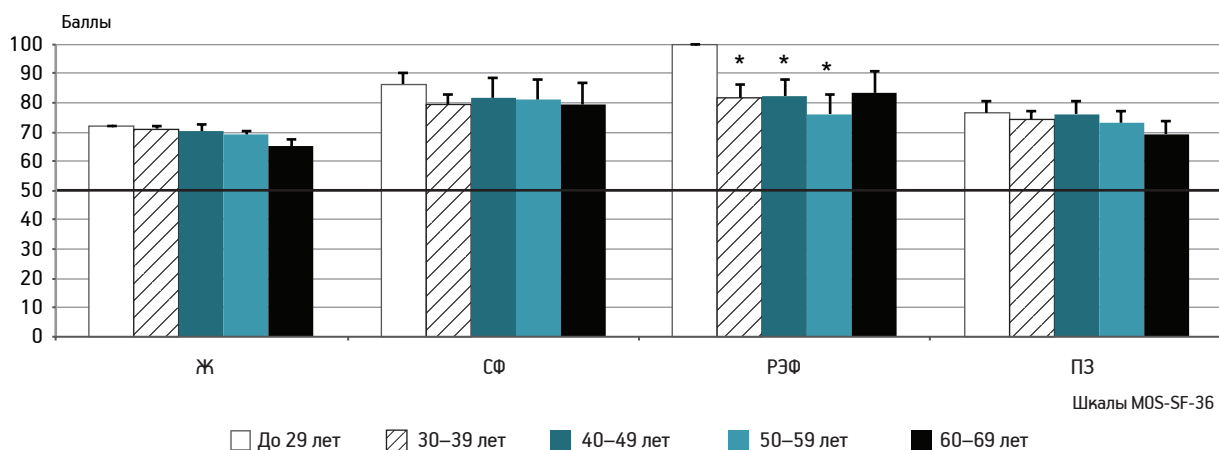


Рис. 3. Возрастная динамика психологического компонента здоровья у мужчин Европейского Севера

значений северян до 29 лет. У мужчин 40–49 лет снижение по шкале РФФ, было более значимым (15 %, $\rho=0,050$), у лиц 50–59 лет по шкале ОЗ снижение достигло 33 % ($\rho=0,001$), по шкале Б — 29 % ($\rho=0,002$), по шкале РЭФ — 24 % ($\rho=0,045$). Можно полагать, что ограничение физической активности в 40-летнем возрасте привело к ухудшению общего состояния здоровья и присоединению болевого синдрома у 50-летних, что отразилось на их эмоциональном состоянии.

Таким образом, характерным для северян оказалось возрастное снижение общего состояния здоровья и физической активности, связанное с интенсивностью боли. Наряду с этим, отмечали достаточно высокую жизненную активность и социальное функционирование.

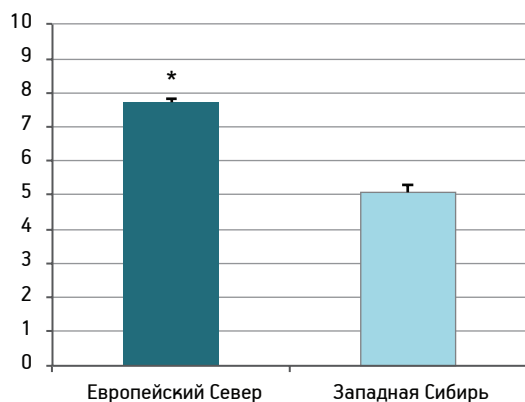
Индекс СОЗ является обобщенным показателем, интегрирующим многие стороны жизнедеятельности, отражая состояние организма и его БВ [2]. Он оказался у северян выше относительно результатов мужчин из группы сравнения ($\rho=0,010$, рис. 4, а). С возрастом индекс растет, что свидетельствует об увеличении неблагоприятных ответов, заслуживающих внимания врачей, поскольку они отражают ухудшение самочувствия (см. рис. 4, б). У северян между индексом СОЗ и БВ отмечена сильная положительная связь ($r=0,75$; $\rho=0,00003$), что характеризует взаимосвязь СОЗ с физиологическими показателями, использованными для определения БВ.

Подобная динамика получена по другому показателю, связанному с СОЗ, — патологическому индексу (ПИ). У северян он был выше по сравнению с группой сравнения ($\rho=0,050$, рис. 5, а),

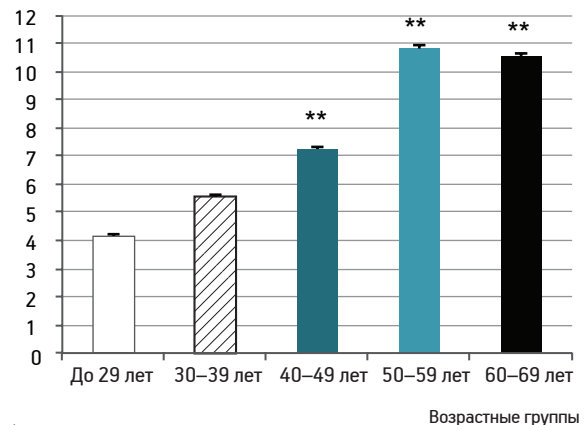
и с возрастом отчетливо прослеживалось его увеличение. Начиная с 30-летнего возраста, ПИ был выше относительно группы до 29 лет ($\rho=0,001$, см. рис. 5, б), и он тесно коррелировал с БВ ($r=0,75$; $\rho=0,0001$) и КВ ($r=0,92$; $\rho=0,00003$).

У северян БВ ($53,67\pm 0,67$ года) превышал аналогичный показатель у мужчин группы сравнения ($45,31\pm 1,99$ года, $\rho=0,001$) при отсутствии различий в величине ДБВ. На основании сопоставления данных БВ с результатами исследования газотранспортной функции внешнего дыхания и кислородного баланса крови, полученных у мужчин Азиатского Севера [6], нельзя исключить, что характер изменения БВ отражает возрастную динамику интенсивности тканевого метаболизма в анализируемом отрезке онтогенеза.

Степень постарения обследованных мужчин определяли по отношению БВ к ДБВ (индекс старения). Индекс старения в первых трех возрастных группах был выше 1, в группе 50–59 лет равен 1, в группе 60–69 лет — меньше 1 и составил $0,99\pm 0,02$. Эти данные согласуются с результатами изучения молекулярного маркера старения $\rho 16^{INK4}$ в лейкоцитах крови у северян, полученных методом ПЦР в режиме реального времени. Показано усиление экспрессии маркера старения $\rho 16^{INK4a}$ [16]. При этом интенсивность экспрессии зависела от КВ и полярного стажа северян, то есть от двух крайне важных факторов риска дизадаптации, определяющих состояние здоровья человека и его БВ на Севере. Наличие прямой корреляционной связи средней силы ($r=0,52$, $\rho<0,05$) между БВ и уровнем экспрессии $\rho 16^{INK4a}$ можно рассматривать как отражение феномена ускоренного старения че-



а



б

Рис. 4. Индекс самооценки здоровья у мужчин Европейского Севера.

Здесь и на рис. 5: * $\rho<0,05$ относительно жителей Западной Сибири (а); ** $\rho<0,05$ относительно группы до 29 лет (б)

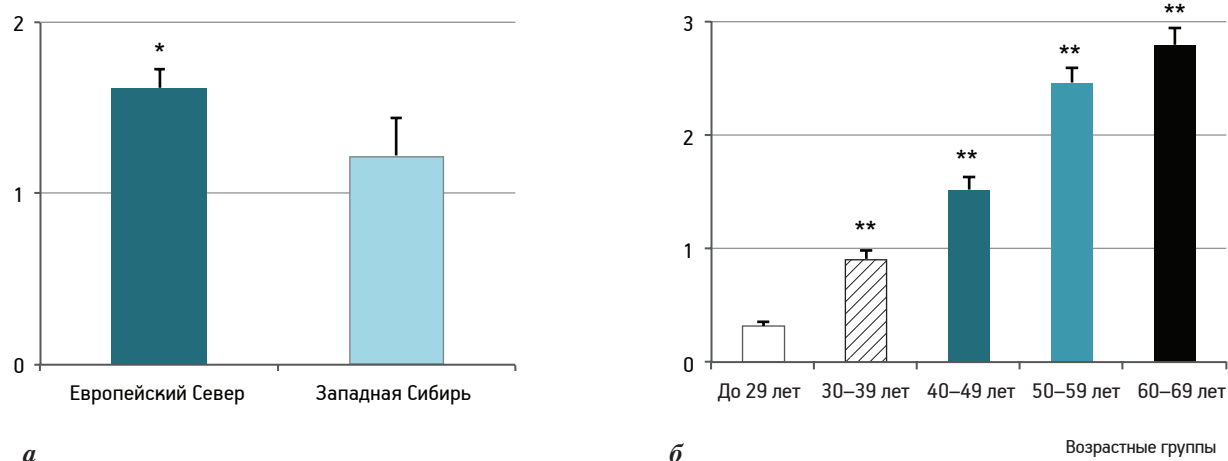


Рис. 5. Патологический индекс у мужчин Европейского Севера

ловека на Севере. Отмеченное усиление экспрессии $\rho 16^{INK4a}$ среди курящих мужчин согласуется с данными по этому маркеру в T -лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров, много лет злоупотребляющих курением [17]. У северян отмечена обратная корреляция $\rho 16^{INK4a}$ с показателями шкал Ж ($r=-0,66$; $\rho=0,006$) и СФ ($r=-0,54$; $\rho=0,028$).

Взаимосвязь качества жизни с показателями самочувствия северян отражена в табл. 1. Между показателями физического и психологического компонентов здоровья у северян и показателями СОЗ, ПИ и БВ отмечены средней силы отрицательные связи, что позволяет ожидать ухудшение качества жизни с увеличением индекса СОЗ и БВ.

Сопоставление результатов оценки содержания тироксина ($91,5 \pm 1,6$ нмоль/л), трийодтиронина ($1,3 \pm 0,06$ нмоль/л), инсулина ($11,9 \pm 0,9$ мкМЕ/мл) у северян не выявило значимых различий с данными у группы сравнения ($83,6 \pm 5,5$; $1,45 \pm 0,13$ нмоль/л; $10,7 \pm 1,3$ мкМЕ/мл, соответственно). Не было отмечено также межгрупповых различий в содержании половых гормонов [7]. У северян содержание тестостерона ($21,5 \pm 0,9$ нмоль/л) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С — $2,24 \pm 0,13$ мкг/мл) статистически значимо не отличалось от аналогичных показателей у группы сравнения ($18,4 \pm 2,1$ нмоль/л и $1,84 \pm 0,15$ мкг/мл, соответственно). Однако содержание ТТГ ($1,62 \pm 0,08$ мкМЕ/мл, $\rho=0,029$) и кортизола ($590,1 \pm 21,5$ нмоль/л, $\rho=0,004$) было повышено относительно группы сравнения ($1,22 \pm 0,25$ мкМЕ/мл и $451,9 \pm 32,1$ нмоль/л, соответственно).

Результаты корреляционного анализа между показателями качества жизни у северян и отдельными гормонами представлены в табл. 2. У северян показатели ряда шкал (ФФ, Б, ОЗ) и интегральный показатель физического компонента здоровья прямо коррелировали с уровнем тестостерона. Выявлена также прямая связь ДГЭА-С с показателями шкал Б и ПЗ, кортизола — с по-

Таблица 1

Корреляции между показателями качества жизни и самооценкой здоровья (СОЗ) и биологическим возрастом (БВ) северян (r ; p)

Шкала MOS-SF-36	СОЗ	ПИ	БВ
ФФ	-0,52; 0,00023	-0,48; 0,00039	-0,45; 0,00016
РФФ	-0,29; 0,03	—	-0,34; 0,003
Б	-0,51; 0,00012	-0,39; 0,00025	-0,37; 0,0007
ОЗ	-0,54; 0,000029	-0,58; 0,00009	-0,46; 0,0001
Ж	-0,49; 0,000037	-0,32; 0,0027	-0,21; 0,05
СФ	-0,41; 0,00016	—	-0,25; 0,02
РЭФ	-0,36; 0,018	-0,26; 0,026	-0,31; 0,008
ПЗ	-0,39; 0,00025	-0,26; 0,009	—
ИПФК	-0,53; 0,00003	-0,52; 0,00042	0,52; 0,0008
ИППК	-0,43; 0,0001	-0,23; 0,03	—

Примечание: Здесь и в табл. 2: ИПФК — интегральный показатель физического компонента здоровья; ИППК — интегральный показатель психологического компонента здоровья.

