ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2016
Том Vol. 29

Advances in Gerontology
Успехи геронтологии

Права пожилых

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Современные принципы гериатрического анализа

Клиника и лечение болезней у пожилых

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 29, № 3

Editorial Board:

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

Российская академия наук
Отделение физиологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Геронтологическое общество

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 29, № 3

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2016. Т. 29. № 3. 140 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 22.08.2016 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 17,5.

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

© Успехи геронтологии, 2016
© Геронтологическое общество, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Академику Борису Аркадьевичу Лапину — 95 лет	396	Academician Boris Arkad'yevich Lapin — 95 anniversary
Абашидзе А.Х., Маличенко С.Б., Маличенко В.С. Роль защиты прав лиц пожилого возраста в эффективном управлении неинфекционными заболеваниями в современных демографических процессах	399	*Abashidze A.H., Malichenko S.B., Malichenko V.S.* The role of elderly people rights protection in effective NCDs control in current demographic situation
Емельянов В.В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции (обзор литературы)	407	*Emel'yanov V.V.* Glycation, antiglycation and deglycation: role in mechanisms of aging ang geroprotective (literature review)
Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом	417	*Panchenko A.V., Gubareva E.A., Anisimov V.N.* Role of circadian rhythms and cellular clock in aging-related diseases
Телегина Д.В., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Молекулярные механизмы гибели клеток в сетчатке при развитии возрастной молекулярной дегенерации	424	*Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G.* Molecular mechanisms of cell death in the retina during the development of age-related macular degeneration
Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Экспериментальные исследования влияния сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию эпителия кишечника в условиях воздействия экстремальных факторов	433	*Maklakova I.U., Grebnev D.U., Yastrebov A.P.* Experimental study of the effect of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cells on the regeneration of the intestinal epithelium in the conditions of influence of extreme factors
Завалишина С.Ю., Медведев И.Н. Агрегационные особенности эритроцитов и тромбоцитов у старых крыс, испытывающих регулярные физические нагрузки на беговой дорожке	437	*Zavalishina S.Yu., Medvedev I.N.* Features aggregation erythrocytes and platelets in old rats experiencing regular exercise on a treadmill
Маслюков П.М., Емануйлов А.И., Ноздрачёв А.Д. Возрастные изменения нейротрансмиттерного состава нейронов симпатических узлов	442	*Masliukov P.M., Emanuilov A.I., Nozdrachev A.D.* Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons
Хромов-Борисов Н.Н. Корректный статистический анализ частот генотипов по генам семейств *UCP* и *PPAR* в группе жителей блокадного Ленинграда и контрольной группе	454	*Khromov-Borisov N.N.* Correct statistical analysis of genotype frequencies for *UCP* and *PPAR* gene families in residents of besieged Leningrad and the control group
Волобуев А.Н., Захарова Н.О., Романчук Н.П., Романов Д.В., Романчук П.И., Адыширин-Заде К.А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине	461	*Volobuev A.N., Zaharova N.O., Romanchuk N.P., Romanov D.V., Romanchuk P.I., Adyshirin-Zade K.A.* Modern principles of the geriatric analysis in medicine
Самородская И.В., Болотова Е.В. Терминологические и демографические аспекты коморбидности	471	*Samorodskaja I.V., Bolotova E.V.* Terminological and demographic aspects of comorbidity
Рубаненко А.О., Орехова А.С. Возрастные различия показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией	478	*Rubanenko A.O., Orehova A.S.* Age aspects of arterial stiffness in patients with hypertension
Рубаненко О.А. Факторы риска развития фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца	481	*Rubanenko O.A.* Factors associated with development atrial fibrillation after coronary artery bypass graft in elderly patients with coronary artery disease

Данилов Н.В., Аристархов В.Г., Квасов А.В.
Влияние хирургического лечения узлового зоба у пожилых пациентов на вероятность развития остеопороза, роль низкого уровня кальцитонина 487

Danilov N.V., Aristarhov V.G., Kvasov A.V.
Effect of surgical treatment of thyroid nodules in older patients the likelihood of developing osteoporosis, the role of low levels of calcitonin

Аристархов В.Г., Данилов Н.В., Аристархов Р.В., Пузин Д.А., Бирюков С.В.
Особенности тиреоидного статуса у пожилых пациентов спустя 5 лет в зависимости от объема оперативного вмешательства на щитовидной железе 491

Aristarkhov V.G., Danilov N.V., Aristarkhov R.V., Puzin D.A., Birykov C.V.
Thyroid status peculiarities of elderly patients 5 years after operation depending on the volume of surgical intervention

Стрельцова Л.И., Плохова Е.В., Кругликова А.В., Пыхтина В.С., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Бойцов С.А.
Возрастные изменения параметров вариабельности ритма сердца: роль воспаления, оксидативного стресса и биологии теломер 495

Streltsova L.I., Plokhova E.V., Kruglikova A.S., Pykhtina V.S., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Boitsov S.A.
The age-related changes of the heart rate variability measurements: the role of the inflammation, oxidative stress and telomeres biology

Блахов Н.Ю.
Оптимизация лечения острого панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста 502

Blachov N.Yu.
Optimization of treatment of acute pancreatitis in elderly and senile

Петров В.В.
Возрастные особенности мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа у человека 507

Petrov V.V.
Age features of mucociliary system the mucous membrane of the nasal cavity of the human

Кэрэуш Я.В., Большевидцева И.Л.
Оценка поведенческого реагирования у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности 511

Kereush Ya.V., Bolshevidtseva I.L.
Characteristics of behavioral response of elderly women with high level of personal anxiety

Сафонова Ю.А.
Методы оценки риска падений у людей старше 65 лет 517

Safonova Yu.A.
Assessment methods risk of falls in people over age 65

Мельник М.Г.
Роль возрастного хронотропного критерия в расширении двигательной активности на стационарном этапе реабилитации у гериатрических больных с инфарктом миокарда 523

Melnik M.G.
Role of age chronotropic criterion in the increase motor activity on an inpatient stage of rehabilitation of geriatric patients with myocardial infarction

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 $^1/_8$—$^1/_{10}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не внедрять 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 друг тире (М.–Л.);
    и) общее число страниц не указывают;
    к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо — индикатор цифрового объекта (*doi*).
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; на английском — ФИО авторов, наименование учреждений с адресом, название статьи и резюме — после списка литературы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где по 2012 г. включительно размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

мес — месяц
мин — минута
млн — миллион
млрд — миллиард
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
нед — неделя

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час

Ig	—	иммуноглобулины [5 классов: *IgA*, *IgD*, *IgE*, *IgG*, *IgM*]
IL	—	интерлейкин
M±m	—	доверительный интервал
NYHA	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH	—	водородный показатель
PCNA	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
TNF-α	—	фактор некроза опухоли α
TNM	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: *T*3*N*1*M*0)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

аланин	—	*Ala*
аргинин	—	*Arg*
аспарагин	—	*Asn*
аспарагиновая кислота	—	*Asp*
валин	—	*Val*
гистидин	—	*His*
глицин	—	*Gly*
глутамин	—	*Gln*
глутаминовая кислота	—	*Glu*
изолейцин	—	*Ile*
лейцин	—	*Leu*
лизин	—	*Lys*
метионин	—	*Met*
пролин	—	*Pro*
серин	—	*Ser*
тирозин	—	*Tyr*
треонин	—	*Thr*
триптофан	—	*Trp*
фенилаланин	—	*Phe*
цистеин	—	*Cys*

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 396–398

АКАДЕМИКУ БОРИСУ АРКАДЬЕВИЧУ ЛАПИНУ — 95 ЛЕТ

Борис Аркадьевич Лапин родился 10 августа в 1921 г. в Харькове, в семье служащих. К 1941 г. после курса средней школы окончил школу пилотов. С начала Великой Отечественной войны находился в действующей армии в воздушно-десантных войсках на различных фронтах. Награжден орденами Отечественной войны I и II степени, медалями, был дважды ранен. В 1944 г. после тяжелого ранения был демобилизован и поступил на лечебный факультет II Московского медицинского института, который окончил с отличием в 1949 г. С 1949 по 1952 г. учился в аспирантуре у выдающегося патологоанатома и геронтолога И. В. Давыдовского, одновременно работая прозектором в Таганской клинической больнице. По окончании аспирантуры был направлен на научную работу на Медико-биологическую станцию АМН СССР в Сухуми. В 1953 г. был назначен заместителем директора по научной работе и одновременно заведующим лабораторией патологической анатомии. Борис Аркадьевич является одним из инициаторов и активным участником реорганизации Медико-биологической станции в Институт экспериментальной патологии и терапии АМН СССР, с 1958 по 1992 г. он был его руководителем.

Еще в начале 50-х гг. Б. А. Лапин выдвинул весьма смелую в те годы идею о значении функциональных нарушений регионарного кровотока в патогенезе коронарной недостаточности и инфаркта миокарда. Эта идея в дальнейшем была подтверждена в исследованиях на многих видах животных (в том числе, на обезьянах) как в нашей стране, так и за рубежом.

Второе крупное направление, развиваемое Б. А. Лапиным, — сравнительная патология приматов. Анализ и обобщение обширного материала позволили Борису Аркадьевичу описать спонтанные болезни обезьян разных видов в процессе акклиматизации, длительной жизни в условиях неволи, а также в местах естественного обитания (во Вьетнаме и Нигерии), и прийти к заключению, что нозологический профиль обезьян повторяет нозологический профиль человека лишь при некоторых его отличиях. На основании изучения спонтанной патологии обезьян в сравнительном аспекте Б. А. Лапиным были научно обоснованы принципы моделирования патологических состояний человека на различных видах приматов. Это исследование также явилось дополнительным обоснованием объединения обезьян и человека в единый отряд приматов.

Более 30 лет Борис Аркадьевич посвятил изучению экологии, патологии, иммунологии и эпидемиологии ассоциированных с вирусами злокачественных новообразований. В исследованиях, проведенных совместно с Л. А. Зильбером, были установлены высокая чувствительность разных видов обезьян к онкогенному вирусу Рауса и способность этого вируса преодолевать не только видовые, но и классовые барьеры.

Заслуженный успех Б. А. Лапину и руководимому им Институту принесли исследования по изучению вируссодержащих новообразований

у приматов (обезьяны и человека). В ходе этих исследований получена уникальная модель экспериментального гемобластоза, выделены и охарактеризованы ассоциированные с ним ДНК, содержащие ВЭБ-подобные вирусы, а также *Т*-лимфотропный ретровирус. Б. А. Лапиным опровергнуты широко распространенные в научном мире постулаты об убиквитарности некоторых онкогенных вирусов человека и сформирована гипотеза о существовании семейства онкогенных *В*- и *Т*-клеточных лимфотропных вирусов, распространенных у разнообразных представителей отряда приматов. Эта гипотеза в последующем нашла подтверждение как в исследованиях самого Б. А. Лапина и его учеников, так и в работах отечественных и зарубежных ученых.

Весьма значителен вклад Б. А. Лапина в изучение эпидемиологических закономерностей гемобластозов у приматов. Им впервые была научно обоснована гипотеза о горизонтальном распространении не только онкогенных вирусов, но и онкогематологических заболеваний у приматов, что открыло широкие возможности для научно-практической деятельности с целью многофакторного воздействия на онкологический процесс. Идея о горизонтальном распространении гемобластозов многократно подтверждена в дальнейших исследованиях и сегодня признана многими учеными в мире.

В течение многих лет сотрудники Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и НИИ медицинской приматологии под руководством академика Б. А. Лапина проводили исследования по влиянию различных пептидных биорегуляторов на функции эндокринной и иммунной систем у обезьян различного возраста. Было установлено, что введение старым животным пептида, регулирующего функцию эпифиза, приводит к полной нормализации уровня мелатонина (сниженного у старых животных практически в 2 раза), а также некоторых других гормонов. Введение животным пептида, регулирующего функцию поджелудочной железы, сопровождалось нормализацией ряда показателей углеводного обмена. Результаты этих исследований были опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, доложены на многочисленных российских и международных научных конференциях, а также отражены в совместных монографиях.

Итогом многолетних исследований Бориса Аркадьевича являются восемь монографий и руководств, а также свыше 500 научных публикаций, из которых 122 опубликованы в международных изданиях. Написанная им монография «Сравнительная патология обезьян» до настоящего времени является фундаментальным настольным руководством для сравнительных патологов, медиков и биологов, работающих с приматами. Б. А. Лапиным создана научная школа в области приматологии, сравнительной приматологии и онковирусологии. Под его руководством защищены 15 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

Руководимый Б. А. Лапиным Институт приобрел огромный международный авторитет, превратился в приматологический центр, разрабатывающий наиболее актуальные проблемы медико-биологической науки, стал кузницей научных кадров по редкой специальности «Медицинская приматология», а также мощной практической базой для разведения приматов, что создало реальные возможности для исследований на обезьянах учеными РАМН, РАН, Минздрава, Космического агентства и других ведомств.

Б. А. Лапин постоянно заботится о внедрении новых форм деятельности, модернизации производств, установлении и расширении научных контактов с отечественными и зарубежными учеными. Он был инициатором и основным организатором союзных и международных конференций, симпозиумов, съездов и конгрессов.

В 1974 г. Б. А. Лапин был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР. О его высоком международном авторитете говорит избрание его членом старейшей в Европе Германской академии наук «Леопольдина» (1966), членом Нью-Йоркской академии наук (1983), почетным членом Венгерского общества микробиологов (1983), членом-корреспондентом Международной академии астронавтики (1995). Он также является членом Российского общества патологов (1953), Международного приматологического общества (1985), Общества патологов США (1965), Национального географического общества США (1997). Он неоднократно избирался президентом и вице-президентом Международной ассоциации по сравнительному изучению лейкозов и родственных заболеваний. В 1999 г. Б. А. Лапин организовал Сочинское отделение Геронтологического общества РАН, является его бессменным председателем и членом Правления Геронтологического общества РАН.

В 1992 г. во время абхазско-грузинского конфликта Б. А. Лапиным в труднейших условиях была осуществлена передислокация ведущих науч-

ных сотрудников и, частично, материальной базы Института на базу адлерского производственного филиала, где по его инициативе был создан Институт медицинской приматологии РАМН. Лапин был назначен директором вновь созданного института. В настоящее время Институт медицинской приматологии — единственный в России приматологический центр с питомником обезьян, насчитывающим свыше 4 000 животных. С 2013 г. Б. А. Лапин — научный руководитель Института медицинской приматологии РАМН (ныне ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»). За выдающиеся заслуги перед отечественной наукой Б. А. Лапин награжден орденом Ленина, двумя орденами Трудового Красного Знамени, орденом «Знак почета», «За заслуги перед Отечеством» III степени, орденом Почёта. За участие в работах по космической программе (исследования возможности полета первой женщины-космонавта В. В. Терешковой, подготовка полетов обезьян по программе «Бион») удостоен Государственной премии РФ (1997). Награжден медалями им. Ю. А. Гагарина и С. П. Королева (1981). За выдающиеся исследования в области онковирусологии удостоен премии им. В. Д. Тимакова АМН СССР (1983). Борис Аркадьевич Лапин — заслуженный деятель науки Грузинской ССР (1973), заслуженный деятель науки Абхазской АССР (1961), почетный гражданин города Сочи (1996).

Правление Геронтологического общества, редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Успехи геронтологии» сердечно поздравляют Бориса Аркадьевича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, мира, добра и согласия, мудрости и терпения, достойных учеников и творческого долголетия.

© А. Х. Абашидзе, С. Б. Маличенко, В.С.Маличенко, 2016
Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 399–406
УДК [342.7+364.442]-053.88+613.98

А. Х. Абашидзе[1], С. Б. Маличенко[2], В.С. Маличенко[2]

РОЛЬ ЗАЩИТЫ ПРАВ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ЭФФЕКТИВНОМ УПРАВЛЕНИИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СОВРЕМЕННЫХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

[1] Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; [2] Институт инновационно-образовательных программ в здравоохранении, РУДН, 109388 Москва, ул. Шоссейная, 43; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

Стремительное старение населения и постоянное увеличение продолжительности жизни во всем мире является одним из величайших последствий социально-экономических и политических преобразований нашего времени. Происходящие демографические изменения сопровождаются значительным увеличением распространенности неинфекционных заболеваний (НИЗ) и инвалидизацией населения. По-прежнему во многих регионах мира отсутствует надлежащая медицинская помощь, а также ограничен доступ к основным технологиям и лекарственным средствам для лечения и профилактики НИЗ, что приводит к инвалидизации населения, масштабным экономическим потерям вследствие производительности труда и, в конечном итоге, к сокращению национального дохода. В данных условиях актуальной становится разработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающая, прежде всего, законодательные, административные меры, а также разработка плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, права человека, старение

В современном мире здравоохранение относится к вопросам, выходящим за рамки государственных границ и определяющим безопасность людей как в бедных, так и развитых странах. «Глобализация не просто ускоряет развитие долговременных тенденций, но вызывает количественные и качественные изменения, выражающиеся в возрастании риска заболеваний, возникновении новых угроз здоровью и необходимости разработки новых методов противостояния им» [21]. Эффективное противодействие существующим угрозам и вызовам требует межсекторального подхода на государственном, региональном и глобальном уровнях. В последнее десятилетие одним из приоритетных направлений международного сотрудничества в сфере здравоохранения является противодействие распространению хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ).

Борьба с НИЗ приобретает чрезвычайно актуальное значение в условиях стремительного старения населения и постоянного увеличения продолжительности жизни во всем мире [5]. С 2000 по 2050 г., согласно прогнозам ВОЗ, доля населения 60 лет или старше в мире увеличится вдвое — с 11 до 22 %. В абсолютном выражении, численность лиц 60 лет или старше возрастет до 1 400 млн к 2030 г. и до 2 100 млн к 2050 г. [15].

Бремя неинфекционных заболеваний

НИЗ, оказывающие существенное влияние на социальное и экономическое развитие во всем мире, представляют крупнейшую угрозу общественному здравоохранению [2]. Около половины смертей, связанных с НИЗ, приходится на лиц старше 70 лет [23].

Перемещение 10 % населения из трудоспособного в старший возраст увеличивает государственные расходы на 4,7 % ВВП. Ежегодно объем средств, затрачиваемых на здравоохранение, возрастает в мире в среднем на 3–5 %, опережая совокупный рост мировой экономики. Это приводит к тому, что, независимо от экономического богатства государства, сфера здравоохранения начинает испытывать дефицит средств.

Существенное преобладание расходов на медико-социальную помощь лицам пожилого возраста по сравнению с расходами на более молодые группы населения характерно для большинства стран. В США почти 60 % всех расходов можно связать с определенными возрастными группами. При этом бюджетные расходы на пожилого жителя в 8 раз превышают расходы на гражданина трудоспособного возраста и в 25 раз — расходы

на ребенка. Происходящие демографические изменения сопровождаются значительным увеличением распространенности НИЗ и инвалидизацией населения.

По оценкам недавно проведенного исследования Всемирного экономического форума и Гарвардского университета, на протяжении ближайших 20 лет НИЗ приведут к общемировым потерям более 30 трлн долларов США, что эквивалентно 48 % глобального ВВП в 2010 г. [6]. НИЗ усиливают социальное неравенство, поскольку большинство затрат на медицинскую помощь в странах с низким и средним уровнем дохода является частными и оплачивается из кармана пациента. НИЗ ежегодно приводят к потерям национального дохода, исчисляемым миллиардами долларов, и опускают миллионы людей ниже черты бедности, нанося двойной удар по процессу развития. В сочетании с бедностью, создается порочный круг, в котором связанные с бедностью поведенческие факторы риска приводят к возникновению НИЗ, что, в свою очередь, становится существенной причиной дальнейшего обнищания семей.

НИЗ являются ведущими причинами смертности во всем мире. Из 57 млн случаев смерти в 2008 г. почти $^{2}/_{3}$ случаев (36 млн) были обусловлены НИЗ, основную долю в которых занимали сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, диабет и хронические болезни легких [11].

По-прежнему во многих регионах мира отсутствуют надлежащая медицинская помощь, а также доступ к основным технологиям и лекарственным средствам для лечения и профилактики НИЗ, что приводит к инвалидизации, к масштабным потерям производительности труда и, в конечном итоге, к сокращению национального дохода [26], *рис. 1.*

В данных условиях чрезвычайно актуальной становится разработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающих, прежде всего, разработку стратегии и плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей и обеспечивающих всеобщий охват услугами здравоохранения [1].

Согласно позиции ВОЗ, всеобщий охват услугами здравоохранения включает два взаимосвязанных компонента: полный набор качественных основных услуг здравоохранения в соответствии с реальной потребностью и защиту от финансовых трудностей, включая возможное обнищание из-за оплаты медицинских услуг из собственных средств [16].

В настоящее время до 40 % населения в мире законодательно не затронуто никакой формой медицинской помощи [13]. Наибольшие пробелы в охвате ею наблюдаются в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, а также в Азии — например в Индии, где этот показатель достигает почти 80 % населения [12], *рис. 2.*

По оценкам Международной организации труда (МОТ), ежегодный подушевой норматив затрат, необходимый для предоставления надлежащей медицинской помощи, составляет 239 долларов США на человека в год. Текущий финансовый дефицит в странах с низким уровнем дохода превышает 90 % от необходимых расходов для покрытия затрат, по крайней мере на основные услуги здравоохранения. Средняя сумма ежегодных мировых расходов в области здравоохранения составляет 948 долларов США на душу населения, наиболее низкие общие расходы на услуги здравоохранения

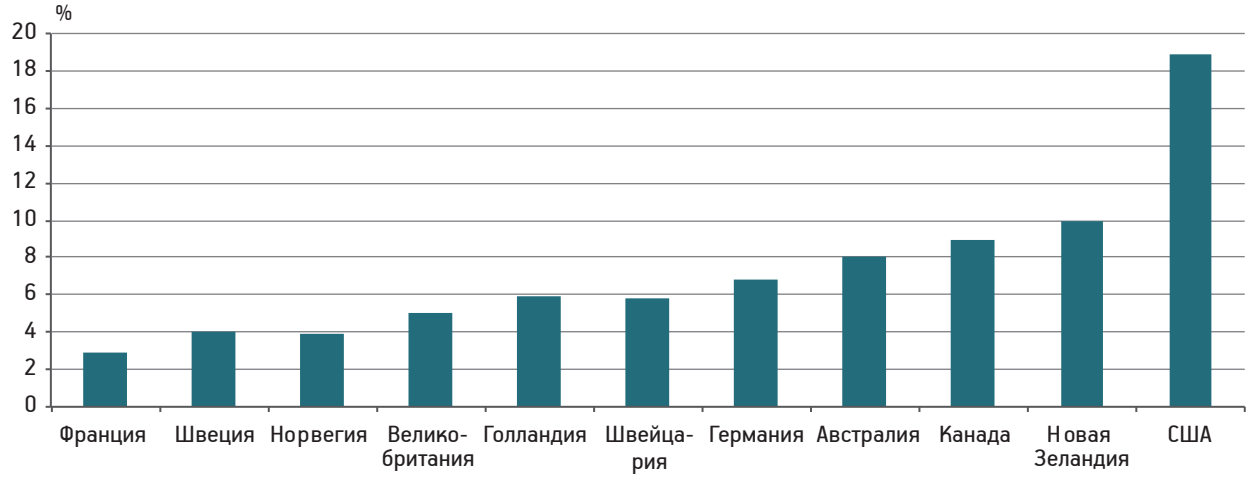


Рис. 1. Доля населения старше 65 лет, сталкивающегося с ограничениями в доступе к медицинской помощи

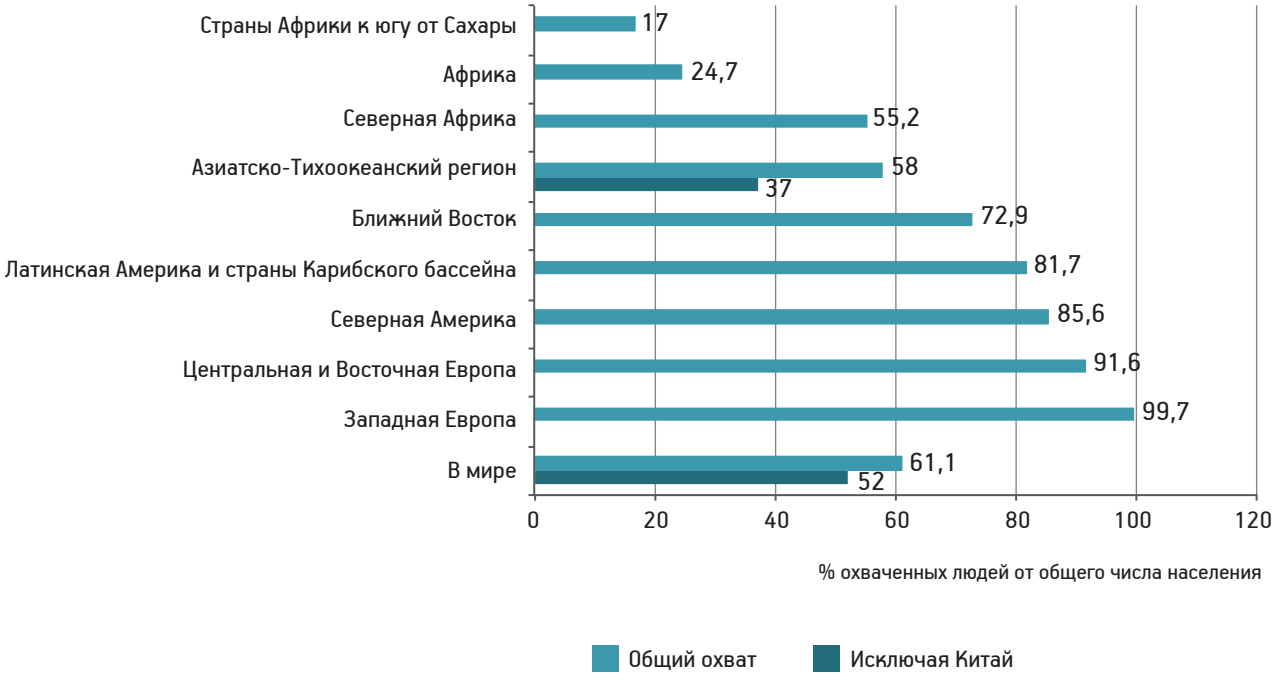


Рис. 2. Охват медицинской помощью по регионам (средний показатель в мире по отношению к численности населения, 2012)

отмечены в Эритреи и составляют 12 долларов США на человека в год [28].

Стремительный рост распространенности НИЗ сопровождается повышением потребности в услугах здравоохранения, в том числе в безопасных и эффективных средствах медицинского назначения [14]. Около 90 % населения в странах с низкими и средними доходами вынуждены платить за лекарственные средства из собственного кармана по причине отсутствия социального страхования и государственного обеспечения [24]. Структура цен на лекарственные средства в мире чрезвычайно непропорциональна. В настоящее время расходы развивающихся стран на лекарственные средства составляют 25—70 % от суммарных затрат на здравоохранение, в то время как в большинстве стран с высокими доходами этот показатель не превышает 10 %. Расходы на рецептурные лекарственные средства в США увеличились в 6 раз с 1990 г. и составили 259 млрд долларов в 2010 г. По прогнозам, они удвоятся в ближайшее десятилетие [22]. Рост затрат на данный компонент системы здравоохранения является наиболее интенсивным. В 2010 г. 90 % лекарственных средств потребляло население старше 65 лет и 57 % — население младше этого возраста. В период с 1999 по 2011 г. на 43 % возросло использование лекарственных средств (с 2,8 до 4 млрд), которое опережало рост населения США (9 %). Исследователи подсчитали, что 81 % населения старше 65 лет в США принимает одно и более лекарственное средство, при этом 29 % принимают их более 5 [25]. Каждое назначаемое лекарственное средство в среднем уменьшает госпитальные траты на 104 доллара, или на 5 % уменьшает средние выплаты по программе Medicare.

Право пожилого человека на здоровье

Право на здоровье, провозглашенное в универсальных и региональных договорах по правам человека, а также в конституциях более 135 стран, представляет собой всеохватывающее право, распространяющееся не только на своевременное и надлежащее оказание медицинской помощи, но также и на важнейшие определяющие стороны здравоохранения, в частности доступ к лекарственным средствам [17]. Наряду с другими экономическими и социальным правами, право человека на здоровье является неотъемлемым правом, играя центральную роль в формировании и развитии международной и национальной политики в области здравоохранения и оказания медицинских услуг. Право человека на здоровье признается в целом ряде международно-правовых актов, прежде всего в ст. 12 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах (МПЭСКП) и в ст. 25 Всеобщей декларации прав человека. В МПЭСКП сформулированы

основные положения, которые должны быть соблюдены государствами-участниками для реализации права на здоровье, всестороннего обеспечения надлежащей медицинской помощью и доступа к лекарственным средствам.

Основные международные договоры по правам человека закрепляют принцип равенства и недискриминации на основе различных признаков. Однако в этих международных договорах отсутствуют положения о запрещении дискриминации по возрастному признаку. Несмотря на это, по данным ООН, большинство международных соглашений по правам человека включает достаточное число имплицитных обязательств по отношению к пожилым людям [7]. Комитет по экономическим, социальным и культурным правам (КЭСКП) в Замечании общего порядка № 6 также подтвердил конкретные обязательства государств-участников (161 государство) по МПЭСКП применительно к пожилым людям [13]. В дальнейшем КЭСКП в Замечании общего порядка № 14 сформулировал четыре взаимосвязанных элемента, необходимых для реализации права человека на здоровье: наличие, доступность, приемлемость, качество (AAAQs). Наличие каждого из представленных элементов необходимо для обеспечения реализации права пожилого человека на здоровье и эффективного противодействия распространению НИЗ.

1. Наличие (availability)

КЭСКП определил «наличие» как обязанность государства обеспечить доступ к достаточному числу функционирующих учреждений, товаров и услуг в сфере здравоохранения и медицинской помощи, а также соответствующих программ. Наличие учреждений, товаров и услуг будет варьироваться в зависимости от целого ряда факторов, включая уровень развития государства-участника.

2. Доступность (accessibility)

Доступность является многоаспектным понятием, включающим:

- противодействие дискриминации: положения о противодействии дискриминации содержатся во многих международно-правовых актах в области прав человека, в том числе и в ст. 2 МПЭСКП. В Замечании общего порядка № 14 КЭСКП особенно выделяется противодействие дискриминации при обеспечении доступности учреждений, товаров и услуг здравоохранения, «особенно для наиболее уязвимых или социально отчужденных слоев населения»;
- физическая доступность: согласно данному требованию, учреждения, товары и услуги здравоохранения должны находиться в физической досягаемости для всех групп населения;
- экономическая доступность: в соответствии с данным требованием, учреждения, товары и услуги здравоохранения должны быть доступны с позиции стоимости. Оплата медицинский помощи и услуг должна основываться на принципе справедливости, который гарантирует всем, в том числе социально отчужденным группам, доступность этих услуг как в частном, так и в государственном секторах;
- доступность информации: для реализации права на самый высокий достижимый уровень физического и психического здоровья люди старшего возраста должны иметь доступ к информационным и обслуживающим системам, учитывающим возраст и обеспечивающим доступ к услугам здравоохранения по приемлемым ценам, что значительно снизит уровень инвалидности у данной возрастной группы и уменьшит бюджетные затраты. Подобный подход должен охватывать вопросы профилактики, лечения и долговременного ухода [18].

3. Приемлемость (acceptability)

Право на здоровье обязывает медицинские учреждения, а также товары и услуги здравоохранения соответствовать общепринятым международным этическим нормам, а также быть направленными на улучшение состояния здоровья соответствующих лиц.

4. Качество (quality)

Высокий уровень качества товаров и услуг в сфере здравоохранения определяет эффективность оказания медицинской помощи и объем последующих затрат на лечение пациента, особенно старших возрастных групп.

В Замечании общего порядка № 14 КЭСКП также сформулированы три основных правовых обязательства государств по обеспечению реализации права на здоровье, которые распространяются и на лиц пожилого возраста, — *уважение, защи-*

та и *осуществление права на здоровье*. В частности, обязательство по осуществлению требует от государств принятия соответствующих правовых, административных, бюджетных, судебных, пропагандистских и других мер по полному осуществлению права на здоровье пожилого населения [1]. Лица пожилого возраста должны обладать постоянным доступом к соответствующему качественному медицинскому обслуживанию.

Деятельность ООН и ВОЗ в области противодействия распространению неинфекционных заболеваний

В последние годы ВОЗ все большее значение придает проблеме профилактики и контроля НИЗ. Глобальные инициативы по решению проблемы НИЗ начались в 2000 г. с принятия Всемирной ассамблеей здравоохранения резолюции 53.17, в которой она одобрила Глобальную стратегию по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними [27]. В 2009 г. на этапе заседаний высокого уровня Экономического и социального совета было принято заявление, содержащее призыв принять срочные меры по осуществлению Глобальной стратегии по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними.

Первая Глобальная министерская конференция по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям состоялась в Москве в 2011 г. Конференция вывела проблематику борьбы с НИЗ на самый высокий политический уровень, обозначив смену парадигмы в развитии общественного здравоохранения, заключающуюся в усилении профилактики заболеваний и сокращении уровня воздействия их факторов риска [20]. По результатам московской конференции была принята Московская декларация по неинфекционным заболеваниям, которая в мае 2011 г. специальной резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения была включена в разряд официальных программных документов ВОЗ [3].

Под руководством ВОЗ к 2012 г. более 190 государств достигли согласия в отношении глобальных механизмов для снижения бремени предотвратимых НИЗ, включая Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг., направленный на сокращение числа случаев преждевременной смерти от НИЗ на 25 % к 2025 г. с помощью девяти добровольных глобальных целей.

Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний является «дорожной картой» для государств-членов и других заинтересованных сторон и представляет набор вариантов политики и мер, а также систему мониторинга. Государства-члены ВОЗ могут выбирать варианты политики в соответствии с их особым контекстом и наличием ресурсов. Комплекс мер, представленных в Глобальном плане действий, включает высокоэффективные по затратам меры, которые можно осуществлять устойчивым образом во всех странах с умеренным увеличением ресурсов, а 25 показателей, включенных в Глобальную систему мониторинга, могут быть адаптированы с учетом национального контекста для оценки прогресса на пути достижения добровольных целей.

Для поддержки осуществления Глобального плана действий ВОЗ инициировало создание Глобального координационного механизма для совершенствования координационной деятельности по противодействию распространению НИЗ.

19–20 сентября 2011 г. в Нью-Йорке состоялась встреча Генеральной Ассамблеи ООН высокого уровня (саммит ООН) по профилактике и контролю НИЗ. В работе саммита приняли участие рекордное число глав государств и правительств, 120 государств-членов ООН сделали заявления, в которых выразили свою обеспокоенность глобальным бременем НИЗ и готовность приступить к действиям. Наиболее значительным результатом саммита стала Политическая декларация по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний, единогласно принятая на встрече 193 государствами-членами ООН. Политическая декларация включает ряд обязательств, которые четко определяют НИЗ как приоритеты национального и всемирного здравоохранения и развития [10].

22 июля 2013 г. в ходе основной сессии Экономический и социальный совет принял резолюцию, в которой обратился к Генеральному секретарю ООН с просьбой создать Межучрежденческую целевую группу ООН по профилактике НИЗ и борьбе с ними. Целевая группа, созданная на основе расширения мандата существующей Специальной межучрежденческой целевой группы ООН по борьбе против табака, координирует деятельность соответствующих учреждений ООН и других межправительственных организаций по поддержке стран в их усилиях по осуществлению Глобального плана действий ВОЗ в отношении НИЗ на 2013–2020 гг.

В 2014 г. состоялось Второе совещание высокого уровня, на котором государства-члены приняли следующие обязательства: установить национальные целевые показатели по НИЗ на 2025 г., разработать национальные многопрофильные планы и претворять в жизнь Глобальный план действий ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 гг. для снижения факторов риска и укрепления систем здравоохранения. В 2018 г. Генеральная Ассамблея ООН созовет Третье совещание высокого уровня, чтобы оценить национальный прогресс в достижении добровольных глобальных целей к 2025 г.

В 2015 г. ВОЗ подготовил Всемирный доклад о старении и здоровье, в котором были определены общие принципы действий системы здравоохранения, основанные на концепции «Здорового старения» и трансформации систем здравоохранения для предоставления ориентированной на пожилых людей комплексной помощи. В докладе подчеркивается, что большинство проблем здоровья, с которыми сталкиваются пожилые люди, связаны с хроническими состояниями, особенно с НИЗ [4]. Всемирный доклад стал первым этапом в подготовке проекта глобальной стратегии и плана действий по проблеме старения и здоровья.

В результате длительных консультаций на 138-й сессии Исполнительного комитета ВОЗ в январе 2016 г. был представлен проект будущей стратегии. Проект глобальной стратегии и плана действий по проблеме старения и здоровья фиксирует обязательство государств-членов сосредоточить внимание на потребностях и правах пожилых людей и дополняет ранее принятые политические инструменты в новом контексте Целей устойчивого развития [11]. Определено пять стратегических задач:

- приверженность деятельности в отношении здорового старения в каждой стране;
- создание благоприятных условий для пожилых людей;
- приведение систем здравоохранения в соответствие с потребностями пожилых людей;
- создание систем для оказания долгосрочной помощи пожилым людям (на дому, в местных сообществах, учреждениях);
- совершенствование измерений, мониторинга и исследований в отношении здорового старения.

На 70-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН в 2015 г. была принята резолюция «Преобразование нашего мира: повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г.», утвердившая цели в области устойчивого развития.

Охрана здоровья выделена в качестве одной из 17 Целей в области устойчивого развития: «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте». НИЗ признаны серьезным препятствием осуществления устойчивого развития. Противодействие НИЗ определено в качестве отдельной задачи в рамках поставленной цели. Государства обязались уменьшить на $^1/_3$ преждевременную смертность от НИЗ посредством профилактики и лечения, поддержания психического здоровья и благополучия, а также оказывать содействие исследованиям и разработкам лекарственных препаратов для лечения НИЗ, обеспечивать доступность недорогих основных лекарственных средств. Пожилые люди упоминаются в Цели 2 (по вопросам питания) и в Цели 11 (по вопросам более безопасной окружающей среды). Проблема старения населения не упоминается в Целях в области устойчивого развития и затрагивается лишь косвенно в связи с ее воздействием на НИЗ и психическое здоровье.

Основой эффективного противодействия распространению НИЗ является обеспечение всеобщего охвата медицинской помощью. В повестке дня в области устойчивого развития до 2030 г. подчеркивается необходимость всеобщего охвата населения медицинской помощью и доступа к качественному медицинскому обслуживанию для укрепления физического и психического здоровья, повышения благополучия и увеличения средней продолжительности жизни. Однако, несмотря на активное обсуждение данной проблемы, пожилые люди в разных регионах мира сталкиваются с ограниченным доступом к медицинским услугам и их низким качеством [29].

По мнению Специального докладчика по правам человека, все ключевые элементы систем здравоохранения должны быть сбалансированными и включать взаимосвязь лечебных и профилактических аспектов медицинского обслуживания. Современное понимание эффективного осуществления права на здоровье требует подхода, предусматривающего учет вопросов охраны здоровья во всех стратегиях. Для уменьшения бремени НИЗ и укрепления здоровья пожилых людей необходимо обеспечить участие всех секторов и подразделений, отвечающих за государственную политику [8].