Корреляции между показателями качества жизни и гормональным статусом у северян (r ; p)

Шкала MOS-SF-36	Тестостерон	ДГЭА-С	Кортизол	Инсулин	ТТГ	Тироксин
ФФ	0,33; 0,007				0,35; 0,005	
Б	0,32; 0,004		0,26; 0,021			
ОЗ	0,30; 0,009	0,25; 0,03				-0,26; 0,025
ПЗ		0,23; 0,049		-0,23; 0,045		
ИПФК	0,40; 0,0003		0,27; 0,016	-0,24; 0,037		

казателем шкалы Б и интегральным показателем физического компонента здоровья, ТТГ — с показателем шкалы ФФ. Обратная корреляция была между инсулином, показателем шкалы ПЗ и интегральным показателем физического здоровья, тироксином и с показателем шкалы ОЗ.

Для исследования характера корреляционных связей с увеличением возраста северян проанализировали содержание гормонов у лиц разных возрастных групп (табл. 3). Содержание ТТГ и трийодтиронина было выше у молодых и снижалось с возрастом. Значимых возрастных различий в содержании тироксина и кортизола не выявлено ($p > 0,05$). Отмечены колебания концентрации инсулина с наибольшим содержанием в группе 40–49 лет. Максимальное содержание половых гормонов было в группе до 29 лет, с возрастом оно снижалось [7]. В группе 60–69 лет содержание ДГЭА-С уже составило 33,5 %, тестостерона — 65,5 % относительно их уровня в группе до 29 лет.

Корреляционный анализ в возрастных группах выявил ряд особенностей. У мужчин до 29 лет от-

мечена обратная сильная корреляция между показателем шкалы РФФ и содержанием ДГЭА-С ($r = -0,87$; $p = 0,0004$), интегральным показателем физического компонента здоровья и кортизолом ($r = -0,77$; $p = 0,026$), а также проявилась прямая средняя корреляция между показателем шкалы СФ и тироксином ($r = 0,69$; $p = 0,026$).

В группе 30–39 лет проявилось заметное влияние инсулина на оба компонента здоровья. Об этом свидетельствует обратная корреляционная связь средней силы инсулина с показателями шкал ФФ ($r = -0,49$; $p = 0,044$), Б ($r = -0,56$; $p = 0,019$), интегральным показателем физического компонента здоровья ($r = -0,68$; $p = 0,003$), ПЗ ($r = -0,54$; $p = 0,024$) и Ж ($r = -0,70$; $p = 0,002$). Проявилась прямая связь ТТГ с показателем шкалы ФФ ($r = 0,62$; $p = 0,008$).

В группе 40–49 лет сохранялась обратная связь инсулина с показателем шкалы ФФ ($r = -0,52$; $p = 0,027$), которое прямо зависело от уровня тестостерона ($r = 0,58$; $p = 0,011$). Показатель шка-

Возрастная динамика содержания гормонов у мужчин Европейского Севера ($M \pm m$)

Возрастная группа	Показатель				
	ТТГ, мкМЕ/мл	T_3 , нмоль/л	Инсулин, мкМЕ/мл	ДГЭА-С, мкг/мл	Тестостерон, нмоль/л
1-я (до 29 лет)	2,12±0,21	1,44±0,10	8,03±1,05	3,33±0,50	29,43±2,69
2-я (30–39 лет)	1,63±0,16	1,47±0,14	11,12±1,79	2,68±0,30	21,19±1,54
3-я (40–49 лет)	1,58±0,16	1,26±0,11	16,72±2,99	2,26±0,12	20,24±1,69
4-я (50–59 лет)	1,42±0,15	1,01±0,06	8,96±0,97	1,57±0,19	19,81±1,65
5-я (60–69 лет)	1,41±0,18	1,08±0,09	13,66±2,03	1,16±0,07	18,78±1,98
	p				
	1–3=0,048 1–4=0,009 1–5=0,015	1–4=0,001 1–5=0,009 2–4=0,015 2–5=0,047	1–3=0,040 1–5=0,035 3–4=0,025 4–5=0,030	1–3=0,023 1–4=0,001 1–5=0,001 2–4=0,004 2–5=0,001 3–4=0,003 3–5=0,001	1–2=0,008 1–3=0,005 1–4=0,003 1–5=0,002

лы Ж имел прямую корреляционную связь с уровнем ДГЭА-С ($r=0,50$; $\rho=0,04$).

В группе 50–59 лет показатель шкалы ФФ коррелировал с трийодтиронином ($r=0,71$; $\rho=0,047$), интегральный показатель физического компонента здоровья имел обратную корреляцию с инсулином ($r=-0,61$; $\rho=0,016$).

В группе 60–69 лет значимыми оказались связи между показателем шкалы Б и содержанием кортизола ($r=0,64$; $\rho=0,010$) и ДГЭА-С ($r=0,66$; $\rho=0,019$). В этой группе показатель шкалы РЭФ имел сильную обратную связь с трийодтиронином ($r=-0,75$; $\rho=0,009$).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали взаимосвязь показателей качества жизни с БВ и гормональным статусом у мужчин Европейского Севера. На наш взгляд, эту взаимосвязь отражает понятие «субъективный возраст», термин, используемый в работе D. Agogo и соавт. [10]. Он характеризует самооценку возраста индивидом, составляет основу понимания модели субъективного старения. В модели приведены факторы (биологические, психологические и социальные), которые могут увеличивать или, наоборот, снижать субъективный возраст. Определенно увеличивают субъективный возраст: нездоровое питание, курение, отсутствие физических упражнений, ограничение познавательных способностей, сужение круга социальных связей и др. Влияние этих факторов было продемонстрировано у 225 людей 70–88 лет [20]. В модели субъективного старения предусмотрены варианты оказания помощи (репаративный, восстановительный или омолаживающий уход) для лиц старческого возраста.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности разработки оздоровительных программ, направленных на улучшение качества жизни северян с учетом существующих взаимосвязей с БВ и гормональным статусом.

Заключение

Оценка качества жизни у жителей Европейского Севера с помощью опросника MOS-SF-36 продемонстрировала снижение показателей физического компонента здоровья (шкала ролевое физическое функционирование) и психологического компонента здоровья (шкалы социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье) относительно группы сравнения — жителей Сибири. Максимальные значения по всем шкалам были в группе до 29 лет,

с возрастом они снижались у северян, особенно заметно для шкал общее здоровье и боль. Умеренно снизились значения по шкалам физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и ролевое физическое функционирование.

Качество жизни тесно связано с самооценкой здоровья северян и отражает их функциональное состояние. Свидетельством тому служат результаты корреляционного анализа: наличие связи средней силы между показателями качества жизни у северян и самооценкой здоровья, патологическим индексом, маркером старения и биологическим возрастом. Отрицательная связь между ними предполагает ухудшение физического и психологического компонентов здоровья с увеличением биологического возраста.

Качество жизни северян имеет корреляционную связь с гормональным статусом. Тестостерон связан с тремя шкалами физического компонента здоровья, кортизол — с одной шкалой физического компонента, дегидроэпиандростерона сульфат и инсулин — со шкалами физического и психологического компонентов здоровья. В разные возрастные периоды отдельные гормоны преобладают во взаимосвязи с качеством жизни. У мужчин до 29 лет значимым оказалось влияние дегидроэпиандростерона сульфата и кортизола; в группе 30–39 лет существенна связь качества жизни с инсулином, в 40–49 лет — с половыми гормонами и инсулином, в 50–59 лет — с трийодтиронином и инсулином, в 60–69 лет — с кортизолом и дегидроэпиандростерон сульфатом.

Литература

1. Белишева Н.К., Мартынова А.А., Пряничников С.А. и др. Функциональное состояние организма различных возрастных групп населения села Краснощелья как индикатор здоровья в комплексной оценке качества жизни // Вестн. Кольск. науч. центра РАН. 2014. № 2. С. 19–33.
2. Войтенко В.П. Здоровье здоровых: Введение в санологию. Киев: Здоровья, 1991.
3. Евсина О.В. Качество жизни в медицине — важный показатель здоровья пациента (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие (сетевой журн.). 2013. № 1. С. 119–133. Режим доступа: <http://humjournal.rzgm.ru/en/art&id=24>.
4. Захарова Р.Н., Михайлова А.Е., Кривошапкин В.Г. Результаты пилотного исследования качества жизни населения Республики Саха (Якутия) // Якутск. мед. журн. 2013. № 4. С. 44–47.
5. Ким Л.Б., Путятин А.Н., Кожин П.М. Биологический возраст как показатель состояния здоровья рабочих горно-рудной промышленности в Арктической зоне Российской Федерации [Электронный ресурс] // Поискные фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации. 2014. Режим доступа: <http://www.ras.ru/scientificactivity/rasprograms/arctic.aspx?prin>.

6. Ким Л.Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015.
7. Ким Л.Б., Русских Г.С., Геворгян М.М. и др. Половые гормоны и кардиоваскулярный риск у мужчин-горнорабочих в условиях Европейского Севера // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 2. С. 92–99.
8. Михайлова А.Е., Захарова Р.Н., Кривошапкин В.Г. Физический компонент качества жизни мужчин по опроснику SF-36 // Якутск. мед. журн. 2012. № 2. С. 49–51.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002.
10. Agogo D., Milne G.R., Schewe C.D. Time benders: a model of subjective aging in aging adults // *Hlth Marketing Quarterly*. 2014. Vol. 31. № 4. P. 383–398.
11. Berglund L.H., Prytz H.S., Perski A., Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromsø study // *Aging Male*. 2011. Vol. 14. № 1. P. 37–41.
12. Dagfinrud H., Mengshoel A.M., Hagen K.B. et al. Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population // *Ann. Rheum. Dis*. 2004. Vol. 63. P. 1605–1610.
13. Firtser S., Juonala M., Magnussen C.G. et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The cardiovascular risk in young Finns study // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222. № 1. P. 257–262.
14. Glinborg D., Nielsen T. L., Wraae K. et al. The relationship between health-related quality of life, obesity and testosterone levels in older men // *Age and Ageing*. 2014. Vol. 43. P. 280–284.
15. Hopman W.M., Towheed T., Anastassiades T. et al. Canadian normative data for the SF-36 health survey // *CMAJ*. 2000. Vol. 163. № 3. P. 265–271.
16. Kim L.B., Kozhin P.M., Putyatina A.N. Phenomenon of premature aging in the Northern Europe // In: *Proceedings 2015 CIS-Korea Conference on Science and Technology, dedicated to 25th anniversary of diplomatic relations between Russia and Korea*. Moscow, 2015. P. 23–26.
17. Liu Y., Sanoff H.K., Cho H. et al. Expression of p16^{INK4a} in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging // *Aging Cell*. 2009. Vol. 8. № 4. P. 439–448.
18. Loge J.H., Kaasa S. Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population // *Scand. J. Soc. Med*. 1998. Vol. 26. № 4. P. 250–258.
19. Martinez-Jabaloyas J.M., Queipo-Zaragoza A., Ferrandis-Cortes C. et al. Relationships between sex hormone levels in men over 50 years of age and body composition, bone quality, and quality of life // *Actas Urol. Esp*. 2011. Vol. 35. № 9. P. 515–522.
20. Miche M., Wahl H.-W., Diehl M. et al. Natural occurrence of subjective aging experiences in community-dwelling older adults // *J. Geront. Series B «Psychol. Sci. Soc. Sci.»* 2014. Vol. 69. Iss. 2. P. 174–187.
21. Muller M., Den Tonkelaar I., Thijssen J.H. et al. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years // *Europ. J. Endocr.* 2003. Vol. 149. (Iss. 6). P. 583–589.
22. Neramoen I., Husebye E.S., Svartberg J., Lovas K. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway // *Europ. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 163. Iss. 3. P. 453–459.
23. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston: Mass, 1993.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 360–368

L. B. Kim¹, N. K. Belisheva², A. N. Putyatina¹, G. S. Russkikh^{1,3}, P. M. Kozhin¹, O. B. Tsyppsheva⁴

QUALITY OF LIFE FOR MEN OF DIFFERENT AGES IN THE RUSSIAN EUROPEAN NORTH AND ITS RELATIONSHIP WITH SELF-REPORTED HEALTH AND HORMONAL STATUS

¹ Institute of Experimental and Clinical Medicine, 2, ul. Timakova, Novosibirsk 630117; e-mail: lenkim@center-cem.ru; ² Kola Science Centre RAS, 14a, ul. Fersmana, Apatity 184209; ³ Research Institute of Biochemistry, 2, ul. Timakova, Novosibirsk 630117; ⁴ Lovozero Central District Hospital, 2, ul. Komsomolskaya, pos. Revda, Murmansk region 184580

Assessment of the quality of life for male inhabitants of the Russian European North demonstrated decreased indices of physical health component (the scale of role functioning determined by physical condition) and mental health component (the scales of social functioning and role functioning determined by emotional state and mental health) compared to the inhabitants of Siberia as a comparison group. Men aged up to 29 had the highest values at all scales. The values decreased with age. The most prominent decrease was observed for the scales of general well-being and pain intensity. There was a moderate decrease for the scales of physical functioning, role functioning determined by emotional state, and role functioning determined by physical condition. Quality of life was closely related to self-reported health of northerners, pathological index, molecular marker of aging, and biological age. Negative correlation between these values implies the deterioration of physical and mental health with biological age. The quality of life for northerners also correlated with hormonal status. There was a relationship between testosterone and three scales of physical health components; between cortisol and one scale of physical component; and between both dehydroepiandrosterone sulfate and insulin and the scales of physical and mental components of health. The effect of various hormones on different age groups of northerners was demonstrated.

Key words: quality of life, biological age, aging, hormones, the Russian European North

В. В. Пономарева¹, Л. А. Титова²

ОРГАНИЗАЦИЯ КОЕК СЕСТРИНСКОГО УХОДА КАК ОДНА ИЗ ФОРМ РЕАЛИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ СТРАТЕГИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ

¹ Воронежская областная клиническая больница № 1, 394066 Воронеж, Московский пр., 151; ² Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: liliant@mail.ru

Статья посвящена актуальной проблеме организации медицинской и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста за счет организации коек сестринского ухода на территории Воронежской обл. С начала 2014 г. в 27 медицинских организациях области таких коек было организовано 320. Регулярное анкетирование пациентов, их родственников, а также персонала, занятого в службе ухода, давало возможность вносить необходимые коррективы и осуществлять дальнейшее расширение службы в других лечебных учреждениях. Таким образом, к концу 2014 г. число коек сестринского ухода было увеличено до 525, на которых более 1 000 пациентов получили необходимую сестринскую помощь.

Ключевые слова: *пожилой больной, койки сестринского ухода*

В течение всего XX в. доля пожилых людей в общей численности населения Земли постоянно увеличивалась. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в XXI в. Так, в 1950 г. пожилые люди (лица 60 лет и старше) составляли 8 % мирового населения, в 2000 г. — уже 10 %, а в 2050 г., по прогнозам ООН, их доля достигнет 21 %. Еще два десятилетия назад казалось, что демографическое старение населения, то есть увеличение доли пожилых в общей численности населения, свойственно исключительно развитым странам. Однако сегодня стало очевидно, что этот процесс охватил практически весь мир. Что касается России, то здесь в 1959–2002 гг. общая численность населения увеличилась примерно на $\frac{1}{4}$, а число пожилых людей увеличилось более чем в 2,5 раза [1, 2].

Не исключением стала демографическая ситуация и в Воронежской обл., особенностью которой является отрицательный естественный прирост на фоне продолжающегося старения населения. Доля лиц старше трудоспособного возраста только за последние 3 года выросла на 4,2 %, среди них лица старше 80 лет составляют 5,9 % (что почти в 2 раза

превышает среднероссийские показатели — 3,1 %) и более 3 % — долгожители. Продолжительность жизни за последние 3 года также увеличилась на 2 % и составила 70,9 года.

Снижающиеся показатели рождаемости и возрастающая продолжительность жизни изменяют демографическую ситуацию в странах всего мира, что создает дополнительные проблемы в плане адаптации социальной защиты, рынка труда, системы здравоохранения и опеки [3].

В Воронежской обл. принята глобальная стратегия, направленная на охрану здоровья пожилых граждан. Так, с 2014 г. в области функционирует межведомственный проект «Живи долго!», в рамках которого разработана программа по направлению «Геронтология» для определения качества жизни лиц старших возрастных групп и создания механизмов и условий, способствующих значительному увеличению периода функциональной и физической состоятельности пожилых граждан, а значит — сохранению и продлению их социальной и интеллектуальной активности.

Для пожилых людей основным критерием качества жизни является доступность медико-социальной помощи. Сегодня такую помощь большинство профессионалов определяют как комплекс медицинских и социальных услуг, которые предоставляют больным пожилого возраста в медицинских учреждениях или на дому, коллективами, состоящими из врачей, медицинских сестер, социальных работников, психологов, трудотерапевтов и ухаживающего персонала [5]. Для повышения доступности медико-социальной помощи, оказания её людям, нуждающимся в постоянном постороннем уходе, неадаптированным к условиям повседневной жизни, особенно в зимнее время, в ряде муниципальных районов области и в Воронеже была создана сеть коек сестринского ухода, функционирующих за счет бюджетных средств.

С начала 2014 г. в 27 медицинских организациях области таких коек было организовано 320. Регулярное анкетирование пациентов, их родственников, а также персонала, занятого в службе ухода, давало возможность вносить необходимые коррективы и осуществлять дальнейшее расширение службы в других лечебных учреждениях. Таким образом, к концу 2014 г. число коек сестринского ухода было увеличено до 525, на которых более 1 000 пациентов получили необходимую сестринскую помощь. На сегодняшний день квалифицированный сестринский уход можно получить на 565 койках сестринского ухода, число охваченных районов увеличилось до 32. По предварительной оценке, потребность в койках сестринского ухода имеют более 3,6 тыс. жителей области. Чтобы обеспечить сестринской помощью всех нуждающихся, запланировано увеличение числа коек сестринского ухода до 600.

Отделение сестринского ухода обеспечивает:

- 1) первую экстренную и неотложную медицинскую помощь;
- 2) адекватную симптоматическую терапию;
- 3) своевременный перевод больных при обострении хронических заболеваний или ухудшении их состояния в соответствующие лечебно-профилактические учреждения;
- 4) периодические врачебные осмотры госпитализированных лиц в зависимости от тяжести состояния, но не реже одного раза в неделю;
- 5) консультативную и психологическую помощь пациентам;
- 6) питание, в том числе диетическое, в соответствии с врачебными рекомендациями;
- 7) сестринский персонал, обслуживающий койки сестринского ухода, осуществляет:

- прием, размещение больных соответственно тяжести их состояния;
- квалифицированный медицинский уход;
- своевременное выполнение врачебных назначений и процедур;
- медицинскую реабилитацию пациентов с элементами трудотерапии;
- динамическое наблюдение за состоянием;
- своевременную диагностику осложнений и (или) обострений хронических заболеваний;
- оформление документов одиноких престарелых граждан для их помещения в дома-интернаты.

Для решения поставленных задач была проведена подготовительная работа по следующим взаимосвязанным направлениям: разработка единой

концепции ухода за больными; пересмотр штатной структуры сестринской службы; специальная подготовка медицинского персонала; создание пакета документации для службы ухода; материально-техническое обеспечение службы ухода; разъяснительная работа с врачебным персоналом и родственниками тяжелобольных пациентов [4].

Так как койки сестринского ухода в большинстве случаев создавались в структуре уже имеющих отделений в основном, терапевтического профиля, необходимо было внести существенные поправки в должностные инструкции обслуживающего персонала, разработать дополнительную документацию, дополнительно оснастить отделения средствами и предметами ухода, обучить персонал. Для организации службы были выделены несколько наиболее комфортабельных палат, оснащенных всем необходимым.

Особое внимание при обучении персонала уделялось умению наблюдать и анализировать, соблюдать сестринские технологии ухода с учетом их особенностей при различных патологических состояниях и возрастных изменениях, умению общаться с родственниками пациентов. Обучали родственников пациентов элементам ухода, самих пациентов — самоуходу. За основу теоретической подготовки была выбрана модель американской исследовательницы Вирджинии Хендерсон, основанная на жизненно важных потребностях и проблемах пациентов, возникающих при нарушении той или иной потребности. Медицинских сестер, занятых в службе ухода, учили выявлять проблемы пациентов, расставлять приоритеты и решать их с акцентом на независимые действия медицинской сестры. Особенности работы в службе ухода включены во все программы переподготовки и аттестации среднего медицинского персонала области.

В помощь им постоянно разрабатываются алгоритмы и стандартные планы ухода, включающие: общение, обеспечение жизнедеятельности пациента, наблюдение за состоянием пациента, создание комфортных условий, точное и своевременное выполнение манипуляций, обучение элементам самоухода, реабилитационные меры и др.

Медицинская сестра проводит объективную оценку состояния пациента круглосуточно. Она в курсе всех его проблем, касающихся физического, психического, душевного состояния. Все ее действия находят отражение в листе динамического сестринского наблюдения. Критерии сестринской оценки состояния пациента состоят из тех же разделов, что и лист сестринского наблюдения, что

облегчает задачу медицинской сестре при его выполнении.

Для обеспечения внутреннего контроля качества сестринской помощи, разработки конкретных рекомендаций по совершенствованию их деятельности, исключения повторения выявленных ошибок, были разработаны критерии качества ухода за пациентами.

По окончании лечения выставляется итоговая оценка результатов ухода, основанная на мнении пациента и его родственников о качестве ухода за ним. Оценивая цели и задачи создания коек сестринского ухода и то, как они реализуются в регионе, можно сказать, что работа проходит успешно.

Таким образом, создание целостной системы оказания медико-социальной помощи пожилым пациентам, в том числе и за счет развития коек сестринского ухода, на территории Воронежской

обл. позволило повысить удовлетворенность пожилых людей в потребности медицинской и социальной помощи.