За последнее время в Российской Федерации был принят ряд документов, направленных на формирование комплексной политики в отношении

профилактики НИЗ и обеспечения здорового старения. В частности, Распоряжением правительства от 5 февраля 2016 г. № 164-р была утверждена «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». В Стратегии подчеркивается существенный вклад граждан старшего поколения в совокупный интеллектуальный потенциал и социально-экономическое развитие. Отдельный параграф Стратегии посвящен обеспечению здоровья старшего поколения, в котором отмечен стремительный рост числа хронических НИЗ, сопровождаемый повышением потребности в медико-санитарной и специализированной медицинской помощи. Важно отметить, что, в соответствии с международной практикой, в стратегии подтверждено, что существующая организационная структура медицинской помощи гражданам старшего поколения не позволяет организовать работу гериатрической службы как единой системы долговременной медицинской и социальной помощи, поскольку зачастую отсутствует преемственность ведения пациента между различными уровнями системы здравоохранения, а также между службами здравоохранения и социальной защиты [19].

В заключение можно констатировать, что обеспечение всеобщего охвата пожилого населения необходимой медицинской помощью для сдерживания распространяющейся эпидемии НИЗ требует формирования международного и регионального консенсуса в отношении имплементации эффективных национальных стратегий охраны здоровья и социальной защиты, основанных на праве пожилого человека на наивысший достижимый уровень здоровья и надлежащее социальное обеспечение.

Литература

1. *Абашидзе А.Х., Маличенко В.С.* Международно-правовые основы защиты прав пожилых людей // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 11–17.

2. *База данных* ОЭСР по статистике в области здравоохранения; национальные источники для стран, не входящих в ОЭСР. http://www.social-protection.org/gimi/gess/RessourceDownload.action?ressource.ressourceId=36977.

3. *ВОЗ*. Проект плана действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 гг. A66/9. Всемирная ассамблея здравоохранения. Женева, 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_fi les/WHA66/A66_9-ru.pdf.

4. *Всемирная ассамблея здравоохранения*. Резолюция ВАЗ 64.11. Подготовка к Совещанию высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по вопросам профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними в развитие Московской конференции. Женева (Швейцария), 2011.

5. *Всемирный* доклад о старении и здоровье. WHO/FWC/ALC/15.01. ВОЗ. 2015.

6. *Генеральный секретарь ООН*. Послание в связи с Международным днем пожилых людей. «Долголетие: формирование будущего» 1 октября 2012 г. http://www.un.org/esa/socdev/ageing/documents/IntIday/olderpersons2012Russian.pdf

7. *Генеральный директор ВОЗ*. Речь на Совещании высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по неинфекционным заболеваниям 19 сентября 2011 г.

8. *Доклад* Верховного комиссара ООН по правам человека. E/2012/51. 2012. [Электронный ресурс] http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G12/420/73/PDF/G1242073.pdf?OpenElement.

9. *Доклад* Специального докладчика по вопросу о праве каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья Дайнюса Пураса. Совет по правам человека. A/HRC/29/33. 2015. [Электронный ресурс] http://www.ohchr.org/EN/HRBodies/HRC/RegularSessions/Session29/Documents/A_HRC_29_33_RUS.DOCX.

10. *Доклад* Специального докладчика по вопросу о праве каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья Ананда Гровера. Совет по правам человека. A/HRC/11/12. 31 Марта 2009 [Электронный ресурс] http://www2.ohchr.org/english/bodies/hrcouncil/docs/11session/A.HRC.11.12_ru.pdf.

11. *Доклад* Секретариата ВОЗ. Многосекторальные действия по обеспечению здоровой старости на основе подхода, охватывающего весь жизненный цикл: проект глобальной стратегии и плана действий по проблеме старения и здоровья. EB138/16. 18 декабря 2015 г.

12. *Доклад* о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014: Достижение девяти глобальных целей по НИЗ, общая ответственность.

13. *Доклад* о социальной защите в мире 2014/15: обеспечение экономического восстановления, инклюзивного развития и социальной справедливости. Группа технической поддержки по вопросам достойного труда и Бюро МОТ для стран Восточной Европы и Центральной Азии. М.: МОТ, 2015.

14. *Комитет по экономическим, социальным и культурным правам*. Замечание общего порядка № 6 «Экономические, социальные и культурные права пожилых людей» (E/1996/22, 8 декабря 1995 года). http://www1.umn.edu/humanrts/russian/gencomm/Repcomm6e.html.

15. *Маличенко В.С.* Обращение лекарственных средств — элемент стратегии национальной безопасности США // Обозреватель. 2013. № 7. С. 80–91.

16. *Многосекторальные действия* по обеспечению здоровой старости на основе подхода, охватывающего весь жизненный цикл: проект глобальной стратегии и плана действий по проблеме старения и здоровья. EB138/16. 18 декабря 2015 г.

17. *Мониторинг* прогресса в обеспечении всеобщего охвата услугами здравоохранения на уровне отдельных стран и на глобальном уровне. Система, показатели и цели. WHO/HIS/HIA/14.1.

18. Р*уководство* МДФ по защите интересов и прав в поддержку политической декларации, принятой на саммите ООН по профилактике и контролю НИЗ, 2011 г.

19. *Старение* в XXI веке: триумф и вызов. ЮНФПА. Издание Фонда ООН в области народонаселения (ЮНФПА), Нью-Йорк, и организации «Хелпэйдж Интернэшнл». Лондон, 2012.

20. *Стратегия* действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 февраля 2016 г. № 164-р. Москва.

21. *Честнов О.П., Куликов А.А.* Неинфекционные заболевания как приоритет глобального здравоохранения // Проф. мед. 2013. № 4. С. 3–8.

22. *Dollar D.* Is Globalization good for your health? // Bull. Wld Hlth Org. 2001. Vol.79. № 9. P. 827–833.

23. Health in 2015: from MDGs, Millennium development goals to SDGs, sustainable development goals. Wld Hlth Org., 2015.

24. Keehan S. P., Cuckler G. A., Sisko A. M. et al. National health expenditure projections: modest annual growth until coverage expands and economic growth accelerates // Hlth Affairs. 2012. Vol. 31. № 7. P. 1600–1612 .

25. McIntyre D., Thiede M., Dahlgren G., Whitehead M. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? // Soc. Sci. Med. 2006. № 62 P. 858–865.

26. Osborn R., Moulds D., Squires D. et al. International survey of older adults finds shortcomings in access, coordination, and patient-centered care // Hlth Affairs. 2014. Vol. 33. № 12. P. 2247–2255.

27. Qato D. M., Alexander G. C., Conti R. M. et al. Use of prescription and over the counter medications and dietary supplements among older adults in the United States // J. A. M. A. 2008. Vol. 300. № 24. P. 2867–2878.

28. WHA 53.17 Prevention and Control of Noncommunicable Diseases (2000).

29. WHO. Spending on health: A global overview, Fact sheet No. 319. Wld Hlth Org.: Geneva, 2012.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 399–406

A. H. Abashidze [1], S. B. Malichenko[2], V. S. Malichenko[2]

THE ROLE OF ELDERLY PEOPLE RIGHTS PROTECTION IN EFFECTIVE NCDs CONTROL IN CURRENT DEMOGRAPHIC SITUATION

[1] Peoples' friendship university of Russia, 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198; [2] Institute of innovative educational programs in healthcare, Peoples' friendship university of Russia, 43, ul. Shosseynaya, Moscow 109388; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

The rapid aging of the population and the steady increase in life expectancy around the world is one of the greatest social, economic and political transformations of our time. The on-going demographic changes are accompanied by a significant increase in the prevalence of non-communicable diseases and disabled people. There is still no adequate medical care, as well as access to essential medicines and technologies for treatment and prevention of NCDs, what leads to disability, loss of productivity and reduction of national income in many regions of the world. These trends underline the necessity of developing effective measures to promote prosperous aging, which implies, first of all, legislative, administrative and other measures, as well as the development of a socio-economic strategy and action plan, which will protect interests of elderly population.

Key words*: non-communicable diseases, human rights, aging*

© В.В.Емельянов, 2016
УДК 612.67:577.1

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 407–416

В.В.Емельянов

ГЛИКИРОВАНИЕ, АНТИГЛИКИРОВАНИЕ И ДЕГЛИКИРОВАНИЕ: РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ И ГЕРОПРОТЕКЦИИ (обзор литературы)*

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;
e-mail: evvd@list.ru

В обзоре на основании данных литературы, преимущественно, последних 5 лет изложена биохимия гликирования, его роль в нарушении жизнедеятельности клеток и формировании возрастзависимой патологии. С позиций влияния на процесс старения, рассмотрено антигликирующее и дегликирующее действие эндогенных ферментов и экзогенных химических соединений природного и синтетического происхождения.

Ключевые слова: гликирование, старение, конечные продукты гликирования, ингибиторы гликирования, разрушители конечных продуктов гликирования

Химия гликирования

Поиск универсальных молекулярных механизмов, ответственных за старение организма у представителей различных биологических видов, продолжает оставаться одним из основных направлений исследований в геронтологии. Традиционно на роль биохимических инструментов старения претендуют спонтанные неферментативные процессы, которые предложено называть параметаболическими. Этот термин подчеркивает их случайный, трудноконтролируемый и зачастую нежелательный характер в отличие от регулируемых и биологически целесообразных ферментативных метаболических путей [7]. Параметаболические процессы ведут к накоплению в клетках биологически инертных макромолекул, время существования которых сравнимо с периодом жизни клетки, что критически важно для терминально дифференцированных клеток, не способных к делению [17].

Одним из таких процессов считают гликирование (неферментативное гликозилирование) [3, 13, 16, 17, 53], впервые описанное французским химиком Луи Камилем Майяром (L.C.Maillard) в 1912 г. как взаимодействие белков и углеводов (сахароаминная реакция, названная позднее реакцией Майяра) при кулинарной обработке пищи. Исследования Майяра по пищевой химии не утратили актуальности и сегодня, однако истинное значение открытого им явления стало очевидно лишь во второй половине XX в., когда появились первые доказательства протекания гликирования в живых системах [4, 10, 60].

Библиометрический анализ демонстрирует лавинообразное увеличение числа публикаций по проблеме гликирования за последние 20 лет (*рис. 1*). Неизменный интерес вызывает взаимосвязь гликирования и старения. Так, число реферируемых публикаций в базе данных PubMed по термину «glycation» увеличилось за это время более чем в 17 раз, а публикаций по сочетанию терминов «glycation» и «ag(e)ing» или «senescence» — более чем в 11 раз.

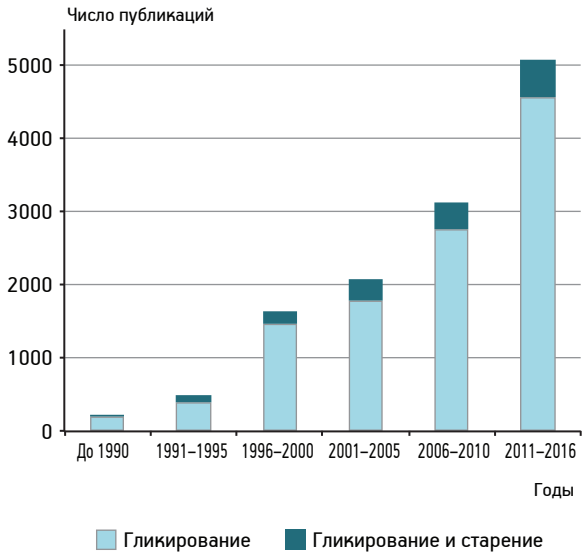


Рис. 1. Увеличение числа публикаций по проблеме гликирования и взаимосвязи гликирования и старения

* Работа выполнена при финансовой поддержке Постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.A03.21.0006.

Сегодня процесс гликирования рассматривается как неферментативная модификация белков, нуклеиновых кислот и фосфолипидов моносахаридами и редуцирующими олигосахаридами, а также карбонильными соединениями — продуктами их деградации. Это позволяет взглянуть на гликирование как на составную часть более общего процесса — карбонильного стресса, характерного как для эукариот, так и для прокариот [8, 11, 47]. Накопление в клетках и межклеточном матриксе необратимых продуктов гликирования приводит к нарушению жизнедеятельности клеток, тканей и органов, характерных для стареющего организма, а также играет роль в патогенезе ряда социально-значимых возрастзависимых заболеваний [4, 10, 17, 35, 37, 47, 53, 60]. В свою очередь, поиск ингибиторов гликирования считают одной из перспективных стратегий борьбы со старением [7, 13].

Химия гликирования исследована достаточно подробно. На современном уровне знаний в процессе гликирования выделяют три стадии. Первая стадия — образование основания Шиффа — первичного продукта взаимодействия моносахарида с аминогруппой белка — и обратимая перестройка его в продукт Амадори (*рис. 2*). Скорость этого этапа увеличивается прямо пропорционально концентрации моносахрида, образование продуктов Амадори в белке происходит в течение нескольких часов—суток [10, 18]. Галактоза, фруктоза, рибоза, триозы и фосфаты моносахаридов обладают более высокой гликирующей активностью по сравнению с глюкозой [7, 10, 16]. Решающий вклад глюкозы в процессы гликирования обусловлен ее большей концентрацией в крови и межклеточном матриксе.

Вторая стадия — образование карбонильных интермедиатов гликирования. Эти промежуточные продукты обладают более высокой реакционной способностью в реакции с аминогруппами, что существенно увеличивает вероятность модификации белков. Существует несколько путей образования карбонильных соединений (см. рис. 2). Путь Вольфа (Wolff) представляет собой аутоокисление

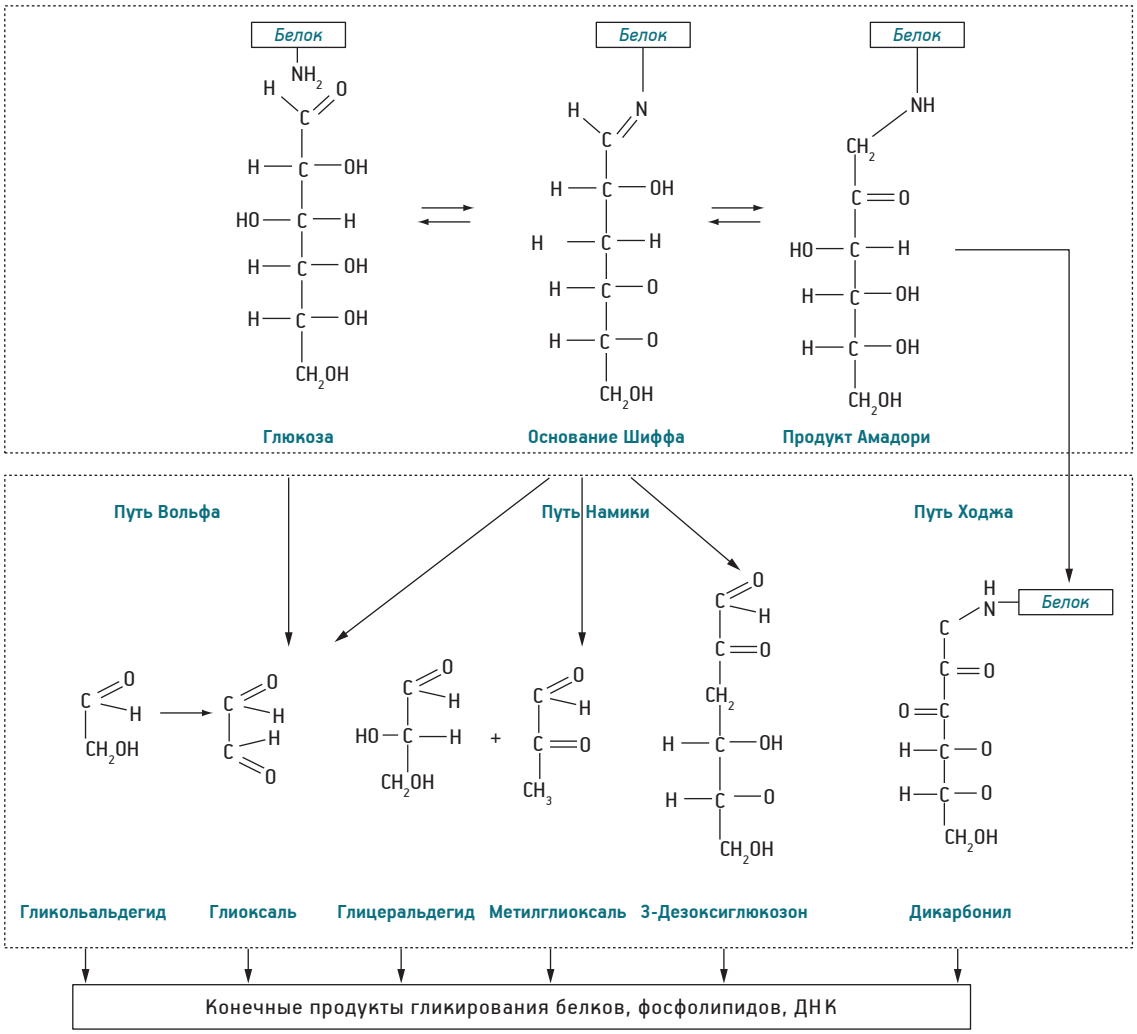


Рис. 2. Стадии и продукты реакции гликирования

глюкозы и других моносахаридов (фруктозы, рибозы, глицеральдегида) с образованием простейшего дикарбонильного соединения глиоксаля. Путь Намики (Namiki) включает распад оснований Шиффа с образованием глиоксаля, а также метилглиоксаля, глицеральдегида и 3-дезоксиглюкозона. Путь Ходжа (Hodge) связан с аутоокислением продуктов Амадори, катализируемым ионами металлов с переменной степенью окисления, прежде всего Fe^{2+}. В итоге, это приводит к образованию 2,3-дикарбонильного производного продукта Амадори с последующим превращением его в *N*,ε-карбоксиметиллизин [37, 39, 44].

Следует отметить, что некоторые карбонильные интермедиаты гликирования, образующиеся *in vivo*, могут иметь и иное происхождение. Так, метилглиоксаль образуется из продукта гликолиза фосфоглицеральдегида, в метаболизме треонина, а также из кетоновых тел при кетозе. Важно отметить, что уже на стадии формирования интермедиатов гликирования образуются АФК — пероксид водорода и гидроксильный радикал, что служит триггером оксидативного стресса [11, 46, 47, 70].

Третья стадия гликирования — преобразование продуктов Амадори и карбонильных соединений, связанных с белком, в разнообразные по структуре конечные продукты гликирования, или *AGEs* (advanced glycation end products). Образование *AGEs* в белках происходит за недели и месяцы, поэтому закономерно их накопление в медленно обменивающихся белках. Накопление *AGEs* также определяется аминокислотным составом белка — наибольшее их количество формируют аминогруппы лизина и аргинина. Различают *AGEs*, связанные с остатком одной аминокислоты, а также «сшивки» между остатками лизина и аргинина в одной или разных молекулах белка (*табл. 1*). Некоторые *AGEs* (аргпиримидин и пентозидин) поглощают свет в ультрафиолетовой области и способны к флюоресценции [4, 10, 16, 18, 38].

Подобным образом происходит и карбонильная модификация аминогрупп фосфолипидов и нуклеиновых кислот (см. табл. 1). В составе мембранных фосфолипидов наиболее подвержены гликированию аминогруппы полярных фрагментов фосфатидилэтаноламина [24, 57]. Свободные аминогруппы пуриновых оснований адениловых и гуаниловых нуклеотидов ДНК образуют наибольшее число идентифицированных продуктов гликирования нуклеиновых кислот [46, 64].

Влияние гликирования на живые системы. Эндогенные защитные механизмы

Модификация структуры макромолекул при гликировании приводит к нескольким сравнительно независимым последствиям, имеющим значение в механизмах развития связанных с гликировани-

Таблица 1

Некоторые конечные продукты гликирования белков, липидов, ДНК

Конечные продукты гликирования белков (AGEs)	
С участием аминогруппы одного аминокислотного остатка	*«Сшивки» между двумя аминокислотными остатками*
5-гидроксиметилфурфурол	Фуроилфуранилимидазол
N,ε-карбоксиметиллизин	Глиоксальлизиновый димер (*GOLD*)
N,ε-карбоксиэтиллизин	Глиоксальдикарбонильная имидазолоновая сшивка (*GODIC*)
Имидазолоны *A* и *B*	Метилглиоксальлизиновый димер (*MOLD*)
Аргпиримидин	Метилглиоксальдикарбонильная имидазолоновая сшивка (*MODIC*)
Азепинон	Глюкозепан
Пирралин	Весперлизин
1-алкил-2-формил-3,4-гликозилпиррол	Пентозидин
Конечные продукты гликирования липидов	
Карбоксиэтилфосфатидилэтаноламин	Карбоксиметилфосфатидилэтаноламин
Конечные продукты гликирования ДНК	
Имидазопуриноны	N_2-(1-карбоксиметил)гуанин
5-гликолилцитидин	N_2-(1-карбоксиэтил)гуанин
N_2-(1-карбокси-3-гидроксипропил)гуанин	$N_{2,7}$-бис(1-гидрокси-2-оксопропил)гуанин

ем патологий. Хорошо известно, что изменение структуры влечет за собой утрату специфической функции гликированного белка. Для ряда белков эта связь пропорциональна числу модифицированных аминокислотных остатков, но даже модификация одного остатка может вызвать существенную потерю функциональности [54, 61]. Тесная связь между гликированием и оксидативным стрессом опосредована образованием АФК в ходе самой реакции гликирования, инактивацией антиоксидантных ферментов при их гликировании и расходованием резервов восстановленного глутатиона и НАДФН в антигликирующих защитных механизмах [12, 23, 41, 55, 64, 69, 70]. Наименее изученным последствием гликирования является появление антигенных свойств у гликированных метаболитов и индукция аутоиммунных реакций [10]. Наконец, конечные продукты гликирования имеют самостоятельное сигнальное значение для клеток и индуцируют каскад реакций через активацию рецептора конечных продуктов гликирования — *RAGE*.

Рецептор *RAGE* является трансмембранным гликопротеином типа I, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, состоит из трех основных доменов — внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного. Эктодомен *RAGE* состоит из трех молекул иммуноглобулинов с *V*-, *C*1- и *C*2-доменами, которые отвечают за взаимодействие со специфичными лигандами. Рецептор *RAGE* относят к образ-распознающим рецепторам, связывающим *DAMP* (damage-associated molecular pattern) — молекулы, ассоциированные с повреждением. Лигандами *RAGE*, помимо самих *AGEs*, являются белки семейства *S*-100, β-амилоид, ядерные негистоновые белки *HMGB*-1. Экспрессия *RAGE* на мембране доказана для эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов и лимфоидных клеток, а также нейронов и фибробластов. Это открывает значительные возможности для модуляции активности различных клеток при воздействии *AGEs* [19, 27].

Взаимодействие *RAGE* на мембране клетки с конечными продуктами гликирования активирует несколько сигнальных каскадов. Через сигнальный путь *Ras* активируется ядерный транскрипционный фактор *NF*-κ*B*, а посредством активации протеинкиназ *JAK* и *JAK*2 — факторы *STAT*3 и *STAT*1, соответственно. Это стимулирует экспрессию генов сигнальных молекул (*IL*-6, *TNF*-α, молекул межклеточной адгезии, *E*-селектина, эндотелина-1), что ведет к развитию воспаления, ускоренному апоптозу клеток и дисфункции эндотелия. Транскрипционный фактор *NF*-κ*B* стимулирует синтез новых молекул *RAGE* и встраивание их в мембрану, что замыкает порочный круг [10, 39, 42].

Таблица 2

Антигликирующие и дегликирующие ферменты

Фермент	Характер катализируемой реакции
Антигликирующие ферменты	
Глиоксалаза I и глиоксалаза II	Глутатионзависимая инактивация метилглиоксаля с образованием *D*-лактоилглутатиона и *D*-лактата
Альдегиддегидрогеназа	НАД(Ф)Н-зависимое окисление альдегидов до соответствующих карбоновых кислот
Альдозоредуктаза	НАДФН-зависимое восстановление альдегидов до соответствующих полиолов
Дегликирующие ферменты	
Амадориаза (фруктозамин-3-киназа, фруктозамин-3-киназоподобные белки)	Фосфорилирование продуктов Амадори с последующим отщеплением их от аминокислотных остатков и образованием 3-дезоксиглюкозона и других дикарбонильных продуктов
Амадориаза II (фруктозаминоксидаза)*	Окисление продуктов Амадори кислородом с образованием пероксида водорода и последующим отщеплением глюкозона от аминокислотного остатка
Фруктозамин-6-киназа*	Фосфорилирование фруктозамина до фруктозамин-6-фосфата
Дегликаза*	Гидролиз связи фруктозамин-6-фосфата с аминокислотным остатком и образование глюкозо-6-фосфата
Белки *DJ*1(*PARK7*) и *HSP*30	Восстановление аддуктов лизина, аргинина, цистеина с глиоксалем и метилглиоксалем с отщеплением гликолата и *D*-лактата

* Обнаружены только у прокариот.

Частичный протеолиз рецептора приводит к освобождению его эктодомена в межклеточный матрикс в виде растворимого *RAGE* (soluble *RAGE*, *sRAGE*). Кроме того, показана возможность неполного сплайсинга рецептора с секрецией в матрикс *V-C1-C2* домена в виде эндогенного секреторного *RAGE* (*esRAGE*). Оба варианта растворимых рецепторов затем обнаруживаются в крови, где могут связывать *AGEs*, играя защитную роль [35].

В клетках организмов различных таксономических групп существуют защитные ферментные системы, препятствующие гликированию или репарирующие гликированные белки [22, 29, 32, 47, 59, 62, 70] (*табл. 2*).

Первую линию защиты составляют антигликирующие ферменты, метаболизирующие высокоактивные карбонильные продукты до полиолов или кислот [47, 59, 70]. Наиболее активна глиоксалазная система инактивации метилглиоксаля и других дикарбонильных интермедиатов. Вторая линия защиты представлена дегликирующими ферментами [62]. Показано, что экспрессия глиоксалазы I, альдозоредуктазы и альдегиддегидрогеназы активируется транскрипционным фактором *Nrf* 2, влияющим на антиоксидантчувствительный элемент (antioxidant responsive element, *ARE*), и компенсаторно увеличивается при карбонильном стрессе [47]. Сравнительно недавно была обнаружена дегликирующая активность у белков семейства *ptfl/DJ*1(*PARK*7)/*HSP*30, вовлеченных в патогенез болезни Паркинсона. Обсуждается роль генетических полиморфизмов ферментов в развитии осложнений сахарного диабета и нейродегенеративных заболеваний [22, 29]. У носителей мутантных аллелей со сниженной активностью этих ферментов наблюдают ускоренное развитие нейродегенерации [48]. Дегликирующие ферменты, встречающиеся только у прокариот и грибов, имеют важное значение как объекты биотехнологии в конструировании биосенсоров для детекции гликированных белков в крови и тканях [32].

Важно отметить, что антигликирующие и дегликирующие ферменты локализованы внутриклеточно и не защищают белки межклеточного матрикса [17]. Кроме того, эти ферменты могут воздействовать исключительно на продукты начального и промежуточного этапов гликирования. Конечные продукты процесса не могут быть элиминированы из состава белка, который в этом случае должен подвергнуться полному протеолизу в лизосомах или протеасомах. Протеолитические системы составляют третью линию защиты протеома от гликирования. Этот процесс активно протекает в макрофагах. Продукты протеолиза гликозилированных белков — олигопептиды и отдельные аминокислоты, несущие на себе *AGEs*, — циркулируют в крови и удаляются из организма с мочой [10, 46, 65].

Продукты гликирования как биомаркеры старения. Роль гликирования в развитии возрастзависимых заболеваний

Патогенетическая роль продуктов гликирования в развитии дисфункции и апоптоза клеток и нарушении свойств межклеточного матрикса подтверждается огромным числом исследований об их участии в патогенезе различных заболеваний: сахарного диабета, атеросклероза, болезней Альцгеймера и Паркинсона, остеопороза и остеоартроза, хронической болезни почек, воспалительных заболеваний [10, 18, 37, 47, 53, 54, 56, 57].

Продукты начальной, промежуточной и конечной стадий гликирования используют в качестве биомаркеров, преимущественно в научных исследованиях и, значительно реже, в клинической практике. Хорошо известно применение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), представляющего собой продукт Амадори в составе гемоглобина, в качестве критерия диагностики и терапевтической цели при сахарном диабете. Это обосновано результатами масштабных популяционных исследований, показавших связь уровня HbA_{1c} с риском развития диабетических ангиопатии и нейропатии, а также со снижением риска осложнений и смертности больных при коррекции данного показателя [4, 10, 18, 56, 60].

Накопление *AGEs* в тканях увеличивается с возрастом [3, 51, 65]. Однако нередко трудно дифференцировать, является ли накопление *AGEs* следствием старения как такового или возрастзависимых заболеваний. Так, сообщается, что в Балтиморском лонгитудинальном исследовании старения концентрация карбоксиметиллизина в крови коррелировала с возрастом и хронической болезнью почек. Показана ассоциация между развитием осложнений и неблагоприятными исходами операций на сердце с содержанием карбоксиметиллизина в перикардиальной жидкости и с возрастом пациентов [53]. Закономерно накопление *AGEs* у больных сахарным диабетом по сравнению со здоровыми. Различия усиливаются по мере ухуд-

шения функции почек и формирования сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Перспективы неинвазивной детекции *AGEs* в организме связывают с исследованием аутофлюоресценции кожи, обусловленной накоплением в дерме флюоресцирующих *AGEs* — пентозидина и аргпиримидина [6, 9, 14]. По результатам ряда клинических исследований, аутофлюоресценция кожи может служить маркером наличия сердечно-сосудистых заболеваний и предиктором кардиоваскулярной и общей смертности [14, 53]. Аутофлюоресценция кожи коррелирует с содержанием *AGEs* в крови и со скоростью распространения пульсовой волны как показателя жесткости артерий [6].

Перспективы фармакологической коррекции гликирования

Несмотря на доказанную роль гликирования в патологии человека, результаты клинических исследований фармакологической блокады этого процесса не принесли пока однозначных результатов. Можно выделить несколько точек приложения действия потенциальных защитных соединений (*рис. 3*). Во-первых, собственно антигликирующее действие — конкуренция с молекулами-мишенями гликирования за связывание с моносахаридом, связывание продуктов Амадори и/или карбонильных соединений. Во-вторых, связывание свободных радикалов или ионов металлов, инициирующих развитие оксидативного стресса. В третьих, связывание *AGEs* и отщепление их от молекулы белка (дегликирующее действие). Наконец, защита от гликирования может быть реализована путем блокады взаимодействия *AGEs* с рецептором

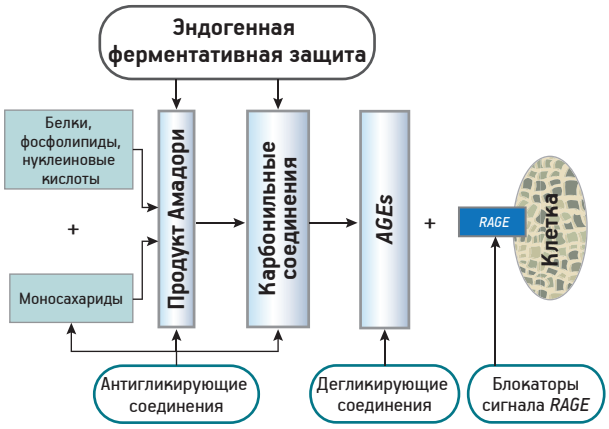


Рис. 3. Точки приложения эндогенных и фармакологических антигликирующих и дегликирующих воздействий [9, с изменениями]

RAGE или на пострецепторных этапах [9, 37, 44]. В условиях эксперимента и, особенно, в клинических исследованиях эти механизмы действия зачастую трудно разграничить. Вероятно, наилучшим протекторным эффектом обладают вещества, реализующие несколько механизмов действия.

Химический антагонизм антигликирующих соединений с моносахаридами и продуктами гликирования основан на способности первых образовывать ковалентные связи с карбонильными группами вторых. Соединения такого типа действия имеют в составе азотсодержащую (амино-, гидразиновую или гуанидиновую) или тиольную группу. Среди аминопроизводных, антигликирующей активностью обладают препараты витаминов группы *B* и их производных (тиамин, бенфотиамин, пиридоксамин, карнитин и фолиевая кислота), аминосульфокислота таурин, эндогенные полиамины (спермин, спермидин и др.), а также олигопептиды (карнозин) [22, 37, 50].

Аминогуанидин чаще других используют в качестве эталонного антигликирущего агента в эксперименте [9, 10, 26, 40]. Однако низкая биодоступность и быстрая почечная элиминация не позволяют создать в жидких средах организма достаточную концентрацию вещества. В клиническом исследовании ACTION (1999) у больных сахарным диабетом 2-го типа не было зарегистрировано клинически значимого улучшения почечной функции, а исследование ACTION2 (2004) было прекращено досрочно по соображениям безопасности пациентов [26, 37, 40].

К гуанидиновым производным относится бигуанид метформин, широко применяемый в терапии сахарного диабета 2-го типа. Помимо основного антидиабетического действия, опосредованного влиянием препарата на инсулинрезистентность, метформин обладает самостоятельной способностью ингибировать гликирование белков [33]. Обнаружена дозозависимая способность препарата связывать метилглиоксаль в крови, аддукты метформина с которым экскретируются с мочой [10]. Показана геропротекторная активность метформина, проявлявшаяся увеличением максимальной продолжительности жизни, а также угнетение спонтанного и химического канцерогенеза у животных [2]. Тем не менее, вопрос о роли ингибирования гликирования в этих эффектах метформина остается открытым.

Успешной в эксперименте оказалась блокада гликирования пиридоксамином, однако клинические доказательства его эффективности у больных

сахарным диабетом более скромные: обнаружен лишь незначительный нефропротективный эффект (снижение уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации) [26, 40, 50].

Тиамин и его жирорастворимое производное бенфотиамин используют в терапии диабетической нейропатии. В литературе имеются данные, что тиамин и бенфотиамин проявляют антигликирующую активность в эксперименте *in vitro* [36]. Бенфотиамин более эффективно, чем тиамин, предохраняет от повреждения нервные волокна при стрептозотоциновом диабете у крыс. Применение бенфотиамина в течение 6 мес восстанавливало скорость проведения нервного импульса по волокну до уровня у интактных животных. Однако клинические доказательства эффективности бенфотиамина получены лишь в одном исследовании BENDIP [58].

Среди тиольных производных обращает на себя внимание α-липоевая кислота, активная внутриклеточная форма которой — дигидролипоевая кислота имеет несколько точек приложения антигликирующего действия: связывание карбонильных соединений и активацию ферментов их внутриклеточного метаболизма [20]. Известно применение препаратов α-липоевой кислоты в терапии диабетической нейропатии и ряда других заболеваний нервной системы [9]. Однако высокая антиоксидантная активность пары α-липоевая—дигидролипоевая кислоты не позволяет рассматривать антигликирующее действие в качестве основного или единственного механизма лечебного эффекта. В эксперименте получены противоречивые данные о геропротекторной активности α-липоевой кислоты: соединение увеличивало максимальную продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*, но сокращало продолжительность жизни ускоренно стареющих мышей линии SAMP8 [49].

Дегликирующие агенты получили в англоязычной литературе название AGE-breakers — разрушители конечных продуктов гликирования. В этой группе встречаются как природные, так и синтетические соединения. Наибольшее число экспериментальных данных относится к синтетическим производным фенилацетилтиазолия (*рис. 4*) — соединениям *ALT*-711 (алагебриум) и *PTB* (фенилацетилтиазолия бромид) [34, 49, 68]. Эффективность алагебриума изучали в клинических исследованиях в период 2000—2010 гг. В течение 2—3 мес применения у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН, соединение способствовало снижению пульсового АД, нормализации эхокардиографических показателей, улучшало функцию эндотелия и повышало качество жизни [26, 40, 43, 49]. Однако в наиболее длительном исследовании BENEFICIAL (2010 г.) при наблюдении в течение 9—12 мес эти эффекты не были стойкими, кроме того, не было зафиксировано различий в уровне *AGEs* в крови с группой плацебо [28, 66].

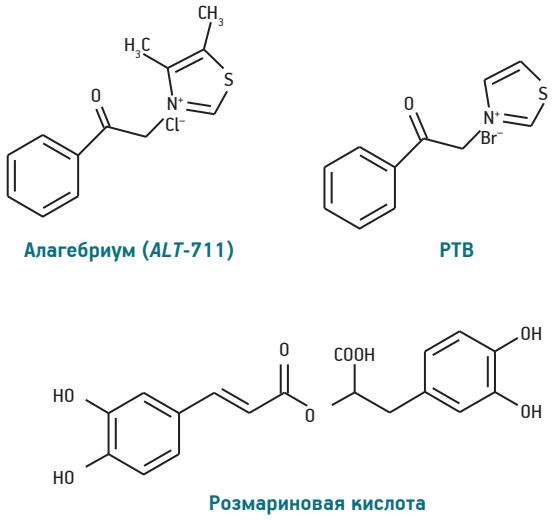


Рис. 4. Структура некоторых соединений с дегликирующей активностью

Роль процессов гликирования в развитии сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета послужила поводом для поиска плейотропных эффектов по ограничению гликирования у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл), антагонистов рецептора ангиотензина II (валсартан, ирбесартан), статинов (симвастатин, аторвастатин) и сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов (пиоглитазон, росиглитазон). В клинических исследованиях отмечена способность статинов снижать экспрессию *RAGE* в атеросклеротических бляшках, способность пиоглитазона увеличивать уровень растворимого рецептора *sRAGE*, а также способность рамиприла и антагонистов рецептора ангиотензина II снижать уровень циркулирующих *AGEs* [28, 33, 40].

В защите от гликирования оказались эффективны растительные полифенолы: ресвератрол, феруловая, изоферуловая и галловая кислоты, эпигаллокатехин и эпигаллокатехин галлат (*EGCG*), куркумин и ряд других соединений классов фенольных кислот и флавоноидов, а также их гликозидов с природными моносахаридами [25, 49, 50]. Анализ взаимосвязи «структура—активность» полифенолов — ингибиторов гликирования показал, что полифенольные кислоты обладают наивысшей

активностью, которая снижается при метилировании гидроксильных групп и образовании гликозидов с моносахаридами [67]. Куркумин, кверцетин, кофейная кислота и *EGCG* показали геропротекторную активность в эксперименте на мышах, *Drosophila melanogaster* и нематоде *Caenorhabditis elegans* [50].

В литературе обсуждают возможные механизмы вмешательства полифенолов в процесс гликирования. Ведущую роль отводят их антиоксидантной активности и способности хелатировать ионы металлов с переменной степенью окисления [49, 63, 67]. Обсуждается также их способность связывать карбонильные соединения, изменять конформацию белка и экранировать аминогруппы, делая их менее доступными для гликирования [63].

Особый интерес среди растительных полифенолов представляет розмариновая кислота — димер кофейной кислоты. Соединение обладает множественными биологическими эффектами, среди которых антиоксидантный, мембранотропный, радиозащитный и противовоспалительный [1, 5, 15]. По антиоксидантной активности розмариновая кислота превосходит эталонные дигидрокверцетин, тролокс и аскорбиновую кислоту [15]. Дегликирующий эффект розмариновой кислоты *in vitro* был зарегистрирован в исследованиях [30, 31]. Розмариновая кислота превосходила *ALT*-711 по способности разрушать поперечные сшивки в бычьем сывороточном альбумине, инкубированном с рибозой, а карнозин и аминогуанидин вовсе не проявили дегликирующей активности. Среди других растительных полифенолов, производных кофейной кислоты, розмариновая кислота обладает наиболее высокой дегликирующей активностью, что защищено патентом [30]. Показан геропротекторный эффект розмариновой кислоты, проявившийся в увеличении продолжительности жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* [45, 50] и мышей при моделировании бокового амиотрофического склероза [52].

Таким образом, исследование роли гликирования в процессах старения остается актуальной темой для биогеронтологии. Дальнейшие исследования могут быть связаны с оценкой клинического значения биомаркеров гликирования, поиском полиморфизмов генов антигликирующих и дегликирующих ферментов, участвующих в реализации старения и возрастзависимой патологии, а также посвящены исследованию геропротекторного потенциала природных и синтетических ингибиторов гликирования.

Литература

1. *Азарова О.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. и др.* Фармакологическая активность розмариновой кислоты // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2010. № 6. С. 3–8.

2. *Анисимов В.Н.* Антидиабетический бигуанид метформин как геропротектор и антиканцероген // Ожирение и метаболизм. 2011. № 3. С. 18–24.

3. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.

4. *Ансари Н.А., Рашид З.* Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака // Биомед. химия. 2010. Т. 56. (Вып. 2). С. 168–178.

5. *Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е.* Розмариновая кислота: источники и биологическая активность // Растительные ресурсы. 2012. Т. 48. (Вып. 3). С. 453–468.

6. *Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М. и др.* Особенности жесткости артериальных сосудов и уровня конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертонией в сочетании с каротидным атеросклерозом // Клин. мед. 2013. Т. 9. № 5. С. 4–9.

7. *Голубев А.Г.* Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: НЛ, 2015.

8. *Давыдов В.В., Божков А.И.* Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. НАМН України. 2014. Т. 20. № 1. С. 25–34.

9. *Емельянов В.В.* Неферментативное гликозилирование белков и старение кожи // Мезотерапия. 2010. № 4. С. 54–65.

10. *Емельянов В.В., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Черешнев В.А.* Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2010. № 1. С. 3–15.

11. *Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф.* Карбонильный стресс у бактерий: причины и последствия // Успехи биол. химии. 2015. Т. 55. С. 49–82.

12. *Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Недосугова Л.В.* Влияние природных дикарбонилов на активность антиоксидантных ферментов in vitro и in vivo // Биомед. химия. 2012. Т. 58. (Вып. 6). С. 727–736.

13. *Научные тренды* продления жизни: обзор исследований в области биологии старения / Под ред. О. Мартынюк. М.: Инв. группа компаний Росток, Фонд поддержки научных исследований «Наука за продление жизни», 2010.

14. *Папаян Г.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др.* Измерение конечных продуктов гликирования в коже при хронической болезни почек методом автофлюоресцентной спектроскопии // Нефрология. 2014. № 6. С. 17–22.

15. *Попов А.М., Кривошапко О.Н., Осипов А.Н., Корепанова Е.А.* Антиоксидантная и мембранотропная активность розмариновой кислоты // Вопр. питания. 2014. Т. 83. № 3. С. 25–31.

16. *Северин Ф.Ф., Фенюк Б.А., Скулачев В.П.* Возможная роль гликирования белков в устройстве «больших биологических часов» // Биохимия. 2013. Т. 78. № 9. С. 1331–1336.

17. *Сергиев П.В., Донцова О.А., Березкин Г.В.* Теории старения: неустаревающая тема // Acta Naturae. 2015. Т. 7. № 1 (24). С. 9–20.

18. *Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К.* Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // Клин. мед. 2013. № 3. С. 15–24.

19. *Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др.* Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // Вестн. РАМН. 2015. Т. 70. № 6. С. 694–703.

20. *Acimovic J.M., Stanimirovic B.D., Todorovic N. et al.* Influence of the microenvironment of thiol groups in low molecular mass thiols and serum albumin on the reaction with methylglyoxal // Chem.-Biol. Interac. 2010. Vol. 188. P. 21–30.

21. *Aldini G., Vistoli G., Stefek M. et al.* Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and

advanced lipoxidation end products // Free Radical Res. 2013. Vol. 47 (Suppl. 1). P. 93–137.

22. Avemaria F., Carrera P., Lapolla A. et al. Possible role of fructosamine 3-kinase genotyping for the management of diabetic patients // Clin. Chem. Lab. Med. 2015. Vol. 53. № 9. P. 1315–1320.

23. Bakala H., Hamelin M., Mary J. et al. Catalase, a target of glycation damage in rat liver mitochondria with aging // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1822. P. 1527–1534.

24. Caldés C., Vilanova B., Adrover M. et al. Understanding non-enzymatic aminophospholipid glycation and its inhibition. Polar head features affect the kinetics of Schiff base formation // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. № 15. P. 4536–4543.

25. Elosta A., Ghous T., Ahmed N. Natural products as anti-glycation agents: possible therapeutic potential for diabetic complications // Curr. Diab. Rev. 2012. Vol. 8. № 2. P. 92–108.

26. Engelen L., Stehouwer C.D., Schalkwik C.G. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies // Diab. Obes. Metab. 2013. Vol. 15. № 8. P. 677–689.

27. Fleming T.H., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE mediated cellular dysfunction affect the aging process – a mini-review // Gerontology. 2011. Vol. 57. P. 435–443.

28. Fujimoto N., Hastings J.L., Garrick-Ranson G. et al. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals // Circ. Heart Failure. 2013. Vol. 6. № 6. P. 1155–1164.

29. Groener J.B., Relsman P., Fleming T. et al. C332C genotype of glyoxalase 1 and its association with late diabetic complications // Exp. clin. Endocr. Diab. 2013. Vol.121. № 7. P. 426–439.

30. Jean D., Pouligon M. Utilisation de composés phénoliques pour la déglycation des proteins: Patent № WO 2011042890 A2. PCT/IB2010/054561. 09.10.2009.

31. Jean D., Pouligon M., Dalle C. Evaluation in vitro of AGE-crosslinks breaking ability of rosmarinic acid // Glycative Stress Res. 2015. Vol. 2. № 4. P. 204–207.

32. Kameya M., Sakaguchi-Mikami A., Ferri S. et al. Advancing the development of glycated protein biosensing technology: next-generation sensing molecules // J. Diab. Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 2. P. 183–191.

33. Kanazawa I., Yamamoto M., Yamaguchi T., Sugimoto T. Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus // Exp. clin. Endocr. Diab. 2011. Vol. 119. № 6. P. 362 – 365.

34. Kim T., Spiegel D.A. The unique reactivity of N-phenacyl-derived thiazolium salts toward α-dicarbonyl compounds // Rejuvenation Res. 2013. Vol. 16. № 1. P. 43–50.

35. Komosinska-Vassev K., Olczyk P., Winsz-Szczotka K. et al. Plasma biomarkers of oxidative and AGE-mediated damage of proteins and glycosaminoglycans during healthy ageing: a possible association with ECM metabolism // Mech. Ageing Dev. 2012. Vol. 133. № 8. P. 538–548.

36. Kousar S., Sheikh M.A., Asghar M. Antiglycation activity of thiamin-HCl and benfotiamine in diabetic condition // J. Pak. Med. Ass. 2012. Vol. 62. № 10. P. 1033–1038.

37. Kulkarni M.J., Korwar A.M., Mary S. et al. Glycated proteome: from reaction to intervention: Review // Proteomics Clin. Appl. 2013. Vol. 7. P. 155–170.

38. Monnier V.M., Sun W., Sell D.R. et al. Glucosepane: a poorly understood advanced glycation end product of growing importance for diabetes and its complications // Clin. Chem. Lab. Med. 2014. Vol. 52. № 1. P. 21–32.

39. Nedić O., Rattan S.I.S., Grune T., Trougakos I.P. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology // Free Radical Res. 2013. Vol. 47 (Suppl. 1). P. 28–38.

40. Nenna A., Nappi F., Avtaar Singh S.S. et al. Pharmacologic approaches against advanced glycation end products (AGEs) in diabetic cardiovascular disease // Res. Cardiovasc. Med. 2015. Vol. 4. № 2. P. e26949.

41. Nowotny K., Jung T., Höhn A. et al. Advanced glycation end-products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // Biomolecules. 2015. Vol. 5. P. 194–222.

42. Ott C., Jacobs K., Haucke E. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling // Redox Biol. 2014. Vol. 2. P. 411–429.

43. Oudegeest-Sander M.H., Olde Rikkert M.G., Smits P. et al. The effect of an advanced glycation end-product crosslink breaker and exercise training on vascular function in older individuals: a randomized factorial design trial // Exp. Geront. 2013. Vol. 48. № 12. P. 1509–1517.

44. Peng X., Ma J., Chen F., Wang M. Naturally occurring inhibitors against the formation of advanced glycation end-products // Food Funct. 2011. Vol. 2. P. 289–301.

45. Pietsch K., Saul N., Chakrabarti S. et al. Hormetins, antioxidants and prooxidants: defining quercetin-, caffeic acid- and rosmarinic acid-mediated life extension in C. elegans // Biogerontology. 2011. Vol. 12. № 4. P. 329–347.

46. Rabbani N., Thornalley P.J. Dicarbonyl proteome and genome damage in metabolic and vascular disease // Biochem. Soc. Trans. 2014. Vol. 42. № 2. P. 425–432.

47. Rabbani N., Thornalley P.J. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015. Vol. 458. P. 221–226.

48. Richarme G., Mihoub M., Diarou J. et al. Parkinsonism-associated Protein DJ-1/Park7 is a major protein deglycase that repairs methylglyoxal- and glyoxal- glycated cysteine, arginine, and lysine residues // J. biol. Chem. 2015. Vol. 290. № 3. P. 1185–1897.

49. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Effect of antioxidant supplementation on aging and longevity // Biomed. Res. 2014. Vol. 2014. P. 1–17.

50. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Prevention of protein glycation by natural compounds // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 3309–3334.

51. Semba R.D., Nicklett E.J., Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2010. Vol. 65A. № 9. P. 963–975.

52. Shimojo Y., Kosaka K., Noda Y. et al. Effect of rosmarinic acid in motor dysfunction and life span in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurosci. Res. 2010. Vol. 88. № 4. P. 896–904.

53. Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease // J. Proteomics. 2013. Vol. 92. P. 248–259.

54. Snedeker J.G., Gautieri A. The role of collagen cross-links in ageing and diabetes — the good, the bad, and the ugly // Muscles, Ligaments Tendons J. 2014. Vol. 4. № 3. P. 303–308.

55. Solis-Calero C., Ortega-Castro J., Frau J., Mucoz F. Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives // Oxidative Med. Cell. Longevity. 2015. Vol. 2015. P. e319505.

56. Spauwen P.J., Van Eupen M.G., Köhler S. et al. Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: the Maastricht study // J. clin. Endocr. Metab. 2015. Vol. 100. № 3. P. 951–960.

57. Stirban A., Gawlowski T., Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: clinical effects and molecular mechanisms // Mol. Metab. 2014. Vol. 3. P. 94–108.

58. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. clin. Endocr. Diab. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.

59. Szwergold B.S. Maillard reactions in hyperthermophilic archaea: implications for better understanding of non-enzymatic glycation in biology // Rejuvenation Res. 2013. Vol. 16. № 4. P. 259–272.

60. Tessier F.J. The Maillard reaction in the human body. The main discoveries and factors that affect glycation // Pathol. Biol. 2010. Vol. 58. № 3. P. 214–219.

61. Ueda Y., Matsumoto H. Recent topics in chemical and clinical research on glycated albumin // J. Diab. Sci. Tech. 2015. Vol. 9. № 2. P. 177–182.

62. Van Schaftingen E., Collard F., Wiame E., Veiga-da-Cunha M. Enzymatic repair of Amadori products // Amino Acids. 2012. Vol. 42. P. 1143–1150.

63. Vlassopoulos A., Lean M. E., Combet E. Protein-phenolic interactions and inhibition of glycation — combining a systematic review and experimental models for enhanced physiological relevance // Food Funct. 2014. Vol. 5. № 10. P. 2646–2655.

64. Waris S., Winklhofer-Roob B. M., Roob J. M. et al. Increased DNA dicarbonyl glycation and oxidation markers in patients with type 2 diabetes and link to diabetic nephropathy // J. Diab. Res. 2015. Vol. 915. P. 54–86.

65. Whitcom E. A., Chiu C.-J., Taylor A. Dietary glycemia as a determinant of health and longevity // Molec. Aspects Med. 2015. Vol. 46. P. 14.

66. Willeman S., Hartog J. W., Hummel Y. M. et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation end-product breaker, in patients with chronic heart failure: study design and baseline characteristics of the BENEFICIAL trial // Europ. J. Heart Failure. 2010. Vol. 12. № 3. P. 294–300.

67. Xie Y., Chen X. Structures required of polyphenols for inhibiting advanced glycation end products formation // Curr. Drug. Metab. 2013. Vol. 14. № 4. P. 414–431.

68. Yamagishi S. Potential clinical utility of advanced glycation end product cross-link breakers in age- and diabetes-associated disorders // Rejuvenation Res. 2012. Vol. 15. № 6. P. 564–572.

69. Yamagishi S., Maeda S., Matsui T. et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1820. P. 663–671.

70. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress // J. Diab. Res. 2014. P. 1–11.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 407–416

V. V. Emel'yanov

GLYCATION, ANTIGLYCATION AND DEGLYCATION: ROLE IN MECHANISMS OF AGING ANG GEROPROTECTIVE (LITERATURE REVIEW)

Ural federal university named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, 19, ul. Mira, Ekaterinburg 620002;
e-mail: evvd@list.ru

Biochemistry of glycation, its role in violation of cells vital activity and forming of age-related pathologies are presented in the review on the literature data of mainly later 5 years. Antiglycative and deglycative effects of endogenous enzymes, and natural and synthetic exogenous chemical compounds are examined from the point of impact on the aging process.

Key words: *glycation, aging, advanced glycation end products, glycation inhibitors, AGE-breakers*

© А. В. Панченко, Е. А. Губарева, В. Н. Анисимов, 2016
УДК 57.034:612.67

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 417–423

А. В. Панченко[1, 2], Е. А. Губарева[1], В. Н. Анисимов[1]

РОЛЬ ЦИРКАДИАННЫХ РИТМОВ И «КЛЕТОЧНЫХ ЧАСОВ» В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗРАСТОМ

[1] НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: ando_pan@mail.ru; [2] Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Суточные колебания присущи практически всем процессам в живых организмах. Нарушения циркадианных ритмов могут являться как причиной, так и следствием различных заболеваний. В статье рассмотрены литературные данные о роли изменения суточных ритмов и экспрессии часовых генов в развитии нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа у людей и животных.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, часовые гены, часовые белки, старение, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа

Суточные ритмы, часовые гены и развитие патологических процессов

Суточные, или циркадианные, ритмы (ЦР) у млекопитающих регулируют практически все процессы в организме — от различных процессов на уровне клетки до поведенческих реакций. Часовые гены (ЧГ), отвечающие за ритмы на уровне клетки, экспрессируются практически во всех тканях, а синхронизация периферических осцилляторов осуществляется благодаря центральному, расположенному в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса (подробно см. [2]). Исследования ЦР и ЧГ свидетельствуют об их связи с различными заболеваниями. Например, нарушение светового режима приводит к повышению риска метаболического синдрома и диабета [1, 23], сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Изменения цикла сон—бодрствование, суточных колебаний температуры тела, уровня гормонов в крови наблюдают при различных неврологических заболеваниях [32, 38].

Для многих болезней человека получены модели на животных, в частности с мутациями ЧГ, что позволило оценить их роль в нарушениях сна, метаболизма, функционировании нервной и сердечно-сосудистой системы и т. д. Наиболее интересные данные о роли ЧГ в развитии заболевания позволяют получить тканеспецифичные нокаутные животные, то есть с генами, отключенными в определенной ткани, что позволяет в случае ЧГ исключить влияние нарушения «центральных часов» организма [40].

Нарушения ЦР и экспрессии ЧГ при заболеваниях, ассоциированных с возрастом (нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения и диабет), будут рассмотрены ниже.

Роль часовых генов в нейродегенеративных заболеваниях

Общим признаком нейродегенеративных заболеваний является прогрессивная гибель нейронов, в частности головного мозга, ведущая к когнитивным или моторным нарушениям. Ассоциированными с возрастом являются болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона. Одним из их проявлений является нарушение суточных ритмов активности, сна—бодрствования, температуры тела [32, 45]. Изучают вклад системы ЧГ в развитие данных нозологических форм, а также возможные пути коррекции ЦР.

Болезнь Паркинсона — нейродегенеративное заболевание, при котором происходит гибель дофаминергических нейронов *substantia nigra* и уменьшение содержания дофамина в стриатуме. Главными считаются моторные симптомы — нарушения моторики, тремор, при этом у многих пациентов с болезнью Паркинсона встречаются нарушения сна и депрессия [32, 41]. Кроме того, у больных снижается амплитуда суточной секреции кортизола [19]. Исследования ЧГ у пациен-

тов с болезнью Паркинсона немногочисленны. Показано снижение экспрессии *Bmal*1 в лейкоцитах периферической крови у больных по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы, причем это снижение коррелировало с тяжестью болезни [9].

На модели болезни Паркинсона у крыс обнаружено нарушение ритма синтеза серотонина и мелатонина. Кроме этого, изменяется как общий уровень синтеза часовых белков, так и его суточные осцилляции в СХЯ. Применение мелатонина оказывало нейропротекторное действие и восстанавливало нормальный суточный ритм экспрессии гена *Per*1 [30]. Вызванная у мышей болезнь Паркинсона также сопровождалась нарушением экспрессии ЧГ, которое было опосредовано активацией АМРК (протеинкиназа, активируемая АМФ). При добавлении в питьевую воду АТФ не только замедлялась дегенерация дофаминергических нейронов, но и восстанавливались ЦР [21].

Болезнь Альцгеймера характеризуется накоплением в ткани мозга белковых агрегатов, состоящих из τ-белка и β-амилоида, вследствие чего происходит потеря синаптических связей и гибель нейронов [20]. Наиболее распространенные ее симптомы — расстройство кратковременной и долговременной памяти. Кроме этого, наблюдают изменения суточных ритмов температуры тела, активности, нарушения сна, а также теряется ритм синтеза мелатонина [18, 45]. По-видимому, накопление белковых агрегатов негативно сказывается на ритмическом функционировании нейронов. При пересадке в СХЯ у крыс клеток со сверхэкспрессией β-амилоида, у животных через несколько недель изменялись ритмы активности и температуры тела [50]. N. Cermakian и соавт. [10] показали, что ритм экспрессии ЧГ в разных зонах мозга у больных отличается от таковой у здоровых людей. Авторы пришли к заключению, что при болезни Альцгеймера нарушается синхронизация между осцилляторами. Этот вывод подтверждается результатами эксперимента, в котором наблюдали схожие изменения экспрессии ЧГ в эпифизе у людей с болезнью Альцгеймера и у крыс с разрушенным СХЯ [58]. Также был выявлен однонуклеотидный полиморфизм в гене *Clock*, связанный с предрасположенностью к этой болезни [12].

Болезнь Хантингтона — аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает у людей, несущих аллель белка хантингтина с большим (более 36) повтором *CAG*. Симптомы включают гиперкинез, дистонию, когнитивные и психические расстройства, при этом наблюдают дегенерацию стриатума, а позже и больших полушарий мозга [55]. Также обнаружена дегенерация нейронов гипоталамуса, которая может быть связана с нарушением ЦР у пациентов [22]. У людей с болезнью Хантингтона нарушается ритм суточной активности и сна—бодрствования. Мыши линии *R*6/2, используемые в качестве модели этого заболевания, к моменту появления первых симптомов также демонстрируют нарушения ЦР, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания [33]. У трансгенных мышей *BACHD*, модель болезни Хантингтона, с искусственной хромосомой, несущей человеческий ген *Htt* с повышенным числом повторов *CAG*, отсутствовали суточные колебания ЧСС и была повышена, по сравнению с нормой, температура тела в фазе покоя [25].

По-видимому, нарушение ЦР и экспрессии ЧГ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями является вторичным по отношению к нарушениям структуры и функций нейронов. К примеру, при культивировании ткани СХЯ у мышей *R*6/2 наблюдали нормальную экспрессию ЧГ в отличие от СХЯ тех же мышей *in vivo* [36]. Методы лечения, направленные на коррекцию ЦР, позволяют улучшить качество жизни пациентов и людей, обеспечивающих уход за ними [44].

Роль часовых генов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Известно, что возникновение инфаркта миокарда, инсульта, аритмии, внезапной смерти происходит в определенное время суток, чаще в период перед пробуждением [15, 60]. Нарушение ЦР при сменной работе ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [49]. В течение суток осциллируют такие параметры, как ЧСС и АД, которое у большинства людей снижено ночью, и достигает максимума в утренние часы. Однако у некоторых людей АД, напротив, повышается ночью, и у них больше частота инсультов [60].

Метаболизм углеводов, жиров и белков в сердце зависит от времени суток [11]. В отношении синтеза белка, колебания скорости этого процесса находятся в противофазе с уровнем инсулина крови, основного активатора его синтеза, что свидетельствует только о частичной зависимости метаболизма миокарда от внешних факторов. Одним из внутренних факторов, способных определять околосуточную ритмичность процессов, является система ЧГ миокарда [11]. Ритмическая экспрес-

сия ЧГ обнаружена в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках стенок сосудов [15, 31]. Около 13 % (1 634 из 12 488) генов в сердце мышей имели 24-часовой ритм экспрессии, на основе анализа баз данных было идентифицировано 94 транскрипта, имеющих характерные профили связывания *Clock* и *Bmal*1, 22 с высоким уровнем экспрессии в сердце. У пяти генов есть консервативные сайты связывания *Clock*: *Bmal*1 (*E-boxes*). В частности, для одного из них — телетонина (*Tcap*), регулятора сборки саркомер, данные биоинформатического анализа были подтверждены биологическими методами [39].

При ишемии/реперфузии у крыс наблюдали нарушения ЧГ в зоне ишемии по сравнению с неишемическими участками. У этих генов (*Bmal*1, *Clock*, *Npas*2, *Per*1, *Per*2, *Per*3, *Cry*1, *Cry*2 и *Rev-Erba*) была снижена амплитуда колебаний уровня экспрессии [14]. У мышей ишемические-реперфузионные повреждения и зона инфаркта были больше при воздействии во время перехода от сна к бодрствованию, чем при проведении той же операции во время перехода от бодрствования ко сну. В то же время, у мышей со специфической мутацией гена *Clock* в миокарде таких различий не наблюдали [8]. Установлено, что в клетках-предшественниках эндотелиоцитов у мышей нокаутов $Per2^{-/-}$ нарушена пролиферация, миграция, формирование трубок и адгезия. Введение этих клеток при инфаркте миокарда у мышей по сравнению с «нормальными» клетками сопровождалось уменьшением ангиогенеза, сократительной способности ЛЖ и увеличением размера инфаркта [48].

Уровень АД связан с экспрессией ЧГ. Так, у мышей, нокаутных в эндотелиоцитах по γ-рецептору, активируемому пероксисомными пролифераторами (*PPARγ*), снижен уровень *Bmal*1, что ассоциировано с уменьшением среднего АД в фазу максимальной активности у животных [57]. Отсутствие ЧГ приводит к изменению АД; у нокаутных по *Clock* мышей наблюдают гипотензию, у *Per*1 нокаутных мышей также снижено АД. При нокауте *Bmal*1 АД снижено в активную фазу и отсутствуют его суточные колебания. Отсутствие генов *Cry*1 и *Cry*2 приводит к солевой гипертензии вследствие повышенной продукции альдостерона [13, 42]. Однако неясно, какие именно ткани сердечно-сосудистой системы экспрессируют ЧГ, необходимые для поддержания 24-часового ритма АД [24].

Кроме этого, у нокаутных по *Bmal*1 мышей или двойных нокаутов по *Per*2/3 мышей развивается атеросклероз [42]. Гладкомышечные клетки из атеросклеротических бляшек имеют ЦР экспрессии ЧГ, отличающийся от такового для «нормальных» клеток. В частности, в них появляется суточный ритм экспрессии *Clock* [28], что может быть связано с развитием атеросклероза и разрывом бляшки. Данные о роли ЧГ в миокарде приведены в *табл. 1*.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что относительно независимые «тканевые часы» миокарда участвуют в метаболизме, сократительной функции кардиомиоцитов, способности их к регенерации. При этом также важное значение имеют сигналы центрального осциллятора, нарушение которого негативно влияет на работу сердечно-сосудистой системы.

Роль часовых генов в регуляции обмена веществ, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа

Нарушения метаболизма, часто возникающие с возрастом, такие как увеличение массы тела, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, являются одной из проблем современного человека. Многочисленные эпидемиологические исследования выявили у работников ночных смен повышенный риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [23, 56]. Исследования на животных показали, что замена полной темноты на тусклое освещение ночью, постоянное освещение и естественное освещение Крайнего Севера вызывают нарушения метаболизма и ожирение [16, 54]. Таким образом, нарушение ЦР негативно влияет на пищевое поведение и метаболизм.

Для поддержания метаболического равновесия ритмы экспрессии генов, участвующих в метаболизме, должны совпадать с ритмом потребления пищи. Уровень гормонов, контролирующих пищевое поведение и метаболизм глюкозы, а также мРНК ключевых ферментов, определяющих скорость гликолиза, окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот, осциллируют в течение суток [17, 37]. Поддержание уровня глюкозы в крови обеспечивается секрецией инсулина. Панкреатические островки являются автономным периферическим осциллятором, так как изолированные островки в культуре сохраняют ритмическую экспрессию ЧГ с несколько сниженной амплитудой [53].

В *табл. 2* представлены данные об изменениях экспрессии основных ЧГ при диабете у людей

Таблица 1

Влияние генетических изменений часовых генов на функции миокарда

Часовой ген	Модель	Эффекты и изменение фенотипа	Литературная ссылка
Clock	Мыши с мутацией *Clock* в кардиомиоцитах	Увеличение потребления кислорода миокардом и степени окисления жирных кислот, ухудшение сердечной деятельности	[8]
		Изменение в кардиомиоцитах экспрессии генов метаболизма жирных кислот и триглицеридов, изменение липидома и чувствительности к высокожировой диете	[51]
		Увеличение массы желудочков, сократимости миокарда, уменьшение ЧСС, увеличение окисления жирных кислот, сходные с физиологической гипертрофией при физических тренировках	[15]
*Per*1 и *Per*2	Мыши со специфическим для кардиомиоцитов нокаутом *Per*1$^{-/-}$ и *Per*2$^{-/-}$	У мышей *Per*2$^{-/-}$ наблюдали уменьшение содержание лактата в крови в реперфузионный период, изменение метаболизма жиров и повышение провоспалительных цитокинов при ишемии-реперфузии миокарда	[6]
*Bmal*1	Мыши с нокаутом *Bmal*1$^{-/-}$	Транзиторное увеличение массы миокарда в постнатальном периоде с последующим регрессом и развитием дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточностью до гибели в возрасте около 36 нед	[27]
	Специфическая индуцируемая делеция в кардиомиоцитах гена *Bmal*1 (*iCS*Δ*Bmal*1$^{-/-}$)	Нарушение сердечного ритма, склонность к аритмии	[43]
	Мыши со специфическим для кардиомиоцитов нокаутом *Bmal*1$^{-/-}$	Изменение экспресии генов метаболизма в кардиомиоцитах, в частности *Bdh*1 и *Pik*3*r*1, уменьшение метаболизма глюкозы в миокарде, и развитие с возрастом дилатационной кардиомиопатии и гибель в возрасте 33±3 нед	[61]

и лабораторных животных, а также о нарушениях метаболизма глюкозы у животных с мутациями в ЧГ, ведущими к диабетическому фенотипу. Более подробно связь этих и некоторых других циркадианных генов с развитием сахарного диабета описана в обзорной статье E.Vieira и соавт. [53].

Тканеспецифичное выключение генов позволяет выявить роль периферических осцилляторов в регуляции различных физиологических процессов и исключить влияние сбоя «центральных часов». Показано, что для поддержания гомеостаза глюкозы важны «молекулярные часы» островковых клеток: при нарушении экспрессии гена *Bmal*1 только в поджелудочной железе у мышей повышался уровень глюкозы и снижалась продукция инсулина в ответ на получение глюкозы [29]. Важную роль в регуляции уровня глюкозы в крови в течение суток играет печень, которая аккумулирует излишки глюкозы в виде гликогена и выбрасывает глюкозу в кровь при снижении ее уровня посредством гликогенолиза и глюконеогенеза. У мышей с инактивацией *Bmal*1 в печени теряется ритм экспрессии большинства генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы, и транспортера *Glut*2, ответственного за экспорт глюкозы в кровь во время фазы покоя, когда животное не питается [26].

Таким образом, для поддержания метаболического равновесия необходимо согласованное функционирование центрального и периферических осцилляторов, позволяющее контролировать как пищевое поведение, так и метаболизм глюкозы.

Заключение

К настоящему моменту доказана важная роль поддержания суточных ритмов и экспрессии часовых генов в работе нервной и сердечно-сосудистой систем, регуляции метаболизма. Изучаются изменения циркадианных ритмов и экспрессии часовых генов при нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа. Многочисленные литературные данные убедительно свидетельствуют о важной роли часовых генов в развитии вышеперечисленных заболеваний.

Литература

1. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск: ПетроПресс, 2012.

Таблица 2

Роль часовых генов в развитии сахарного диабета

Тип или экспериментальная модель диабета	Изучаемая ткань	Изменения уровня экспрессии часовых генов при диабете	Глюкоза	Инсулин	Масса тела	Другие эффекты	Литературная ссылка
Человек, сахарный диабет 2-го типа	Лейкоциты периферической крови	*Bmal*1, *Per*1, 2, 3 ↓ снижение амплитуды	↑	=	=	–	[4]
То же	Подкожная жировая клетчатка	Нет различий в ритме экспрессии *Per*1, 2, 3, *Bmal*1, *Cry*2	↑	↑	↑	–	[35]
То же	Панкреатические островки	*Per*2, 3, *Cry*2 ↓	↑	↓	–	–	[46]
Крысы, стрептозотоцин	Сердце	Сдвиг фазы *Bmal*1, *Clock*, *Cry*1,2, *Per*1, 2, 3	↑	–	–	Изменение ритма колебаний уровня глюкозы в крови	[62]
Мыши, стрептозотоцин	ЖКТ	Сдвиг фазы *Per*2, 3	↑	–	–	Не наблюдали изменения ритма потребления корма	[7]
	Легкое	Нет различий					
	Почка	Нет различий					
Неонатальное введение мышам стрептозотоцина	Печень	*Bmal*1, *Cry*1, *Per* ↑	↑	↓	=	Нарушение ритма экспрессии генов, контролирующих метаболизм глюкозы	[59]
Мыши с диабетом линии *kk-ay*	Печень	Нарушение ритма экспрессии *Per*3, *Bmal*1 и *Npas*2	↑	↑	↑	Изменение ритма экспрессии 13 генов в печени	[3]
Крысы *Goto-kakizaki*	Печень, жировая ткань	Нет различий в ритме экспрессии *Clock*, *Bmal*1, *Cry*1	↑	–	=	–	[5]
Крысы с диабетом и ожирением *Zucker*	СХЯ	Нет различий	↑	–	↑	–	[34]
	Печень	*Cry*1, *Per*1 ↓					
	Аорта	*Per*1 ↑					
	Сердце	Нет различий					
	Жировая ткань	Нет различий					
Мыши *db*/*db* с сахарным диабетом	Артерии	Нарушение ритма экспрессии *Per*1, 2, *Cry*1, 2	↑	–	↑	Нарушение сократительной функции гладкой мускулатуры сосудов	[47]
	Почка	Нарушение ритма экспрессии *Per*1					
	СХЯ	Нарушение ритма экспрессии *Per*1					
Мыши, нокаутные по гену *Clock*	–	–	↑	↓	↑	Нарушение ритмов потребления пищи и локомоторной активности	[52]
Мыши с мутацией *Clock*Δ19/Δ19	Панкреатические островки	*Per*1, 3 ↓	↑	=	–	Снижение толерантности к глюкозе, уменьшение площади островков	[29]
Мыши с мутацией *Bmal*1$^{-/-}$	То же	–	–	↓	–	То же	
Мыши с мутацией *Bmal*1$^{-/-}$ в поджелудочной железе	То же	–	↑	↓	=	Сохранение нормальных ритмов потребления пищи и локомоторной активности	

Примечание. СХЯ — супрахиазматическое ядро, ↑ увеличение, ↓ уменьшение, = отсутствие изменений.

2. Панченко А. В., Губарева Е. А., Анисимов В. Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии онкологических заболеваний // Успехи геронтол. 2016. №. 1. Т. 29. С. 29–37.

3. *Ando H., Oshima Y., Yanagihara H.* Profile of rhythmic gene expression in the livers of obese diabetic KK-A(y) mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 346. P. 1297–1302.

4. Ando H., Takamura T., Matsuzawa-Nagata N. Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. Vol. 52. P. 329–335.

5. Ando H., Ushijima K., Yanagihara H. et al. Clock gene expression in the liver and adipose tissues of non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats // Clin. exp. Hypertens. 2009. Vol. 31. P. 201–207.

6. Bonney S., Kominsky D., Brodsky K. et al. Cardiac Per2 functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart // PLoS One. 2013. Vol. 8. P. 71493.

7. Bostwick J., Nguyen D., Cornélissen G. et al. Effects of acute and chronic STZ-induced diabetes on *Clock* gene expression and feeding in the gastrointestinal tract // Molec. Cell. Biochem. 2010. Vol. 338. P. 203–213.

8. Bray M. S., Shaw C. A., Moore M. W. Disruption of the circadian *Clock* within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 294. P. 1036–1047.

9. Cai Y., Liu S., Sothern R. B. et al. Expression of *Clock* genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease // Europ. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 550–554.

10. Cermakian N., Lamont E. W., Boudreau P., Boivin D. B. Circadian *Clock* gene expression in brain regions of Alzheimer 's disease patients and control subjects // J. biol. Rhythms. 2011. Vol. 26. P. 160–170.

11. Chatham J. C., Young M. E. Regulation of Myocardial Metabolism by the Cardiomyocyte Circadian *Clock* // J. molec. cell. Cardiol. 2013. Vol. 55. P. 139–146.

12. Chen H. F., Huang C. Q., You C. et al. Polymorphism of CLOCK gene rs 4580704 C > G is associated with susceptibility of Alzheimer's disease in a Chinese population // Arch. Med. Res. 2013. Vol. 44. P. 203–207.

13. Doi M., Takahashi Y., Komatsu R. et al. Saltsensitive hypertension in circadian *Clock*-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6 // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 67–74.

14. Durgan D. J., Pulinilkunnil T., Villegas-Montoya C. et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian Clock // Circ. Res. 2010. Vol. 106. P. 546–550.

15. Durgan D. J., Young M. E. The cardiomyocyte circadian *Clock*: emerging roles in health and disease // Circ. Res. 2010. Vol. 106. P. 647–658.

16. Fonken L. K., Workman J. L., Walton J. C. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. P. 18664–18669.

17. Froy O. Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity // Endocr. Rev. 2010. Vol. 31. P. 1–24.

18. Harper D. G., Volicer L., Stopa E. G. Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease // Amer. J. Geriat. Psychiat. 2005. Vol. 13. 359–368.

19. Hartmann A., Veldhuis J. D., Deuschle M. et al. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: Ultradian secretory pulsatility and diurnal variation// Neurobiol. Aging. 1997. Vol. 18. P. 285–289.

20. Hashimoto M., Rockenstein E., Crews L., Masliah E. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases // Neuromolec. Med. 2003. Vol. 4. P. 21–36.

21. Hayashi A., Matsunaga N., Okazaki H. et al. A disruption mechanism of the molecular clock in a MPTP mouse model of Parkinson's disease // Neuromolec. Med. 2013. Vol. 15. P. 238–251.

22. Kassubek J., Juengling F. D., Kioschies T. J. et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study // Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2004. Vol. 75. P. 213–220.

23. Knutsson A., Kempe A. Shift work and diabetes — a systematic review // Chronobiol. Int. 2014. Vol. 31. P. 1146–1151.

24. Kohsaka A., Waki H., Cui H. et al. Integration of metabolic and cardiovascular diurnal rhythms by circadian clock // Endocr. J. 2012. Vol. 59. P. 447–456.

25. Kudo T., Schroeder A., Loh D. H. Dysfunctions in circadian behavior and physiology in mouse models of Huntington's disease // Exp. Neurol. 2011. Vol. 228. P. 80–90.

26. Lamia K. A., Storch K. F., Weitz C. J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian Clock // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 15172–15177.

27. Lefta M., Campbell K. S., Feng H. Z. et al. Development of dilated cardiomyopathy in Bmal1-deficient mice // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. Vol. 303. P. 475–485.

28. Lin C., Tang X., Zhu Z. et al. The rhythmic expression of Clock genes attenuated in human plaque-derived vascular smooth muscle cells // Lipids Hlth Dis. 2014. Vol. 13. P. 13–14.

29. Marcheva B., Ramsey K. M., Buhr E. D. et al. Disruption of the *Clock* components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes // Nature. 2010. Vol. 466. P. 627–631.

30. Mattam U., Jagota A. Daily rhythms of serotonin metabolism and the expression of Clock genes in suprachiasmatic nucleus of rotenone-induced Parkinson's disease male Wistar rat model and effect of melatonin administration // Biogerontology. 2015. Vol. 16. P. 109–123.

31. McNamara P., Seo S. B., Rudic R. D. Regulation of CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: a humoral mechanism to reset a peripheral Clock // Cell. 2001. Vol. 105. P. 877–889.

32. Menza M., Dobkin R. D., Marin H., Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease // Movement Disorders. 2010. Vol. 25. P. 117–122.

33. Morton A. J., Wood N. I., Hastings M. H. et al. Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 157–163.

34. Motosugi Y., Ando H., Ushijima K. Tissue-dependent alterations of the Clock gene expression rhythms in leptin-resistant Zucker diabetic fatty rats // Chronobiol. Int. 2011. Vol. 28. P. 968–972.

35. Otway D. T., Mäntele S., Bretschneider S. et al. Rhythmic diurnal gene expression in human adipose tissue from individuals who are lean, overweight, and type 2 diabetic // Diabetes. 2011. Vol. 60. P. 1577–1581.

36. Pallier P. N., Maywood E. S., Zheng Z. et al. Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease // J. Neurosci. 2007. Vol. 27. P. 7869–7878.

37. Panda S., Antoch M. P., Miller B. H. et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock // Cell. 2002. Vol. 109. P. 307–320.

38. Parker K. P., Bliwise D. L., Ribeiro M. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography // J. clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 2464–2472.