Литература

1. Касаркина Е.Н., Тузова Ю.А. Система социальной защиты пожилых людей в России // В сб.: Материалы III Междунар. науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы современной науки в XXI веке». Ч. 1. Махачкала, 2013. С. 185–187.
2. Колков В.В. Модернизация системы социального обслуживания населения // Знание. Понимание. Умение. 2011. № 4. С. 94–100.
3. Сигида Е.А., Лукьянова Е.И. Теория и методология практики медико-социальной работы. М.: Инфра-М, 2015.
4. Титова Л.А., Токмачев Е.В., Добрынина Е.А. Новые технологии для оптимизации работы среднего медицинского персонала // В сб.: Материалы V Междунар. науч.-практич. конф. «Приоритетные направления развития науки и образования». Чебоксары, 2015, С. 108–110
5. Щекотин Е.В. Рискологическая концепция качества жизни: от потребности к возможности // Теория и практика обществ. развития. 2011. № 8. С. 67–70.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 369–371

V. V. Ponomareva¹, L. A. Titova²

ORGANIZATION OF BEDS NURSING CARE AS A FORM OF IMPLEMENTATION OF A COMPREHENSIVE STRATEGY FOR HEALTH AND SOCIAL CARE ELDERLY PEOPLE

¹ Regional Hospital, 151, Moskovsky pr., Voronezh 394066; ² N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, ul. Student, 394036 Voronezh; e-mail: liliant@mail.ru

The article tells about one of the actual problem of the provision of medical and social care for elderly and old aged people, through the organization of nursing care beds in the Voronezh region. Since the beginning of 2014 there were organized 320 such beds in 27 medical organizations of the region. Regular surveys of patients and their relatives, as well as personnel involved in the care service, made it possible to make the necessary adjustments and the further expansion of services in other hospitals. Thus the end of 2014 the number of nursing beds has been increased to 525, so more than a thousand patients have received the necessary nursing care.

Key words: elderly patients, nursing care beds

В. И. Долгова

ИЗМЕНЕНИЕ САМОЧУВСТВИЯ, АКТИВНОСТИ И НАСТРОЕНИЯ У КЛИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ДНЕВНОГО ПРЕБЫВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЦЕНТРА СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ: ТРЕНИНГОВАЯ ПРОГРАММА, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ

Челябинский государственный педагогический университет, 454080 Челябинск, пр. В. И. Ленина, 69; e-mail: 23a12@list.ru

В работе проведен сравнительный анализ изменения самооценки самочувствия, активности и настроения пожилых клиентов (мужчин и женщин) отделения дневного пребывания Комплексного центра социального обслуживания населения. Использована психодиагностическая методика дифференциальной самооценки функционального состояния «Тест САН» (В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай и М. П. Мирошников). Изучение названных состояний проведено до и после реализации целевой тренинговой программы, моделирование и целеполагание которой осуществлены с позиций системного и субъектно-деятельностного подходов.

Ключевые слова: самочувствие, активность, настроение, интерес, тренинговая программа, отделение дневного пребывания комплексного центра социального обслуживания населения

Актуальность исследования, представленного в нашей статье, определяется возросшим интересом к геронтологии и факторам, определяющим продолжительность жизни [1, 2]. Одним из таких факторов является самочувствие, активность и настроение пожилого человека.

Анализ научной литературы показал, что самочувствие — это физическое и душевное состояние, проявляющееся как обобщенное ощущение и восприятие жизненных ситуаций почти без участия сознания, на уровне эмоций. Активность представляет собой деятельность индивида, инициативность, которая обуславливается первоначально биологической активностью, жизненными потребностями, инстинктами. Настроение — целостная форма жизнеощущения человека и состояние его переживаний [3, 7, 9, 10].

Цель работы — сравнительный анализ изменения оценки самочувствия, активности и настроения мужчин и женщин пожилого возраста отделения дневного пребывания комплексного центра соци-

ального обслуживания населения до и после реализации целевой тренинговой программы.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе муниципального бюджетного учреждения «Комплексный центр социального обслуживания населения (далее МБУ КЦСОН) по Центральному району города Челябинска», отделения дневного пребывания лиц пожилого возраста и инвалидов (далее ОДП КЦСОН). В случайную выборку вошли 65 женщин и 35 мужчин (средний возраст — 70 лет), которые в течение одной смены (15 рабочих дней) пользовались услугами ОДП.

На подготовительном этапе использовали теоретические методы (системный подход, субъектно-деятельностный подход, моделирование, целеполагание) [4, 8, 10].

По логической структуре достижения цели, сравнительному анализу подвергали самооценки по тесту САН двух групп отдыхающих — женщин и мужчин. До начала эксперимента были зафиксированы контрольные характеристики (входной контроль), по истечении 15 рабочих дней состояние вновь измеряли (выходной контроль). Полученные показатели сравнивали отдельно по выборке женщин, мужчин и между собой. На этапах входного и выходного контроля использована психодиагностическая методика дифференциальной самооценки функционального состояния «Тест САН» (В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай и М. П. Мирошников [5]).

На этапе изучения результатов реализации тренинговой программы использовали методы математико-статистического анализа — *t*-критерий Стьюдента [6]. Для обработки данных был использован пакет программ Statistica 6.0.

Поскольку все женщины и мужчины в течение одной смены (15 рабочих дней) были объединены совместной деятельностью внутри тренинговой программы, раскроем её задачи, содержание и методы реализации, насколько это можно.

Тренинговая программа состоит из 9 сессий, задачи которых — обучение саморегуляции психических состояний, позитивному мышлению, стимулирование активности и коммуникативных навыков, развитие когнитивных функций и интереса.

В каждой сессии предусмотрены четыре повторяющиеся группы методов.

1. Ритуал приветствия: встаем в круг, держимся за руки (или с мячиком), приветствуем соседа справа, назвав его по имени и продолжая фразу: «Рад тебя видеть, желаю тебе...» (сплочение группы, групповое взаимодействие, создание благоприятной атмосферы — 5 мин). Или: рассчитайтесь на 1–2, первые — европейцы, здороваются за руку, вторые — японцы, здороваются по-японски (сплочение группы — 5 мин).

2. Озвучивание домашнего задания: вспомнить занятие, повторить имена участников группы, на заключительном этапе — вспомнить все занятия, чем занимались, что пригодилось, что было наиболее интересным (тренировка памяти, развитие коммуникативных навыков, сплочение группы, развитие мышления — 10 мин).

3. Рефлексия занятия: чем занимались, что понравилось, что не понравилось (групповое взаимодействие, обмен мнениями, вербальное подведение итогов занятия, выражение эмоционального отношения участников группы друг к другу и к руководителю — 5 мин).

4. Ритуал прощания: встаем в круг, держимся за руки и по очереди благодарим соседа справа за проведенное вместе время (сплочение группы — 5 мин).

Остальные методы тренинговой программы изменения самочувствия, активности и настроения пожилых клиентов ОДП КЦСОН представлены в табл. 1.

Таблица 1

Тренинговая программа для пожилых клиентов ОДП КЦСОН

Сессия I: Знакомство, 73–93 мин

Знакомство психолога с группой, разъяснение целей и задач занятий и встреч, принятие правил поведения в группе (10 мин, знакомство).

«Самопрезентация» (знакомство).

«Я люблю, я не люблю», упражнение с мячиком 10–20 мин (знакомство, развитие скорости реакции, крупной моторики, тренировка памяти).

«Имя и девиз группы» — 10 мин (групповое взаимодействие, сплочение группы).

Анкетирование и первичная психодиагностика — 20 мин (определение уровня активности и эмоционального состояния прошедших в группу людей).

Сессия II: «Путешествие в детство», 98 мин

«Вспомнить былое» (тренировка памяти, рефлексия — 10 мин).

«Оцени своё настроение» (рефлексия — 3 мин).

«Моё имя» (знакомство, развитие коммуникативных навыков — 15 мин).

«Прилагательное моего имени» с мячиком (знакомство, развитие мышления, скорости реакции, крупной моторики — 15 мин).

Релакс «Река моего детства» (расслабление под музыку со звуками природы — 15 мин).

Арт-терапия «Река моего детства» (визуализация собственных воспоминаний — 15 мин).

Домашнее задание: принести на следующее занятие свою детскую фотографию, её никому не показывать, отдать до занятия (тренировка памяти).

Сессия III: «Самопринятие», 85 мин

С мячиком «Прилагательное моего имени» — 15 мин (развитие мышления, скорости реакции, крупной моторики).

«Никто из вас не знает, что я...» — 15 мин (самопрезентация, развитие крупной моторики, выявление скрытых ресурсов участников, повышение уровня уважения, привязанности, доверия участников друг к другу).

«Узнай, кто это» — 15 мин (сплочение группы, развитие наблюдательности по фотографиям участников группы в детстве).

«Ручеёк» — 10 мин (сплочение группы, психогимнастика).

«Карусель общения» — 15 мин (выявление скрытых ресурсов участников, повышение уровня уважения участников друг к другу).

Домашнее задание: подумать, что такое эмоции, придумать ассоциации к слову «эмоция»

Сессия IV: «Моё эмоциональное состояние», 60 мин

Проверка домашнего задания — озвучивание ассоциаций к слову «эмоция» (развитие мышления, памяти — 10 мин).

«Мои эмоции» (развитие коммуникативных навыков, рефлексии; работа с карточками эмоциональных состояний — 15 мин).

«Корректирующая проба» (развитие избирательности внимания; работа с карточками набора букв — 5 мин).

«Выбери одно слово из четырех» (развитие мышления, работа по карточкам со словами — 5 мин).

«Объясни выражение» (развитие мышления; работа по карточкам с фразеологизмами — 10 мин).

Домашнее задание: придумать ассоциации к слову «настроение» (тренировка памяти, развитие мышления).

<p><i>Сессия V: «Как справиться с плохим настроением», 100 мин</i> Проверка домашнего задания — озвучивание ассоциаций к слову «настроение» (развитие мышления, памяти — 10 мин). «Моё настроение» (вербализация своего состояния — 5 мин). Мини-лекция «Как справиться с плохим настроением?» (психологическое просвещение; 10 мин). «Я как природное явление» (развитие способности осознавать своё состояние и находить слова для его обозначения — 5 мин). «Цвет моего настроения» — арт-терапия (визуализация настроения на бумаге цветными карандашами — 10 мин). «Как я поднимаю себе настроение» (развитие коммуникативных навыков, обмен опытом — 20 мин). Арт-терапия «Дополни рисунок» (развитие креативности в работе по карточкам с незаконченным рисунком — 15 мин).</p>
<p>«Корректурная проба» (развитие избирательности внимания в работе по карточкам с набором букв — 5 мин). «Вставь пропущенные слова» (развитие фантазии в работе по карточкам с неполным текстом — 5 мин). Домашнее задание: придумать ассоциации к слову «комплимент».</p>
<p><i>Сессия VI: «Давайте говорить друг другу комплименты», 65 мин</i> Проверка домашнего задания — озвучивание ассоциаций к слову «комплимент». Мини-лекция «Что такое комплимент» (психологическое просвещение; 10 мин). С мячиком «Скажи комплимент» (позитивный настрой на работу, сплочение группы, развитие мышления, коммуникативных навыков, крупной моторики; 15 мин). Арт-терапия «Дополни рисунок» на бумаге карандашом (развитие креативности; 15 мин). «Корректурная проба» по карточкам с набором букв (развитие избирательности внимания; 5 мин). По карточкам с неполным текстом «Вставь пропущенные слова» (развитие фантазии; 5 мин). Домашнее задание: придумать ассоциации к слову «дружба».</p>
<p><i>Сессия VII: «Любовь и дружба», 100 мин</i> Ассоциации к слову «дружба» (развитие мышления, тренировка памяти — 10 мин). «Поговорки и пословицы на тему дружбы» (развитие памяти, внимания — 10 мин). «Идеал» (активизация процесса рефлексии, развитие способности принимать друг друга — 10 мин). Проведение теста «Настоящий друг» (активизация процесса рефлексии — 10 мин). «Ищу друга» (дискуссия о достоинствах человека, о значении дружбы — 10 мин). Мини-лекция «Дружба, её значение в нашей жизни» (психологическое просвещение — 10 мин). «Трое друзей» (дискуссия по притче о ценностях дружбы — 15 мин). «Вспомним первое знакомство» (вербализация эмоционального состояния в первый день заезда — 10 мин). Домашнее задание: придумать ассоциации к слову «общение».</p>
<p><i>Сессия VIII: «Эффективные приёмы общения», 80 мин</i> Ассоциации к слову «общение» (развитие мышления — 10 мин). «Доброе слово» (создание благоприятной атмосферы — 15 мин). Мини-лекция «Эффективные приёмы общения» (психологическое просвещение — 10 мин). «Найди пару» по карточкам с названиями животных (повышение настроения, снижение усталости, раскрепощение участников группы, развитие выразительного поведения — 10 мин). «Кинопроба» (развитие чувства собственной значимости — 10 мин). «Корректурная проба» по бланкам с текстом (развитие избирательности внимания — 5 мин). «Корректурная проба» по карточкам с набором слов «Вычеркни лишнее слово» (развитие мышления, внимания — 5 мин).</p>
<p><i>Сессия IX: «Заключительное занятие»</i> «Вспомнить всё» (рефлексия, обсуждение проведенных занятий, что запомнилось, что пригодилось — 15 мин). С листочками бумаги и шариковыми ручками «Я хочу подарить...» (воспитание доброжелательности — 15 мин). Арт-терапия «Солнышко» (пожелания на будущее; бумага, фломастеры, шариковые ручки — 15 мин). «Зато ты...» (развитие полного принятия каждого в группе; бумага, шариковые ручки — 15 мин). Проведение повторной психодиагностики (контроль качества проведенных занятий; бланки для тестирования, шариковые ручки — 15 мин). Ритуал прощания с напутственными словами от каждого — 10 мин.</p>