39. Podobed P. S., Alibhai F. J., Chow C. W., Martino T. A. Circadian regulation of myocardial sarcomeric Titin-cap (Tcap, telethonin): identification of cardiac Clock-controlled genes using open access bioinformatics data // PLoS One. 2014. Vol. 9. P. 104907.

40. Porret A., Mérillat A. M., Guichard S. et al. Tissue-specific transgenic and knockout mice // Methods molec. Biol. 2006. Vol. 337. P. 185–205.

41. Reichmann H., Schneider C., Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia // Parkinsonism Relat. Disord. 2009. Vol. 15. P. 87–92.

42. Richards J., Gumz M. L. Mechanism of the circadian *Clock* in physiology // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013. Vol. 304. P. 1053–1064.

43. Schroder E.A., Lefta M., Zhang X. et al. The cardiomyocyte molecular *Clock*, regulation of Scn5a, and arrhythmia susceptibility // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. 2013. Vol. 304. P. 954–965.

44. Schroeder A.M., Colwell C.S. How to fix a broken *Clock* // Trends Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 34. P. 605–619.

45. Skene D.J., Vivien-Roels B., Sparks D.L. et al. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease // Brain Res. 1990. Vol. 528. P. 170–174.

46. Stamenkovic J.A., Olsson A.H., Nagorny C.L. et al. Regulation of core *Clock* genes in human islets // Metabolism. 2012. Vol. 61. P. 978–985.

47. Su W., Xie Z., Guo Z. Altered Clock gene expression and vascular smooth muscle diurnal contractile variations in type 2 diabetic db/db mice // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. Vol. 302. P. 621–633.

48. Sun Y.Y., Bai W.W., Wang B. et al. Period 2 is essential to maintain early endothelial progenitor cell function in vitro and angiogenesis after myocardial infarction in mice // J. cell. molec. Med. 2014. Vol. 18. P. 907–918.

49. *Takeda N., Maemura K.* Circadian clock and cardiovascular disease // J. Cardiol. 2011. Vol. 57. P. 249–256.

50. Tate B., Aboody-Guterman K.S., Morris A.M. et al. Disruption of circadian regulation by brain grafts that overexpress Alzheimer beta/A4 amyloid // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89. P. 7090–7094.

51. Tsai J.Y., Kienesberger P.C., Pulinilkunnil T. et al. Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian Clock // J. biol. Chem. 2010. Vol. 285. P. 2918–2929.

52. Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A. et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice // Science. 2005. Vol. 308. P. 1043–1045.

53. Vieira E., Burris T.P., Quesada I. Clock genes, pancreatic function, and diabetes // Trends molec. Med. 2014. Vol. 20. P. 685–693.

54. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // Biogerontology. 2013. Vol. 14. P. 401–409.

55. Walker F.O. Huntington's disease // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 218–228.

56. Wang F., Zhang L., Zhang Y. et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome // Obes. Rev. 2014. Vol. 15. P. 709–720.

57. Wang N., Yang G., Jia Z. et al. Vascular PPARgamma controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1 // Cell Metab. 2008. Vol. 8. P. 482–491.

58. Wu Y.H., Fischer D.F., Kalsbeek A. Pineal Clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the «master Clock» // FASEB J. 2006. Vol. 20. P. 1874–1876.

59. Yang S., Tseng H., Shieh K. Circadian-Clock system in mouse liver affected by insulin resistance // Chronobiol. Int. 2013. Vol. 30. № 6. P. 796–810.

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

61. Young M.E., Brewer R.A., Peliciari-Garcia R.A. et al. Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart // J. biol. Rhythms. 2014. Vol. 29. P. 257–276.

62. Young M.E., Wilson C.R., Razeghi P. et al. Alterations of the circadian clock in the heart by streptozotocin-induced diabetes // J. molec. cell. Cardiol. 2002. Vol. 34. P. 223–231.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 417–423

A.V.Panchenko[1, 2], E.A.Gubareva[1, 2], V.N.Anisimov[1]

ROLE OF CIRCADIAN RHYTHMS AND CELLULAR CLOCK IN AGING-RELATED DISEASES

[1] N.N.Petrov Research Institute of oncology, 68, ul. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg 197758;
e-mail: ando_pan@mail.ru; [2] V.A.Almazov North-Western Federal medical research center,
2, ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341

Almost all the functions of a living organism have circadian oscillations. Disturbance of circadian rhythms can be either a reason or a consequence of a number of diseases. The article describes data on relationship of circadian rhythm and clock genes disturbances with type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and neurodegenerative disease development in humans and animals.

Key words: *circadian rhythms, clock genes, clock proteins, aging, neurodegenerative diseases, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus*

© Д. В. Телегина, О. С. Кожевникова, Н. Г. Колосова, 2016
УДК 617.735-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 424–432

Д. В. Телегина, О. С. Кожевникова, Н. Г. Колосова

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК В СЕТЧАТКЕ ПРИ РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ*

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны сетчатки. В основе патогенеза ВМД лежат характерные для старения изменения хориокапилляров, ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и мембраны Бруха, но механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, неизвестны. Результатами патологических изменений в РПЭ и хориоидее становятся гибель фоторецепторов и необратимая потеря зрения. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза ВМД, информация о молекулярно-генетических предпосылках событий, ведущих к гибели фоторецепторов, как и о путях их гибели, крайне ограничена, что затрудняет поиск эффективных методов лечения ВМД, прежде всего — наиболее распространенной атрофической («сухой») формы заболевания. Недавние исследования показали, что не только апоптозные, но и аутофагические и некротические сигнальные каскады участвуют в клеточной гибели клеток в сетчатке. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся в литературе данные о трех основных формах программируемой клеточной гибели — апоптозе, некрозе и аутофагии и их роли в патогенезе ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, сетчатка, апоптоз, некроптоз, аутофагия

Возраст — ведущий фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД) — комплексного заболевания, которое становится основной причиной необратимой потери зрения людьми старше 60 лет. Заболеваемость ВМД растет на фоне увеличения продолжительности жизни. По прогнозам, число страдающих ВМД людей к 2020 г. вырастет на $^1/_3$ [30] и только в США существенно превысит 3 млн [1]. ВМД — комплексное, многофакторное заболевание, приводящее к необратимому отмиранию фоторецепторов, подлежащих клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), изменениям мембраны Бруха и хориокапилляров в области макулы, к потере центрального зрения [29, 30]. Выделяют «сухую» и «влажную» формы заболевания. Около 90 % случаев приходится на «сухую» атрофическую форму ВМД, способов лечения которой на сегодня нет [56]. При «сухой» форме ВМД в макулярной области диагностируют друзы, происходит перераспределение пигмента, появляются дефекты пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя, гибель фоторецепторов происходит на фоне атрофии клеток РПЭ [29]. «Влажная» (экссудативная) форма развивается у ~10 % больных ВМД и характеризуется врастанием новообразованных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или под нейроэпителий. Повышенная проницаемость новообразованных сосудов приводит к отеку сетчатки, выделению экссудата и кровоизлияниям в стекловидное тело и сетчатку, что, в итоге, становится причиной потери зрения [1, 29].

В основе патогенеза ВМД лежат характерные для старения изменения, но механизмы, запускающие переход обычных возрастных изменений в патологический процесс, неизвестны. При старении происходит активизация клеточной гибели в тканях, в том числе — глаза, которая способствует развитию структурных и функциональных нарушений. Доказана связь патогенеза ВМД с воспалением и окислительным стрессом, с митохондриальной дисфункцией, изменениями сосудов, но конкретные механизмы гибели фоторецепторов, которые и приводят к потере зрения, окончательно не установлены и активно дискутируются [49, 69]. Значительная часть клеток гибнет путем апоптоза, который, с одной стороны, является физиологическим процессом и играет существенную роль в развитии глаза и в гомеостазе сетчатки, с другой — одним из основных механизмов патологических изменений в пораженных органах и тканях. В последние годы появились убедительные дока-

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-02195 и РАН № 0324-2015-0023.

зательства того, что апоптоз не является основной формой гибели клеток при ВМД.

Краткая характеристика типов клеточной гибели

Апоптоз, некроз и аутофагия— это три основных типа клеточной гибели, классификацию которых предложили в 1973 г. J. U. Schweichel и H. J. Merker, основываясь на ультраструктурных исследованиях физиологической гибели клеток в пренатальных тканях. Морфологические характеристики каждого вида клеточной гибели различны. Первый тип — апоптоз — характеризуется конденсацией цитоплазмы, уплотнением хроматина и фрагментацией ДНК, образованием апоптозных телец, уменьшением объема и округлением клетки. Клетки, подвергшиеся апоптозу, распознаются макрофагами или другими фагоцитирующими клетками и быстро элиминируются, минуя развитие воспалительной реакции. Второй тип гибели клеток — некроз —характеризуется отеком цитоплазмы и органелл, увеличением объема клетки, разрывом мембраны, изменением состава межклеточного вещества. Для третьего типа гибели — аутофагии — характерно формирование крупных включений (аутофагосом и аутолизосом) в цитоплазме и отсутствие конденсации и фрагментации клеток. Несмотря на некоторые различия в критериях и номенклатуре механизмов гибели клеток, эта классификация принята как основная и широко используется в литературе, начиная с 1970-х гг. до настоящего времени [49].

Наиболее охарактеризованная форма программируемой гибели клеток сегодня — *апоптоз*. Определены регулирующие его сигнальные пути и их ключевые компоненты — апоптозные белки, однако механизмы нарушения их функций при развитии патологических процессов далеки от понимания. Чаще всего под термином «апоптоз» подразумевают каспаз-зависимый механизм, который характеризуется последовательной активацией ряда цистеиновых протеаз — каспаз. Существует два основных пути, ведущие к активации каспаз: внешний путь, инициируемый рецепторами клеточной гибели, и внутренний путь, который регулируется митохондриями. Внешний путь апоптоза активируется с помощью трансмембранных рецепторов клеточной гибели, которые имеют *N*-концевой внеклеточный домен, ответственный за связывание с лигандом, и *C*-концевую внутриклеточную часть, которая служит для передачи сигнала апоптоза. Известно шесть основных рецепторов смерти: *TNFR*1, *CD*95, *DR*3, *TRAILR*1 и *TRAILR*2 [37]. Все они характеризуются наличием необходимого для трансдукции сигнала высоко консервативного внутриклеточного цитоплазматического домена («домена смерти»), состоящего примерно из 60—80 аминокислот. При взаимодействии рецептора смерти с внеклеточным лигандом происходит образование мультибелкового смерть-индуцирующего сигнального комплекса (*DISC*) [60]. Лучше всего исследовано два типа комплексов *DISC*. Первый тип характерен для рецепторов *FAS*, *TRAILR*1 и *TRAILR*2 [37]: при взаимодействии с лигандом происходит олигомеризация рецептора, с которым связывается через гомотипические домены смерти *Fas*-адапторный белок (*FADD*). На *N*-конце *FADD* находится участок, названный эффекторным доменом смерти (*DED*), который связывает аналогичный домен прокаспазы-8 (прокаспазы-10 у человека), формируя, таким образом, *DISC* [70]. Второй комплекс *DISC* связан с *TNF*-опосредованным апоптозом и имеет ряд отличительных черт в молекулярном механизме от сигнального пути рецепторов *FAS* и *TRAILR*1/*R*2. Стимуляция рецептора *TNFR*1 приводит к образованию двух сигнальных комплексов *DISC* — комплекса I и комплекса II (*A*/*B*). После связывания с лигандом, рецептор *TNFR*1 связывается с белком, ассоциированным с доменом смерти рецептора *TNF* (*TRADD*) и *RIP*1, связанными с *TNFR* факторами 1 и 2 (*TRAF*-1/2), клеточным ингибитором апоптоза (*cIAP*-1/2) и линейным комплексом лигазы-убиквитина (*LUBAC*), образуя, в итоге, комплекс I *TNF-R*1. Комплекс I может способствовать эффективной активации пути *NF-JB* [4]. Процесс формирования комплекса II до конца не ясен, но известно, что происходит диссоциация *RIPK*1 и *TRAF*-1 от комплекса I, усиливающая высвобождение *TRADD* в цитоплазму клетки и его ассоциацию с *FADD* через домены смерти. *FADD* по выше описанному механизму связывается с прокаспазой-8, образуя комплекс II (*TRADDosome*). Оба комплекса *DISC* активируют каспазу-8. Активированная каспаза-8 способна расщеплять специфические субстраты в цитозоле, в частности эффекторные прокаспазы (каспаза-3, -6, -7), что, в конечном итоге, приводит к запуску механизма апоптоза (подробнее в обзорах [60, 70]).

Активации внутреннего пути апоптоза способствуют клеточный стресс, повреждения ДНК, активация онкогенов, гипоксия, окислительный

стресс и облучение. Эти стимулы приводят к изменению проницаемости митохондриальной мембраны и выходу апоптозных белков из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму клетки [63]. Целостность митохондриальной мембраны регулируется балансом между проапоптозными и антиапоптозными белками семейства *Bcl-2*. Когда проапоптозная активация сигнала в ответ на внутренний или экологический стресс превышает определенное пороговое значение, *Bcl-2*-ассоциированный *X* белок (*Bax*) встраивается в мембрану митохондрий и олигомеризуется, образуя каналы на её наружной мембране [8]. Это приводит к повышению проницаемости наружной мембраны митохондрий и высвобождению из межмембранного пространства в цитозоль цитохрома *c* и вторичного митохондриального активатора каспаз (*Smac*). Цитохром *c* связывается с активирующим фактором апоптозной протеазы-1 (*Apaf*-1), вызывая его конформационные изменения и олигомеризацию. Белковый комплекс *Apaf*-1 — цитохром *c*, названный «апоптосома», димеризуется и опосредует конформационное изменение и активацию инициаторной каспазы-9. Активированная каспаза-9, в свою очередь, расщепляет эффекторные прокаспазы-3 и -7, которые в дальнейшем расщепляют большинство клеточных белков, включая белки цитоскелета [46]. Как внешний, так и внутренний пути апоптоза приводят к изменению проницаемости наружной митохондриальной мембраны. Митохондрии богаты проапоптозными белками, и изменение проницаемости наружной мембраны митохондрий является необратимым шагом при запуске клеточной гибели [8, 63].

Считалось, что *некроз* является результатом чрезмерного цитотоксического либо механического повреждения и не имеет конкретных молекулярных механизмов. Однако в последнее десятилетие накоплены данные, убеждающие в том, что клеточные сигнальные пути инициируют некроз не случайно, а в ответ на конкретные сигналы. Не один год в литературе обсуждается концепция программируемого некроза, или некроптоза, а в последнее время появились работы, существенно расширившие наши представления о механизмах и регуляции этого процесса, осуществляемого с помощью серин/треонин киназ *RIP* и субстрата псевдокиназы *MLKL* [31]. Центральную роль в трансдукции сигнала некроптоза играют *RIP* киназы: при ингибировании каспазы-8 в комплексе II *DISC* при *TNF*-опосредованным апоптозе *RIPK*1 и *RIPK3* не расщепляются и могут взаимодействовать через домены *Rhim*, функционируя как киназы. *RIP*1 и *RIP3* совместно с *MLKL* участвуют в формировании некросомы — комплекса, который включает *FADD*, *MLKL*, каспазу-8, *RIP*1 и *RIP3* [19]. В некроптосоме *RIP*1 фосфорилирует *RIP3*, который, в свою очередь, фосфорилирует *MLKL*, вызывая олигомеризацию псевдокиназы *MLKL*, которая затем транслоцируется к плазматической мембране. Дальнейшая роль *MLKL* не вполне ясна: с одной стороны, показано, что *MLKL* способствует притоку в клетку ионов Ca^{2+} [6] и Na^{+} [7], что увеличивает осмотическое давление и приводит к разрыву мембраны и последующей гибели; с другой, существуют данные, согласно которым олигомеризованный *MLKL* через положительно заряженные аминокислоты на его *N*-конце связывает мембранные липиды, что приводит к формированию пор на мембране и нарушению ее целостности [66].

Аутофагия — это внутриклеточный процесс деградации цитоплазматических компонентов в лизосомах, поддерживающий клеточный гомеостаз и производство энергии. Она служит не только для деградации поврежденных органелл и долгоживущих белков, но и как рециркуляторная динамическая система: аутофагия необходима для поддержания гомеостаза и метаболической адаптации. Различают три основных типа аутофагии: микроаутофагию, макроаутофагию и шаперон-опосредованную аутофагию (*CMA* — chaperone-mediated autophagy) [48]. *CMA* описана только у млекопитающих и участвует в деградации отдельных растворимых белков, тогда как микро- и макроаутофагия присутствуют у большинства эукариот, включая млекопитающих, растения и грибы, и обеспечивают деградацию частей цитоплазмы с клеточными органеллами [48].

Микроаутофагия — неселективный процесс деградации, ее точные физиологические функции у млекопитающих до конца не ясны. При микроаутофагии цитозольный материал захватывается непосредственно инвагинациями мембраны лизосомы. При этом мембранная динамика очень схожа с *ESCRT* — сортировочным комплексом эндосом, необходимым для транспорта [58]. Считается, что основной функцией микроаутофагии является поддержание размера органелл, гомеостаза мембран и обеспечение выживаемости клеток при ограничении количества азота [40].

Шаперон-опосредованная аутофагия характеризуется отсутствием мембранной реорганизации, при этом происходит направленный транспорт ча-

стично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в её полость. Белок теплового шока *hsc*70 при участии кошаперонов специфически распознает цитозольные белки, содержащие пентапептид *KFERQ* или его аналоги [9]. Полагают, что приобретение белком-мишенью пентапептида *KFERQ* является одним из этапов посттрансляционной модификации белков. Комплекс *hsc*70 с белком-мишенью доставляется к мембране лизосомы, где связывается с трансмембранным белком *LAMP2A*, действующим как рецептор на лизосоме. Второй шаперон, лизосомальный *hsc*70 (*lys-hsc*70), способствует перемещению белка-мишени в просвет лизосомы, где тот окончательно разрушается протеазами [39]. Этот тип аутофагии отличают селективность деградированных белков и прямая транслокация белков-мишеней через лизосомальные мембраны без формирования дополнительных везикул.

Макроаутофагия — наиболее изученный путь аутофагии, который часто так и называют (далее — аутофагия). Несмотря на то, что аутосомные структуры были обнаружены с помощью электронной микроскопии еще в 1950-х гг., представления о молекулярном механизме аутофагии начали формироваться только в 1990-х, после открытия аутофагия-зависимых генов (*Atg*) у дрожжей [51, 59]. Из 40 генов, кодирующих *Atg* белки, 15 обнаружены и у высших млекопитающих (*Atg*1—*Atg*10, *Atg*12—*Atg*14, *Atg*16 и *Atg*18) [48]. Процесс аутофагии принято разделять на пять этапов: 1— инициация; 2 — образование двойной мембраны и формирование аутофогосомы; 3 — элонгация; 4 — слияние с лизосомой и 5 — деградация поглощенных компонентов [35]. Считается, что инициация аутофагии происходит при образовании изолирующей мембраны, называемой фагофор, в непосредственной близости от эндоплазматического ретикулума. Исследования показывают, что субстратом для формирования фагофора являются различные органеллы, в том числе эндоплазматический ретикулум, пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), митохондрии, плазматическая мембрана и эндосомы [35, 48].

Для инициации процесса аутофагии необходимы два протеинкиназных комплекса. Первый комплекс *ULK*1, состоящий из белков *ULK*1, *Atg*13 и *FIP*200, подавляет *mTORC*1 (*mTOR* комплекс 1), который является основным негативным регулятором аутофагии. Ингибирование *mTORC*1 приводит к активации комплекса *ULK*1, который способствует формированию второго протеникиназного комплекса — комплекса *PI* класса III, состоящего из белков *Beclin* 1, *Atg*6, *Atg*14, *Vps*15, *Vps*34 и *Ambra*1. Этот киназный комплекс способствует образованию *PI3P* липидов (фосфатидилинозитол 3-фосфата), необходимых для формирования везикул [59]. Во время стадии элонгации происходят две убиквитин-подобные реакции. В первой реакции участвует несколько *Atg* белков — *Atg*7, *Atg*10, *Atg*5 и *Atg*12. При этом *Atg*7 и *Atg*10 обладают ферментативной активностью (*E*1- и *E*2-фермент, соответственно) и выступают в качестве «метки» для материала, подлежащего удалению [51]. После распознавания материала происходит присоединение белка *Atg*12 к его субстрату белку *Atg*5, а далее на комплексе *Atg*5-*Atg*12 происходит мультимеризация *Atg*16*L*1. Образовавшийся комплекс белков ассоциируется с фагофором, образуя аутофагосому. Далее происходит вторая убиквитин-подобная реакция: ферменты *Atg*7 (*E*1-фермент) и *Atg*3 (*E*2-фермент) способствуют активации и присоединению убиквитин-подобных молекул семейства *Atg*8 (наиболее известный у млекопитающих — *LC*3) к мембране аутофагосомы за счет модификации мембраны и образованию липидного «якоря» [51]. Белок *Atg*8 ассоциирован с микротрубочками цитоскелета, благодаря чему происходит движение и расширение аутофагосомы для последующего слияния с лизосомой или эндосомой. При закрытии аутофагосомы происходит отделение комплекса *Atg*5-*Atg*12-*Atg*16*L*1, однако белок *LC*3-II (липидная форма *LC*3) остается связанным с аутофагосомой до ее слияния с лизосомой [51, 59]. Таким образом, *LC*3 можно использовать как белковый маркер аутофагосом.

Аутофагия регулируется множеством разнообразных факторов и может быть индуцирована различными стимулами: ограничением питательных веществ, гипоксией, АФК, а также наличием белковых агрегатов и поврежденных органелл.

Роль апоптоза, некроптоза и аутофагии в патогенезе возрастной макулярной дегенерации

Концепция, согласно которой апоптоз является основным механизмом гибели клеток при индуцированной или наследственной дегенерации сетчатки, была сформулирована в 2000-х гг. [22, 25, 53—55]. Потеря зрительных клеток путем апоптоза как ключевая характеристика ВМД была описана C. E. Remé и соавт. [53—55], а C. A. Curcio и соавт. показали, что при ВМД происходит ги-

бель, в основном, колбочек, а не палочек [10, 11]. Авторы предположили, что дегенерация и потеря фоторецепторов по времени опережает дисфункции в комплексе РПЭ и мембраны Бруха [11]. Позже был описан апоптоз фоторецепторов, РПЭ и клеток внутреннего ядерного слоя в постмортальных образцах сетчатки у пациентов с ВМД и высказано предположение, что в апоптоз вовлечена система *FasL/Fas* [17]. Было выявлено присутствие *TUNEL*-положительных клеток в РПЭ и фоторецепторном слое по краям атрофических регионов, с появлением которых связана потеря зрения пациентами с географической атрофией [17]. H. Maeda и коллеги показали, что в орнитин-индуцированной дегенерации апоптозная потеря фоторецепторов непосредственно связана с гибелью клеток РПЭ. Эти результаты свидетельствовали о важной роли клеток РПЭ в сохранении жизнеспособности фоторецепторов [44].

Показано, что гибель палочек в сетчатке характеризуется фрагментацией хроматина, однако участие каспаз зависит от возраста и характера заболевания. Во время развития сетчатки активация каспаз происходит через митохондриальной путь, о чем свидетельствует высокая экспрессия проапоптозных генов семейства *Bcl-2*, таких как *Bax*, *Bak*, *Bim* и *Puma*, а также *Apaf-1* и каспазы-*3* в сетчатке на ранних стадиях развития [22]. С возрастом фоторецепторы становятся более устойчивыми к проапоптозным стимулам и, скорее всего, погибают по каспаз-независимому пути [16]. По мнению ряда авторов, после завершения развития сетчатки классический каспаз-зависимый апоптозный механизм подавляется. Фоторецепторные клетки являются постмитотическими. Для их выживания необходим жесткий контроль апоптоза, так как быстрая активации каспаз и клеточная гибель будут иметь серьезные последствия для зрелой сетчатки. Возможно, что при дегенерации сетчатки в ответ на стресс происходит активация каспаз-независимого пути апоптоза через альтернативные протеазы — катепсины, гранзимы и кальпаины [16]. Вопрос о роли апоптоза, а также его механизме (каспаз-зависимом или каспаз-независимом пути) при ВМД остается спорным и активно исследуется [69].

Существенный вклад в понимание механизмов регуляции апоптоза при ВМД внесли исследования на животных с фотоиндуцированными повреждениями сетчатки [68]. Чрезмерное световое воздействие способно ускорить развитие и усилить тяжесть ВМД [52], а также некоторых форм пигментного ретинита у людей [45]. Доказана повышенная восприимчивость к световым повреждениям сетчатки у животных — моделей наследственной дегенерации сетчатки [36]. Чрезмерное воздействие белого света вызывает апоптоз фоторецепторов, обеспечивая, таким образом, доступную модель для анализа механизмов этого процесса [25]. Закономерно, что процесс апоптоза фоторецепторных клеток зависит от интенсивности света и, возможно, от конкретных биологических моделей [68]. Так, при легкой интенсивности воздействия наблюдают увеличение уровня мРНК нескольких каспаз [52]. Уровень мРНК каспазы-*3* был повышен в сетчатке у крыс после 6—12-часового светового воздействия, но ферментативная активность каспазы-*3* не изменялась [62]. Активность каспазы-*3* не была увеличена при светоиндуцированной дегенерации сетчатки [38], тогда как активность кальций-зависимых кальпаинов возрастала, способствуя блокировке кальциевых каналов и подавлению апоптоза фоторецепторов [16]. Увеличение активности каспазы-*3*, а также катепсина и лизоцима, участвующих в аутофагии, было обнаружено после умеренного светового повреждения [43].

Постепенно сформировалась привлекательная гипотеза, согласно которой апоптоз является основным путем клеточной гибели при развитии ВМД, а ингибирование апоптоза может стать одним из перспективных терапевтических подходов к лечению заболевания. Однако попытки фармакологического ингибирования каспазного пути не предотвратили потерю клеток при отслоении сетчатки [49]. Более того, в масштабном исследовании дегенерации сетчатки на 10 биологических моделях, соответствующих всем основным группам наследственной слепоты человека (*rd*1, *rd*2, *rd*10, *Cngb*1 *KO*, *Rho KO*, *S334ter*, *P23H*, *Cnga3 KO*, *cpfl*1, *Rpe*65 *KO*), было установлено, что апоптоз играет незначительную роль в гибели клеток при этих заболеваниях. При этом авторы продемонстрировали существенную роль в наследственной дегенерации сетчатки альтернативных механизмов клеточной гибели [3].

В последнее время накапливаются данные о роли некроза в патологии сетчатки [26, 61, 66]. При этом показано, что при ишемическом повреждении сетчатки условия не оптимальны для запуска апоптоза и более подходят для индукции программируемого некроза — некроптоза [12]. Некоторые исследователи полагают, что основным путем гибели клеток в сетчатке после различных видов повреждения может быть некроптоз [18, 21, 28].

Так, некроптоз становится причиной потери клеток и повреждения нейронов при экспериментальном отслоении сетчатки [13, 15]. Эту гипотезу поддерживает тот факт, что специфический ингибитор некроптоза — некростатин-1 — снижает нейрональную клеточную гибель после отслоения сетчатки [14]. Также при ингибировании каспазного пути апоптоза, *RIP* киназа способствует некротической гибели клеток, подавляя при этом апоптоз [64]. Один из основных регуляторов некроптоза *RIP3* принимает участие в ишемической реакции в ответ на стресс в сетчатке [42]. На слепых *pde6c* рыбках данио-рерио (*zebrafish*) показано, что механизмом гибели колбочек является, преимущественно, некроптоз, тогда как палочки гибнут путем каспаззависимого апоптоза [65].

В настоящее время в центре внимания исследователей механизмов гибели клеток в сетчатке оказался РПЭ, поскольку существует гипотеза, согласно которой его клетки способствуют развитию хронических воспалительных процессов [2], которым отводится важная роль в патогенезе ВМД [27]. Клетки РПЭ являются постмитотическими и поэтому имеют ограниченный апоптозный потенциал, а некроз, в отличие от апоптоза, может индуцировать воспалительный и иммунный ответы. Недавно на мышиной модели *dsRNA*-индуцированной дегенерации сетчатки было показано, что *RIPK3*-опосредованная секреция *HMGB1* в стекловидное тело коррелирует с некрозом клеток РПЭ и продукцией *TNF*-α и *IL*-6 [50]. Эти результаты показывают, некроз клеток РПЭ в ответ на окислительный стресс оказывает отрицательное влияние при воспалении.

Установлено, что некроптоз — основной путь гибели клеток РПЭ (*ARPE*-19) в культуре в ответ на окислительный стресс [26]. В условиях острого окислительного стресса, вызванного введением йодата натрия ($NaIO_3$), обладающего селективной токсичностью для клеток РПЭ, последние также подвергались некрозу, за которым следовали апоптоз фоторецепторов и истончение сетчатки [67]. На другой модели окислительного повреждения сетчатки — линии мышей, дефицитных по генам фероксидаз церулоплазмина (*Cp*) и гефестина (*Heph*), показано, что структурно-функциональные нарушения и некроз клеток РПЭ происходят у этих животных в возрасте 6–9 мес и предшествуют субретинальной инфильтрации макрофагов и гибели фоторецепторов, которые происходят в возрасте 12 мес [23, 24]. Отек и вакуолизацию клеток РПЭ, характерные для некроза и некроптоза, наблюдают в нескольких мышиных моделях ВМД, в том числе у мышей *Ccl2*–/–/*Cx3cr1*–/– (Chu X. R. et al., 2013; Mattapallil M. J. et al., 2012) и у мышей-нокаутов по *apoE2* и *apoE4* на диете с высоким содержанием жиров [27]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что некроз может играть существенную роль в гибели клеток РПЭ при развитии нейродегенеративных процессов в сетчатке.

Единого мнения о механизме гибели клеток РПЭ при развитии ВМД у людей по-прежнему нет, дискуссия между сторонниками доминирующей роли апоптоза и некроза продолжается [27]. Возможно, это обусловлено тем, что значительная часть исследований проведена раньше, чем некроптоз был охарактеризован как регулируемый путь гибели клеток. Кроме того, из-за медленного прогрессирования ВМД (5–15 лет) трудно отслеживать события, происходящие в клетках РПЭ при развитии заболевания. К тому же работать приходится, как правило, с постмортальными образцами, что диктует необходимость трактовать результаты исследования сетчатки у пациентов с ВМД с большой осторожностью. Тем не менее, основываясь на данных о характере гибели клеток РПЭ *in vitro*, на результатах исследований на мышиных моделях ВМД и гистологических препаратов сетчатки больных, J. Hanus с коллегами предложили гипотезу, согласно которой некроз является основным механизмом гибели клеток РПЭ при развитии ВМД. Авторы предполагают, что окислительный стресс и/или другие стрессоры индуцируют некроз и дисфункцию клеток РПЭ, что, в свою очередь, приводит к формированию друз, активации компонентов комплимента и иммунного ответа и, как следствие, к гибели фоторецепторов (подробнее в обзоре [27]).

Дисфункция аутофагии с возрастом в постмитотических клетках, в том числе клетках РПЭ, может привести к накоплению в них поврежденных белков и, как следствие, к деградации и гибели клеток [33]. Закономерно, что накопление белковых агрегатов в результате нарушения процессов аутофагии является общей чертой патогенеза ВМД и других ассоциированных со старением нейродегенеративных заболеваний [34]. При этом в качестве индукторов аутофагии выступают гипоксия, окислительный стресс и воспаление [5]. Протеолитическая активность компенсаторно повышается в клетках с возрастом в связи с увеличением числа поврежденных белков и органелл, которые должны быть удалены. Недавние исследования N. Rodr guez Muela

и соавт. продемонстрировали изменения протеолитического потенциала в сетчатке у мышей *C57BL6* с возрастом. По их данным, с возрастом заметно снижается активность макроаутофагии, что сопровождается соответствующим повышением активности шаперон-опосредованной аутофагии, в частности повышением уровня белков *Lamp2A* и *Hsc70* [57]. При этом нарушение механизма макроаутофагии происходит на стадии формирования аутофагосом, а не на стадии деградации компонентов.

Закономерно исследования роли аутофагии в патогенезе ВМД сосредоточены, в основном, на изучении этого процесса в клетках РПЭ, которые выполняют ряд важных для сетчатки функций, включая фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов. На протяжении всей жизни РПЭ подвергается высокому напряжению кислорода и яркому световому освещению, сохраняя при этом способность к фагоцитозу и удалению продуктов распада [41]. Процессы аутофагии усиливаются в клетках РПЭ при нормальном старении и в начале развития ВМД, компенсируя усиление окислительного стресса и увеличение числа повреждённых белков и органелл [47]. На двух мышиных моделях ВМД и на образцах сетчатки пациентов с ВМД выявлено повышение маркеров аутофагии *LC3*, *Atg7* и *Atg9* в клетках РПЭ и нейрональных слоях сетчатки. Повышение уровня белков *Atg12-Atg5* и *LC3* в мембране Бруха и РПЭ зарегистрировано у старых мышей [33]. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что нарушение аутофагии приводит к накоплению липофусцина и повреждению клеток РПЭ, характерным для ВМД [33, 47]. Предполагается, что характер изменений процесса аутофагии зависит от стадии заболевания. При прогрессировании заболевания клетки РПЭ становятся «перегруженными» протеолитической активностью, что приводит к снижению уровня белков-маркеров аутофагии *LC3*, *Atg7* и *Atg9* [47]. Также возможно, что активность лизосомальных ферментов подавляется из-за чрезмерного накопления липофусцина в РПЭ с возрастом [20, 47]. В РПЭ у пациентов с ВМД обнаружено накопление *SQSTM1/p62* в желтом пятне, деградация которого происходит путем аутофагии, из чего следует, что накопление *SQSTM1/p62* может указывать на подавление этого процесса [32]. Очевидно, что как накопление липофусцина, так и повышение чувствительности к окислительному стрессу, нарушение митохондриальной и лизосомальной регуляции, характерные для ВМД, могут быть связаны с нарушениями процесса аутофагии. Тем не менее, остается неясным, является ли дисбаланс аутофагии причиной или следствием заболевания или эти изменения отражают дисбаланс в формировании и ликвидации аутофагосом [20].

Заключение

Доказательство программируемого характера биохимических изменений, приводящих к некрозу, и результаты исследования молекулярного каскада аутофагии привели к пересмотру представлений о механизмах гибели клеток сетчатки при возрастной макулярной дегенерации. Согласно современным представлениям, она реализуется как путем апоптоза, так некроза и аутофагии. Предполагается, что эти процессы протекают параллельно, дизрегуляция в одном пути вызывает нарушения в остальных. Все три формы гибели клеток имеют ряд общих механизмов регуляции, знания о взаимодействии которых при старении сетчатки и развитии возрастной макулярной дегенерации крайне ограничены. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза возрастной макулярной дегенерации, информация о молекулярно-генетических предпосылках событий, ведущих к гибели фоторецепторов, так же как и о путях их гибели, крайне ограничена, что затрудняет поиск эффективных методов лечения возрастной макулярной дегенерации, прежде всего — наиболее распространенной атрофической («сухой») формы заболевания.

Литература

1. *Akpek E. K., Smith R. A.* Overview of age-related ocular conditions // Amer. J. Managed Care. 2013. Vol. 19. № 5. P. s67–s75.

2. *Ardeljan D., Chan C. C.* Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging // Progress retinal eye res. 2013. Vol. 37. P. 68–89.

3. *Arango-Gonzalez B., Trifunović D., Sahaboglu A. et al.* Identification of a common non-apoptotic cell death mechanism in hereditary retinal degeneration // PloS one. 2014. Vol. 9. № 11. P. e112142.

4. *Ashkenazi A., Salvesen G.* Regulated cell death: signaling and mechanisms // Ann. rev. cell develop. biol. 2014. Vol. 30. P. 337–356.

5. *Blasiak J., Petrovski G., Veréb Z. et al.* Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration // BioMed res. int. 2014. Article ID 768026.

6. *Cai Z., Jitkaew S., Zhao J. et al.* Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis // Nat. cell biol. 2014. Vol. 16. № 1. P. 55–65.

7. *Chen X., Li W., Ren J. et al.* Translocation of mixed lineage kinase domain-like protein to plasma membrane leads to necrotic cell death // Cell Res. 2014. Vol. 24. № 1. P. 105–121.

8. Choudhury J.D., Kumar S., Mayank V. et al. A review on apoptosis and its different pathway // Int. J. Biol. Pharmac. Res. 2012. Vol. 3. P. 848–861.

9. Cuervo A.M., Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging // Cell Res. 2014. Vol. 24. № 1. P. 92–104.

10. Curcio C.A., Medeiros N.E., Millican C.L. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration // Invest. ophthalmol. visual sci. 1996. Vol. 37. № 7. P. 1236–1249.

11. Curcio C.A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy // Eye. 2001. Vol. 15. № 3. P. 376–383.

12. Degterev A., Huang Z., Boyce M. et al. Addendum: Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury // Nat. chem. biol. 2013. Vol. 9. № 3. P. 192–192.

13. Dong K., Sun X. Targeting death receptor induced apoptosis and necroptosis: a novel therapeutic strategy to prevent neuronal damage in retinal detachment // Med. hypotheses. 2011. Vol. 77. № 1. P. 144–146.

14. Don K., Zhu H., Song Z. et al. Necrostatin-1 protects photoreceptors from cell death and improves functional outcome after experimental retinal detachment // Amer. J. pathol. 2012. Vol. 181. P. 1634–1641.

15. Dong K., Zhu Z.C., Wang F.H. et al. Activation of autophagy in photoreceptor necroptosis after experimental retinal detachment // Int. J. ophthalmol. 2014. Vol. 7. P. 745.

16. Doonan F., Groeger G., Cotter T.G. Preventing retinal apoptosis — is there a common therapeutic theme? // Exp. cell res. 2012. Vol. 318. P. 1278–1284.

17. Dunaief J.L., Dentchev T., Ying G.S., Milam A.H. The role of apoptosis in age-related macular degeneration // Arch. ophthalmol. 2002. Vol. 120. P. 1435–1442.

18. Dvoriantchikova G., Degterev A., Ivanov D. Retinal ganglion cell (RGC) programmed necrosis contributes to ischemia–reperfusion-induced retinal damage // Exp. eye res. 2014. Vol. 123. P. 1–7.

19. Feoktistova M., Leverkus M. Programmed necrosis and necroptosis signaling // FEBS J. 2015. Vol. 282. P. 19–31.

20. Ferrington D.A., Sinha D., Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration // Progr. retinal eye res. 2015. Vol. 51. P. 69–89.

21. Gao S., Andreeva K., Cooper N.G. Ischemia-reperfusion injury of the retina is linked to necroptosis via the ERK1/2-RIP3 pathway // Molec. vision. 2014. Vol. 20. P. 1374.

22. German O.L., Agnolazza D.L., Politi L.E., Rotstein N.P. Light, lipids and photoreceptor survival: live or let die? // Photochem. Photobiol. Sci. 2015. Vol. 14. P. 1737–1753.

23. Hadziahmetovic M., Dentchev T., Song Y. et al. Ceruloplasmin/hephaestin knockout mice model morphologic and molecular features of AMD // Invest. ophthalmol. vis. Sci. 2008. Vol. 49. P. 2728.

24. Hahn P., Qian Y., Dentchev T. et al. Disruption of ceruloplasmin and hephaestin in mice causes retinal iron overload and retinal degeneration with features of age-related macular degeneration // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 13850–13855.

25. Halaby R. Does apoptosis regulate the function of retinal photoreceptors? // Med. Hypoth. Discov. Innov. ophthalmol. 2012. Vol. 1. № 2. P. 21.

26. Hanus J., Zhang H., Wang Z. et al. Induction of necrotic cell death by oxidative stress in retinal pigment epithelial cells // Cell death dis. 2013. Vol. 4. P. e965.

27. Hanus J., Anderson C., Wang S. RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD // Ageing Res. Rev. 2015. Vol. 24. P. 286–298.

28. Hisatomi T., Sakamoto T., Murata T. et al. Relocalization of apoptosis-inducing factor in photoreceptor apoptosis induced by retinal detachment in vivo // Amer. J. pathol. 2001. Vol. 158. № 4. P. 1271–1278.

29. Horie-Inoue K., Inoue S. Genomic aspects of age-related macular degeneration // Biochem. biophys. res. commun. 2014. Vol. 452. № 2. P. 263–275.

30. Khan M., Agarwal K., Loutfi M., Kamal A. Present and possible therapies for age-related macular degeneration // ISRN ophthalmol. 2014.

31. Khan N., Lawlor K.E., Murphy J.M., Vince J.E. More to life than death: molecular determinants of necroptotic and non-necroptotic RIP3 kinase signaling // Curr. opinion immunol. 2014. Vol. 26. P. 76–89.

32. Kivinen N., Hyttinen J.M., Viiri J. et al. Hsp70 binds reversibly to proteasome inhibitor-induced protein aggregates and evades autophagic clearance in ARPE-19 cells // J. Biochem. Pharmacol. Res. 2014. Vol. 2. P. 1–7.

33. Klettner A., Kauppinen A., Blasiak J. et al. Cellular and molecular mechanisms of age-related macular degeneration: from impaired autophagy to neovascularization // Int. J. biochem. Cell Biol. 2013. Vol. 45. № 7. P. 1457–1467.

34. Kumar S., Fu Y. Age related macular degeneration: a complex pathology // Austin. J. Genet. Genomic. Res. 2014. Vol. 1. P. 5.

35. Lapierre L.R., Kumsta C., Sandri M. et al. Transcriptional and epigenetic regulation of autophagy in aging // Autophagy. 2015. Vol. 11. № 6. P. 867–880.

36. LaVail M.M., Gorrin G.M., Yasumura D., Matthes M.T. Increased susceptibility to constant light in nr and pcd mice with inherited retinal degenerations // Invest. ophthalmol. visual sci. 1999. Vol. 40. P. 1020–1024.

37. Lavrik I.N. Systems biology of death receptor networks: live and let die // Cell death dis. 2014. Vol. 5. № 5. P. e1259.

38. Li F., Cao W., Anderson R.E. Alleviation of constant-light–induced photoreceptor degeneration by adaptation of adult albino rat to bright cyclic light // Invest. ophthalmol. visual sci. 2003. Vol. 44. P. 4968–4975.

39. Li W., Yang Q., Mao Z. Chaperone-mediated autophagy: machinery, regulation and biological consequences // Cell. Molec. Life Sci. 2011. Vol. 68. P. 749–763.

40. Li W.W., Li J., Bao J.K. Microautophagy: lesser-known self-eating // Cell. Molec. Life Sci. 2012. Vol. 69. P. 1125–1136.

41. Li W. Phagocyte dysfunction, tissue aging and degeneration // Ageing res. rev. 2013. Vol. 12. № 4. P. 1005–1012.

42. Liang X., Chen Y., Zhang L. et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to renal epithelial cell damage in an ATP-depleted renal ischemia model // Molec. med. rep. 2014. Vol. 10. P. 719–724.

43. Lohr H.R., Kuntchithapautham K., Sharma A K., Rohrer B. Multiple, parallel cellular suicide mechanisms participate in photoreceptor cell death // Exp. eye res. 2006. Vol. 83. P. 380–389.

44. Maeda H., Ogata N., Yi X. et al. Apoptosis of photoreceptor cells in ornithine-induced retinopathy // Graefe's arch. clin. exp. ophthalmol. 1998. Vol. 236. P. 207–212.

45. Marigo V. Programmed cell death in retinal degeneration: targeting apoptosis in photoreceptors as potential therapy for retinal degeneration // Cell Cycle. 2007. Vol. 6. P. 652–655.

46. Martinou J.C., Youle R.J. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics // Develop. Cell. 2011. Vol. 21 (1). P. 92–101.

47. M*itter S.K., Song C., Qi X. et al.* Dysregulated autophagy in the RPE is associated with increased susceptibility to oxidative stress and AMD // Autophagy. 2014. Vol. 10. P. 1989–2005.

48. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues // Cell. 2011. Vol. 147. P. 728–741.

49. Murakami Y., Notomi S., Hisatomi T. et al. Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations // Progr. retinal eye res. 2013. Vol. 37. P. 114–140.

50. Murakami Y., Matsumoto H., Roh M. et al. Programmed necrosis, not apoptosis, is a key mediator of cell loss and DAMP-mediated inflammation in dsRNA-induced retinal degeneration // Cell Death Different. 2014. Vol. 21. P. 270–277.

51. Noda N. N., Inagaki F. Mechanisms of autophagy // Ann. rev. biophys. 2015. Vol. 44. P. 101–122.

52. Organisciak D. T., Vaughan D. K. Retinal light damage: mechanisms and protection // Progr. retinal eye res. 2010. Vol. 29. P. 113–134.

53. Remé C. E., Grimm C., Hafezi F. et al. Apoptotic cell death in retinal degenerations // Progr. retinal eye res. 1998. Vol. 17. P. 443–464.

54. Remé C. E., Grimm C., Hafezi F. et al. Apoptosis in the retina: the silent death of vision // Physiology. 2000. Vol. 15. P.120–124.

55. Reme C. E., Grimm C., Hafezi F. et al. Why study rod cell death in retinal degenerations and how? // Docum. ophthalmol. 2003. Vol. 106. P. 25–29.

56. Rickman C. B., Farsiu S., Toth C. A., Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging // Invest. ophthalmol. visual sci. 2013. Vol. 54. № 14. P. ORSF68.

57. Rodríguez-Muela N., Koga H., García-Ledo L. et al. Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis // Aging Cell. 2013. Vol. 12. P. 478–488.

58. Sahu R., Kaushik S., Clement C. C. et al. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes // Develop. Cell. 2011. Vol. 20. P. 131–139.

59. Shimizu S., Yoshida T., Tsujioka M., Arakawa S. Autophagic cell death and cancer // Int. J. Molec. Sci. 2014. Vol. 15. P. 3145–3153.

60. Singh N., Bose K. Apoptosis: Pathways, Molecules and Beyond // In: Proteases in apoptosis: pathways, protocols and translational advances. Springer Int. Publ., 2015. P. 1–30.

61. Szaboa D. J., Toth M., Doro Z. et al. Cell death, clearance and inflammation: molecular crossroads and gene polymorphisms in the pathogenesis of age-related macular degeneration // J. Biochem. Pharmacol. Res. 2014. Vol. 2. P. 132–143.

62. Tomita H., Kotake Y., Anderson R. E. Mechanism of protection from light-induced retinal degeneration by the synthetic antioxidant phenyl-N-tert-butylnitrone // Invest. ophthalmol. visual sci. 2005. Vol. 46. P. 427–434.

63. Tower J. Programmed cell death in aging // Ageing res. rev. 2015. Vol. 23. P. 90–100.

64. Trichonas G., Murakami Y., Thanos A. et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. P. 21695–21700.

65. Viringipurampeer I. A., Shan X., Gregory-Evans K. et al. Rip3 knockdown rescues photoreceptor cell death in blind pde6c zebrafish // Cell Death Different. 2014. Vol. 21. P. 665–675.

66. Wang H., Sun L., Su L. et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 // Molec. Cell. 2014. Vol. 54. P. 133–146.

67. Wang J., Iacovelli J., Spencer C., Saint-Geniez M. Direct effect of sodium iodate on neurosensory retina // Invest. ophthalmol. visual sci. 2014. Vol. 55. P. 1941.

68. Wenzel A., Grimm C., Samardzija M., Remé C. E. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration // Progr. retinal eye res. 2005. Vol. 24. P. 275–306.

69. Wright A. F., Chakarova C. F., El-Aziz M. M. A., Bhattacharya S. S. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait // Nat. Rev. Genet. 2010. Vol. 11. P. 273–284.

70. Zamaraev A. V., Kopeina G. S., Zhivotovsky B., Lavrik I. N. Cell death controlling complexes and their potential therapeutic role // Cell. Mol. Life Sci. 2015. Vol. 72. № 3. P. 505–517.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 424–432

D. V. Telegina, O. S. Kozhevnikova, N. G. Kolosova

MOLECULAR MECHANISMS OF CELL DEATH IN THE RETINA DURING THE DEVELOPMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Federal research center Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, 10, pr. Lavrentyeva Novosibirsk 630090;
e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic progressive disease characterized by lesions in the central area of the retina. The pathogenesis of AMD involves aging-associated changes in the choriocapillaris, retinal pigment epithelium (RPE), and in Bruch's membrane, but the mechanisms that trigger the conversion of normal age-related changes into the pathological process are not known. The result of pathological changes in the RPE and choroid is the death of photoreceptors and irreversible loss of vision. In spite of numerous studies on AMD pathogenesis, the information about the molecular genetic preconditions of events leading to the death of photoreceptors — as well as about the pathways of death — is extremely limited. This situation makes it difficult to identify effective treatments of AMD, in particular, the most common, i.e., atrophic («dry») form of the disease. Recent studies showed that not only proapoptotic but also necrosis-associated, and autophagy-related signaling pathways are involved in the death of retinal cells. This review summarizes the data available in the literature on the three basic types of cell death: apoptosis, necrosis, and autophagy and their role in the pathogenesis of AMD.

Key words: *age-related macular degeneration, retina, apoptosis, necroptosis, autophagy*

© И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, А. П. Ястребов, 2016
Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 433–436
УДК [612.33:616-089.844]:57.042+57.084.1

И. Ю. Маклакова[1, 2], Д. Ю. Гребнев[1, 2], А. П. Ястребов[1, 2]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

[1] Институт медицинских клеточных технологий, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а; [2] Уральский государственный медицинский университет, 620000 Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: makliu@mail.ru

Изучали влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию эпителия кишечника в условиях воздействия экстремальных факторов. Получено, что в физиологических условиях и в условиях воздействия экстремальных факторов сочетанная трансплантация плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток у зрелых и старых животных сопровождается увеличением содержания эпителиоцитов крипт тощей кишки. В физиологических условиях у зрелых животных этот эффект реализуется через повышение пролиферативной активности эпителиоцитов, у старых животных — через ингибирование апоптоза. В условиях воздействия экстремальных факторов увеличение содержания клеточной популяции крипт у зрелых животных достигается за счет повышения пролиферативной активности и угнетения апоптоза эпителиоцитов, а в старом организме — за счет ингибирования апоптоза.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, гемопоэтические стволовые клетки, эпителий кишечника, регенерация, экстремальные факторы

Проблема клеточного восстановления после воздействия повреждающего фактора продолжает оставаться актуальным вопросом современной биологии и медицины. Трансплантация стромальных клеток способна ускорить процесс приживления введенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [5, 7]. Эффективность применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в качестве котрансплантата обусловлена их способностью вырабатывать биологически активные вещества, формировать межклеточные контакты, а также пластичностью [2, 9]. В последние годы доказан феномен слияния гемопоэтических клеток со специализированными клетками кишечного эпителия [10, 11]. При этом было показано, что этот процесс не инициирует развитие опухоли. Учитывая свойства плацентарных ММСК и ГСК, их совместное введение представляется перспективным и может обеспечить регенерацию после воздействия экстремального фактора [4, 6, 8]. Указанное выше позволило сформулировать цель настоящего исследования — изучение влияния сочетанной трансплантации ММСК и ГСК на регенерацию эпителия кишечника в условиях воздействия экстремальных факторов.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 90 зрелых лабораторных мышах-самцах в возрасте 6—8 мес с массой тела 18—22 г (одна группа) и 90 старых мышах-самцах в возрасте 20—22 мес с массой тела 25—30 г (вторая группа). В каждой группе были выделены опытная и контрольная подгруппы. Животным опытной подгруппы внутривенно вводили ММСК и ГСК, соответственно, в дозе 6 млн клеток/кг и 330 тыс. клеток/кг, суспендированные в 0,2 мл 0,9 % раствора *NaCl*. Животным контрольной подгруппы вводили 0,9 % раствор *NaCl*. Внутривенные введения осуществляли через 1 ч после экстремального воздействия однократно. Забой животных осуществляли на 1-е и 7-е сутки после облучения и на 5-е сутки после острой кровопотери.

Клеточные культуры ММСК и ГСК получали из хориона плаценты лабораторных животных. При этом мононуклеарная фракция клеток была получена путем последовательной механической и ферментативной (раствор аккутазы, «Millipore», США) обработки ткани плаценты [2]. Выделение ГСК осуществляли методом позитивной иммуномагнитной сепарации по антигенам SCA-1 («StemCell Technologies», США) и CD117 («StemCell Technologies», США).

Облучение животных проводили на гамма-терапевтической установке типа «АГАТ-С» с радионуклидным источником *Co*-60, поглощенная доза составила 4 Гр, мощность поглощенной дозы — 20 сГр/мин [1]. Острая кровопотеря была вызвана кровопусканием из хвостовой вены мыши в объеме 2 % от массы тела животного.

Оценку регенераторных процессов в слизистой оболочке тощей кишки осуществляли с помощью расчета индекса пролиферации и индекса апоптоза. Средняя клеточность в одной крипте была определена как отношение числа криптальных клеток к числу анализированных крипт. Пролиферативную активность клеток определяли как отношение иммунопозитивных ядер эпителиоцитов по белку *Ki*-67 к общему числу подсчитанных ядер эпителиоцитов. Верификацию выраженности апоптоза осуществляли с использованием метода ApopTag® Peroxidase In Situ Oligo Ligation —ISOL («Millipore», США). Индекс апоптоза определяли как отношение числа клеток в состоянии апоптоза к общему числу подсчитанных эпителиоцитов.

Для каждого ряда показателей вычисляли среднюю арифметическую, стандартную ошибку среднего. Достоверность отличий в сравниваемых выборках проведена по критерию Манна—Уитни (*U*). Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17.0). Вероятность различий считали достоверной при значениях $p<0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Исследования позволили установить, что в физиологических условиях на 1-е сутки сочетанное введение ММСК и ГСК зрелым и старым лабораторным животным не приводит к существенным изменениям в эпителии тощей кишки.

На 5-е сутки в физиологических условиях на фоне введения стволовых клеток установлено увеличение пролиферативной активности в эпителии тощей кишки на 22,5 % ($p<0,05$). У старых животных пролиферативная активность клеток оставалась без изменений, однако уровень запрограммированной клеточной гибели снизился на 21,7 % ($p<0,05$). Ингибирование апоптоза в настоящем случае можно также объяснить выработкой ММСК цитопротективных факторов, которые, поддерживая работу ферментов репарации, косвенно приводят к снижению запрограммированной клеточной гибели.

На 7-е сутки после введения стволовых клеток у зрелых и старых лабораторных животных произошло увеличение содержания клеток криптального эпителия. Однако механизмы этого увеличения в изучаемых возрастных группах разные. У зрелых животных это увеличение достигается за счет повышения пролиферативной активности эпителия на 37,9 % ($p<0,05$), у старых животных — за счет угнетения выраженности апоптоза на 22,7 % ($p<0,05$), *рис. 1*.

На 1-е сутки после воздействия ионизирующего излучения на фоне введения стволовых клеток при определении активности апоптоза в эпителии кишечника, у старых животных выявлено снижение данного показателя на 21,7 % ($p<0,05$). У зрелых животных, в отличие от старых, существенных изменений в эпителии тощей кишки установлено не было.

При анализе регенерации эпителия тощей кишки у зрелых животных на 7-е сутки после воздействия ионизирующего излучения на фоне трансплантации стволовых клеток отмечено увеличение числа эпителиоцитов крипт за счет увеличения пролиферативной активности клеток криптального эпителия на 35,4 % ($p<0,05$), а также снижения запрограммированной клеточной гибели на 46,7 % ($p<0,05$). У старых лабораторных животных на 7-е сутки после воздействия ионизирующего излучения трансплантация ММСК и ГСК не приводит к существенному изменению уровня пролиферативной активности. Увеличение числа эпителиоцитов крипт в этой возрастной группе на 30,8 % ($p<0,05$) достигалось за счет снижения уровня апоптоза.

На 5-е сутки после острой кровопотери на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК установлено увеличение средней клеточности крипты у зрелых и старых животных, соответственно, на 30,1 % ($p<0,05$) и 34,2 % ($p<0,05$). При этом механизм указанных изменений в изучаемых возраст-

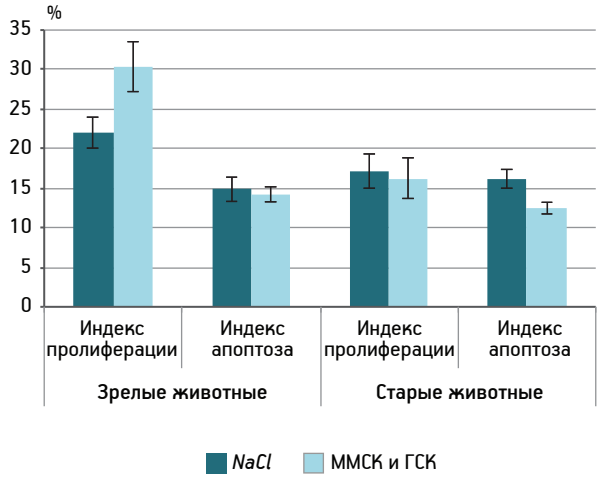


Рис. 1. Показатели регенераторной активности эпителия тощей кишки в физиологических условиях на 7-е сутки после трансплантации стволовых клеток у зрелых и старых животных.

Здесь и на рис. 2: ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

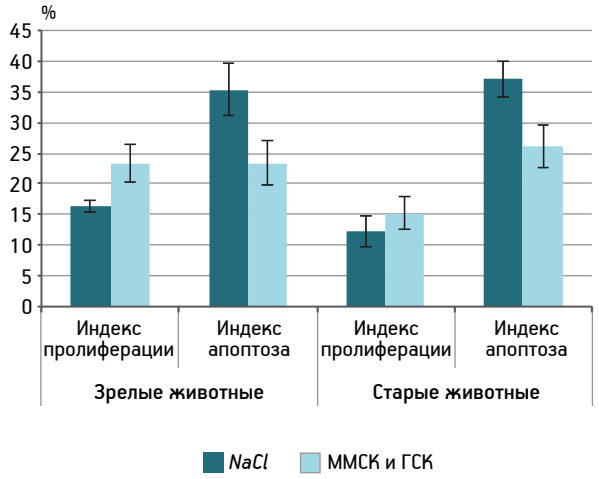


Рис. 2. Показатели регенераторной активности эпителия тощей кишки на 5-е сутки после острой кровопотери у зрелых и старых животных

ных группах различный. Так, у зрелых животных установлено повышение пролиферативной активности клеток на 43 % ($p<0,05$) и снижение выраженности запрограммированной клеточной гибели эпителиоцитов на 33,6 % ($p<0,05$). В то же время, у старых животных отмечено лишь снижение выраженности апоптоза на 29,3 %, ($p<0,05$), *рис. 2*.

Выводы

Таким образом, в физиологических условиях и в условиях воздействия экстремальных факторов сочетанная трансплантация плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток у зрелых и старых животных сопровождается увеличением содержания эпителиоцитов крипт тощей кишки. В физиологических условиях у зрелых животных этот эффект реализуется через увеличение пролиферативной активности эпителиоцитов, у старых животных — через ингибирование апоптоза. В условиях воздействия экстремальных факторов увеличение содержания клеточной популяции крипт у зрелых животных достигается за счет повышения пролиферативной активности и угнетения апоптоза эпителиоцитов, а в старом организме — за счет ингибирования апоптоза.

Литература

1. *Алчинова И.Б., Архипова Е.Н., Медведева Ю.С. и др.* Динамика изменения физиологических показателей мышей с различной радиочувствительностью после острого гамма-облучения // Бюл. экспер. биол. 2014. Т. 157. № 2. С. 150–154.

2. *Верясов В.Н., Савилова А.М., Буяновская О.А. и др.* Получение мезенхимальных стромальных клеток из внезародышевых тканей и их характеристика // Клеточные технологии в биол. и мед. 2014. № 1. С. 3–10.

3. *Гланц С.А.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.

4. *Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Ястребов А.П.* Влияние различных доз ГСК при проведении сочетанной трансплантации с ММСК на регенерацию миелоидной ткани после воздействия ионизирующего излучения // Вестн. урал. мед. акад. науки. 2014. Т. 5. № 51. С. 73–75.

5. *Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Ястребов А.П.* Перспектива использования стволовых клеток для активации кроветворения в условиях возрастной инволюции на фоне воздействия ионизирующего излучения // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 348–352.

6. *Маклакова И.Ю.* Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. С. 205.

7. *Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П.* Способ восстановления миелоидной ткани старых лабораторных животных после воздействия ионизирующего излучения: Патент РФ № 2008152842/14 от 20.07.2010.

8. *Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю.* Коррекция регенерации миелоидной ткани после острой кровопотери у старых экспериментальных животных // Вестн. ураль. мед. акад. науки. 2011. № 4. С. 103–105.

9. *Lange C., Brunswig-Spickenheier B., Cappallo-Obermann H.* Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 1. P. 136–144.

10. *Matsumoto T., Matsumoto T., Okamoto R.* Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine // Gastroenterology. 2005. Vol. 128. P. 1851–1867.

11. *Barcena A., Kapidzic M., Muench M.O. et al.* The human placenta is a hematopoietic organ during the embryonic and fetal periods of development // Dev. Biol. 2009. Vol. 327. P. 24–33.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 433–436

I. U. Maklakova[1, 2], *D. U. Grebnev*[1, 2], *A. P. Yastrebov*[1, 2]

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF COMBINED TRANSPLANTATION OF MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND HEMATOPOIETIC STEM CELLS ON THE REGENERATION OF THE INTESTINAL EPITHELIUM IN THE CONDITIONS OF INFLUENCE OF EXTREME FACTORS

[1] Institute of medical cell technologies, 22A, ul. Karla Marksa, Ekaterinburg 620026;
[2] Ural state medical university, 3, ul. Repina, Ekaterinburg 620000; e-mail: makliu@mail.ru

The study examined the effect of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal and hematopoietic stem cells on the regeneration of the intestinal epithelium in the conditions of influence of extreme factors. Obtained in physiological conditions and in the conditions of influence of extreme factors combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal and hematopoietic stem cells derived from mature and old animals is accompanied by increased content of epithelial cells of the crypts of the jejunum. In physiological conditions in mature animals, this effect is realized through the increase of proliferative activity of epithelial cells, while the old — through the inhibition of apoptosis. In the conditions of influence of extreme factors of the increase in the content of the cell population of the crypts in mature animals is achieved by increasing the proliferative activity and the inhibition of apoptosis of epithelial cells in the old organism through inhibition of apoptosis.

Key words: *multipotent mesenchymal stromal cells, hematopoietic stem cells, intestinal epithelium, regeneration, extreme factors*

© С. Ю. Завалишина, И. Н. Медведев, 2016
УДК: [591.111.1:599.323.4]:57.043

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 437–441

С. Ю. Завалишина, И. Н. Медведев

АГРЕГАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ У СТАРЫХ КРЫС, ИСПЫТЫВАЮЩИХ РЕГУЛЯРНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ НА БЕГОВОЙ ДОРОЖКЕ

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

Цель работы — оценка возрастной динамики агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов у старых крыс на фоне регулярных мышечных нагрузок. Исследование выполнено на 26 крысах-самцах 12-месячного возраста, испытывавших в течение года ежедневные физические нагрузки. Контрольная группа представлена 91 здоровой крысой-самцом: 30 особей — 12-месячного возраста, 32 крысы — 18 мес, 29 крыс — 24 мес. Применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования. В контрольной группе отмечено постепенное усиление с возрастом агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов. У экспериментальных животных отмечено сохранение активности агрегации эритроцитов и тромбоцитов на уровне, близком к исходному, в течение всего срока регулярных мышечных нагрузок.

Ключевые слова: старение, крысы, физические нагрузки, эритроциты, тромбоциты

Современная фундаментальная биология пристально изучает этапы развития основных возрастных изменений и механизмы их реализации [7]. Все чаще в фокус внимания исследователей попадают различные свойства отдельных форменных элементов крови [13, 15], и особенно эритроцитов и тромбоцитов, при весьма распространенных в настоящее время сердечно-сосудистых и обменных заболеваниях, очень часто встречающихся в старшем возрасте [11, 14]. Одну из лидирующих позиций среди них занимает формирующаяся под влиянием генетической предрасположенности [1] и образа жизни артериальная гипертензия [19], все чаще сопровождающаяся дислипидемией [22], нарушением толерантности к глюкозе [21], абдоминальным ожирением [18] и метаболическим синдромом [20]. При высоких нагрузках [6] с возрастом и, особенно, при гемодинамических и метаболических нарушениях регистрировали высокую активность тромбоцитов [20, 24] и ухудшение микрореологических характеристик эритроцитов [14, 15], ощутимо снижающих эффективность микроциркуляции и выраженность обмена веществ во всех тканях [23].

Ранее для разных категорий больных, в том числе с метаболическим синдромом, была показана высокая эффективность регулярных мышечных нагрузок в отношении оптимизации соматического статуса, снижения массы тела, АД и ослабления тромбоцитарных [3, 11, 13], эритроцитарных [5, 10] и сосудистых дисфункций [8, 9]. При этом вопрос о воздействии регулярных физических тренировок на агрегационные свойства эритроцитов и тромбоцитов в ходе старения оставался не вполне ясным. Эти сведения весьма полезны для будущих гериатрических исследований, направленных на торможение возрастных изменений реологических характеристик красных кровяных телец [4]. Поэтому цель работы — оценка возрастной динамики агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов у старых крыс на фоне регулярных мышечных нагрузок.

Материалы и методы

В исследование взяты 26 здоровых 12-месячных крыс-самцов линии *Wistar*. Контрольная группа была представлена 91 здоровой крысой-самцом — животные в возрасте 12 мес (n=30), 18 мес (n=32), 24 мес (n=29). Всех крыс содержали на стандартном рационе вивария. Крыс экспериментальной группы в течение последующих 12 мес подвергали ежедневным физическим нагрузкам на горизонтальной беговой дорожке «Torneo» фирмы «Ketler», движущейся со скоростью 5 м/мин. Животных помещали в одну из секций установленного на беговую дорожку деревянного каркаса прямоугольной формы, разделенного деревянными перегородками на три части для индивидуального размещения животного. Длительность нагрузки в 1-й день составляла 1 мин, потом ее доводили с

последовательным удлинением на 1 мин в сут до 25 мин в сут, далее продолжительность нагрузки в течение суток оставалась неизменной до конца наблюдения [17].

У всех наблюдаемых животных интенсивность ПОЛ плазмы выясняли по содержанию в ней тиобарбитуровой кислоты, (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед», ацилгидропероксидов (АГП) с учетом величины антиокислительного потенциала жидкой части крови [2].

Способность к спонтанной агрегации у эритроцитов устанавливали с помощью светового микроскопа в камере Горяева, выясняя число их агрегатов, число проагрегировавших и не вступивших в агрегацию красных кровяных телец во взвеси отмытых эритроцитов [12].

Число тромбоцитов в капиллярной крови определяли в камере Горяева. Агрегацию тромбоцитов (АТ) выясняли визуальным микрометодом [12] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0{,}5 \cdot 10^{4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ($5 \cdot 10^{6}$ М) и пероксида водорода ($7{,}3 \cdot 10^{3}$ М), а также сочетаний АДФ и адреналина; АДФ и коллагена; адреналина и коллагена. Оценку учитываемых показателей в опытной группе проводили трижды — при взятии в исследование в возрасте 12 мес, в 18 и 24 мес. Контрольную группу крыс 12, 18 и 24 мес обследовали однократно. Результаты обработаны *t*-критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У животных контрольной группы с возрастом отмечено усиление характерных внешних признаков старения — потускнение и поредение шерсти, уменьшение активности и аппетита, падение интереса к окружающему, выраженная бледность видимой слизистой оболочки. В экспериментальной группе крыс, испытывающих ежедневные физические нагрузки, все эти проявления были менее выражены.

Перед началом исследований у крыс 12 мес опытной и контрольной групп отсутствовали различия по всем учитываемым показателям. С возрастом в контрольной группе отмечено достоверное повышение количества АГП и ТБК-продуктов в плазме при понижении ее антиоксидантной активности. При этом для крыс экспериментальной группы оказалась свойственна стабильность ПОЛ плазмы и ее антиоксидантной защищенности. Так, у крыс 24 мес АГП были на уровне 1,59±0,019 $Д_{233}$/1 мл, ТБК-активные продукты 3,66±0,021 мкмоль/л при величине антиоксидантной активности 32,2±0,37 %. У крыс 24 мес контрольной группы данные показатели составили 1,95±0,033 $Д_{233}$/1 мл, 4,22±0,042 мкмоль/л и 26,2±0,27 %, соответственно.

При физических тренировках у крыс в течение 2-го года жизни отмечено сохранение невысоких цифр суммы эритроцитов в агрегате и числа этих агрегатов при одновременном высоком значении свободно перемещающихся красных кровяных телец (*таблица*). Отсутствие регулярных физических нагрузок у крыс контрольной группы с возрастом сопровождалось повышением суммарного числа эритроцитов, включенных в агрегаты, числа этих агрегатов при прогрессивном уменьшении на этом фоне свободных эритроцитов.

Концентрация кровяных пластинок и агрегация в исходном состоянии в обеих группах крыс были сходными. Активнее всего АТ развивалась у этих животных под влиянием коллагена, позднее АТ наступала с ристомицином, H_2O_2 и АДФ, еще позднее — с тромбином. Наиболее поздняя АТ у крыс 12 мес экспериментальной и контрольной групп отмечена под действием адреналина. Комбинации индукторов у них способствовали их взаимопотенцированию и ускорению АТ, обеспечивая ее возникновение почти вдвое быстрее, чем с отдельными индукторами (см. таблицу).

У крыс контрольной группы с возрастом отмечено нарастание активности АТ в ответ на все агонисты и их комбинации. При этом под действием физических нагрузок у животных 18 и 24 мес отмечено сохранение АТ на уровне, соответствующем 12-месячному возрасту. Наиболее активно тромбоциты у животных, испытывавших физические нагрузки, реагировали на коллаген и АДФ, чуть слабее — на H_2O_2 и ристомицин, еще менее активно — на тромбин и адреналин. Длительность АТ у крыс в ответ на сочетания индукторов на фоне физических нагрузок также сохранялась на уровне 12-месячного возраста (см. таблицу).

На морфологические характеристики и функции организма, определяемые особенностями его генетической программы [1], постоянно воздействует множество факторов, в числе которых не последнее значение имеют реологические и гемостатические свойства крови [4, 27]. Именно они в значительно мере определяют объем поступления питательных веществ и кислорода к тканям, обеспечивая адаптацию организма в онтогенезе к воз-

Биохимические и гематологические показатели у крыс обеих групп

Показатель	Опытная группа, *n*=26 (*M*±*m*)			Контрольная группа, *n*=91 (*M*±*m*)		
	12 мес	18 мес	24 мес	12 мес, *n*=30	18 мес, *n*=32	24 мес, *n*=29
АГП в плазме, $Д_{233}$/1мл	1,59±0,015	1,56±0,014	1,59±0,019	1,52±0,018	1,60±0,024*	1,82±0,033**
ТБК-активные продукты в плазме, мкмоль/л	3,59±0,012	3,62±0,016	3,66±0,021	3,61±0,022	3,80±0,016*	4,22±0,042**
Антиоксидантный потенциал плазмы, %	32,8±0,33	32,4±0,29	32,2±0,37	32,6±0,24	30,7±0,32*	26,2±0,27**
Сумма всех эритроцитов в агрегате	30,4±0,10	30,7±0,08	30,9±0,12	30,6±0,09	32,9±0,15	37,8±0,13**
Число агрегатов	6,1±0,08	6,2±0,07	6,4±0,10	6,0±0,05	6,4±0,08	7,1±0,11**
Число свободных эритроцитов	291,2±0,31	290,6±0,34	288,9±0,29	291,7±0,29	285,2±0,28	242,6±0,29**
АТ с АДФ, с	40,0±0,10	41,1±0,07	41,6±0,09	39,2±0,08	38,4±0,12*	35,0±0,14**
АТ с коллагеном, с	31,8±0,14	31,6±0,08	30,9±0,12	32,0±0,14	31,8±0,09*	29,6±0,12**
АТ с тромбином, с	54,3±0,11	54,0±0,15	53,7±0,08	54,5±0,16	51,3±0,14*	48,6±0,09**
АТ с ристомицином, с	46,9±0,10	46,7±0,11	46,1±0,14	47,3±0,13	46,1±0,09*	43,0±0,13**
АТ с H_2O_2, с	42,3±0,08	41,9±0,17	41,6±0,12	42,1±0,10	41,1±0,14*	37,6±0,08**
АТ с адреналином, с	98,2±0,14	97,9±0,16	97,2±0,12	98,1±0,22	93,4±0,16*	88,2±0,17**
АТ с АДФ и адреналином, с	37,1±0,12	36,7±0,10	36,0±0,07	37,3±0,13	35,2±0,08*	32,6±0,09**
АТ с АДФ и коллагеном, с	28,3±0,06	28,1±0,08	27,7±0,07	28,5±0,09	27,6±0,12*	25,2±0,16**
АТ с адреналином и коллагеном, с	32,1±0,05	31,7±0,07	31,1±0,06	32,3±0,11	31,3±0,07*	29,1±0,10**

Примечание. Достоверных различий между крысами 12 мес экспериментальной и контрольной групп и возрастной динамики показателей у экспериментальных крыс не найдено; достоверность возрастной динамики показателей у крыс обеих групп относительно 12-месячного возраста: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

действиям большого ряда внутренних и внешних факторов [28]. При этом реологические характеристики во многом определяются микрореологическими свойствами эритроцитов, находящимися под серьезным влиянием со стороны сосудистой стенки [25] и процессов ПОЛ [18].

У старых крыс на фоне регулярных мышечных нагрузок отмечены усиление антиоксидантной защиты плазмы и стабилизация в ней уровней АГП и ТБК-продуктов, что сохраняло высокий метаболизм в тканях. При этом ослабление процессов ПОЛ в плазме на фоне физических нагрузок ограничивает альтерацию эндотелия сосудов и наружных структур форменных элементов крови, особенно наиболее многочисленной их популяции — эритроцитов, тем самым позитивно влияя на их функции [16].

Свойственное старым крысам контрольной группы усиление агрегации эритроцитов было нехарактерно для их ровесников, испытывающих регулярные физические нагрузки. Различия объяснялись наличием у животных опытной группы стабильно высокого отрицательного заряда их мембраны за счет сохранения оптимального числа на ней имеющих отрицательный заряд гликопротеинов. Ограничение генерации АФК у крыс опытной группы обеспечивает у них перекисное повреждение структур мембраны при одновременной минимизации повреждения глобулярных протеинов плазмы, способных соединяться в виде «мостиков» между отдельными эритроцитами и реализовать процесс их агрегации. В этих условиях низкое количество продуктов ПОЛ не способно влиять на порог дезагрегации эритроцитов при слабом сцеплении эритроцитов в агрегаты, тормозя скорость процесса агрегации на фоне оптимального состояния липидов их мембраны [3, 8].

Можно полагать, что сохранение невысокой агрегации эритроцитов у старых крыс, испытывавших физические нагрузки, во многом связано с ослаблением влияния катехоламинов, концентрация которых при различных неблагополучиях в организме может значительно повышаться, а на фоне регулярных физических нагрузок снижается [14]. При невысокой активности α_1-адренорецепторов оказывается невелика и активность системы Ca^{2+}-кальмодулин с низким уровнем вовлечения в каскад внутриклеточных реакций фосфатидилинозитола. Невысокая активность α_2-адренорецепторов ведет к стимуляции аденилатциклазы, приводя к повышению количества цАМФ в клетке и минимизируя вход Ca^{2+} в клетку, что до-

полнительно сдерживает агрегацию эритроцитов [15].

Низкое число свободно перемещающихся агрегатов в крови у старых крыс, регулярно испытывающих физические нагрузки, ведёт к минимизации повреждения их эндотелиальной выстилки, практически исключая обнажение субэндотелиальных структур. Это тормозит «запуск» процессов гемостаза, значимо облегчая процессы реологии крови [20].

Это было подтверждено результатами исследования АТ — инициаторов гемостатических механизмов. Становилось ясно, что увеличение чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации у крыс контрольной группы обеспечивалось через возрастсвязанную активацию ряда механизмов [26]. Так, на поверхности тромбоцитов у интактных животных в течение 2-го года жизни имело место значимое повышение плотности гликопротеидов Ia—IIa и VI, участвующих в адгезии кровяных пластинок, о чем можно было судить по интенсификации АТ в ответ на коллаген [11]. Интенсификация адгезии кровяных пластинок у крыс контрольной группы связана также с избыточной экспрессией рецепторов к фактору Виллебранда на их поверхности. Данный механизм усиления адгезивной активности тромбоцитов у крыс контрольной группы удалось зарегистрировать по интенсификации АТ с ристомицином, влияющим на тромбоциты, идентично субэндотелиальным структурам сосудов [15]. При этом ввиду того, что для наступления ристомициновой АТ необходим фактор Виллебранда, фиксирующийся одной стороной молекулы к ристомицину (как к коллагену), а второй — к кровяным пластинкам через их рецептор Iв, у данной категории больных можно констатировать усиление образования «оси адгезии»: ристомицин (коллаген) — фактор Виллебранда—$GPIв$ [25]. Это неизбежно сопровождается активацией тромбоцитарной фосфолипазы С, стимуляцией синтеза диацилглицерола и протеинкиназы С с последующим выраженным фосфорилированием протеинов сократительной системы. В этих условиях инозитолтрифосфат все активнее стимулирует поступление Ca^{2+} из депо кровяных пластинок, способствуя стремительному сокращению актомиозина [20]. Индуктор АДФ, относящийся к слабым индукторам агрегации тромбоцитов, также все более активно взаимодействует с собственными рецепторами на мембранах кровяных пластинок у крыс контрольной группы. Это вызывает на них постепенно усиливающуюся экспрессию фибриногеновых рецепторов с активацией фосфолипазы A_2, обеспечивающей выщепление арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов [3]. Выявленное у крыс ускорение АТ с двумя индукторами агрегации указывало на ее усиление при отсутствии регулярной физической нагрузки в условиях, близких к внутрисосудистым [9].