В процессе реализации Программы участвовал весь коллектив ОДП: врач и медсестра, проводившие санитарно-просветительскую работу; инструктор ЛФК, занимавшаяся как с группой отдыхающих, так индивидуально; организатор культурного досуга и аккомпаниатор, которые проводили музыкальные занятия, на которых отдыхающие пели и танцевали; психолог, проводившая тренинги, индивидуальные занятия, сеансы релаксации, кружковую работу в рамках арт-терапии.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ изменения оценки самочувствия у женщин и мужчин

Оценка самочувствия — это самооценка клиентами системы индивидуальных ощущений, характеризующих уровни физиологического и психологического комфорта в ОДП КЦСОН. Сравнительный анализ изменения оценки самочувствия у женщин и мужчин представлен на рис. 1.

Благоприятная оценка самочувствия до реализации тренинговой программы у мужчин проявилась на 5 % больше, чем у женщин. На 6 % по сравнению с мужчинами выросла благоприятная оценка самочувствия после реализации тренинговой программы у женщин. У женщин благоприятная оценка самочувствия до и после реализации тренинговой программы повысилась на 16 %, у мужчин — на 6 %.

Средняя самооценка самочувствия до реализации тренинговой программы встречалась чаще у женщин (на 3 %), а после — у мужчин (на 3 %). У женщин средняя самооценка самочувствия до и после реализации тренинговой программы снизилась на 3 %; у мужчин повысилась на 3 %.

Неблагоприятная оценка самочувствия до реализации тренинговой программы у мужчин проявилась на 2 % реже, чем у женщин; а после реализации — на 2 % чаще. У женщин неблагоприятная оценка самочувствия до и после реализации тренинговой программы снизилась на 13 %, у мужчин — на 9 %.

Самочувствие является простейшим проявлением самосознания, в основе которого лежат процессы interoцепции как физиологической регуляции жизнедеятельности организма. Это всегда индивидуальное, субъективное состояние, изменение самооценок которого связано со множеством самоощущений. В нашем эксперименте это множество ограничено диадами, заданными психодиагностической методикой дифференциальной самооценки функционального состояния («Тест САН»).

Наибольшие позитивные изменения оценок самочувствия у женщин произошли в трёх диадах: «самочувствие хорошее — самочувствие плохое», «отдохнувший — усталый», «свежий — изнуренный»; у мужчин — в четырёх, к перечисленным диадам добавилась диада «здоровый — больной».

Средние позитивные изменения оценок самочувствия у женщин и мужчин проявились одинаково и произошли в трех диадах: «напряженный — расслабленный», «выносливый — утомляемый», «бодрый — вялый».

Наименьшие позитивные изменения оценок самочувствия у женщин — в двух диадах: «чувствую себя сильным — чувствую себя слабым», «полный сил — обессиленный»; у мужчин добавилась еще одна диада «работоспособный — разбитый».

Математико-статистический анализ показал достоверные различия в оценке самочувствия у мужчин и женщин до и после реализации тренинговой программы ($t_{эмп} = 3,4, p \leq 0,01$).



Рис. 1. Оценка самочувствия у женщин и мужчин до и после реализации тренинговой программы

Сравнительный анализ изменения самооценки активности у женщин и мужчин (рис. 2)

Самооценка активности — это оценка активной деятельности пожилым человеком. Благоприятная самооценка активности до реализации тренинговой программы гораздо чаще (на 23 %) встречалась у женщин, чем у мужчин. Число благоприятных самооценок активности после реализации Тренинговой программы выровнялось и стало от-



Рис. 2. Самооценка активности у женщин и мужчин до и после реализации тренинговой программы

личаться только на 1 %, который проявился у женщин.

Число средних самооценок активности до реализации тренинговой программы у мужчин и женщин было одинаковым, после реализации программы оно повысилось у мужчин на 8 %, в то время как у женщин снизилось на 2 %.

Число неблагоприятных самооценок активности до реализации тренинговой программы у мужчин было много выше, чем у женщин — на 23 %, после реализации у мужчин неблагоприятных самооценок не было вообще, но у женщин они сохранились и их было больше на 7 %.

Наибольшие позитивные изменения самооценок активности у женщин произошли в двух диадах: «безучастный — увлеченный», «равнодушный — взволнованный», а у мужчин к названным трем диадам прибавились еще две («сонливый — возбужденный», «соображать трудно — соображать легко»).

Средние изменения самооценок активности у женщин проявились также в двух диадах: «пассивный — активный», «желание отдохнуть — желание работать»; у мужчин средние изменения самооценок произошли в диаде «рассеянный — внимательный».

Наименьшие изменения самооценок активности у женщин выявлены в двух диадах: «малоподвижный — подвижный», «медлительный — быстрый»; у мужчин — в диаде «бездеятельный — деятельный».

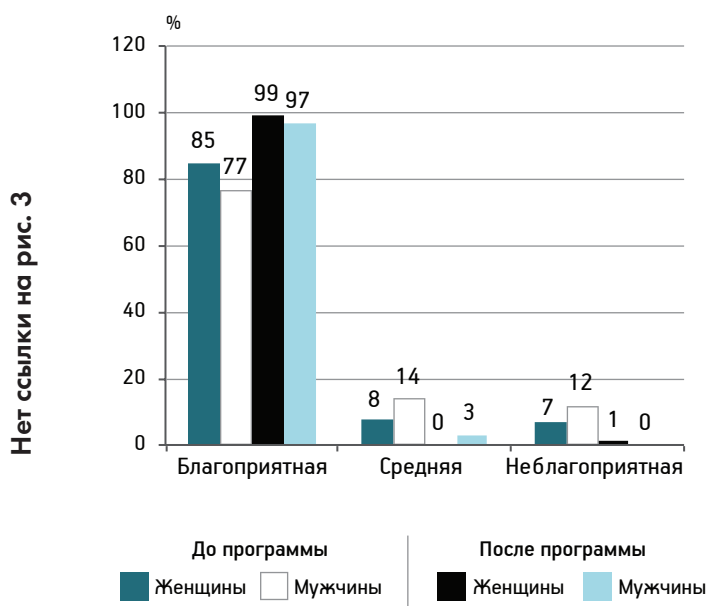


Рис. 3. Самооценка настроения у женщин и мужчин до и после реализации тренинговой программы

Математико-статистический анализ показал достоверные различия в самооценке активности у мужчин и женщин до и после реализации тренинговой программы ($t_{\text{эмп.}} = 2,8, p \leq 0,01$).

Сравнительный анализ изменения самооценки настроения у женщин и мужчин

Самооценка настроения — это оценка клиентами своего внутреннего состояния, душевного настроя, психического комфорта, восприятие окружающего мира, характерное временному отрезку пребывания в ОДП КЦСОН. Своё благоприятное настроение до реализации тренинговой программы чаще на 8 % отмечали женщины, чем мужчины. Число благоприятных самооценок настроения после реализации тренинговой программы у женщин повысилось на 14 %, у мужчин — на 20 %.

Среднюю оценку своему настроению до реализации тренинговой программы чаще давали мужчины на 6 %. Число средних самооценок настроения после реализации программы у мужчин снизилось на 11 %, а у женщин — на 8 %.

Неблагоприятную самооценку настроения ставили себе до реализации тренинговой программы чаще мужчины на 5 %. После реализации тренинговой программы число неблагоприятных самооценок настроения у женщин снизилось на 6 %, у мужчин — на 12 %.

В самооценках настроения в своеобразной форме нашёл своё выражение определенный способ соответствия личности требованиям новой жизненной ситуации. Наиболее сильные изменения самооценок настроения у женщин произошли в двух диадах: «веселый — грустный», «жизнерадостный — мрачный»; у мужчин в диаде — «довольный — недовольный».

Средние изменения самооценок настроения у женщин произошли в двух диадах: «восторженный — унылый», «радостный — печальный»; у мужчин — в диадах «спокойный — озабоченный», «хорошее настроение — плохое настроение».

Наименьшие изменения самооценок настроения у женщин были в двух диадах: «счастливый — несчастный», «полный надежд — разочарованный»; у мужчин — в диаде «оптимистичный — пессимистичный».

Математико-статистический анализ показал достоверные различия в самооценке настроения у мужчин и женщин до и после реализации тренинговой программы ($t_{\text{эмп.}} = 2,9, p \leq 0,01$).

Проявление интереса у женщин и мужчин к деятельности, предложенной в тренинговой программе, %

Пол	Виды деятельности			
	двигательная, %	познавательная, %	творческая, %	общественная, %
Женщины	62	73	70	46
Мужчины	50	88	25	50

Выступая общим смысловым контекстом всей душевной жизни и деятельности человека, настроение дифференцированно определяет самочувствие и активность личности. Самооценки настроения как неблагоприятного сохранились только у женщин, и в индивидуальной беседе эти люди говорили, что им было неинтересно. Отсутствие интересов или их бедность, незначительность вызывают характерные переживания, которые снижают настроение. Интересы являются важнейшей побудительной силой человека к участию в деятельности, к обогащению содержания его психической жизни. Поэтому мы провели сравнительный анализ интереса у женщин и мужчин к видам предложенной в тренинговой программе деятельности и показали, что этот интерес не одинаков (табл. 2).

Женщин более (на 45 % выше), чем мужчин, интересует творческая деятельность и на 12 % выше — двигательная (направленная на улучшение или сохранение физической формы и здоровья в целом).

Творческая деятельность осуществлялась в тренинговой программе самыми разнообразными упражнениями. В их рейтинге первые три места у женщин заняли такие упражнения, как «Никто из вас не знает, что я...», «Как я поднимаю себе настроение», «Кинопроба», у мужчин — «Дополни рисунок», «Кинопроба», «Как я поднимаю себе настроение».

В рейтинге упражнений двигательной деятельности и женщинами, и мужчинами единодушно на первые три места были поставлены упражнения с мячиком — «Я люблю, я не люблю», «Прилагательное моего имени», «Скажи комплимент».

Мужчин на 15 % больше, чем женщин, интересует познавательная деятельность (приобретение знаний) и на 4 % больше общественная (участие в общественной жизни).

В оценке познавательной деятельности на первые три места женщины поставили мини-лекции, корректурную пробу по карточкам с набором букв, упражнение «Я как природное явление»; мужчины — мини-лекции, дискуссии, упражнение «Я как природное явление».

Участие в общественной жизни, по мнению женщин, лучше всего обеспечили упражнения: «Зато ты...», «Ручеёк», «Мои эмоции»; по мнению мужчин — «Идеал», «Доброе слово», «Зато ты...».

Эти разные выборы упражнений подтверждают необходимость включения в тренинговую про-

грамму для пожилых клиентов ОДП КЦСОН и разнообразные виды деятельности, интересные в равной мере и женщинам, и мужчинам.

Мы не доказываем, что изменения контрольных характеристик вызваны тренинговой программой, а показываем, какой именно деятельностью она объединяла группы и насколько эта деятельность была интересна отдельно для женщин, отдельно для мужчин и в сравнении.

Выводы

Сравнительный анализ изменения оценки самочувствия, активности и настроения у женщин и мужчин пожилого возраста отделения дневного пребывания Комплексного центра социального обслуживания населения проведен с помощью психодиагностической методики дифференциальной самооценки функционального состояния «Тест САН».

Изучение названных состояний проведено до и после реализации целевой тренинговой программы, в деятельности которой участвовали женщины и мужчины. Математико-статистический анализ выявил достоверные различия в самооценке самочувствия, активности и настроения у мужчин и женщин до и после реализации тренинговой программы. Наиболее динамичными все самооценки оказались у мужчин.

Сравнение интереса к общей деятельности показало, в тренинговые программы для пожилых клиентов ОДП КЦСОН следует включать разнообразные виды двигательной, познавательной, творческой, общественной деятельности, которые интересны и женщинам, и мужчинам.

Литература

1. Анисимов В.Н. Борьба со старостью: надежда на раз-ум // Природа. 2012. № 1. С. 88–95.
2. Анисимов В.Н., Жарин Г.М. Музы, творчество и долголетие // Вестн. эстетич. мед. 2014. Т. 13. № 1. С. 69–78.

3. Ильин Е.П. Эмоции и чувства (2-е изд.). СПб.: Питер-Пресс, 2011.

4. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Кривенков С.Г. и др. Оценка клинических, психологических и социально-средовых факторов, влияющих на ограничения жизнедеятельности людей пожилого возраста, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 382–388.

5. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007.

6. Кричевец А.Н., Корнеев А.А., Рассказова Е.И. Математическая статистика для психологов. М.: Академия, 2012.

7. Курышева О.В., Тарасова С.В. Взаимосвязь отношения к собственному возрасту и стратегий совладания со

старостью у пожилых людей // Вестн. Волгоград. гос. ун-та. Серия 11 «Естественные науки». 2014. № 1. С. 47–55.

8. Тихонова Н.В., Иванова Т.А., Ильюшенко В.М., Астанина Н.Г. Роль социально-психологического фактора в реабилитации пожилого пациента // Совр. исследования социал. пробл. 2013. № 2. С. 209–221.

9. Филатов Т.В. Эмоции и старость // Вестн. Самар. гуман. акад. Серия «Философия. Филология». 2012. № 1. С. 64–73.

10. *Psychological, biological, medical and social problems of human aging, its causes and ways of overcoming: resolution of the 1st session of the sectoral psychological Congress of the IASHE in the field of psychological, biological, medical and social problems of human aging, its causes and ways of overcoming* (London, February 25 – March 25, 2013). Scientific eds. V. Pavlov, S. Georgievski, V. Dolgova. International Academy of Science and Higher Education. London: IASHE, 2013.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 372–378

V. I. Dolgova

**CHANGING HEALTH, ACTIVITY AND MOOD DEPARTMENT OF DAY CARE CLIENTS
COMPREHENSIVE SOCIAL SERVICE CENTER: TRAINING PROGRAM, METHODS, RESULTS**

Chelyabinsk State Pedagogical University, 69, pr. Lenina, Chelyabinsk 454080; e-mail: 23a12@list.ru

The comparative analysis of changes in the self-assessment of health, activity and mood of older clients (men and women) separating the daycare center of the complex of social services. Used psychodiagnostic method of self-assessment of the functional state of the differential «Test SAN» (V.A. Doskin, N.A. Lavrentiev, V.B. Sphere, M.P. Miroshnikov). The study of these states conducted before and after the implementation of targeted training programs, simulation and which goal setting made from the standpoint of the system and subject-activity approach.

Key words: *health, activity, mood, training program, Department of day care comprehensive social service center*

А. С. Башкирёва^{1, 2, 3}, С. В. Вылегжанин¹, Е. Ю. Качан³

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЦИАЛЬНОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ РОССИИ

¹ Комитет по здравоохранению Ленинградской области, 191030 Санкт-Петербург, Невский пр., 113; e-mail: angel_darina@mail.ru; ² Ленинградская областная клиническая больница, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45–49; ³ Научно-инновационный центр «Профессиональное долголетие», 199106 Санкт-Петербург, ул. Гаванская, 11/16–78

В статье обозначены специфические особенности медико-демографической ситуации в России. Особое внимание уделено рассмотрению демографических рисков сокращения численности населения в рабочем возрасте, увеличению нагрузки на трудоспособное население. Дан анализ Распоряжения Правительства РФ от 05.02.2016 г. №164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», подготовленного Межведомственной рабочей группой при Минтруде России. Обоснована целесообразность разработки и внедрения системы менеджмента профессионального долголетия для своевременного и комплексного решения проблемы занятости лиц пожилого возраста. Доказана необходимость дальнейших исследований, посвященных использованию инновационных геронтологических технологий в качестве методов профилактики преждевременного снижения профессиональной работоспособности, замедления процессов старения, снижения уровня смертности и увеличения профессионального долголетия, особенно у лиц старших возрастных групп.

Ключевые слова: социальная геронтология, демографическое старение, смертность, трудовые ресурсы, депопуляция, «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения», менеджмент профессионального долголетия

Старение населения — одна из важнейших глобальных демографических тенденций, бросающая вызов современным социально-экономическим системам. Повышение доли пожилых наблюдается практически повсеместно, хотя его скорость значительно отличается по регионам и отдельным странам. В развитых странах процесс демографического старения идет уже давно и происходит, преимущественно, «сверху» за счет увеличения продолжительности жизни населения в старшем возрасте, в развивающихся странах — старение более новый феномен и происходит как «сверху», так и «снизу» — за счет сокращения рождаемости. Особенностью Российской Федерации является существенный вклад в постарение населения со-

храняющейся высокой преждевременной смертности и сверхсмертности трудоспособного населения. Вместе с тем, по данным Организации экономического сотрудничества и развития, в экономически развитых странах к 2020 г. каждый третий работник будет старше 50 лет. В настоящее время в развитых европейских странах занятость лиц 55–64 лет составляет около половины, в странах Европейского союза — порядка 40 % [1, 14–16].

Увеличение численности и доли граждан старшего трудоспособного возраста в России, наряду с усложнением структуры социально-экономической группы пожилых людей, послужило основанием для подготовки Распоряжения Правительства РФ от 05.02.2016 г. №164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» (далее — Стратегия) Межведомственной рабочей группой при Минтруде России [12]. Данный документ призван сформулировать цели, принципы, задачи и приоритетные направления государственной социальной политики в отношении граждан старших возрастных групп. В качестве ключевых целей государственной социальной политики в отношении граждан пожилого возраста определены устойчивое повышение продолжительности, уровня и качества жизни пожилых людей, а также стимулирование активного долголетия граждан пожилого возраста, их социального и экономического интегрирования в жизнь общества. При этом планируется обеспечить достойное материальное и социальное положение лиц старших возрастных групп, эффективно использовать их труд, создать условия для удовлетворения образовательных потребностей, повысить уровень финансовой грамотности, развить систему социального обслуживания, обеспечить пожилых граждан лекарствами и т. п.

При разработке Стратегии были учтены положения Концепции демографической политики РФ

на период до 2025 г., утвержденной Указом президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351, Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 г., утвержденной распоряжением правительства РФ от 17 ноября 2008 г. № 1662-р, Транспортной стратегии РФ на период до 2030 г., утвержденной распоряжением правительства РФ от 22 ноября 2008 г. № 1734-р, Стратегии национальной безопасности РФ до 2020 г., утвержденной Указом президента РФ от 12 мая 2009 г. № 537, Концепции государственной миграционной политики РФ на период до 2025 г., Стратегии развития физической культуры и спорта в РФ на период до 2020 г., утвержденной распоряжением правительства РФ от 7 августа 2009 г. № 1101-р, Стратегии долгосрочного развития пенсионной системы РФ, утвержденной распоряжением правительства РФ от 25 декабря 2012 г. № 2524-р, Стратегии устойчивого развития сельских территорий до 2020 г., утвержденной распоряжением правительства РФ от 2 февраля 2015 г. № 151-р, а также международных документов социальной направленности, таких как Всеобщая декларация прав человека, Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах, Венский международный план действий в интересах проблем старения 1982 г., Международный план действий по проблемам старения населения 2002 г., специальные решения ООН по вопросам старения населения и положения пожилых людей, включая положения Принципов ООН в отношении пожилых людей, Политической декларации совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними 2011 г. [12].

В Стратегии четко обозначены специфические особенности медико-демографической ситуации в России. В частности, старение населения в РФ характеризуется увеличением удельного веса лиц старше трудоспособного возраста с 20,5 % в 2002 г. до 23,5 % в 2014 г. (то есть, практически каждый четвертый человек находится в возрасте старше трудоспособного), сохранением весьма существенной разницы в средней продолжительности жизни мужчин и женщин — более 11 лет, сохранением гендерной диспропорции в населении старше трудоспособного возраста — в 2014 г. на 1000 мужчин 60 лет и старше приходилось 1 869 женщин; увеличением удельного веса лиц 65 лет и старше в населении страны (на 1 января 2014 г. — 13,1 %). По среднему варианту прогноза Росстата, к началу 2021 г. доля лиц старше трудоспособного

возраста в общей численности населения страны возрастет до 26,7 %, а их численность достигнет 39,5 млн человек [2, 3, 12].

Данные демографические процессы приводят к существенному увеличению коэффициента демографической нагрузки на общество — числа лиц в дорабочем и послерабочем возрасте в расчете на 1000 лиц трудоспособного возраста. Согласно среднему варианту прогноза Росстата, в 2031 г. число иждивенцев составит 832 человека на 1000 человек населения трудоспособного возраста, причем $\frac{2}{3}$ составят люди 60 лет и старше, что уже сейчас весьма осложняет экономическую ситуацию в стране и вызывает значительные структурные изменения в сфере занятости, социальной помощи и обеспечения уходом нетрудоспособных. Как следствие, лица трудоспособного возраста вынуждены повышать профессиональную работоспособность и производительность труда, увеличивая, тем самым, ассигнования в пенсионные фонды [2, 3].

Таким образом, старение населения в России порождает необходимость привлечения во все более возрастающих масштабах значительных финансовых, материальных и трудовых ресурсов для реализации целей государственной политики в отношении лиц старших возрастных групп, обеспечения достойного уровня и качества их жизни [9, 10]. Развитие государственной геронтологической политики, направленной на повышение качества жизни пожилых людей, приобретает важное общественно-политическое значение, в том числе в связи с тем, что в условиях имеющихся демографических изменений повышается «цена» обоснованности решений, связанных с проблематикой пожилых людей, для достижения успешного развития страны. Старение населения требует формирования специальной социальной инфраструктуры, ориентированной на реализацию потребностей все большего числа граждан пожилого возраста. Подобная модернизация, в первую очередь, касается систем здравоохранения, социального обслуживания, образования [5–8].