Ежедневные пробежки обеспечили у крыс в течение 2-го года жизни сохранение на уровне, близком к исходному, интенсивность процессов ПОЛ в жидкой части крови, способного стимулировать тромбоциты. Кроме того, регулярные физические нагрузки оказались способны понизить чувствительность тромбоцитов к индукторам их агрегации. Так, на их поверхности у крыс экспериментальной группы сохранялась, судя по стабильно небольшой АТ в ответ на коллаген, невысокая плотность гликопротеидов Ia—IIa и VI, участвующих в адгезии кровяных пластинок. Наблюдаемый оптимум адгезии кровяных пластинок на фоне физических нагрузок у крыс опытной группы обеспечивался также за счет сохранения физиологической плотности тромбоцитарных рецепторов к фактору Виллебранда, на что указывала стабильно невыраженная АТ с ристомицином [13].

Сохранение невысокой АТ в ответ на сильные индукторы агрегации было во многом связано со стабильно небольшой активностью тромбоцитарной фосфолипазы С, сдерживанием синтеза диацилглицерола и протеинкиназы С и неактивным фосфорилированием протеинов сократительной системы тромбоцитов [7, 11]. Небольшое количество инозитолтрифосфата обеспечивало при этом замедление поступления Ca^{2+} из депо кровяных пластинок, способствуя сохранению выраженности сокращения актомиозина к концу наблюдения на уровне, близком к исходному.

Физические тренировки обеспечили также торможение АТ в ответ на слабые индукторы за счет сдерживания экспрессии фибриногеновых рецепторов на тромбоцитах [18] и торможения в них активности фосфолипазы A_2, обеспечивая выщепление оптимально невысоких количеств арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов [8].

Заключение

В результате регулярных физических нагрузок у старых крыс отмечено ослабление агрегации эритроцитов и тромбоцитов на фоне стимуляции антиоксидантной защиты плазмы и сдерживания в ней процессов ПОЛ.

Литература

1. *Амелина И.В., Медведев И.Н.* Оценка зависимости уровня мутагенеза от активности ядрышкообразующих районов хромосом среди коренного населения Курской области // Бюл. экспер. биол. 2008. Т.145. № 1. С. 74–78.

2. *Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э.* Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: ЧГПУ, 2000.

3. *Громнацкий Н.И., Медведев И.Н.* Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Клин. мед. 2003. Т. 81. № 4. С. 31–34.

4. *Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И.* Медицина антистарения: фундаментальные основы. М.: Красанд, 2010.

5. *Завалишина С.Ю., Нагибина Е.В.* Динамика микрореологических особенностей эритроцитов у детей 7–8 лет со сколиозом на фоне лечебной физической культуры и массажа // Технол. живых систем. 2012. Т.9. № 4. С. 29–33.

6. *Киперман Я.В., Белова Т.А., Кутафина Н.В.* Физиологические изменения цитоархитектонических свойств агрегации эритроцитов у здоровых людей, регулярно испытывающих в ходе трудовой деятельности значительные физические и эмоциональные нагрузки // Соврем. пробл. науки и образования. 2016. № 2–0. С. 3.

7. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

8. *Кутафина Н.В., Завалишина С.Ю.* Механизмы функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». 2012. № 1. С. 30–37.

9. *Кутафина Н.В., Медведев И.Н.* Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 2. С. 321–325.

10. *Кутафина Н.В., Белова Т.А.* Реологические особенности эритроцитов у лиц зрелого возраста, регулярно тренирующихся на беговой дорожке // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». 2016. № 1. С. 107–115.

11. *Медведев И.Н., Громнацкий Н.И.* Коррекция тромбоцитарного гемостаза и снижение биологического возраста при метаболическом синдроме // Клин. мед. 2005. Т. 83. № 8. С. 54–57.

12. *Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г.* Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Рос. кардиол. журн. 2009. № 5. С. 42–45.

13. *Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю.* Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника // Бюл. экспер. биол. 2010. Т. 149. № 5. С. 579–580.

14. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Динамика микрореологических свойств эритроцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией, получавших аторвастатин // Клин. мед. 2012. Т. 90. № 6. С. 42–45.

15. *Медведев И.Н., Скорятина И.А.* Влияние флувастатина на агрегационные свойства клеток крови у больных артериальной гипертонией с дислипидемией // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2013. Т. 12. № 2. С. 18–24.

16. *Морозова В.Т., Луговская С.А., Почтарь М.Е.* Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение // Клин. лабор. диагностика. 2007. № 10. С. 21–35.

17. *Рябышева С.С.* Хронотропная функция сердца крыс, подверженных разным двигательным режимам // Молодой ученый. 2012. Т. 1. № 1. С. 69–72.

18. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Носова Т.Ю.* Агрегационная функция тромбоцитов у лиц с артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением // Клин. мед. 2008. Т. 86. № 5. С. 22–24.

19. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В.* Патогенетические аспекты артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Воен.-мед. журн. 2010. Т. 331. № 9. С. 41–44.

20. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В.* Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном // Клин. мед. 2011. Т. 89. № 3. С. 35–38.

21. *Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В.* Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема трандолаприла // Клин. мед. 2011. Т. 89. № 2. С. 29–31.

22. *Скорятина И.А., Кутафина Н.В.* Агрегационные возможности тромбоцитов при артериальной гипертонии и дислипидемии на фоне аторвастатина и немедикаментозного воздействия // Вестн. Сургут. гос. пед.ун-та. 2015. Т. 1. № 34. С. 258–265.

23. *Ткаченко Т.Е.* Участие тромбоцитов в адаптации гемостаза крови // Успехи соврем. естествознан. 2007. № 8. С. 64–66.

24. *Шитикова А.С.* Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: СПб ГМУ, 2000.

25. *Pasini E.M., Kirkegaard M., Mortensen P.* In-depth analysis of the membrane and cetosolic proteome of red blood cells // Blood. 2006. Vol. 108. № 3. P. 791–801.

26. *Sizov A.A., Zavalishina S.J.* Russian Criminal Legislation in Prevention of Sexually Transmitted Diseases in the Territory of the Russian Federation // Biol. Med. (Aligarh). 2015. № 7 (5). P. 142–145.

27. *Zavalishina S.Yu.* Hemostatic Activity of Vascular Wall of Newborn Calves // Rus. Agricult. Sci. 2012. Vol. 38. № 1. P. 51–54.

28. *Zavalishina S.Yu.* Activity of Vascular Hemostasis in Milk-Fed Calves // Rus. Agricult. Sci. 2012. Vol. 38. № 4. P. 321–323.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 437–441

S.Yu. Zavalishina, I.N. Medvedev

FEATURES AGGREGATION ERYTHROCYTES AND PLATELETS IN OLD RATS EXPERIENCING REGULAR EXERCISE ON A TREADMILL

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

We estimated the age dynamics of aggregation properties of platelets and red blood cells in aged rats on the background of regular muscle loads. The study was performed on 26 male rats of 12-months of age, experience during the year, daily exercise. Control is represented by 91 healthy male rats: 30 individuals (12 months), 32 rats (18 months) and 29 rats (24 months). Applied biochemistry, hematology and statistical methods. The gradual increase in control observed with age, and the erythrocyte aggregation properties of platelets. In experimental animals observed retention of activity aggregation of platelets and red blood cells at a level close to the end during the whole period of regular muscle loads.

Key words: *aging, rats, physical activity, erythrocytes, platelets*

© П. М. Маслюков, А. И. Емануйлов, А. Д. Ноздрачёв, 2016
Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 442–453
УДК 612.8

П. М. Маслюков[1], А. И. Емануйлов[1], А. Д. Ноздрачёв[2]

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНОГО СОСТАВА НЕЙРОНОВ СИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ*

[1] Ярославский государственный медицинский университет, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: mpm@yma.ac.ru;
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9–11

Симпатические узлы состоят из нейрохимически и функционально различных популяций нейронов, характеризующихся специфическими проводящими путями и набором нейротрансмиттеров, включающих классические медиаторы (катехоламины и ацетилхолин), нейропептиды и малые молекулы, такие как *NO*, H_2S, *CO*. Наибольшее число нейронов является норадренергическим и содержит ключевой фермент синтеза катехоламинов тирозингидроксилазу (ТГ). У млекопитающих $^2/_3$ катехоламинергических нейронов, кроме норадреналина, используют в качестве котрансмиттера нейропептид *Y*. Небольшое число ганглионарных симпатических нейронов содержит фермент синтеза ацетилхолина холинацетилтрансферазу, а также нейропептиды соматостатин, вазоинтестинальный пептид (ВИП), кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП). Подавляющее большинство холинергических нейронов в симпатических узлах солокализует ВИП и/или КГРП. Фенотип нейронов автономной нервной системы регулируется мишень-зависимыми и мишень-независимыми механизмами. Большинство трансмиттеров экспрессируется во время эмбриогенеза. ТГ появляется в эмбриогенезе, и доля ТГ-позитивных нейронов в онтогенезе остается постоянной. После рождения холинергические нейроны также одновременно являются норадренергическими. Экспрессия различных нейропептидов меняется во время пре- и постнатального развития. На экспрессию нейропептидов в симпатических нейронах влияют факторы роста, выделяемые тканями-мишенями. Множественные факторы роста, включая костные морфогенетические протеины, нейротрофины, нейропоэтические цитокины, могут играть инструктивную роль на различных этапах развития нейротрансмиттеров.

***Ключевые слова:** симпатические нейроны, нейротрансмиттеры, нейропептиды, онтогенез*

Нейрохимический состав симпатических ганглионарных нейронов

Работы, выполненные в 30—40-х гг., показали, что подавляющее большинство постганглионарных нейронов в симпатических ганглиях является норадренергическими [42]. Значительно меньшая часть нервных клеток (1—25 %) не содержит катехоламинов и является холинергической [1—3, 34, 87, 88]. В дальнейшем было доказано, что, помимо ацетилхолина и катехоламинов, нейроны симпатических узлов содержат другие нейротрансмиттеры, в том числе и нейропептиды. Последние исследования свидетельствуют, что многие нейроны содержат одновременно несколько нейротрансмиттеров [114]. В катехоламинсодержащих нейронах найдены соматостатин, нейропептид *Y* (НПУ), опиоидные пептиды, галанин. В нейроцитах, не содержащих катехоламинов, выявляются вазоинтестинальный пептид (ВИП), кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП), НПУ и вещество *P* [11, 52, 70, 75].

Наибольшая часть симпатических ганглионарных нейронов использует в качестве медиатора норадреналин. Норадреналин синтезируется из тирозина в несколько этапов. Фермент тирозингидроксилаза (ТГ) превращает аминоксилоту тирозин в 3,4-дигидроксифенилаланин, который затем декарбоксилируется в дофамин ДОФА-декарбоксилазой. Последний этап заключается в превращении дофамина в норадреналин дофамин β-гидроксилазой. ТГ и ДОФА-декарбоксилаза присутствуют в цитоплазме, а дофамин β-гидроксилаза расположена в везикулах, содержащих катехоламины [6]. Примерно $^2/_3$ симпатических нейронов, кроме норадреналина, использует в качестве котрансмиттера НПУ [5, 88, 111].

Небольшая популяция нейронов в симпатических узлах является холинергической [11, 79, 93]. Эти нейроны содержат холинацетилтрансферазу (ХАТ) и ацетилхолинэстеразу [87]. При этом ХАТ-иммунореактивные нейроны обычно ареактивны к ТГ. Однако обнаруживается небольшая

* Работа поддержана РФФИ (грант 16–04-00538).

доля нейроцитов, иммунореактивных к обоим ферментам одновременно [1–3, 88]. Число ХАТ-позитивных нейронов в паравертебральных ганглиях составляет до 15 % от общего количества [11, 75]. Холинергические клетки паравертебральных узлов участвуют в иннервации потовых желез и надкостницы [11, 16, 61]. В звездчатом ганглии морской свинки большинство ХАТ-иммунореактивных нейронов содержит НПУ [51, 76].

Помимо ацетилхолина, ХАТ-иммунореактивные нейроны могут содержать ВИП и КГРП [11, 64, 79, 80, 83]. У млекопитающих основной мишенью симпатических нейронов, содержащих ВИП и КГРП, является надкостница и потовые железы. У кошек и собак, в отличие от приматов и грызунов, холинергические ВИП-содержащие волокна иннервируют артериолы скелетных мышц [54, 83]. В отличие от грызунов, часть НПУ-позитивных нейронов у собаки и морской свинки содержит ВИП [51, 63].

В симпатических ганглиях взрослых крыс и человека отдельные ТГ-иммунореактивные нейроны содержат соматостатин (СОМ) [66, 71, 88]. Значительно большее число СОМ-позитивных нейронов отмечено в краниальном шейном узле и превертебральных ганглиях морской свинки и свиньи [14, 75]. В симпатических ганглиях мыши СОМ не обнаружен [2, 88].

К нейромодуляторам относится и оксид азота (*NO*), синтезируемый *NO*-синтазой (*NOS*), которая участвует в превращении аминокислоты *L*-аргинина в *L*-цитрулин. Маркером этого фермента также служит НАДФН-диафораза (НАДФНД), [67, 77]. *NOS*-позитивные нейроны в симпатических ганглиях млекопитающих различных видов представляют собой весьма гетерогенную популяцию. Они отсутствуют в краниальном шейном, звездчатом ганглии и чревных узлах взрослой мыши и крысы [4, 38, 86], в малом (менее 0,1% от общего числа нейронов) количестве обнаруживались у морских свинок [44]. Бóльшая доля *NOS*-позитивных нейронов встречалась в ганглиях собак и свиней [68]. Наибольшее число таких нейроцитов обнаруживали в звездчатом узле у кошки [12, 75]. В паравертебральных симпатических ганглиях кошки 99 % нейронов, иннервирующих потовые железы и содержащих КГРП и ВИП, являются *NOS*-позитивными [12]. У морской свинки *NOS*-позитивные нейроны не содержат катехоламины. Приблизительно $^1/_4$ из них является также ВИП- и НПУ-реактивными [51]. В звездчатом ганглии человека интенсивно-меченые *NOS*-позитивные нейроны не содержат ТГ, однако обнаружено значительное число клеток, проявляющих умеренно выраженную активность к обоим ферментам [75].

Физиологические эффекты нейротрансмиттеров

Несмотря на обилие морфологических работ, доказывающих наличие различных типов нейротрансмиттеров и возможность одновременного выделения нескольких нейротрансмиттеров в одном нейроне, функциональная роль многих из них остается неясной. Установлено, что нейропептиды высвобождаются, в основном, при высокой частоте стимуляции нервов (10–50 Гц). Передатчики других типов химических соединений выделяются при более низкой частоте — менее 10 Гц [22, 66].

Одно и то же вещество может быть локализовано в популяциях нейронов, выполняющих диаметрально противоположные функции, но иннервирующих один и тот же орган-мишень. Например, НПУ содержится в симпатических вазоконстрикторных и тазовых вазодилататорных нейронах, иннервирующих артерии матки у морской свинки [95]. Также НПУ обнаружен в симпатических нейронах, иннервирующих сердце, и метасимпатических нейронах сердечных интрамуральных узлов [105].

Выделяемый симпатическими нейронами норадреналин активирует метаботропные адренорецепторы α и β, которые, в свою очередь, делятся на ряд подтипов: α_1 (выделяют подтипы *A*, *B*, *D*), α_2 (выделяют подтипы *A*, *B*, *C*), β_1, β_2 и β_3. Норадреналин может влиять и на пресинаптические адренорецепторы. Активация пресинаптических α_2-адренорецепторов приводит к уменьшению выделения норадреналина из синаптических терминалей. Возбуждение β_2-адренорецепторов, наоборот, вызывает увеличение высвобождения норадреналина [6].

НПУ высвобождается при высокочастотной стимуляции [57, 66]. У человека уровень НПУ повышается при циркуляторном шоке, хроническом стрессе и тяжелых физических упражнениях [65, 90]. В настоящий момент идентифицировано шесть типов рецепторов к НПУ (*Y*1–*Y*6) [65, 91, 102]. Действие НПУ на рецепторы опосредуется за счет семейства *G* белков, чувствительных к коклюшу, в частности *Gi* и *Go* [91, 131].

Тем не менее, хотя норадреналин и НПУ локализованы в синаптической терминали, они содер-

жатся в разных везикулах и высвобождаются при отличающихся условиях. Норадреналин находится в малых электронно-плотных везикулах, и его выделение поддерживает базальный тонус гладкой мускулатуры сосудов. НПY содержится в больших электронно-плотных везикулах и высвобождается при сильной стрессовой ситуации. В экспериментах выделение НПY происходило при высокочастотной стимуляции [59, 81].

НПY в большом количестве обнаруживается в волокнах, иннервирующих сердце, коронарные и мозговые артерии, аорту, сосуды кожи и скелетных мышц у крысы, кошки, морской свинки, человека. Многочисленные нервные волокна, иммунореактивные к НПY, направляются к гладким миоцитам дыхательных путей, артериям и артериолам легких. НПY широко распространен в ЖКТ, выявляется в волокнах, направляющихся к слизистой и мышечной оболочкам, а также гладким мышцам сосудов. Пептид участвует и в иннервации репродуктивной системы, например НПY-иммунореактивные волокна идентифицированы в маточных трубах у женщин. НПY принимает участие в иннервации органов выделительной системы [17, 65, 90, 102].

Вазоконстрикторный эффект НПY реализуется через постсинаптические рецепторы Y1, которые находятся на мембране гладкомышечных клеток артерий и вен [26, 65, 90]. Стимуляция Y1-рецепторов вызывает вазоконстрикцию коронарных и мозговых артерий у крысы, кролика, морской свинки, собаки, человека. Y1-рецепторы иммуногистохимически определяются в коронарных, мозговых артериях, артериях кожи, скелетных мышц, ЖКТ, трахеи, почек, преимущественно в сосудах малого и среднего диаметра. Помимо Y1-рецепторов, определенную роль в сокращении гладкомышечных клеток сосудов играют и Y4-рецепторы [91].

При этом происходит ингибирование аденилатциклазы и снижение продукции цАМФ, а также стимуляция протеинкиназы С, деполяризация и активации входа кальция через кальциевые каналы L-типа, а также мобилизации кальция из внутриклеточного депо. Также важную роль в сокращении гладких мышц сосудов играет синергическое действие с другими вазоконстрикторами [65, 90]. Сам по себе НПY вызывает сравнительно слабое сокращение, но значительно увеличивает сократительные ответы на норадреналин и АТФ, а также ответ на ангиотензин II. По сравнению с сократительными ответами при действии норадреналина и АТФ, НПY-опосредованную вазоконстрикцию наблюдают с наибольшим латентным периодом.

Постсинаптические эффекты НПY на миокард могут проявляться в виде отрицательного [18, 25, 101] (Balasubramaniam A. и др., 1988; Piper H. M. и др., 1989; Bryant S. M. и др., 1991) или положительного [45, 62] инотропного и хронотропного эффектов. Работы ряда авторов вообще не дают определенных свидетельств в пользу того или иного действия [9, 120, 129].

НПY также оказывает прямое влияние на гладкие мышцы толстой кишки, ингибируя ее моторику [59]. Пресинаптические эффекты НПY осуществляются за счет рецепторов типа Y2. Возбуждение рецепторов этого типа вызывает подавление высвобождения норадреналина, серотонина и самого НПY [37, 97, 117].

Есть работы, свидетельствующие о трофической роли НПY в нервной и сердечно-сосудистой системе [58, 134]. НПY вызывает гипертрофию миокарда [21, 92]. Нейропролиферативный эффект НПY вызывается действием на рецепторы Y1 типа [58]. Трофическое действие НПY связано с активацией Y2 и Y5 рецепторов. НПY обладает ангиогенным эффектом. Стимулирующее влияние на васкуляризацию осуществляется, главным образом, за счет Y1, Y2 и Y5 рецепторов [134]. НПY стимулирует активацию, миграцию, пролиферацию эндотелиальных клеток. Это действие опосредуется эндотелиальной NOS. Последние данные свидетельствуют о роли НПY и в процессах дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в кардиомиоциты у новорожденных животных, а также у взрослых после инфаркта миокарда [130].

Сосуществование ацетилхолина и ВИП в симпатических нейронах свидетельствует о том, что данный пептид выполняет функции вазодилататора, а также обеспечивает расслабление гладких мышц дыхательных путей и кишечника [43, 82, 115]. Есть сведения, что ВИП вызывает потенциалзависимое торможение Ca каналов N-типа в симпатических нейронах у крысы [133]. Данный нейропептид может облегчать синаптическую передачу в ганглии, увеличивая высвобождение ацетилхолина из пресинаптической терминали [123]. Предполагается, что ВИП может выполнять роль нейромодулятора, взаимодействуя с мускариновыми рецепторами [74, 82]. Вазодилататорный эффект ВИП связан с увеличением содержания цАМФ и цГМФ в клетке, а также за счет выделения NO [61]. В настоящий момент идентифи-

цировано три типа рецепторов, чувствительных к ВИП, — *VPAC*1, *VPAC*2 и *PAC*1 [24].

КГРП участвует в регуляции работы систем дыхания, кровообращения, пищеварения [19, 20, 36, 82, 85]. Этот пептид является наиболее мощным вазодилататором в системе микроциркуляции, в 10 раз эффективнее простагландинов и оказывает в 10–100 раз более сильную вазодилатацию по сравнению с ацетилхолином и веществом *P* [57]. Эффект КГРП также является наиболее длительным. У человека эритема кожи, вызванная данным пептидом, может длиться до 5–6 ч [121]. При активации рецепторов КГРП увеличивается уровень цАМФ в клетке [127]. Рецептор к КГРП, обладающий функциональной активностью, представляет собой систему, состоящую из белка, модифицирующего активность рецептора (receptor activity modifying proteins, *RAMP*), а также кальцитонин-подобного рецептора (calcitonin like receptor, *CLR*). К настоящему времени идентифицировано три типа *RAMP* — *RAMP*1, *RAMP*2, *RAMP*3 [121].

СОМ воздействует на пять типов рецепторов — от *SST*1 до *SST*5, которые, за исключением *SST*2, связаны с *G*-белком. При активации соматостатиновых рецепторов уменьшается вход кальция и выход ионов калия, тормозится образование цАМФ, снижается активность тирозинфосфатазы и экзоцитоз [24, 119]. В регуляции сердца СОМ обеспечивает эффекты тормозного характера, проявляющиеся в снижении частоты и силы сокращений сердца, а также замедлении проводимости миокарда. Действие СОМ сопровождается снижением сердечного выброса и изменением уровня АД; направленность сосудистых эффектов данного пептида у разных видов животных может отличаться. СОМ повышает периферическое сосудистое сопротивление и уменьшает величину регионарного кровотока, особенно в сосудах мезентериальной и гепатопортальной областей. Сердечно-сосудистые эффекты СОМ реализуются за счет модулирующего действия на выделение ацетилхолина и норадреналина из пресинаптических нервных окончаний, а также путем влияния на выделение и рецепцию других биологически активных веществ [7].

NO оказывает вазодилатационные [10] эффекты, а также модулирующее влияние на сократимость сердечной мышцы [29, 124]. В отличие от классических нейротрансмиттеров, *NO* и *CO* не высвобождаются путем экзоцитоза, а свободно диффундируют через мембраны клеток. *NO* и *CO* не соединяются с каким-либо типом рецепторов, но взаимодействуют со специфическими клеточными ферментами, в частности с гуанилатциклазой, увеличивая выработку цГМФ в клетке [23].

Возрастные особенности катехоламинсодержащих нейронов в симпатических узлах в постнатальном онтогенезе

В симпатических ганглиях куриных эмбрионов ферменты синтеза катехоламинов обнаруживаются во второй половине 3-го дня эмбрионального развития (Е3,5) [39, 128], у мышей— на 9–10-е сутки [98, 132]. У плода человека ТГ-позитивные нейроны обнаруживаются с 5-й недели жизни [99]. При этом ТГ обнаруживается раньше по сравнению с началом продукции катехоламинов, которая у куриных эмбрионов соответствует дню Е4 [30, 109]. Катехоламины выявляют в первичных симпатических узлах в эмбриональном периоде у мыши на 11-е сутки, у крысы — на 13-е сутки, у человека — к 7-й неделе [30, 39]. Эта дифференцировка наблюдается уже у симпатобластов, которые еще сохраняют свою митотическую активность [107, 108]. ТГ и дофамин-β-гидроксилазу выявляют одновременно [31, 40, 125].

Для инициации развития нейробластов в катехоламинергическом направлении важным фактором является контакт с дорсальной аортой, которая выделяет костный морфогенетический протеин, в частности *BMP*4 [30, 104]. В последующем важную роль в процессах норадренергической дифференцировки играют *Phox*2*b*, *Gata*2/3 и *Hand*2 [15, 53, 69, 72, 132].

После рождения наибольшая доля симпатических нейронов пара- и превертебральных узлов содержит ТГ. В симпатических узлах крысы и мыши доля ТГ-позитивных нейронов остается постоянной в постнатальном онтогенезе и варьирует от 85 до 95 % [1–3, 88]. Доля ТГ-позитивных нейронов плода человека составляет 85–90 % в пара- и превертебральных узлах плодов 24–27 нед и новорожденных. В ходе дальнейшего развития эта доля незначительно увеличивается до 95 %. При старении доля ТГ-содержащих нейронов в пара- и превертебральных ганглиях снижается до 75–85 % [111].

В ганглиях солнечного сплетения морских свинок в позднем периоде эмбрионального развития выделяют четыре типа нейронов, содержащих ТГ: 1) нейроны, экспрессирующие НПУ, но не содер-

жащие СОМ; 2) нейроны, содержащие и НПY, и СОМ (данная комбинация не встречается у взрослого животного); 3) нейроны, иммунореактивные к СОМ, в которых отсутствует НПY; 4) экспрессирующие только ТГ, в которых отсутствуют другие нейропептиды. Нейроны, содержащие только ТГ, встречают на всех этапах эмбрионального развития, однако доля их снижается в процессе онтогенеза [14].

Возрастные изменения симпатических нейронов, экспрессирующих нейропептид Y

У птиц начальную экспрессию НПY обнаруживают после проявления нейронами катехоламинергического фенотипа [47]. В симпатических ганглиях амфибий НПY также выявляют лишь после того, как клетки начнут адренергическую дифференцировку [122].

Однако у крыс НПY-иммунореактивные нейроны выявляют в симпатических узлах на стадии *E*12.5. Вначале НПY выявляют во всех ТГ-содержащих клетках. Интенсивность иммунофлюоресценции на этом этапе является достаточно низкой. В течение последующих дней иммунореактивность к этому пептиду усиливается у большинства клеток. На стадии *E*18 76 % нейронов в краниальном шейном ганглии и 62 % в звездчатом ганглии обладают иммунореактивностью к этому пептиду [126].

У морской свинки в раннем эмбриональном периоде нейроны, содержащие НПY, выявляют, главным образом, в более рострально расположенных клетках. Каудальнее уровня желудка иммунореактивность к НПY на этой стадии выражена слабо. В каудальных паравертебральных и превертебральных узлах НПY обнаруживают в среднем эмбриональном периоде. НПY выявляют в клетках со средней или высокой степенью активности ТГ. В позднем эмбриональном периоде 80 % ТГ-иммунореактивных нейронов содержит НПY. Далее доля НПY-содержащих нейронов снижается до 55 % в среднефетальный период и в дальнейшем не меняется в течение всего плодного периода [94].

В позднем эмбриональном периоде у морской свинки в чревных узлах доля нейронов, содержащих НПY в медиальной и латеральной областях ганглия, примерно одинакова. В ходе дальнейшего развития, начиная с раннего плодного периода, доля НПY-позитивных нейронов в латеральной области значительно больше увеличивается по сравнению с медиально расположенной популяцией [14].

По нашим данным, после рождения доля НПY-содержащих нейронов в симпатических ганглиях у крысы и мыши увеличивается в постнатальном онтогенезе с момента рождения до конца второго месяца жизни. В то же время, доля НПY-иммунореактивных нейронов в звездчатом ганглии у крысы достоверно выше по сравнению со звездчатым ганглием мыши. В симпатических ганглиях грызунов во всех возрастных группах все НПY-позитивные клетки экспрессировали ТГ [1–3, 5, 88]. Вероятно, такое увеличение доли нейронов, содержащих НПY, можно объяснить ангиогенным эффектом НПY на возрастающее число сосудов микроциркуляторного русла в процессе онтогенеза.

Средняя площадь сечения НПY-иммунореактивных нейронов в звездчатом узле у крысы, начиная с первых 10 дней жизни, достоверно не отличалась от средней площади сечения ТГ-иммунопозитивных нейронов. Тем не менее, в краниальном шейном и чревном узлах с момента рождения НПY-иммунореактивные нейроны имели меньшие размеры по сравнению со средней площадью сечения нейронов в этих ганглиях [1–3, 88]. Меньшие размеры НПY-иммунореактивных нейронов подтверждают и другие исследователи [50].

В пара- и превертебральных ганглиях плодов человека 24–27 нед только небольшая часть нейронов (1,5 % — в чревных ганглиях, 7 % — в звездчатом узле) содержала НПY. К моменту рождения количество НПY-содержащих нейронов в симпатических ганглиях значительно увеличивается — до 27 % в превертебральных узлах и до 41 % в звездчатом узле. С возрастом доля НПY-иммунореактивных нейронов продолжает увеличиваться до 63 % в превертебральных узлах и до 73 % в звездчатом узле у взрослых. При старении доля нейронов, содержащих НПY, снижается до 37 % в превертебральных узлах и до 48 % в звездчатом узле [111].

Цилиарный нейротрофический фактор и ингибиторный фактор лейкемии подавляют экспрессию НПY в симпатических нейронах [103]. В то же время, есть данные об экспрессии НПY, на которую не влияют внешние факторы [56, 122].

До конца не ясно, какова же роль НПY в процессах возрастного развития автономных узлов. С определенной долей уверенности можно говорить о трофическом влиянии НПY на клетки-мишени. Установлено, что НПY требуется для возрастного развития кальциевых каналов *L*-типа в миокарде

[102]. Есть данные об увеличении под влиянием НПY плотности α- и β-адренорецепторов в сердечной мышце [106], что важно для становления симпатической иннервации сердца. Этот эффект опосредуется через *Y2* рецепторы. НПY обладает и стимулирующим влиянием на васкуляризацию [134], что важно в условиях активного развития скелетной мускулатуры.

Холинергические нейроны в симпатических узлах в пре- и постнатальном онтогенезе

У куриных эмбрионов активность ХАТ в люмбосакральных симпатических ганглиях не определяется на стадии *E*4. Слабая активность вышеуказанного фермента начинает проявляться на стадии *E*5 и увеличивается между стадиями *E*6 и *E*8 [41, 84]. У мыши в эмбриональном периоде ХАТ-содержащие нейроны выявляют в возрасте *E*13, их число увеличивается на стадии *E*16–*E*17 [32]. У крысы холинергические нейроны звездчатого ганглия, содержащие везикулярный транспортер ацетилхолина, впервые обнаруживают на стадии *E*14,5. В процессе развития к моменту рождения доля таких нейронов значительно снижается [116].

Ранее считалось, что, несмотря на наличие во всех паравертебральных ганглиях зрело- и незрелорождающихся животных холинергических нейронов, данные нейроциты к моменту рождения являются адренергическими [8, 41]. Существовала точка зрения, что независимо от сформированных ими связей с органами-мишенями, вплоть до окончания 2-й недели жизни животного, эти нейроны не функционируют, и лишь к началу 3-й недели жизни эти клетки приобретают присущий им фенотип [16, 41].

Тем не менее, наши исследования показали, что небольшое число клеток в звездчатых узлах мыши и крысы уже с момента рождения содержало ХАТ. Доля этих нейронов возрастала до 10-го дня жизни, а затем снижалась [1, 2, 88]. В краниальном шейном и чревных узлах доля ХАТ-иммунопозитивных нейронов у крысы была достоверно меньше, по сравнению со звездчатым узлом, и в постнатальном онтогезе не менялась [3].

Большинство ХАТ-позитивных нейроцитов у новорожденных, 10- и 20-дневных крысят также являлось ТГ-положительными. Однако доля нейронов, иммунореактивных к ХАТ и ТГ, быстро снижалась в первые 10 дней жизни. Подавляющее большинство холинергических нейронов у всех животных содержало ВИП [1, 2, 88].

Тем не менее, первые холинергические волокна появляются в органах-мишенях лишь после рождения. Вначале они содержат ТГ. Холинергические волокна, иннервирующие надкостницу, появляются на 4-й день жизни [16], а в потовых железах они выявляются на 11-й день постнатального развития [41]. Таким образом, наши данные доказывают, что индукция холинергического фенотипа в нейронах происходит еще до установления контактов с органами-мишенями. Однако к настоящему моменту нельзя уверенно определить факторы, способствующие такой дифференцировке.

У человека небольшое число ХАТ-иммунореактивных нейронов и волокон определяют на 24–27-й неделе плодного развития. Эти нейроны обнаружены только в паравертебральных, но отсутствуют в превертебральных узлах. Доля ХАТ-позитивных клеток возрастает с 1 % у плодов до 5 % у детей и затем опять снижается до 2 % у взрослых [112, 113].

Есть данные о том, что индукция холинергического фенотипа в симпатических нейронах происходит под влиянием нейрокининов и нейротрофинов, в частности *NT3* [28, 49, 55].

ВИП-иммунопозитивные нейроны в пре- и постнатальном онтогенезе

У крысы ВИП-содержащие нейроны и волокна обнаруживают в звездчатом узле на 14,5 суток эмбрионального развития (*E*14,5). После *E*14,5 интенсивность нейронов иммунофлюоресценции к ВИП сильно варьирует. Наряду с интенсивно иммунореактивными нейронами, встречается большое число клеток со слабо выраженной иммунореактивностью. Максимальная степень выраженности экспрессии ВИП приходится на время пролиферации нейробластов [60, 118].

В звездчатом ганглии в эмбриональном периоде — между Е14,5 и Е16,5 — ВИП колокализован с ТГ. На стадии Е14,5 примерно $^1/_3$ ТГ-иммунореактивных клеток содержит ВИП. В дальнейшем доля ВИП-иммунореактивных нейронов быстро снижается, и к моменту рождения только 3,5 % нейронов звездчатого узла содержит ВИП [126].

Подавляющее большинство холинергических нейронов в симпатических узлах у крыс и мышей содержало ВИП. Доля этих нейронов изменялась так же, как и число нейронов, иммунореактивных к ХАТ. Чуть менее половины всех ВИП-содержащих нейронов у новорожденных крысят

и мышат проявляли одновременно иммунореактивность к ТГ, с 10-го дня жизни эта доля снижалась и далее существенно не менялась. Часть нейронов одновременно содержала СОМ и ВИП. Комбинации ВИП-НПУ и СОМ-НПУ отсутствовали у мышей и крыс в постнатальном онтогенезе. Средняя площадь сечения ХАТ- и ВИП-иммунореактивных нейронов симпатических узлов была достоверно больше по сравнению со средней площадью сечения нейронов узла [1, 2, 88].

ВИП в холинергических волокнах, которые иннервируют потовые железы у грызунов, не выявляется в первые дни жизни и появляется в части желез к 10-м суткам постнатального развития. Полностью во всех потовых железах ВИП определяют на 14-й день жизни [41].

У человека ВИП-содержащие нейроны определяют в большом числе на 24–27-й неделе плодного периода (26 % — в превертебральных узлах и 75 % — в звездчатом узле). К моменту рождения доля ВИП-содержащих нейронов снижается до 12 % в превертебральных узлах. В звездчатом узле новорожденных наблюдают более выраженное снижение до 19 %. У детей доля ВИП-иммунореактивных нейронов продолжает уменьшаться до 10,5 % в звездчатом узле и до 1 % в чревных узлах. У взрослых ВИП содержится в пара- и превертебральных узлах в 1 %. У пожилых людей доля ВИП-иммунореактивных нейронов увеличивается до 5 % в чревных узлах и до 1 % в звездчатом узле [112, 113].

Возрастные изменения КГРП-содержащих симпатических нейронов

Так же как и ВИП, КГРП не обнаруживают в симпатических волокнах в первую неделю постнатального развития. У крыс первые КГРП-иммунореактивные волокна появляются только на 14-й день жизни [41, 78].

У человека возрастное развитие КГРП-иммунореактивных нейронов весьма сходно с онтогенезом ВИП-содержащих клеток. В симпатических узлах плода человека 24–27 нед присутствует значительное количество КГРП-позитивных клеток (31 % — в чревных ганглиях и 49 % — в звездчатом узле). К моменту рождения количество КГРП-содержащих нейронов значительно снижается и составляет 10 % в чревных узлах и 21 % в звездчатом узле. У детей доля КГРП-иммунореактивных нейронов продолжает снижаться и достигает 2 % в чревных ганглиях и 9 % в звездчатом узле. У взрослых доля КГРП достаточно низкая (0,1 % — в чревном узле и 0,5 % — в звездчатом ганглии). У пожилых людей доля КГРП-содержащих нейронов опять возрастает до 3,5 % в чревных узлах и до 6 % в звездчатом ганглии [110, 112].

Возрастные изменения соматостатин-содержащих симпатических нейронов

У куриных и перепелиных эмбрионов СОМ-иммунореактивные нейроны появляются на стадии *E*4. Как и катехоламинсодержащие нейроны, СОМ-иммунореактивные нейроны вначале появляются в виде небольших кластеров клеток, расположенных билатерально от дорсальной аорты. С 7–8-х суток (*E*7–*E*8) их число значительно снижается и далее не меняется в онтогенезе [46, 48, 89, 96]. У 12-суточных эмбрионов крысы (*E*12,5) СОМ-содержащие нейроны отсутствуют в симпатических узлах. Однако на стадии *E*16,5 подавляющее большинство нейронов краниального шейного симпатического узла экспрессирует СОМ [73].

В звездчатом узле крыс наибольшую долю нейронов, содержащих СОМ, обнаруживали у новорожденных животных. В последующие 10 сут доля СОМ-позитивных нейронов значительно уменьшалась и далее достоверно не менялась. Также как и при исследовании развития ХАТ- и ВИП-иммунопозитивных нейронов, у новорожденных нейронов часть СОМ-позитивных нейронов содержала ТГ. В первые 10 сут жизни доля таких нейронов снижалась. Часть СОМ-позитивных нейронов у животных всех возрастных групп содержала ВИП. Средняя площадь сечения СОМ-иммунореактивных нейронов симпатических узлов была достоверно меньше по сравнению со средней площадью сечения нейронов узла. В звездчатом узле мыши СОМ-иммунореактивных нейронов не обнаруживали [1, 2, 88].

СОМ-иммунореактивные нейроны у морских свинок отсутствуют в раннем эмбриональном периоде и обнаруживаются в превертебральных ганглиях в середине эмбрионального периода, а в паравертебральных узлах появляются лишь в конце эмбрионального периода. В конце эмбрионального периода большинство ТГ-иммунопозитивных нейронов, содержащих СОМ, также экспрессировало НПУ (данная комбинация не встречалась у взрослых животных). К началу раннего фетального периода отмечали формирование популяций

нейронов, располагающихся в топографически различных областях узлов, и различный нейропептидный состав. При этом группа, расположенная латерально, содержала, преимущественно, ТГ и НПY. Другая, расположенная медиально, состояла из ТГ- и СОМ-иммунореактивных нейронов [14]. Регуляция экспрессии СОМ у эмбрионов находится под влиянием активина *A* и цилиарного нейротрофического фактора [13, 33, 35, 78, 103].

У плодов человека 24–27 нед обнаружено большое количество СОМ-содержащих нейронов (56 % — в чревных узлах и 49 % — в звездчатом узле). К моменту рождения доля СОМ-позитивных нейронов снижается до 26 % в чревных узлах и до 11 % в звездчатом ганглии. В дальнейшем количество СОМ-иммунореактивных нейронов продолжает медленно снижаться до 18–21 % в чревных ганглиях и до 7–9 % в звездчатом ганглии у детей и взрослых. У пожилых доля СОМ-позитивных нейронов уменьшается до 6,5 % в чревных узлах и до 2 % в звездчатом узле [112].

Согласно литературным данным, возрастное уменьшение количества ВИП- и СОМ-позитивных нейроцитов может быть связано с их важным влиянием именно в период эмбриогенеза и раннего постнатального онтогенеза на митоз и выживаемость нервных клеток, рост нейритов [27, 100].

НАДФН- и *NOS*-иммунопозитивные нейроны в симпатических узлах у животных разного возраста

Мы провели детальное исследование содержания НАДФН- и *NOS*-содержащих нейронов в симпатических узлах мыши, крысы и кошки. В пара- и превертебральных симпатических узлах грызунов НАДФНД-позитивные нейроны отсутствовали во всех возрастных группах. В то же время, в исследованных ганглиях обнаруживали НАДФНД-реактивные волокна с разной интенсивностью окраски. У новорожденных и 10-дневных животных волокна обнаруживали слабую степень активности фермента. Большое количество интенсивно окрашенных волокон обнаруживали с 20-го дня жизни.

У всех изученных котят НАДФНД-позитивные нейроны обнаруживали в краниальном шейном, звездчатом и чревном узлах с момента рождения. Достоверных различий по особенностям распределения, процентному соотношению энзимопозитивных нейронов и их средней площади сечения в правом и левом узлах установлено не было. В звездчатом ганглии нейроны располагались, преимущественно, у латерального края узла. Область расположения нейронов увеличивалась в течение первых 20 дней жизни и далее не менялась. Наибольшую долю НАДФНД-позитивных нейронов обнаруживали в звездчатом ганглии по сравнению с краниальным шейным и чревным узлами у всех животных. У новорожденных котят в звездчатом ганглии доля НАДФНД-реактивных клеток была небольшой. В ходе возрастного развития доля таких клеток возрастала, достигала максимума к 20–30-му дню жизни и дальше снижалась вплоть до 2-го месяца жизни. У 2-месячных и более взрослых котят доля НАДФНД-позитивных нейронов в звездчатом узле оставалась постоянной [38].

В краниальном шейном ганглии наблюдали сравнительно небольшую долю нейронов уже у новорожденного котенка, которая, однако, в ходе онтогенеза достоверно не менялась. В чревном узле у всех исследованных животных наблюдали лишь единичные нейроны. В краниальном шейном и чревном узлах НАДФНД-позитивные нейроны располагались диффузно [38].

Средняя площадь сечения НАДФНД-позитивных нейронов в исследованных симпатических узлах возрастала с момента рождения до 2-месячного возраста и далее не изменялась. В каждой возрастной группе средние размеры НАДФНД-позитивных клеток в вышеуказанных ганглиях достоверно не отличались [38].

Заключение

Таким образом, основные процессы формирования нейротрансмиттерного состава симпатических узлов происходят в пренатальном периоде. Установлено, что, так же как и у взрослых, у новорожденных основная масса нервных клеток содержит ферменты синтеза норадреналина и имеется небольшая популяция клеток, не содержащая катехоламинов. Часть же норадренергических нейронов содержит и другие нейротрансмиттеры. У новорожденных животных в звездчатом ганглии бóльшая часть нейроцитов содержит одновременно тирозингидроксилазу и нейропептид *Y*. В дальнейшем, в ходе возрастного развития, доля таких нейронов увеличивается. Очевидно, это связано с трофическим влиянием нейропептида *Y* на клетки-мишени, а также стимулирующим влиянием на ва-

скуляризацию в условиях активного развития скелетной мускулатуры.

Есть данные о наличии фермента синтеза ацетилхолина в небольшой части нейронов симпатических узлов уже у новорожденных животных, что позволяет пересмотреть прежние представления об исключительной роли органов-мишеней в индукции холинергического фенотипа. Возрастное уменьшение количества ВИП- и СОМ-позитивных нейронов симпатических узлов в онтогенезе, возможно, связано с их важным влиянием именно в период эмбриогенеза и раннего постнатального онтогенеза на митоз и выживаемость нервных клеток, рост нейритов.

Литература

1. *Маслюков П.М., Ноздрачёв А.Д., Timmermans J.-P.* Возрастные особенности нейротрансмиттерного состава нейронов звездчатого узла // Рос. физиол. журн. 2006. Т. 92. № 2. С. 214–220.

2. *Маслюков П.М., Шилкин В.В., Тиммерманс Ж.-П.* Иммуноцитохимическая характеристика нейронов звездчатого узла симпатического ствола мыши в постнатальном онтогенезе // Морфология. 2005. Т. 128. № 5. С. 41–44.

3. *Маслюков П.М., Корзина М.Б., Емануйлов А.И., Шилкин В.В.* Нейромедиаторный состав нейронов краниального шейного и чревного симпатических узлов в постнатальном онтогенезе // Морфология. 2009. Т. 135. № 1. С. 30–34.

4. *Маслюков П.М., Емануйлов А.И., Корзина М.Б. и др.* NADPH-диафоразопозитивные нейроны симпатических узлов в постнатальном онтогенезе // Морфология. 2008. Т. 133. № 1. С. 42–45.

5. *Ноздрачёв А.Д., Маслюков П.М.* Нейропептид Y и автономная нервная система // Журн. эволюц. биохим. 2011. Т. 47. № 2. С. 105–112.

6. *Ноздрачёв А.Д., Янцев А.В.* Автономная передача. СПб.: Изд-во СПбГУ, 1995.

7. *Покровский В.М., Осадчий О.Е.* Соматостатин как регулятор функций сердечно-сосудистой системы // Успехи физиол. наук. 1998. Т. 29. № 4. С. 24–40.

8. *Шевелева В.С.* Эволюция функции симпатических ганглиев в онтогенезе. Л.: Наука, 1977.

9. *Allen J., Gjorstrup P., Bjorkman J. et al.* Studies on cardiac distribution and function of neuropeptide Y // Acta Physiol. Scand. 1986. Vol. 126. P. 405–411.

10. *Anderson C.R.* NADPH-diaphorase-positive neurons in the rat spinal cord include a subpopulation of autonomic preganglionic neurons // Neurosci. Lett. 1992. Vol. 139. P. 280–284.

11. *Anderson C.R., Bergner A., Murphy S.M.* How many types of cholinergic sympathetic neuron are there in the rat stellate ganglion? // Neurosci. 2006. Vol. 140. P. 567–576.

12. *Anderson C.R., McAllen R.M., Edwards S.L.* Nitric oxide synthase and chemical coding in cat sympathetic postganglionic neurons // Neurosci. 1995. Vol. 68. P. 255–264.

13. *Anderson R.B., Turner K.N., Nikonenko A.G. et al.* The cell adhesion molecule L1 is required for chain migration of neural crest cells in the developing mouse gut // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1221–1232.

14. *Anderson R.I., Morris J.L., Gibbins I.L.* Neurochemical differentiation of functionally distinct populations of autonomic neurons // J. comp. Neurol. 2001. Vol. 429. P. 419–435.

15. *Apostolova G., Dechant G.* Development of neurotransmitter phenotypes in sympathetic neurons // Auton. Neurosci. 2009. Vol. 151. P. 30–38.

16. *Asmus S.E., Parsons S., Landis S.C.* Developmental changes in the transmitter properties of sympathetic neurons that innervate the periosteum // J. Neurosci. 2000. Vol. 20. P. 495–504.

17. *Balasubramaniam A.* Neuropeptide Y family of hormones: receptor subtypes and antagonists // Peptides. 1997. Vol. 18. P. 445–457.

18. *Balasubramaniam A., Grupp I., Matlib M. et al.* Comparison of the effects of neuropeptide Y (NPY) and 4-norleucine-NPY on isolated perfused rat hearts; effects of NPY on atrial and ventricular strips of rat heart and on rabbit heart mitochondria // Regul. Pept. 1988. Vol. 21. P. 289–299.

19. *Barnes P.J.* Regulatory peptides in the respiratory system // Experentia. 1987. Vol. 47. P. 832–839.

20. *Bartho L., Benko R., Holzer-Petsche U. et al.* Role of extrinsic afferent neurons in gastrointestinal motility // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2008. Vol. 12 (Suppl. 1). P. 21–31.

21. *Bell D., Allen A.R., Kelso E.J. et al.* Induction of hypertrophic responsiveness of cardiomyocytes to neuropeptide Y in response to pressure overload // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 303. P 581–591.

22. *Bloom S.R., Edwards A.V.* Vasoactive intestinal peptide in relation to atropine resistant vasodilatation in the submaxillary gland of the cat // J. Physiol. 1980. Vol. 300. P. 41–53.

23. *Boehning D., Snyder S.H.* Novel neural modulators // Ann. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 26. P. 105–131.

24. *Von Bohlen O., Dermietzel H., Dermietzel R.* Neurotransmitters and neuromodulators. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

25. *Bryant S.M., Ryder K.O., Hart G.* Effects of neuropeptide Y on cell length and membrane currents in isolated guinea pig ventricular myocytes // Circ. Res. 1991. Vol. 69. P. 1106–1113.

26. *Buckwalter J.B., Hamann J.J., Clifford P.S.* Neuropeptide Y1 receptor vasoconstriction in exercising canine skeletal muscles // J. appl. Physiol. 2005. Vol. 99. P. 2115–2120.

27. *Bulloch A.G.M.* Somatostatin enhances neurite outgrowth and electrical coupling of regenerating neurons in Helisoma // Brain Res. 1987. Vol. 412. P. 6–17.

28. *Cane K.N., Anderson C.R.* Generating diversity: Mechanisms regulating the differentiation of autonomic neuron phenotypes // Auton. Neurosci. 2009. Vol. 151. P. 17–29.

29. *Choate J.K., Paterson D.J.* Nitric oxide inhibits the positive chronotropic and inotropic responses to sympathetic nerve stimulation in the isolated guinea-pig atria // J. Auton. Nerv. Syst. 1999. Vol. 75. P. 100–108.

30. *Cochard P., Goldstein M., Black I.B.* Ontogenetic appearance and disappearance of tyrosine hydroxylase and catecholamines in the rat embryo // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1978. Vol. 75. P. 2986–2990.

31. *Cochard P., Goldstein M., Black I.B.* Initial development of the noradrenergic phenotype in autonomic neuroblasts of the rat embryo in vivo // Dev. Biol. 1979. Vol. 71. P. 100–114.

32. *Coughlin M.D., Dibner, M.D., Boyer D.F., Black I.B.* Factors regulating development of an embryonic mouse sympathetic ganglion // Dev. Biol. 1978. Vol. 66. P. 513–528.

33. *Coulombe J.N., Schwall R., Parent A.S. et al.* Induction of somatostatin immunoreactivity in cultured ciliary ganglion neurons by activin in choroid cell-conditioned medium // Neuron. 1993. Vol. 10. P. 899–906.

34. *Dale H.H., Feldberg W.* The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat // J. Physiol. 1934. Vol. 82. P. 121–128.

35. *Darland D.C., Nishi R.* Activin A and follistatin influence expression of somatostatin in the ciliary ganglion in vivo // Dev. Biol. 1998. Vol. 202. P. 293–303.

36. *Deng P.Y., Li Y.J.* Calcitonin gene-related peptide and hypertension // Peptides. 2005. Vol. 26. P. 1676–1685.

37. *Dumont Y., Martel J.C., Fournier A. et al.* Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues // Prog. Neurobiol. 1992. Vol. 38. P. 125–167.

38. Emanuilov A. I., Korzina M. B., Archakova L. I. et al. Development of the NADPH-diaphorase-positive neurons in the sympathetic ganglia // Ann. Anat. 2008. Vol. 190. P. 516–524.

39. Enemar A., Falck B., Hakanson R. Observations on the appearance of norepinephrine in the sympathetic nervous system of the chick embryo // Dev. Biol. 1965. Vol. 11. P. 268–283.

40. Ernsberger U. Evidence for an evolutionary conserved role of bone morphogenetic protein growth factors and phox2 transcription factors during noradrenergic differentiation of sympathetic neurons. Induction of a putative synexpression group of neurotransmitter-synthesizing enzymes // Europ. J. Biochem. 2000. Vol. 267. P. 6976–6981.

41. Ernsberger U., Rohrer H. Development of the cholinergic neurotransmitter phenotype in postganglionic sympathetic neurons // Cell Tiss. Res. 1999. Vol. 297. P. 339–361.

42. Von Euler U. S. A specific sympathomimetic ergone in sympathetic nerve fibers (sympathin) and its relation to adrenaline and nor-adrenaline // Acta physiol. Scand. 1946. Vol. 12. P. 73–97.

43. Fahrenkrug J. VIP and autonomic neurotransmission // Pharmacol. Ther. 1989. Vol. 41. P. 515–534.

44. Fischer A., Mundel P., Mayer B. et al. Nitric oxide synthase in guinea pig lower airway innervation // Neurosci. Lett. 1993. Vol. 149. P. 157–160.

45. Franco C., Lundberg J. M., Dahlof C. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone // Acta Physiol. Scand. 1985. Vol. 124. P. 361–369.

46. García-Arrarás J. E., Chanconie M., Fontaine-Pérus J. In vivo and in vitro development of somatostatin-like-immunoreactivity in the peripheral nervous system of quail embryos // J. Neurosci. 1984. Vol. 4. P. 1549–1558.

47. García-Arrarás J. E., Lugo-Chinchilla A. M., Chevere-Colon I. The expression of neuropeptide Y immunoreactivity in the avian sympathoadrenal system conforms with two models of coexpression development for neurons and chromaffin cells // Development. 1992. Vol. 115. P. 617–627.

48. García-Arrarás J. E., Fauquet M., Chanconie M., Smith J. Co-expression of somatostatin-like immunoreactivity and catecholaminergic properties in neural crest derivatives: comodulation of peptidergic and adrenergic differentiation in cultured neural crest // Dev. Biol. 1986. Vol. 114. P. 247–257.

49. Geissen M., Heller S., Pennica D. et al. The specification of sympathetic neurotransmitter phenotype depends on gp130 cytokine receptor signaling // Development. 1998. Vol. 125. P. 4791–4801.

50. Gibbins I. L. Vasomotor, pilomotor and secretomotor neurons distinguished by size and neuropeptide content in superior cervical ganglia of mice // J. Auton. Nerv. Syst. 1991. Vol. 34. P. 171–183.

51. Gibbins I. L. Vasoconstrictor, vasodilatator and pilomotor pathways in sympathetic ganglia of guinea-pigs // Neurosci. 1992. Vol. 47. P. 657–672.

52. Gibbins I. L., Morris J. L. Structure of peripheral synapses: autonomic ganglia // Cell Tiss. Res. 2006. Vol. 326. P. 205–220.

53. Goridis C., Rohrer H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons // Nat. Rev. Neurosci. 2002. Vol. 3. P. 531–541.

54. Guidry G., Landis S. C. Absence of cholinergic sympathetic vasodilatation from limb muscle vasculature in rats and mice // Auton. Neurosci. 2000. Vol. 82. P. 97–108.

55. Habecker B. A., Symes A. J., Stahl N. et al. A sweat gland-derived differentiation activity acts through known cytokine signaling pathways // J. biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 30421–30428.

56. Hall A. K., MacPhedran S. E. Multiple mechanisms regulate sympathetic neuronal phenotype // Development. 1995. Vol. 121. P. 2361–2371.

57. Hanko J., Tornebrandt K., Hardebo J.-E., Kahrstrom J. Neuropeptide Y induces and modulates vasoconstriction in intracranial and peripheral vessels of animals and man // J. Auton. Pharmacol. 1986. Vol. 6. P. 117–124.

58. Hansel D. E., Eipper B. A., Ronnett G. V. Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor // Nature. 2001. Vol. 410. P. 940–944.

59. Hellstrom P. M. Mechanisms involved in colonic vasoconstriction and inhibition of motility induced by neuropeptide Y // Acta Physiol. Scand. 1987. Vol. 129. P. 549–556.

60. Hendry I. A. Cell division in the developing sympathetic nervous system // J. Neurocytol. 1977. Vol. 6. P. 299–309.

61. Henning R. J., Sawmiller D. R. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 49. P. 27–37.

62. Del Heredia Puy M., Delgado C., Pereira L. et al. Neuropeptide Y rapidly enhances [Ca2+]i transients and Ca2+ sparks in adult rat ventricular myocytes through Y1 receptor and PLC activation // J. molec. cell Cardiol. 2005. Vol. 38. P. 205–212.

63. Heym C., Lang R. Transmitters in sympathetic postganglionic neurons // In: Panula P., Päivärinta H., Soinila S. (Eds). Neurohistochemistry: Modern Methods and Applications. Neurol. Neurobiol. New York: Alan Liss, 1986. Vol. 16. P. 493–525.

64. Heym C., Common B., Yin S., Klimaschewski L. et al. Neurochemistry, connectivity and plasticity of small intensely fluorescent (SIF) cells in the rat superior cervical ganglion // Ann. Anat. 1993. Vol. 175. P. 309–319.

65. Hodges G. J., Jackson D. N., Mattar L. et al. Neuropeptide Y and neurovascular control in skeletal muscle and skin // Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiol. 2009. Vol. 297. P. 546–555.

66. Hokfelt T., Broberger C., Xu Z. Q. D. et al. Neuropeptides — an overview // Neuropharmacology. 2000. Vol. 39. P. 1337–1356.

67. Hope B. T., Michael G. J., Knigge K. M., Vincent S. R. Neuronal NADPH-diaphorase is a nitric oxide synthase // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. P. 2811–2814.

68. Hopkins D. A., Losier A., Armour J. A. Distribution of NADPH-diaphorase in vagal, sympathetic and cardiac ganglia of dog, pig and guinea pig // In: The biology of nitric oxide 3: physiological and clinical aspects. London: Portland Press, 1994. P. 350–353.

69. Howard M. J. Mechanisms and perspectives on differentiation of autonomic neurons // Dev. Biol. 2005. Vol. 277. P. 271–286.

70. Hoyle C. H. V. Evolution of neuronal signalling: Transmitters and receptors // Auton. Neurosci. 2011. Vol. 165. P. 28–53.

71. Jarvi R., Pelto-Huikko M., Helen P., Hervonen A. Somatostatin-like immunoreactivity in human sympathetic ganglia // Cell Tiss. Res. 1987. Vol. 249. P. 1–5.

72. Kameda Y. Signaling molecules and transcription factors involved in the development of the sympathetic nervous system, with special emphasis on the superior cervical ganglion // Cell Tiss. Res. 2014. doi 10.1007/s00441–014–1847–3.

73. Katz D. M., He H., White M. Transient expression of somatostatin peptide is a widespread feature of developing sensory and sympathetic neurons in the embryonic rat // J. Neurobiol. 1992. Vol. 23. P. 855–870.

74. Kawatani M., Rutigliano M., De Groat W. C. Depolarization and muscarinic excitation induced in a sympathetic ganglion by vasoactive intestinal polypeptide // Science. 1985. Vol. 229. P. 279–281.

75. Klimaschewski L., Kummer W., Heym C. Localization, regulation and functions of neurotransmitters and neuromodulators in cervical sympathetic ganglia // Microsc. Res. Tech. 1996. Vol. 35. P. 44–68.

76. Kummer W., Heym C. Different types of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons in the guinea-pig stellate ganglion as revealed by triple-labelling immunofluorescence // Neurosci. Lett. 1991. Vol. 128. P. 187–190.

77. Kummer W., Fischer A., Kurkowski R., Heym C. The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labeling immunohistochemistry // Neurosci. 1992. Vol. 49. P. 715–737.

78. Landis S. C. Target regulation of neurotransmitter phenotype // Trends Neurosci. 1990. Vol. 13. P. 344–350.

79. Landis S. C., Fredieu J. R. Coexistence of calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in cholinergic sympathetic innervation of rat sweat glands // Brain Res. 1986. Vol. 377. P. 177–181.

80. Lindth B., Lundberg J. M., Hokfelt T. NPY-, galanin-, VIP/PHI-, CGRP- and substance P-immunoreactive neuronal subpopulations in cat autonomic and sensory ganglia and their projections // Cell Tiss. Res. 1989. Vol. 256. P. 259–273.

81. Lundberg J. M., Franco-Cereceda A., Lou Y. P. et al. Differential release of classical transmitters and peptides // Adv. Second. Messenger. Phosphoprotein. Res. 1994. Vol. 29. P. 223–234.

82. Lundberg J. M., Hokfelt T. Multiple co-existence of peptides and classical transmitters in peripheral autonomic and sensory neurons –functional and pharmacological implications // In: Hokfelt T., Fuxe K., Pernow B. (Eds.). Progress in Brain Research. Amsterdam: Elsevier, 1985. P. 241–262.

83. Lundberg J. M., Hokfelt T., Schultzberg M. et al. Occurence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in certain cholinergic neurons of the cat: Evidence from combined immunohistochemistry and acetylcholinesterase staining // Neurosci. 1979. Vol. 4. P. 1539–1559.

84. Marchisio P. C., Consolo S. Developmental changes of choline acetyltransferase (ChAT) activity in chick embryo spinal and sympathetic ganglia // J. Neurochem. 1968. Vol. 15. P. 759–764.

85. Martling C. R., Saria A., Fischer J. A., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide and the lung: neuronal coexistence with substance P, release by capsaicin and vasodilatatory effect // Regul. Peptides. 1988. Vol. 20. P. 125–139.

86. Masliukov P. M., Emanuilov A. I., Madalieva L. V. et al. Development of nNOS-positive neurons in the rat sensory and sympathetic ganglia // Neuroscience. 2014. Vol. 256. P. 271–281.

87. Masliukov P. M., Shilkin V. V., Nozdrachev A. D., Timmermans J.-P. Histochemical features of neurons in the cat stellate ganglion during postnatal ontogenesis // Auton. Neurosci. 2003. Vol. 106. P. 84–90.

88. Masliukov P. M., Timmermans J.-P. Immunocytochemical properties of stellate ganglion neurons during early postnatal development // Histochem. Cell biol. 2004. Vol. 122. P. 201–209.

89. Maxwell G. D., Sietz P. D., Chenard P. H. Development of somatostatin-like immunoreactivity in embryonic sympathetic ganglia // J. Neurosci. 1984. Vol. 4. P. 576–584.

90. McDermott B. J., Millar B. C., Piper H. M. Cardiovascular effects of neuropeptide Y: receptor interactions and cellular mechanisms // Cardiovasc. Res. 1993. Vol. 27. P. 893–905.

91. Michel M. C., Beck-Sickinger A, Cox H. et al. XVI International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors // Pharmacol. Rev. 1998. Vol. 50. P. 143–150.

92. Millar B. C., Schluter K. D., Zhou X. J. et al. Neuropeptide *Y* stimulates hypertrophy of adult ventricular cardiomyocytes // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. 1994. Vol. 266. H. C1271–C1277.

93. Morales M. A., Holmberg K., Xu Z. Q. et al. Localization of choline acetyltransferase in rat peripheral sympathetic neurons and its coexistence with nitric oxide synthase and neuropeptides // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 11819–11823.

94. Morris J. L., Anderson R. L., Gibbins I. L. Neuropeptide Y immunoreactivity in cutaneous sympathetic and sensory neurons during development of the guinea pig // J. Comp. Neurol. 2001. Vol. 437. P. 321–334.

95. Morris J. L., Gibbins I. L., Furness J. B. et al. Co-localization of neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide and dynorphin in non-noradrenergic axons of the guinea-pig uterine artery // Neurosci. Lett. 1985. Vol. 62. P. 31–37.

96. New H. V., Mudge A. W. Distribution and ontogeny of SP, CRP, SOM and VIP in chick sensory and sympathetic ganglia // Dev. Biol. 1986. Vol. 116. P. 337–346.

97. Parker S. L., Balasubramaniam A. Neuropeptide Y Y2 receptor in health and disease // Brit. J. Pharmacol. 2008. Vol. 153. P. 420–431.

98. Pattyn A., Morin X., Cremer H. et al. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives // Nature. 1999. Vol. 399. P. 366–370.

99. Pickel V. M., Specht L. A., Sumal K. K. et al. Immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the human fetal nervous system // J. Comp. Neurol. 1980. Vol. 194. P. 465–474.

100. Pincus D. W., DiCicco-Bloom E. M., Black I. B. Vasoactive intestinal peptide regulates mitosis, differentiation and survival of cultured sympathetic neuroblasts // Nature. 1990. Vol. 343. P. 564–567.

101. Piper H. M., Millar B. C., McDermott B. J. The negative inotropic effect of neuropeptide Y on the ventricular cardiomyocyte // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1989. Vol. 340. P. 333–337.

102. Protas L., Barbuti A., Qu J. et al. Neuropeptide Y is an essential in vivo developmental regulator of cardiac *ICa,L* // Circ. Res. 2003. Vol. 93. P. 972–979.

103. Rao M. S., Symes A., Malik N. et al. Oncostatin M regulates VIP expression in a human neuroblastoma cell line // Neuroreport. 1992. Vol. 3. P. 865–868.

104. Reissmann E., Ernsberger U., Francis-West P. H. et al. Involvement of bone morphogenetic protein-4 and bone morphogenetic protein-7 in the differentiation of the adrenergic phenotype in developing sympathetic neurons // Development. 1996. Vol. 122. P. 2079–2088.

105. Richardson R. J., Grkovic I., Anderson C. R. Immunohistochemical analysis of intracardiac ganglia of the rat heart // Cell Tiss. Res. 2003. Vol. 314. P. 337–350.

106. Rocha-Singh K. J., Matsuo R., Karliner J. S. Prolonged incubation with neuropeptide *Y* upregulates beta-adrenoceptors yet does not cause supersensitivity of beta-adrenoceptor signaling // Europ. J. Pharmacol. 1995. Vol. 288. P. 349–353.

107. Rohrer H., Thoenen H. Relationship between differentiation and terminal mitosis: chick sensory and ciliary neurons differentiate after terminal mitosis of precursor cells, whereas sympathetic neurons continue to divide after differentiation // J. Neurosci. 1987. Vol. 7. P. 3739–3748.

108. Rothman T. P., Gershon M. D., Holtzer H. The relationship of cell division to the acquisition of adrenergic characteristics by developing sympathetic ganglion cell precursors // Dev. Biol. 1978. Vol. 65. P. 322–341.

109. Rothman T. P., Specht L. A., Gershon M. D. et al. Catecholamine biosynthetic enzymes are expressed in replicating cells of the peripheral but not the central nervous system // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1980. Vol. 77. P. 6221–6225.

110. Roudenok V. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) expression in the human neonatal paravertebral ganglia // Ann. Anat. 2000. Vol. 182. P. 465–469.

111. Roudenok V. Changes in the expression of neuropeptide Y (NPY) during maturation of human sympathetic ganglionic neurons: correlations with tyrosine hydroxylase immunoreactivity // Ann. Anat. 2000. Vol. 182. P. 515–519.

112. Roudenok V., Kuhnel W. Distribution of vasoactive intestinal polypeptide-, calcitonin gene-related peptide-, somatostatin- and neurofilament-immunoreactivities in sympathetic ganglia of human fetuses and premature neonates // Ann. Anat. 2001. Vol. 183. P. 213–216.

113. Roudenok V., Kuhnel W., Rogov Y., Nerovnja A. Developmental changes in vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the human paravertebral ganglia // Ann. Anat. 1999. Vol. 181. P. 561–565.

114. Sámano C., Cifuentes F., Morales M. A. Neurotransmitter segregation: functional and plastic implications // Prog. Neurobiol. 2012. Vol. 97. P. 277–287.

115. Sawmiller D. R., Ashtari M., Urueta H. et al. Mechanisms of vasoactive intestinal peptide-elicited coronary vasodilation in the isolated perfused rat heart // Neuropeptides. 2006. Vol. 40. P. 349–355.

116. Schäfer M. K. H., Schütz B., Weihe E., Eiden L. E. Target-independent cholinergic differentiation in the rat sympa-

thetic nervous system // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 4149–4154.

117. Schlicker E., Kathmann M. Presynaptic neuropeptide receptors // Handb. exp. Pharmacol. 2008. Vol. 184. P. 409–434.

118. Schütz B., Schäfer M.K.H., Eiden L.E., Weihe E. VIP and NPY Expression during differentiation of cholinergic and noradrenergic sympathetic neurons // Ann. N.Y.Acad. Sci. 1998. Vol. 865. P. 537–541.

119. Selmer I., Schindler M., Allen J.P. et al. Advances in understanding neuronal somatostatin receptors // Regul. Peptides. 2000. Vol. 90. P. 1–18.

120. Serone A.P., Angus J.A. Neuropeptide Y is a prejunctional inhibitor of vagal but not sympathetic inotropic responses in guinea-pig isolated left atria // Brit. J. Pharmacol. 1999. Vol. 127. P. 383–390.

121. Smillie S.J., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension // Neuropeptides. 2011. Vol. 45. P. 93–104.

122. Stofer W.D., Horn J.P. Expression of neuropeptide-Y-like immunoreactivity begins after adrenergic differentiation and ganglionic synaptogenesis in developing bullfrog sympathetic neurons // J. Neurosci. 1990. Vol. 10. P. 3305–3312.

123. Takahashi M., Ogawa M., Ohta H., Idekda H. Vasoactive intestinal polypeptide presynaptically enhances the synaptic cotransmission in cultures sympathetic neurons // Brain Res. 1992. Vol. 579. P. 204–210.

124. Takita T., Ikeda J., Sekiguchi Y. et al. Nitric oxide modulates sympathetic control of left ventricular contraction in vivo in the dog // J. Auton. Nerv. Syst. 1998. Vol. 71. P. 69–74.

125. Teitelman G., Baker H., Joh T.H., Reis D.J. Appearance of catecholamine-synthesizing enzymes during development of rat sympathetic nervous system: possible role of tissue environment // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1979. Vol. 76. P. 509–513.

126. Tyrrell S., Landis S.C. The appearance of NPY and VIP in sympathetic neuroblasts and subsequent alterations of their expression // J. Neurosci. 1994. Vol. 14. P. 4529–4547.

127. Udawela M., Hay D.L., Sexton P.M. The receptor activity modifying protein family of G protein coupled receptor accessory protein // Sem. Cell Develop. Biol. 2004. Vol. 15. P. 299–308.

128. Vogel K.S., Weston J.A. The sympathoadrenal lineage in avian embryos. I. adrenal chromaffin cells lose neuronal traits during embryogenesis // Dev. Biol. 1990. Vol. 139. P. 1–12.

129. Wahlestedt C., Wohlfart B., Hakanson R. Effects of neuropeptide Y (NPY) on isolated guinea-pig heart // Acta Physiol. Scand. 1987. Vol. 129. P. 459–463.

130. Wang Y., Zhang D., Ashraf M. et al. Combining neuropeptide Y and mesenchymal stem cells reverses remodeling after myocardial infarction // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010. Vol. 298. H275–H286.

131. Weinberg D.H., Sirinathsinghji D.J., Tan C.P. et al. Cloning and expression of a novel neuropeptide Y receptor // J. biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 16435–16438.

132. Young H.M., Cane K.N., Anderson C.R. Development of the autonomic nervous system: A comparative view // Auton. Neurosci. 2011. Vol. 165. P. 10–27.

133. Zhu Y., Ikeda S.R. VIP inhibits N-type Ca2+ channels of sympathetic neurons via a pertussis toxin-insensitive but cholera toxin-sensitive pathway // Neuron. 1994. Vol. 13. P. 657–669.

134. Zukowska-Grojec Z., Karwatowska-Prokopczuk E., Rose W. et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium // Circ. Res. 1998. Vol. 83. P. 187–195.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 442–453

P.M.Masliukov[1], A.I.Emanuilov[1], A.D.Nozdrachev[2]

DEVELOPMENTAL CHANGES OF NEUROTRANSMITTER PROPERTIES IN SYMPATHETIC NEURONS

[1] Yaroslavl State Medical University, 5, ul. Revolucionnaya, Yaroslavl 150000; e-mail: mpm@yma.ac.ru;
[2] Saint-Petersburg State University, 7–9–11, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

Sympathetic ganglia consist of neurochemically and functionally distinct populations of neurons, characterized by a specific projection pattern and a set of neutransmitters including classical mediators (catecholamines and acetylcholine), neuropeptides and small molecules such as *NO*, H_2S, *CO*. The majority of the principal ganglionic sympathetic neurons is noradrenergic and expresses tyrosine hydroxylase (TH), i.e., a key enzyme in catecholamine synthesis. In mammals, two third of catecholaminergic neurons also co-localizes neuropeptide Y. A small number of ganglionic sympathetic neurons contains enzyme of acetylcholine synthesis and some neuropeptides, such as somatostatin, vasoactive intestinal (poly) peptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP). Acetylcholine-containing sympathetic neurons in most cases colocalize VIP and/or CGRP. Phenotype of autonomic neurons is regulated by both target-independent and target-dependent mechanisms. The most of transmitters are expressed during embryogenesis. TH appears during embryonic development and the percentage of TH-positive neurons remains virtually identical during ontogenesis. After birth, cholinergic neurons exhibit a noradrenergic phenotype. Expression of different neuropeptides changes in pre- and postnatal development. Neurotransmitter expression in sympathetic neurons is influenced by growth factor signaling via innervated target tissues. Multiple growth factors including bone morphogenetic proteins, neurotrophins, glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and neuropoietic cytokines play instructive role at different stages of neurotransmitter development.

***Key words**: sympathetic neurons, neurotransmitters, neuropeptides, development*

© Н. Н. Хромов-Борисов, 2016
УДК 575.22-058.65

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 454–460

Н. Н. Хромов-Борисов

КОРРЕКТНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНАМ СЕМЕЙСТВ *UCP* И *PPAR* В ГРУППЕ ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена,
195427 Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, 8; e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

Корректный статистический анализ данных, опубликованных в журнале «Успехи геронтологии» И. В. Поляковой и соавт. (2014), убедительно свидетельствует, что, вопреки мнению авторов, распределения генотипов у жителей блокадного Ленинграда и у жителей Северо-Западного региона России статистически неразличимы по всем пяти изученным генам. Основными причинами ошибочных выводов авторов являются пренебрежение проблемой множественных сравнений и невозможность сформировать адекватную контрольную группу. Представлена схема гармонизированного статистического анализа подобных данных, которая включает не только частотнические, но и бейзовские точечные и интервальные оценки для долей генотипов и их разностей, для индекса фиксации (коэффициента инбридинга) F_{IS}, для размера эффекта ф (коэффициента сопряженности Пирсона) и для достигнутой мощности (1 – β), а также оценки апостериорных вероятностей для нулевой гипотезы $P(H_0|D)$, бейзовы факторы BF_{01}, значения p_{obs} с границами предсказательного интервала и значения P_s с поправкой на множественность проверяемых нулевых гипотез.

***Ключевые слова:** жители блокадного Ленинграда, частоты генотипов, статистический анализ, индекс фиксации, размер эффекта, статистическая мощность, апостериорные вероятности, предсказательные интервалы, поправки на множественность сравнений, бейзов фактор*

В 2014 г. в этом журнале (т. 27, № 3) опубликована статья «Анализ частот генотипов и аллелей генов семейств *UCP* и *PPAR* в группе жителей блокадного Ленинграда и контрольной группе» [8]. Работа получила широкую огласку примерно в 30 отечественных радио-, теле-, электронных и печатных СМИ, где она преподносится как крупное достижение отечественной науки с броскими слоганами: «Блокадная ДНК», «Блокадный ген», «Гены блокадника», «Гены жизни», «Гены стойкости», «Код героев», «Гены выживания», «Ген "блокадного Ленинграда"». Краткая новостная заметка об этой работе опубликована российскими журналистами в журнале «Science» [34], которая процитирована в письме отечественных специалистов по геномной биоинформатике в этом же журнале [30].

Основные выводы работы гласят: «У жителей блокадного города установлено достоверное увеличение частоты аллеля *G* и генотипа *G/G* гена *PPARA*, что в условиях длительного голода способствовало выживанию. А генотип *C/C* гена *UCP3* способствовал выживанию только у женщин». Однако эти и все другие выводы этой работы вызывают серьезные сомнения, прежде всего из-за применения авторами неадекватного статистического анализа.

Фактически, единственным инструментом статистического анализа полученных данных в этой работе является статистика критерия χ^2, соответствующие значения p и один (самый снисходительный) уровень значимости $\alpha=0{,}05$. Однако в научной литературе опубликовано несколько методических работ, в которых сформулированы требования к статистическому анализу результатов исследований связи генотип—фенотип [11—14, 35]. Обязательной должна быть проверка согласия наблюдаемых частот генотипов по каждому гену (маркеру) с *равновесием Харди—Вейнберга* (РХВ). Кроме приемлемого *уровня значимости* (α), исследователям следует заранее выбрать приемлемую *мощность статистического критерия* (1 – β) и приемлемое значение *размера эффекта* (ES — effect size). Объемы выборок должны быть достаточно большими для того, чтобы обеспечить желаемую мощность критерия. Критерий статистической значимости должен быть достаточно строгим, то есть пороговое значение α должно быть малым. Должна быть введена *поправка на множественность сравнений* по всему спектру возможных статистических проверок. Вместо приближенных асимптотических методов (типа χ^2)

рекомендуется использовать рандомизационные и перестановочные процедуры, основанные на алгоритмах Монте-Карло и бутстрепа. Наряду с традиционными (ортодоксальными частотническими) процедурами рекомендуется использовать методы бейзовской статистики. В частности, наряду со значениями ρ, или даже вместо них, следует приводить значения бейзова фактора (BF) как практически более приемлемого показателя значимости наблюдаемых эффектов [11–14, 35].

Недостаточно ограничиваться точечными оценками значений ρ и/или значениями бейзова фактора. Необходимо для большинства перечисленных статистических показателей вычислять интервальные оценки типа традиционных доверительных интервалов (ДИ) или бейзовских правдоподобных (credible) интервалов. В первую очередь, это касается оценок размера эффекта.

Важнейшим требованием является проведение *независимых повторных* экспериментов и наблюдений, поскольку достаточно часто результаты одиночного исследования связи генотип—фенотип впоследствии не воспроизводятся — эффект, известный под названием «проклятье победителя» (Winner's course). Только если результаты таких исследований воспроизводятся в независимых повторностях, выводы из них будут убедительными [13].

К перечисленным требованиям следует добавить процедуры статистических предсказаний, то есть вычисления предсказательных вероятностей и предсказательных интервалов (ПИ), в частности для значений ρ [23].