Актуальные вопросы социальной геронтологии были подняты еще в ходе работы III Съезда геронтологов и гериатров России, состоявшегося 24–25 октября 2012 г. в Новосибирске, результатом которого было принятие резолюции, обозначившей перечень основных проблем:

- недостаточность подготовки российского общества к значительному увеличению численности людей старшего возраста, отсутствие федеральных программ и проектов, непосредственно ориенти-

рованных на решение проблем пожилых граждан России;

- неполное использование рекомендаций Мадридского международного плана действий по проблемам старения 2002 г., принятого странами ООН;

- фактическое отсутствие в стране геронтологической службы;

- слабые межведомственные связи организаций и учреждений, занимающихся проблемами пожилых людей;

- отсутствие системы мониторинга и, как следствие, дефицит информации об уровне и качестве жизни, состоянии здоровья пожилых граждан, необходимой для принятия решений и подготовки директивных документов и программ на федеральном и региональном уровнях;

- неудовлетворительная кадровая обеспеченность российского здравоохранения специалистами геронтологического профиля, отсутствие системной додипломной подготовки врачей и среднего медицинского персонала по специальности «Гериатрия», отсутствие подготовки по гериатрии «узких» специалистов, слабая геронтологическая составляющая в учебных программах медицинских ВУЗов;

- отсутствие среди приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ геронтологических исследований, разобщенность академической и вузовской науки в изучении проблем преждевременного и (или) ускоренного старения, увеличения продолжительности жизни, менеджмента профессионального долголетия и сохранения трудоспособности в пожилом возрасте;

- недостаточная обеспеченность населения России медицинскими учреждениями геронтологического профиля.

Все вышеперечисленные процессы нашли свое отражение и развитие при подготовке Стратегии. Она содержит семь разделов, включающих подробный анализ современного положения пожилых граждан в России, основные цели, принципы и задачи государственной социальной политики в отношении граждан пожилого возраста, приоритетные направления, механизмы и этапы реализации Стратегии, а также ожидаемые результаты по итогам реализации проекта.

В качестве базовых принципов государственной социальной политики РФ в отношении граждан пожилого возраста в Стратегии выделены следующие:

- равенство в праве на поддержку, независимо от социального положения, национальности, места жительства, религиозных убеждений;

- обеспечение доступности адресной, своевременной и эффективной помощи для нуждающихся в ней пожилых граждан, а также равного доступа к услугам в сфере здравоохранения, социальной защиты, образования, культуры, спорта, связи, транспорта и др.;

- создание экономически активным пожилым гражданам условий для обеспечения их благосостояния на трудовой основе;

- независимость и самостоятельность в принятии решений относительно своей жизнедеятельности;

- полноправное участие в различных сферах жизни общества;

- единство принципов и целей государственной социальной политики в отношении граждан пожилого возраста на федеральном, региональном и муниципальном уровнях;

- партнерство семьи и ближайшего окружения граждан пожилого возраста и государства, а также сотрудничество с общественными объединениями, благотворительными организациями и предпринимателями;

- обеспечение безопасных условий проживания.

Реализация Стратегии намечена по следующим приоритетным направлениям:

- применение дифференцированного подхода к определению форм социальной поддержки граждан пожилого возраста, включая доведение доходов лиц пожилого возраста до уровня, обеспечивающего среднедушевой доход в размере прожиточного минимума в регионе;

- стимулирование занятости граждан пожилого возраста;

- совершенствование системы охраны здоровья граждан пожилого возраста, развитие геронтологической службы, включая подготовку и повышение квалификации специалистов в этой сфере;

- повышение уровня финансовой грамотности граждан пожилого возраста (например, путем разработки специальных образовательных программ, финансовых продуктов и услуг, адаптированных для граждан пожилого возраста);

- обеспечение доступа пожилых людей к информационным и образовательным ресурсам, в том числе развитие и поддержка социального предпринимательства в сфере обучения лиц пожилого возраста, проведение мониторинга формирования различных видов функциональной грамотности лиц

пожилого возраста (компьютерной, финансовой, правовой, языковой, экологической и др.) на основе совершенствования федеральной статистической отчетности;

- развитие современных форм социального обслуживания, включая введение системы скрининга и мониторинга нуждаемости, доступности и обеспеченности граждан пожилого возраста в разных формах социального обслуживания;

- развитие рынка социальных услуг, в том числе расширение форм поддержки негосударственного сектора в сфере оказания таких услуг, создание условий для привлечения инвесторов в проекты по развитию данного сегмента рынка;

- защита прав пожилых граждан.

Кроме того, в числе приоритетных направлений реализации Стратегии — формирование условий для организации досуга граждан пожилого возраста, в первую очередь за счет развития системы физкультурно-оздоровительных занятий для преодоления инертности и повышения физической активности, в том числе стимулирование работодателей по созданию условий для физкультурно-оздоровительной и спортивно-массовой работы, а также пропаганды здорового образа жизни; поддержка добровольческой (волонтерской) деятельности в сфере социального обслуживания лиц старших возрастных групп, стимулирование производства товаров и оказания услуг в целях удовлетворения потребностей граждан пожилого возраста. Предполагается, что итогом реализации Стратегии станет сформированная система мер, направленных на повышение благосостояния и социально-культурного развития пожилых людей, укрепление их здоровья, повышение продолжительности жизни и активного долголетия [12].

На наш взгляд, особый интерес вызывает раздел Стратегии, посвященный стимулированию занятости граждан пожилого возраста. В частности, подчеркнуто, что в условиях демографического старения населения и сокращения трудовых ресурсов с каждым годом будет нарастать потребность экономики в использовании труда пожилых людей. Наиболее перспективным представляется использование образовательного и трудового потенциала лиц старших возрастных групп как с позиции обеспечения их собственных доходов, так и с точки зрения социализации и интеграции в жизни общества.

Правовой основой содействию занятости лицам предпенсионного и пенсионного возраста в рамках региональных программ содействия занятости, фи-

нансруемых из бюджетов субъектов РФ, является закон РФ от 19 апреля 1991 г. № 1032—1 «О занятости населения в Российской Федерации», в соответствии с которым граждане данной категории имеют право на содействие в подборе подходящей работы, бесплатное получение информации и услуг, связанных с профессиональной подготовкой, переподготовкой и повышением квалификации.

В то же время, занятость пожилых людей осложняется низкой конкурентоспособностью таких работников на рынке труда в связи с рядом объективных и субъективных обстоятельств. Часть из них отражена в Стратегии, где одной из основных причин низкой занятости лиц предпенсионного и пенсионного возраста названа дискриминация по возрасту, в первую очередь со стороны работодателей, да и общества в целом. По определению Международной организации труда (МОТ), дискриминация в области труда и занятий означает иное и менее благоприятное обращение с людьми из-за присущих им характеристик, не имеющих отношения к их заслугам или требованиям к данной работе, причем возрастная дискриминация вызывает особую озабоченность МОТ и ее социальных партнеров [11]. Проблемы занятости пожилых работников МОТ рекомендует рассматривать в рамках всеобщей, сбалансированной социальной политики и стратегии полной занятости, уделяя должное внимание всем группам населения.

Вместе с тем, оценка состояния и динамики изменений структуры рабочей силы, анализ и прогноз показателей в сфере занятости и профессионального образования пожилых работников выявили несоответствие существующей нормативно-правовой базы современным требованиям регулирования социально-трудовых отношений в условиях расширения квот для трудоустройства лиц предпенсионного и пенсионного возраста, в том числе с ограниченными возможностями. Сложившаяся ситуация, наряду с проблемами социальной адаптации, рационального профессионального определения и трудоустройства лиц старших возрастных групп с учетом имеющихся нарушений здоровья и степени их выраженности, нуждаемость в создании доступной среды для их социальной интеграции и экономической самостоятельности определяют потребность в оптимизации законодательной базы в области охраны и медицины труда пожилых работников с обязательным включением перечня рекомендуемых для рационального трудоустройства профессий, а также специальных рабочих мест с

указанием санитарно-гигиенических требований к ним.

Так, изучение остаточной работоспособности у лиц старше 60 лет показало, что около 57% пожилых работников и 96,7% людей старческого возраста нуждаются в применении эргономических инноваций на производстве для компенсации возрастного снижения работоспособности [13]. Обнаружен так называемый «комбинаторный эффект» при оценке остаточной работоспособности, когда уникальная комбинация физических и интеллектуально-мнестических качеств у лиц старше 60 лет формирует долю профессиональной работоспособности, свойственную деятельности человека молодого возраста. Кластерный анализ позволил выявить достоверные различия в механизмах формирования остаточной работоспособности в пожилом и старческом возрасте [13]. Более того, доказана корреляционная взаимозависимость остаточной работоспособности у лиц старше 60 лет и показателей профессионального трудового анамнеза (категории труда по классификации МОТ, класса вредности и опасности труда, тяжести и напряженности трудового процесса согласно гигиеническим критериям, класса интенсивности труда и уровня образования).

Своевременность и комплексность решения проблемы занятости граждан пожилого возраста, на наш взгляд, определяет целесообразность развития в Стратегии отдельных позиций, прописывающих создание системы скрининга и мониторинга трудоспособности, специальных возраст-ориентированных условий труда и рабочих мест в различных профессиональных группах для наиболее рационального трудоустройства пожилых работников. Назрела необходимость построения инновационной научно-методической модели подготовки рабочих мест для пожилых работников, включающей не только современные санитарно-гигиенические требования к ним с учетом вступления в силу в 2014 г. Федеральных законов от 28 декабря 2013 г. № 426-ФЗ, № 421-ФЗ и Приказа Минтруда России от 24 января 2014 г. № 33н, но и критерии адекватности рабочих мест нуждам пожилых работников, а также интегральные критерии трудоспособности, адаптивности лиц старших возрастных групп к функциональным, физиологическим и психофизиологическим нагрузкам с оценкой степени соответствия всех показателей в виде системы скрининга и мониторинга трудового процесса. Предложенная А.С. Башкирёвой и соавт. модель инновационных геронтологических

«Age-Friendly Workplaces» включает все этапы профессиональной реабилитации, что позволяет учитывать индивидуальные особенности функционирования организма пожилых работников в четком соответствии с возрастом, профессией, наличием и длительностью стажа работы, в том числе во вредных условиях, уровнем трудоспособности, мотивационными характеристиками [4]. Дальнейшая разработка и практическая реализация подобной модели будет способствовать решению накопившихся в сфере регулирования социально-трудовых отношений проблем низкой эффективности мер по созданию доступной среды для лиц предпенсионного и пенсионного возраста, а также более успешному подбору рабочих мест в условиях расширения квот для трудоустройства пожилых работников.

Следовательно, в условиях демографического старения и сокращения численности трудоспособного населения в РФ важным фактором обеспечения устойчивого производства и экономического роста становится развитие системы менеджмента профессионального долголетия. Разработка и внедрение такой системы, как одной из основополагающих в решении проблемы занятости лиц предпенсионного и пенсионного возраста, позволят более мягко и плавно подойти к рассмотрению вопроса о продлении трудоспособного возраста в России. Ключевым фактором эффективности при внедрении системы менеджмента профессионального долголетия, на наш взгляд, являются межведомственные связи медицинских организаций, служб занятости, охраны труда и социальных служб при условии создания специальной нормативно-правовой базы.

В то же время, раздел Стратегии, посвященный стимулированию занятости граждан пожилого возраста, достаточно структурирован и содержит более 10 самостоятельных направлений: от создания экономических и социальных условий, мотивирующих пожилых граждан к трудовой занятости, и активного взаимодействия органов службы занятости с работодателями для создания специального банка вакансий, ориентированного на пожилых граждан и лиц пенсионного возраста, до использования потенциала работодателей как основного звена, соединяющего трудовую и социальную сферу, и организации просвещения работодателей о преимуществах сохранения и поощрения занятости пожилых работников. Таким образом, раздел Стратегии, посвященный стимулированию занятости граждан пожилого возраста, на наш взгляд, необходимо развить позициями, раскрывающими

целесообразность создания нормативно-правовой базы по стимулированию работодателей к внедрению системы менеджмента профессионального долголетия, включающей принципы рационального трудоустройства лиц предпенсионного и пенсионного возраста.

Увеличение числа лиц старших возрастных групп в РФ объективно ведет к повышению численности граждан, нуждающихся в решении медицинских проблем, что требует дальнейшего совершенствования порядка оказания медицинской помощи данной категории граждан, обеспечения доступности всех форм медицинской помощи, лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения. Совершенствование системы охраны здоровья граждан пожилого возраста, развитие геронтологической службы, включая подготовку и повышение квалификации специалистов в этой сфере, подробно освещено в соответствующем разделе Стратегии, насчитывающем более 20 самостоятельных направлений, среди них:

- разработка и внедрение стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний у лиц пожилого возраста, включающих формирование здорового образа жизни и раннюю диагностику указанных заболеваний и факторов риска их развития с последующей своевременной их коррекцией для снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности;
- обеспечение доступности медицинской помощи, в том числе гериатрической и паллиативной, для лиц пожилого возраста во всех амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях, контроль обеспечения лекарствами, в том числе наркотическими анальгетиками и техническими средствами реабилитации;
- организация гериатрической службы как единой системы долговременной медико-социальной помощи за счет преемственности ведения пациента между различными уровнями системы здравоохранения, а также между службами здравоохранения и социальной защиты;
- усиление территориальных врачебных участков с преобладанием пожилого населения за счет введения ставки фельдшера с дополнительной подготовкой по гериатрии;
- создание гериатрических отделений (кабинетов) в поликлиниках, расширение диапазона предоставляемых внебольничных услуг и создание рациональных систем длительного ухода за лицами пожилого возраста;
- создание гериатрических отделений в структуре многопрофильных стационаров, гериатрических больниц;

- создание научных центров геронтологии и гериатрии в субъектах РФ;
- создание Федерального научного центра геронтологии и гериатрии, обеспечивающего координацию организационно-методической, образовательной, просветительской, научной работы государственных организаций, входящих в единую систему, а также лечебно-диагностическую деятельность;
- организация взаимодействия органов здравоохранения и социальной защиты населения, в том числе в рамках межведомственных связей исполнительных органов государственной власти субъектов РФ;
- оптимизация механизмов финансового обеспечения медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования пациентов пожилого возраста; разработка стандарта по старческой астении, а также введение коэффициента сложности курации пациентов не только с учетом возраста, но и наличия зависимости, степени функциональной полноценности и комплекса возраст-ассоциированных заболеваний и состояний;
- использование механизмов государственно-частного партнерства в сфере оказания медицинских и социальных услуг для граждан пожилого возраста;
- создание единой системы профессиональной подготовки (переподготовки), аттестации и сертификации специалистов по оказанию медицинской, в том числе гериатрической, паллиативной и социальной помощи лицам пожилого возраста;
- регулярное обновление образовательных программ подготовки специалистов по гериатрии в соответствии с современным состоянием проблемы;
- подготовка врачей первичного звена здравоохранения в рамках их квалификации по программам дополнительного профессионального образования по вопросам оказания медицинской помощи пожилым, а медицинских сестер — по направлению «сестринское дело в гериатрии»;
- подготовка специалистов, работающих с лицами пожилого возраста (психологов, социальных работников, специалистов по социальной работе), по направлению «социальная и психологическая помощь в гериатрии»;
- поддержка научных исследований в области гериатрии и геронтологии;
- разработка и внедрение комплексной программы медико-социальной помощи пожилым пациентам с когнитивными и другими психоневрологическими расстройствами;
- осуществление медико-просветительской программы, направленной на привлечение внима-

ния гражданского общества к решению проблем пожилых людей, популяризацию потенциала и достижений геронтологии и гериатрии как современных направлений медицины, способствующих продлению периода активного долголетия.

Для решения обозначенных проблем требуется больше гибкости, качественного регулирования и стандартизации процессов, организация межведомственных связей, концентрация мер, направленных на повышение качества жизни граждан старшего поколения, а также стимулирование к развитию организаций разных форм собственности, которые смогут сформировать цивилизованный рынок медико-социальных услуг, в том числе в сфере социального обслуживания. Вступивший в силу с 1 января 2015 г. Федеральный закон от 28 декабря 2014 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» направлен на качественную перестройку всей системы социального обслуживания. Указанным законом также определен порядок финансовой поддержки негосударственных организаций, предоставляющих услуги в сфере социального обслуживания, путем предоставления субсидий или компенсаций из соответствующего бюджета. Привлечение в сферу медико-социального обслуживания негосударственных организаций, безусловно, будет способствовать повышению качества услуг в этой области и снижению очередности в стационарные организации социального обслуживания.

Наряду с этим, в целях привлечения инвестиций и услуг малого и среднего предпринимательства для решения государственных задач по обеспечению доступности медико-социальных услуг высокого качества путем дальнейшего развития сети организаций медико-социального обслуживания разных форм собственности принят Федеральный закон от 21 июля 2014 г. № 265-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “О концессионных соглашениях”». Данным законом предусмотрено включение объектов социального обслуживания населения в перечень объектов концессионного соглашения. Таким образом, расширена сфера применения концессионного механизма в целях создания благоприятных условий для привлечения частных инвестиций в проекты, реализуемые на концессионной основе на федеральном, региональном и муниципальном уровнях в сфере медико-социального обслуживания населения. Помимо этого, правительством РФ принято Постановление от 27 декабря 2014 г. № 1582 «Об утверждении Правил предоставления и распределения из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской

Федерации субсидий на возмещение части затрат на уплату процентов по кредитам, полученным юридическими лицами на реализацию инвестиционных проектов в сфере социального обслуживания, в рамках подпрограммы «Модернизация и развитие социального обслуживания населения» государственной программы РФ «Социальная поддержка граждан». Постановление позволит внедрить механизмы государственно-частного партнерства в сферу социального обслуживания населения путем заключения соглашения о государственно-частном партнерстве, концессионного соглашения или инвестиционного контракта, одной стороной по которому выступает государственный заказчик. Это приведет к увеличению объема частных инвестиций в данную сферу, развитию конкуренции на рынке услуг в области социального обслуживания населения, повышению доступности, качества и безопасности предоставляемых населению социальных услуг.

Таким образом, в условиях демографического старения населения РФ модернизация и развитие сектора медико-социальных услуг, сети организаций разных организационно-правовых форм и форм собственности, предоставляющих медико-социальные услуги, механизмов взаимодействия государства, населения, бизнеса и структур гражданского общества, институтов и механизмов государственно-частного партнерства являются актуальными государственными задачами.

Обобщая вышесказанное, можно сделать следующие выводы. Сложившаяся в настоящее время в России медико-демографическая ситуация, особенно при сохранении существующего уровня смертности лиц трудоспособного возраста, в достаточной мере может привести к реальному дефициту трудовых ресурсов, что, в свою очередь, будет объективно препятствовать созданию устойчивой финансово-экономической и ресурсной базы государства, дальнейшему экономическому развитию страны и росту ее валового национального продукта.

Для выявления и предотвращения негативных последствий демографического старения необходимо постоянный мониторинг и учет неуклонно растущего числа пожилых людей при стратегическом планировании. Планомерная работа по изучению и исследованию процессов демографического старения на региональном уровне позволит оценить перспективы и масштабы старения населения региона, а также создаст предпосылки для формирования механизма адаптации экономики в условиях демографического старения населения региона.

На современном этапе насущным является внедрение геронтологического профилирования специалистов, работающих с пожилыми людьми, — медицинских работников, преподавателей, социальных работников, профессионалов в рекреационной сфере, сфере досуга.

Необходимы разработка и внедрение инновационных геронтологических менеджмента профессионального долголетия для своевременного и комплексного решения проблемы занятости лиц пожилого возраста, включающих систему скрининга и мониторинга трудоспособности, специальных возраст-ориентированных условий труда и рабочих мест в различных профессиональных группах.

Целесообразны дальнейшие исследования, посвященные практическому использованию инновационных геронтологических в качестве методов профилактики преждевременного снижения профессиональной работоспособности, замедления процессов старения, снижения уровня смертности и увеличения профессионального долголетия, особенно у лиц старших возрастных групп.

Литература

- 1- Барсуков В.Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения // Альманах современ. науки и образования. 2014. № 7 (85). С. 31–34.
- 2- Башкирёва А.С. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России (аналитический обзор) // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 30–39.
- 3- Башкирёва А.С., Хурцилава О.Г. Концептуальные основы профессионального долголетия трудовых ресурсов в России // Мед. труда и промышлен. экол. 2013. № 12. С. 4–11.
- 4- Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Качан Е.Ю., Владимирова О.Н. Инновационные технологии «Age-Friendly

Workplaces» в системе профессиональной реабилитации инвалидов // Мед. труда и промышлен. экол. 2015. № 9. С. 32–33.

5- Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Законодательное закрепление вопросов социального обслуживания граждан пожилого возраста в Российской Федерации (обзор) // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 297–301.

6- Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. К вопросу о совершенствовании законодательства в области социального обслуживания лиц пожилого возраста в России // Клини. геронтол. 2015. Т. 21. № 5–6. С. 26–30.

7- Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Системный анализ социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста в Российской Федерации // Клини. геронтол. 2015. Т. 21, № 3–4. С. 24–28.

8- Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Анализ состояния социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Российской Федерации // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 569–574.

9- Данилова Р.И., Голубева Е.Ю. Геронтосоциальная работа в контексте российской культуры и рекомендаций Мадридского плана действий по проблемам старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 129–134.

10- Данилова Р.И., Голубева Е.Ю. Модель взаимодействия государственных и негосударственных структур в системе социального обслуживания/ухода за пожилыми людьми в России // Клини. геронтол. 2009. Т. 15. № 12. С. 3–8.

11- Равенство в сфере труда — веление времени: Доклад ген. директора. Женева: Международное бюро труда, 2003. С. 100–101, 132–133.

12- Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 г. № 164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». <http://government.ru/docs/21692/>.

13- Томаревская Е.С., Поляков А.А. Остаточная работоспособность людей старше 60 лет: возможности и перспективы // Пробл. старения и долголетия. 2014. Т. 23. № 3. С. 306–318.

14- Шабунова А.А. Общественное развитие и демографические вызовы современности // Пробл. развития территории. 2014. № 2 (70). С. 7–17.

15- Шабунова А.А., Барсуков В.Н. Качество жизни и человеческий потенциал территорий // Пробл. развития территории. 2015. № 1 (75). С. 76–87.

16- Шабунова А.А., Леонидова Г.В. Качество трудовых ресурсов России: региональный аспект // Актуал. пробл. экон. и права. 2012. № 2. С. 126–134.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 2. P. 379–386

A. S. Bashkireva^{1,2,3}, S. V. Vyulegzhanin¹, E. Yu. Kachan³

ACTUAL PROBLEMS OF SOCIAL GERONTOLOGY AT THE PRESENT STAGE OF DEVELOPMENT OF RUSSIA

¹ Health Committee of the Leningrad Region, 113, Nevsky pr., St. Petersburg 191030; e-mail: angel_darina@mail.ru; ² Leningrad Regional Hospital, 45–49, pr. Lunacharskogo, St. Petersburg 194291; ³ Research and Innovation Centre «Professional longevity», 11/16–78, ul. Gavanskaya, 199106 St. Petersburg

The basic medico-demographic indices of aging population for Russia were identified in this article. Special attention was given to the examination of the demographic risks of a reduction in the population at the working ages, to an increase in the demographic load on the labor forces. The «Strategy for Action for the elderly persons until 2025», prepared by the Interdepartmental Working Group at the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, was analyzed. The development and implementation of the professional longevity management system is one of the timely and comprehensive solutions to the problem of employment in the elderly. The need for further studies was proven, dedicated to the use of innovative gerontotechnologies in order to prevent the premature workability reduction, retarding of the aging processes, the level of mortality decrease and the professional longevity increase, especially in the elderly.

Key words: social gerontology, demographic aging, workforce, depopulation, «Strategy for action in the interests of the elderly persons», age management professional longevity