Несостоятельность значений $\rho < 0{,}05$ как основного показателя статистической значимости наблюдаемых эффектов

Как известно, значения ρ ничего не говорят ни о вероятности проверяемой нулевой гипотезы, ни о размере эффекта. Традиционно принято считать, что значение ρ есть мера свидетельства против нулевой гипотезы: чем меньше значение ρ, тем, якобы, сильнее основание для сомнения в нулевой гипотезе. Отсюда возникает распространенное заблуждение интерпретировать значение ρ как вероятность нулевой гипотезы H_0. Однако, по определению, значение ρ является вероятностью получить наблюдаемые данные и все те, которые еще менее вероятны (или еще более экстремальные), при условии, что справедлива нулевая гипотеза: $\rho = Pr(D \geqslant D_{obs} | H_0)$.

Здесь неравенство $D \geqslant D_{obs}$ обозначает подмножество, состоящее из наблюдаемых данных D_{obs} и других (ненаблюдаемых) более редких или более экстремальных. Чаще всего в их роли выступают соответствующие значения той или иной критериальной статистики. Очевидно, что оно никак не может быть одновременно (апостериорной) вероятностью нулевой гипотезы: $Pr(H_0|D)$.

Но именно вероятность нулевой и/или альтернативной гипотез интересует исследователей. Взаимоотношения значений ρ и апостериорной вероятности нулевой гипотезы $Pr(H_0|D)$ представлены в *табл. 1* в виде неравенства. Действительно, можно видеть, что только начиная со значения $\rho = 0{,}001$ нижняя граница для вероятности нулевой гипотезы может достигать значения 0,019 (~2 %). Но может быть и больше.

Кроме того, легко понять, что при повторении эксперимента новые данные будут отличаться от полученных ранее. Соответственно, и значения ρ тоже будут варьировать, а это означает, что каждое из них является реализацией случайной переменной $\tilde{\rho}$. Известно, что при справедливости нулевой гипотезы переменная $\tilde{\rho}$ распределена равномерно на отрезке от 0 до 1. Это, в свою очередь, означает, что в одиночном эксперименте даже при справедливости нулевой гипотезы переменная $\tilde{\rho}$ случайно может принимать любое значение на этом отрезке — как очень малое (близкое к нулю), так и очень большое (близкое к 1). Отсюда с неизбежностью следует, что любой эксперимент должен быть повторен многократно. Только при таком очевидном условии научные выводы могут быть надежными и убедительными.

Более того, принятие в подавляющем большинстве публикаций значения $\alpha = 0{,}05$ в качестве критического уровня значимости является проявлением синдрома статистической снисходительности и доверчивости. Еще в 50-е гг. прошедшего столетия А. Н. Колмогоров призывал рассматривать это значение малопригодным для серьезных статистических выводов и рекомендовал ориентироваться на значение $\alpha = 0{,}001$. Эти его рекомендации воспроизведены в пяти энциклопедиях [1–7], две из которых переведены на английский [20–22]. Сейчас это становится общепринятым [15, 19, 25–28, 36][1]. Обоснование этой рекомендации наглядно представлено в *табл. 1*.

[1] Об исключительной важности этих работ свидетельствует тот факт, что одна из них опубликована одновременно в четырех медицинских журналах [25–28].

Таблица 1

Калибровка значений *p*

Наблюдаемое *p*-значение, p_{obs}	Верхняя граница 95 % предсказательного интервала для *p* [16, 23]	Нижняя граница для вероятности нулевой гипотезы $P(H_0\|D)$ [32, 33, 37]	Верхняя граница для вероятности воспроизведения P_{srep} [18]
0,05	0,79	0,41	0,50
0,01	0,58	0,13	0,67
0,001	0,30	0,019	0,83
10^{-4}	0,13	0,0025	0,91
10^{-5}	**0,050**	$3{,}1\cdot10^{-4}$	0,96
10^{-6}	0,017	$3{,}8\cdot10^{-5}$	0,98

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения, которые можно считать более или менее убедительными свидетельствами против нулевой гипотезы H_0. Использованы программы: *P*-value Prediction Interval Calculator [23] — http://www.nature.com/mp/journal/v19/n12/extref/mp2013184x1.xls; LePrep — Probabilities of replication — http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm.

Проблема множественных сравнений

Справедливость выводов и интерпретация практически всех представленных в обсуждаемой работе результатов вызывают сомнение, прежде всего из-за того, что в ней проигнорирована известная проблема *множественных сравнений* при статистическом анализе данных.

Логика традиционной процедуры проверки статистических (нулевых) гипотез состоит в том, что при проверке каждой статистической гипотезы закладывается возможность ошибочного отклонения верной нулевой гипотезы (ошибка первого рода). Очевидно, что чем больше гипотез мы проверяем на одном и том же наборе данных, тем больше будет возрастать вероятность допустить хотя бы одну такую ошибку. Это явление называют *эффектом множественных сравнений*, и его обязательно следует учитывать при статистическом анализе. Это одна из сложнейших проблем прикладной статистики, которая не имеет однозначного решения. Строго говоря, поправки на множественность сравнений следует применять к выбранному исследователями уровню значимости (α), но на практике удобнее корректировать получаемые значения ρ_{obs}. При относительно небольшом числе (k) проверяемых гипотез (сравнений) достаточно использовать известные поправки для значений ρ_{obs} по Шидаку или по Бонферрони. По Шидаку скорректированное значение ρ_s вычисляется по формуле:

$$\rho_s=1-(1-\rho_{obs})^k.$$

При малых значениях ρ_{obs} эта поправка упрощается до поправки по Бонферрони, то есть сводится к простому умножению полученного значения ρ_{obs} на число сравнений (k): $\rho_B=\rho_{obs}\cdot k$.

В обсуждаемой работе сравнивают две группы — жителей блокадного Ленинграда и контрольную группу жителей Северо-Западного региона России, не находившихся в Ленинграде в годы блокады. У всех них определены частоты аллелей и генотипов по пяти генам — *UCP2*, *UCP3*, *PPARA*, *PPARD* и *PPARG*, то есть $k = 5$. Без поправок на множественность, статистически значимое различие между сравниваемыми группами обнаружено лишь для одного гена *PPARA* из пяти изученных: $\rho_{obs}=0{,}035$. Для всех остальных четырех генов значения ρ_{obs} превышают уровень значимости $\alpha=0{,}05$. Поэтому достаточно произвести поправку на множественность только для этого значения: $\rho_s=1-(1-0{,}035)^5=0{,}163$; $\rho_B=0{,}035\cdot5=0{,}175$.

Это означает, что все значения ρ_{obs}, полученные для любого из пяти генов, являются незначимыми, и даже меньшее из них, нескорректированное исходное $\rho_{obs}=0{,}035$, оказывается ложно значимым. Таким образом, для всех пяти генов распределения генотипов между сравниваемыми группами оказываются статистически неразличимыми (однородными). В итоге, ни один вывод работы не соответствует истине, и на этом полагается ставить точку. Поэтому нет никаких оснований для того, чтобы пытаться выискивать какие-либо частные различия между частотами отдельных генотипов (или аллелей) в разных вариантах дробления исходных двух групп на подгруппы по полу, по возрастным категориям, по длительности пребывания в блокадном Ленинграде, социальному статусу блокадников (дети, иждивенцы), причем некоторые из этих подгрупп чрезвычайно малочисленны — 4 долгожителя, 2 иждивенца мужского пола.

Всего в обсуждаемой работе приведены значения ρ_{obs} для 28 различных комбинаций генотипов и аллелей в разнообразных подгруппах, 19 из которых значимы на традиционном критическом $\alpha=0{,}05$. Наименьшим из них является $\rho_{obs}=0{,}01$,

которое, по мнению авторов, свидетельствует о якобы более низкой частоте генотипа *G/C* по гену *PPARA* у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной группе (два сообщенных в работе значения ρ_{obs}=0,005 и ρ_{obs}=0,009 на поверку оказались вычисленными неверно). Однако после поправки на множественность реальное значение ρ_s становится незначимым: $\rho_s=1-(1-0{,}01)^{28}=0{,}25$.

Соответственно, вопреки мнению авторов, все — без единого исключения — 28 значений ρ_{obs} оказываются незначимыми, что и следовало ожидать.

Гармонизированный статистический анализ данных

В связи с вышесказанным, современный статистический анализ не ограничивается сообщением одного-единственного показателя согласия с нулевой гипотезой, в качестве которого чаще всего выступает значение ρ_{obs}, даже если оно скорректировано на множественность сравнений. Анализ данных должен быть *комплексным*, гармонизированным. В руководствах и методических статьях по статистике давно рекомендуется, наряду со значениями ρ_{obs} или даже вместо них, указывать ДИ для *размера эффекта*, например для разности сравниваемых параметров.

Размер эффекта

Распространенной мерой силы связи генотип—фенотип является отношение шансов (*OR*), когда исходные данные представлены в виде таблицы сопряженности 2×2 [12, 14, 35]. Считается, что практического внимания заслуживают те связи, для которых нижняя граница 95 % ДИ $OR_L>2{,}2$ [12], и теоретический анализ подтверждает это [9, 31]. Когда в анализируемой таблице сопряженности более двух строк и/или столбцов, тогда интегральным показателем размера эффекта может выступать обычный коэффициент сопряженности Пирсона:

$$\varphi=\sqrt{\frac{\chi^2}{N}}.$$

На практике значения $\varphi < 0{,}2$ считаются пренебрежимо малыми.

Мощность статистического критерия

Не менее важным показателем надежности статистических выводов является мощность применяемого статистического критерия $(1-\beta)$, которая есть вероятность правильного принятия верной альтернативной гипотезы H_1. При наблюдаемом размере эффекта φ и заданном уровне значимости α можно оценить так называемую достигнутую мощность. Наименьшим приемлемым (снисходительным) значением мощности обычно принято считать значение $(1-\beta)=0{,}8$.

Бейзов фактор

Современные руководства и методические статьи рекомендуют дополнять результаты традиционного (ортодоксального частотнического) статистического анализа результатами бейзовского подхода [11–14, 35]. В таком случае вычисляют значения бейзова фактора BF_{01}, который является отношением вероятности (правдоподобия) получить наблюдаемые данные при справедливости нулевой гипотезы к вероятности их получения при альтернативной гипотезе. Одновременно этот показатель показывает, во сколько раз апостериорные шансы (*odds*) в пользу нулевой гипотезы (против альтернативной) отличаются от ее априорных шансов:

$$BF_{01}=\frac{P(D|H_0)}{P(D|H_1)}=\frac{P(H_0|D)}{P(H_1|D)}:\frac{P(H_0)}{P(H_1)}.$$

Значения $BF_{01}>1$ свидетельствуют в пользу нулевой гипотезы против альтернативной, значения $BF_{01}<1$ свидетельствуют в пользу альтернативной гипотезы против нулевой. На практике значения $BF_{01}<3$ принято считать пренебрежимо малыми.

Предсказательные вероятности и предсказательные интервалы

Кроме ДИ, очень важной характеристикой изучаемых вероятностно-статистических явлений являются предсказательные интервалы (ПИ) для оцениваемых параметров и предсказательные (апостериорные) вероятности гипотез. В табл. 1 приведены верхние границы таких 95 % интервалов для значений ρ [23] и нижняя граница апостериорной вероятности нулевой гипотезы.

Результаты описанного выше гармонизированного статистического анализа для данных о распределениях генотипов по диморфизму +2528*G/C* в гене *PPARA* у жителей блокадного Ленинграда

и в контрольной группе приведены в *табл.* 2. Для вычисления большинства показателей использованы точные методы. В верхней части таблицы результаты авторов дополнены интервальными оценками для долей генотипов и их разностей, точечными и интервальными (бейзовскими) оценками индекса фиксации (коэффициента инбридинга) F_{IS}, значениями бейзовых факторов BF_{01}, оценками апостериорных вероятностей для нулевой гипотезы о согласии с РХВ. В нижней части таблицы приведено наблюдаемое значение ρ_{obs} для точного критерия проверки однородности с границами 95 % ПИ, а также значение P_s с поправкой на пять проверяемых нулевых гипотез, бейзов фактор BF_{01}, размер эффекта φ на основе статистики χ^2 с 95 % ДИ, нижняя граница для апостериорной вероятности нулевой гипотезы $P(H_0|D)$ и достигнутая мощность (1 – β) также с 95 % ДИ.

С одной стороны, полученное значение $\rho = 0{,}035$ меньше традиционного уровня α=0,05. И оно согласуется с тем, что 95 % ДИ для разности долей для генотипа G/C не накрывает безразличное значение 0. Аналогичным образом 95 % ДИ для коэффициента сопряженности φ тоже не накрывает безразличное значение 0. Формально (без поправки на множественность сравнений) можно было бы говорить о статистически значимом различии сравниваемых распределений генотипов. Однако различие значимо лишь на самом снисходительном уровне α = 0,05. Если же вычислить 99 % ДИ, то он накроет 0. С другой стороны, полученное значение бейзова фактора BF_{01}=1,59 превышает безразличное значение 1 и формально свидетельствует в пользу нулевой гипотезы H_0 против альтернативной гипотезы H_1 и противоречит выводу на основе нескорректированного значения ρ_{obs}. В таких случаях предпочтение следует отдавать выводам, основанным на бейзовском подходе.

С третьей стороны, 95 % ПИ для значения ρ получается чрезвычайно широким — от 10^{-6} до 0,83. Это означает, что если повторить это иссле-

Таблица 2

Гармонизированный статистический анализ распределений генотипов по диморфизму +2528*G/C* в гене *PPARA* у жителей блокадного Ленинграда и в контрольной группе

PPARA		Блокадники		Контрольная группа		Разность
Генотип		n_{1i}	f_{1i} с 95 % ДИ	n_{2i}	f_{2i} с 95 % ДИ	Δ с 95 % ДИ
GG		145	$_{0,62}\,0{,}70\,_{0,78}$	80	$_{0,47}\,0{,}58\,_{0,68}$	$_{-0,01}\,0{,}12\,_{0,26}$
GC		53	$_{0,19}\,0{,}26\,_{0,34}$	54	$_{0,29}\,0{,}39\,_{0,43}$	$\mathbf{_{-0,21}\,-0{,}13\,_{-0,002}}$
CC		8	$_{0,016}\,0{,}039\,_{0,081}$	5	$_{0,011}\,0{,}036\,_{0,092}$	$_{-0,058}\,0{,}003\,_{0,052}$
Всего		206	1,00	139	1,00	
РХВ	p_{obs}	0,31		0,34		
	F_{IS}	$_{-0,04}\,0{,}09\,_{0,25}$		$_{-0,21}\,-0{,}08\,_{0,08}$		
	BF_{01}	5,1		3,9		
	P_{post}	0,77		0,73		

Проверка однородности распределений и статистические предсказания

Точное p_{obs} с 95 % ПИ	Значение p с поправкой на множественность, p_s	Бейзов фактор, BF_{01}	Коэффициент сопряженности φ с 95 % ДИ	Нижняя граница для апостериорной вероятности $P(H_0\|D)$	Достигнутая мощность, (1 – β) с 95 % ДИ
$\mathbf{_{10-6}0{,}035_{0,83}}$	0,16	1,59	$_{0,05}\,0{,}14\,_{0,25}$	> 0,32	$_{0,13}\,0{,}74\,_{0,99}$

Примечание. Использована компактная форма записи, при которой слева и справа от точечных оценок параметров в виде подстрочных индексов указаны границы 95 % ДИ [24]. Жирным шрифтом выделены значения, которые обычно (без поправки на множественность сравнений) принято считать статистически значимыми на уровне значимости α = 0,05. Использованы программы: точные критерии для проверки согласия с РХВ и для проверки однородности в таблицах сопряженности 2×3. https://www.cog-genomics.org/software/stats; HWMET — бейзовское оценивание популяционного коэффициента инбридинга [10]. http://www.reading.ac.uk/Statistics/genetics/software.html; HWEBayes — бейзов фактор BF_{01} для РХВ. https://cran.r-project.org/web/packages/HWEBayes/index.html; HardyWeinberg — апостериорная вероятность гипотезы о РХВ. https://cran.r-project.org/web/packages/HardyWeinberg/index.html; JASP – бейзовский анализ таблиц сопряженности. https://jasp-stats.org/; StatXact -8 – доверительные интервалы для коэффициента сопряженности. http://www.cytel.com/software/statxact; G*Power — анализ статистической мощности [17]. http://www.gpower.hhu.de/; pwr — основные функции для анализа мощности. https://cran.r-project.org/web/packages/pwr/index.html; MOVER-D.xls — ДИ для разности долей [29]. http://medicine.cf.ac.uk/primary-care-public-health/resources/; калькулятор предсказательных интервалов для *P*-значений [23]. http://www.nature.com/mp/journal/v19/n12/extref/mp2013184x1.xls; LePrep — вероятности воспроизведения. http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm.

дование с такими же объемами выборок, то новое значение ρ_{obs} может получиться как очень малым (10^{-6}), так и очень большим (0,83). Об отсутствии сколько-нибудь существенного различия между сравниваемыми группами свидетельствуют также оценки нижней границы для апостериорной вероятности нулевой гипотезы $P(H_0|D)>0{,}32$ и интервальная оценка достигнутой мощности использованного критерия. Нижняя граница мощности $(1-\beta)_L=0{,}18$ далека от приемлемого для мощности значения 0,8.

Таким образом, все эффекты, сообщаемые в обсуждаемой работе, оказываются статистически незначимыми.

К этому следует добавить, что выборка людей, не находившихся в Ленинграде в годы блокады, не может служить («чистой») контрольной группой. Если бы они подверглись воздействию условий блокады, то невозможно заведомо сказать, кто из них и с какими генотипами выживет. Это означает, что схема (дизайн) эксперимента не является схемой «случаи—контроли» (case—control), а схемой, которую принято называть «случаи—когорта» (case—cohort, синонимы: case—base, case—population). По существу, эта когорта является смесью субъектов, потенциально выживших и погибших, и их соотношение в такой смеси невозможно оценить, поскольку для их различения нужен некий «диагностический тест». Поэтому, строго говоря, контролем должны были быть образцы ДНК ленинградцев, скончавшихся от голода в блокаду. Возникает неразрывный порочный круг, и поставленная авторами задача фактически заведомо не имеет решения.

Корректный гармонизированный статистический анализ результатов работы И. В. Поляковой и соавт. убедительно свидетельствует, что, вопреки мнению авторов, распределения генотипов у жителей блокадного Ленинграда и у жителей Северо-Западного региона России статистически неразличимы по всем пяти изученным генам. Основными причинами ошибочных выводов авторов являются пренебрежение проблемой множественных сравнений и принципиальная невозможность сформировать адекватную контрольную группу.

Литература

1. *Колмогоров А. Н.* Вероятность // В кн.: Большая советская энциклопедия (в 51-м т.). Т. 7 / Под ред. С. И. Вавилова (до 1951 г.), Б. А. Введенского (с 1951 г.), 2-е изд. (1949–1968). М.: БСЭ, 1951.

2. *Колмогоров А. Н.* Вероятность // В кн.: Большая советская энциклопедия (в 30-ти т.). Т. 5 / Под ред. А. М. Прохорова, 3-е изд. (1969–1978). М.: Сов. энцикл., 1971.

3. *Колмогоров А. Н.* Вероятность // В кн.: Математическая энциклопедия (в 5-ти т.) Т. 1 / Под ред. И. М. Виноградова (1977–1978). М.: Сов. энцикл., 1977.

4. *Колмогоров А. Н.* Вероятность // В кн.: Вероятность и математическая статистика: Энциклопедия. М.: БСЭ, 1999; М.: Дрофа, 2003. С. 97.

5. *Колмогоров А. Н.* Вероятность // В кн.: Большая российская энциклопедия (в 35-ти т.) Т. 5 / Отв. ред. С. Л. Кравец (2004–2015). М.: БРЭ, 2006.

6. *Колмогоров А. Н.* Теория вероятностей: математика, её содержание, методы и значение (в 3-х т.) / Под ред. А. Д. Александрова и др. М., 1956. Т. 2. Гл. 11.

7. *Колмогоров А. Н.* Теория вероятностей: вероятность и математическая статистика: Энциклопедия / Под ред. Ю. В. Прохорова. М.: БРЭ, 1999; М.: Дрофа, 2003. С. 874–875.

8. *Полякова И. В., Глотов О. С., Хорошинина Л. П. и др.* Анализ частот генотипов и аллелей генов семейств *UCP* и *PPAR* в группе жителей блокадного Ленинграда и контрольной группе // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 3. С. 418–424.

9. *Рубанович А. В., Хромов-Борисов Н. Н.* Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов // Экол. генетика. 2013. Т. 11. № 1. С. 77–90.

10. *Ayres K. L., Balding D. J.* Measuring departures from Hardy-Weinberg: a Markov chain Monte Carlo method for estimating the inbreeding coefficient // Heredity. 1998. Vol. 80. Pt. 6. P. 769–777.

11. *Balding D. J.* A tutorial on statistical methods for population association studies // Nat. Rev. Genet. 2006. Vol. 7. № 10. P. 781–791.

12. *Burton P. R., Clayton D. G., Cardo L. R. et al.* Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common disea ses and 3,000 shared controls // Nature. 2007. Vol. 447. № 7145. P. 661–678.

13. *Chanock S. J., Manolio T., Boehnke M. et al.* Replicating genotype-phenotype associations // Nature. 2007. Vol. 447. № 7145. P. 655–660.

14. *Clarke G. M., Anderson C. A., Pettersson F. H. et al.* Basic statistical analysis in genetic case-control studies // Nat. Protoc. 2011. Vol. 6. № 2. P. 121–133.

15. *Colquhoun D.* An investigation of the false discovery rate and the misinterpretation of p-values // R. Soc. Open Sci. 2014. Vol. 1. № 1. P. 140216.

16. *Cumming G.* Replication and *p* intervals: *p* values predict the future only vaguely, but confidence intervals do much better // Perspect. Psychol. Sci. 2008. Vol. 3. № 4. P. 186–300.

17. *Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences // Behav. Res. Methods. 2007. Vol. 39. № 2. P. 175–191.

18. *Goodman S. N.* A comment on replication, *p*-values and evidence // Stat. Med. 1992. Vol. 11. № 7. P. 875–879.

19. *Johnson V. E.* Revised standards for statistical evidence // PNAS. 2013. Vol. 110. № 48. P. 19313–19317.

20. *Kolmogorov A. N.* The theory of probability: Mathematics: Its Content, Methods, and Meaning / Ed. by A. D. Aleksandrov et al. The MIT Press. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts. 1963. Vol. 2. Ch. 11. P. 240–241. Dover Publications, Inc. Mineola, New York, 1999.

21. *Kolmogorov A. N.* Probability: Great Soviet encyclopedia (31 vols.) / Ed. by A. M. Prokhorov, J. Paradise. New York, London: Macmillan, Collier-Macmillan, 1973–1983.

22. *Kolmogorov A. N.* Probability: Encyclopedia of Mathematics wiki. Online: https://www.encyclopediaofmath.org/index.php/Main_Page

23. *Lazzeroni L. C., Lu Y., Belitskaya-Lévy I. P*-values in genomics: Apparent precision masks high uncertainty // Mol. Psychiat. 2014. Vol. 19. № 12. P. 1336–1340.

24. *Louis T.A., Zeger S.L.* Effective communication of standard errors and confidence intervals // Biostatistics. 2009. Vol. 10. № 1. P. 1–2.

25. *Motulsky H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014. Vol. 3. № 1. P. 200–205.

26. *Motulsky H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2014. Vol. 387. № 11. P. 1017–1023.

27. *Motulsky H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics // Pharmacol. Res. Perspect. 2015. Vol. 3. № 1. P. e00093.

28. *Motulsky H.J.* Common misconceptions about data analysis and statistics // Brit. J. Pharmacol. 2015. Vol. 172. № 8. P. 2126–2132.

29. *Newcombe RG*. Confidence intervals for proportions and related measures of effect size. Boca Raton, Florida: CRC Press/ Taylor & Francis. 2012.

30. *Oleksyk T.K., Brukhin V., O'Brien S.J.* Putting Russia on the genome map // Science. 2015. Vol. 350. № 6262. P. 747.

31. *Rubanovich A.V., Khromov-Borisov N.N.* Theoretical analysis of the predictability indices of the binary genetic tests // Rus. J. Genet: Appl. Res. 2014. Vol. 4. № 2. P. 146–158.

32. *Sellke T., Bayarri M.J., Berger J.O.* Calibration of *p* values for testing precise null hypotheses // Amer. Stat. 2001. Vol. 55. № 1. P. 62–71.

33. *Shafer G., Shen A., Vereshchagin N., Vovk V.* Test martingales, Bayes factors and *p*-values // Stat. Sci. 2011. Vol. 26. № 1. P. 84–101.

34. *Smirnova Y., Davydova* A. Did good genes help people outlast brutal Leningrad siege? // Science. 2015. Vol. 348. № 6239. P. 1068.

35. *Stephens M., Balding D.J.* Bayesian statistical methods for genetic association studies // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10. № 10. P. 681–690.

36. *Sterne J.A.C., Davey Smith G.* Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? // Brit. med. J. 2001. Vol. 322. № 7280. P. 226–31.

37. *Vovk V.G.* A logic of probability, with application to the foundations of statistics // J. R. Stat. Soc. Series B «Stat. Methodol.». 1993. Vol. 55. № 2. P. 317–351.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 454–460

N. N. Khromov-Borisov

CORRECT STATISTICAL ANALYSIS OF GENOTYPE FREQUENCIES FOR *UCP* AND *PPAR* GENE FAMILIES IN RESIDENTS OF BESIEGED LENINGRAD AND THE CONTROL GROUP

R. R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, 8, ul. akad. Baykova, St. Petersburg 195427; e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

Correct harmonized statistical re-analysis of the data published in this Journal by I. V. Polyakova et al. (2014) clearly shows that, contrary to the authors' opinion, the distribution of genotypes among residents of besieged Leningrad and the residents of the North-West region of Russia appeared to be statistically indistinguishable in all five genes studied. The main causes of the erroneous conclusions of the authors are neglecting the problem of multiple comparisons and fundamental impossibility of sampling adequate control group. A scheme for harmonized statistical analysis of such data is presented. It implies not only frequentist but Bayesian point and interval estimates for genotype proportions and their differences, for fixation index (coefficient of inbreeding) F_{IS}, for the effect size ϕ based on χ^2 statistic (contingency coefficient) and for the achieved power $(1 - \beta)$, as well as estimates of posterior probabilities for the null hypothesis $P(H_0|D)$, Bayes factors BF_{01}, observed *p*-values, p_{obs}, with the prediction intervals, and *p*-values adjusted for the multiplicity of null hypotheses tested (P_S).

Key words: *survivors of Leningrad siege, genotype frequencies, statistical analysis, fixation index, effect size, statistical power, posterior probabilities, prediction intervals, adjustment for the multiplicity of comparisons, Bayes factor*

© Коллектив авторов, 2016
УДК 614.2+612.67

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 461–470

А. Н. Волобуев, Н. О. Захарова, Н. П. Романчук, Д. В. Романов, П. И. Романчук, К. А. Адыширин-Заде

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В МЕДИЦИНЕ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: volobuev47@yandex.ru

Предлагаемый методологический подход (гериатрический анализ в медицине) позволяет планировать экономические показатели социальной защиты населения, необходимый объем финансирования медицинской помощи населению, определять профиль подготовки квалифицированного медицинского персонала. Показано, что персонифицированное здоровье и когнитивное долголетие человека зависят от адекватного системного гериатрического анализа и использования показателей мониторинга биологических параметров во времени. Это позволяет оценить эффективность комбинированного индивидуального лечения. Гериатрический анализ, в частности его генетико-математическая составляющая, направлены на достижение достоверности и объективности оценки продолжительности жизни человека в стране и в регионе за счет учета влияния мутагенных факторов как на геном человека в процессе его жизнедеятельности, так и на популяцию в целом.

Ключевые слова: гериатрический анализ, генетические законы, новообразования, болезни системы кровообращения, когнитивные нарушения, биологический возраст

Проблемы пожилых людей постоянно находятся в центре внимания руководства страны и медицинского научного сообщества [1, 7, 8]. Гериатрический анализ общественной структуры является необходимой предпосылкой правильной организации системы здравоохранения. Его проводят на трех уровнях:

1) анализ изменения состояния отдельного организма с возрастом;

2) анализ изменения с возрастом семейных взаимоотношений и влияние эволюции этих отношений на здоровье каждого индивидуума в семье;

3) анализ возрастных изменений в популяции как на уровне региона, так и на уровне страны и человечества в целом.

Использование гериатрических методов исследования для оптимизации здоровья отдельного индивидуума на поздних этапах его жизни определяет приоритет научно-медицинских направлений, которые подлежат интенсивному развитию в данной местности (село, город). Это, соответственно, требует необходимых капиталовложений, в частности приобретения простейших диагностических аппаратов (электрокардиографов, индивидуальных измерителей АД, медицинской аппаратуры для клинической лабораторной диагностики и тому подобных), а также усилий по созданию офисов врачей общей практики, гериатрических кабинетов и т. д.

К сожалению, в связи с низким уровнем развития первичного звена практической медицины, финансирование по регионам оказывается недостаточным, что приводит к повышенной смертности в этих регионах. Например, за 2015 г., по данным Росстата, увеличение смертности населения в России составило 3,7 %.

Принципы гериатрического анализа

Проблема старения отдельных членов семьи тесно связана с психологической нагрузкой как на всех членов семьи, так и на старшее поколение в ней. Поэтому важнейшее направление в гериатрии — это повышенное внимание к созданию центров психологической поддержки стареющего населения, а при необходимости — психиатрическое наблюдение и диспансеризация лиц старших возрастных групп.

Представляется необходимым, прежде всего, контролировать старшее поколение из-за возможного развития болезни Альцгеймера, преддементных и дементных состояний для своевременной адаптации пожилых людей в семьях. Надо разъяснять членам семьи особенности взаимоотношения с лицами, страдающими данными заболеваниями, и, по возможности, проводить профилактику их обострений. Естественно, нельзя забывать о возможности обострения обычных возрастзависимых системных нарушений: повышения АД, снижения

работы слухового и зрительного анализаторов, проявления старения других органов и систем организма.

Наиболее наукоемкой частью гериатрического анализа является популяционный анализ как отдельных групп населения (крестьян, рабочих, работников творческих профессий, менеджеров и так далее), так и всего населения в целом. Этот анализ позволяет видеть стратегическую цель развития медицины в данном регионе, связанную, прежде всего, со снижением уровня смертности в старших возрастных группах. Нами проведен достаточно глубокий генетико-математический анализ причин, определяющих смертность в регионе [3] и в стране в целом.

Генетико-математический анализ — составная часть гериатрического анализа

На различных этапах развития человечества в разных странах продолжительность жизни ограничивалась разнообразными факторами, — это инфекционные заболевания, заболевания внутренних органов, травмы и т. д. Анализ воздействия на популяцию этих заболеваний возможен только на основе математической статистики, что обычно и делается для решения задач здравоохранения.

Возникают следующие вопросы. Чем, с точки зрения основных законов природы, ограничена продолжительность жизни человека? Можно ли создать условия существования человеческой популяции (хотя бы теоретически), при которых человек будет жить вечно? В каких странах существуют условия для максимально возможной продолжительности жизни человека? Нужно ли и в какой степени стремиться к созданию подобных условий в Российской Федерации? Ответы на эти вопросы может дать генетико-математический анализ.

Прежде всего, нужно выяснить, какие патологии приводят и относятся к естественным причинам смены поколений в человеческой популяции, а какие не являются таковыми. Очевидно, что инфекционные заболевания нельзя отнести к естественным причинам смены поколений. Во многих странах инфекционные заболевания редко приводят к смерти пациентов. Заболевания сердечно-сосудистой системы также не являются естественной причиной смерти. В развитых странах предпринимают меры, значительно снижающие риск смерти от подобных заболеваний. То же можно отнести и ко многим другим заболеваниям внутренних органов.

По-нашему мнению, причина естественной смены поколений — это онкологические заболевания, которые, фактически, являются следствием нарушений в передаче генетической информации при делении клеток особей. Информация же непосредственно связана с энтропией по закону Шеннона. Данная причина смерти особи не может быть полностью устранена, так как при этом будет нарушен один из основных законов природы — закон возрастания энтропии системы [4].

На популяцию в процессе смены поколений могут влиять различные случайные мутагенные факторы, повышающие уровень смертности населения. В какие-то периоды на разных территориях это могут быть электромагнитные излучения (СВЧ-излучение, радиация и так далее), развитие какой-либо эпидемии, негативные общественные отношения, снижение условий жизнеобеспечения, тяжелые производственные условия, повышение факторов канцерогенеза и т. д. Все это можно объединить в единый мутагенный фактор, который носит случайный характер. Трудно предположить ситуацию, при которой данный случайный мутагенный фактор полностью отсутствовал бы. Это касается даже совершенно экологически чистых регионов. Такой фактор в каком-либо виде всегда присутствует в современном цивилизованном обществе [2, 9].

В настоящее время мутационный процесс у человека характеризуется тем, что протекает на фоне повышенной концентрации мутагенных факторов, созданных производственной деятельностью самого человека. Важнейшая задача сегодняшнего дня — выявление мутагенных свойств загрязнителей, новых химических веществ (лекарств, пестицидов, пищевых добавок, разных видов топлива и так далее) и разработка методов и технологий, позволяющих предотвратить возникновение опасных концентраций этих агентов. Известно также, что большинство мутагенов обладает и канцерогенными свойствами, то есть они могут индуцировать развитие злокачественных опухолей.

Благодаря закону Харди—Вейнберга, процесс эволюции (в родословной или в популяции) доступен непосредственному теоретическому изучению. О ходе эволюции можно судить по изменениям из поколения в поколение частот генов (или генотипов). Однако этот закон действителен только для идеальной популяции, которой нет (и не может быть) в природе, но он имеет огромное практическое значение, так как дает возможность рассчи-

тать частоты генов, изменяющихся под влиянием разных факторов [9].

Для генетико-математического анализа проблемы смены поколений удобно использовать условно-непрерывную шкалу поколений n. В этом есть не только математический смысл. В популяции поколения сменяются дискретно только в конкретной родословной. В целом по популяции смена поколений происходит непрерывно.

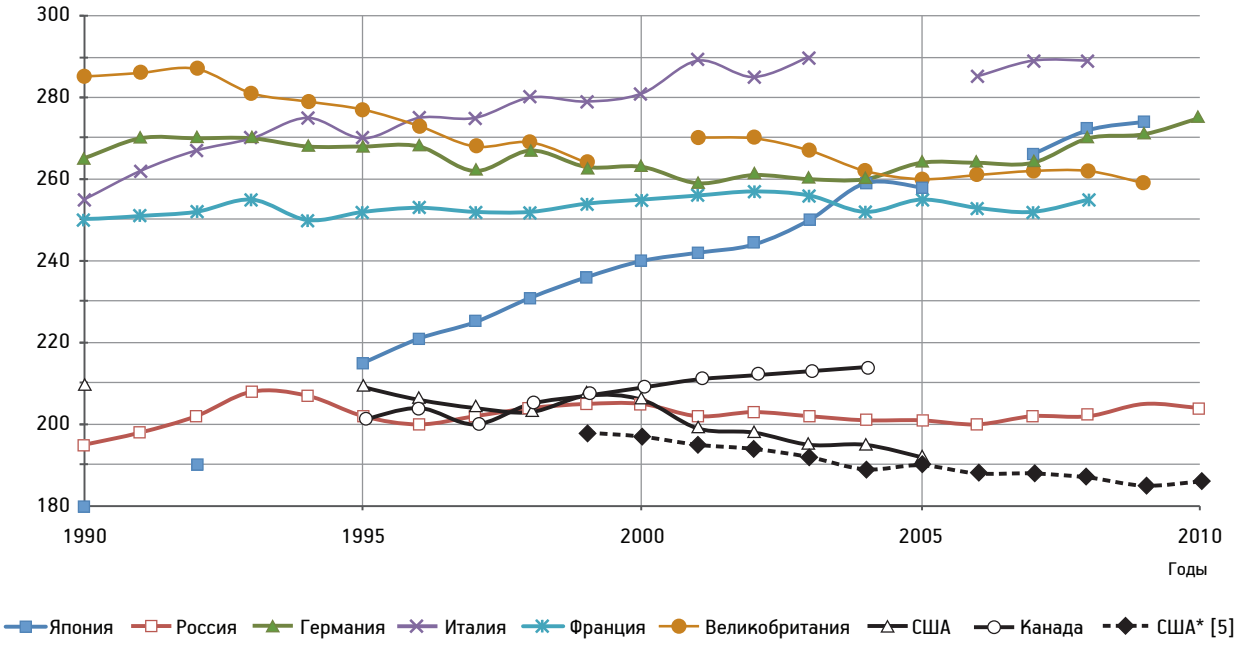
Гериатрический анализ должен выяснить, какие основные случайные мутагенные факторы действуют на детерминированную систему — размножающийся геном в данном регионе. Нами показано, что в процессе жизнедеятельности популяции при действии фактора случайного мутагенеза среднее отклонение частоты аллеля от нормы пропорционально квадратному корню от времени жизни популяции (по непрерывной шкале поколений) $\sim\sqrt{n}$.

При использовании гериатрического анализа учитывают величину факторов случайного мутагенеза, определяя их по среднему отклонению частоты рецессивного аллеля от нормы. Показатель уровня отклонения частоты рецессивного аллеля от нормы пропорционален квадратному корню от времени жизни популяции по непрерывной шкале поколений: $\sqrt{\left\langle\left(\Delta q_{f(n-1)}\right)^2\right\rangle}\sim\sqrt{n}$, где q_f — частота рецессивного аллеля у женщин, n — текущее безразмерное время (нормированное на время смены поколений, в среднем 25 лет).

Сравнительные результаты генетико-математического анализа популяций

При анализе нами выяснено, что структура причин и характер смертности в благополучных странах с относительно этнически однородным населением (Япония, Швеция, Канада и т. д.) существенно отличаются от стран, в которых уровень развития медицины недостаточно высок (Белоруссия, Казахстан, Россия и так далее — дальше — страны второго уровня). Естественно, совсем другая структура и причины смертности в слаборазвитых странах (Ангола, Гвинея-Бисау, Зимбабве и так далее). Мы не будем анализировать ситуацию со смертностью в слаборазвитых странах, так как она в целом выходит за рамки генетико-математического анализа и носит, в основном, инфекционный характер. Здесь требуются меры, которые могли бы перевести средневековое состояние медицины в этих странах к более доступному современному уровню.

На *рисунке* показана динамика смертности населения в различных странах от новообразований [5]. Обращает на себя внимание график смертности от онкологических заболеваний в Японии. График показывает, что уровень смертности от онкологических заболеваний примерно соответствует этим показателям в других достаточно развитых странах, представленных на рисунке. Однако за рассматриваемый временно́й интервал смертность плавно возрастает примерно пропорционально квадратному корню из времени. Япония — очень



Временна́я динамика смертности населения в различных странах от новообразований (на 100 тыс. человек населения)

своеобразная, высокоразвитая страна. Помимо высочайшего уровня развития медицины, доступного всему населению, эта страна обладает еще рядом важных отличительных особенностей. Прежде всего, это очень дисциплинированное отношение населения к медико-социальным требованиям руководства страны и работодателей. Кроме того, это очень закрытая страна, в которой крайне трудно адаптироваться мигрантам. Мигранты, приезжая из менее развитой с медицинской точки зрения страны в более развитую, изменяют статистику смертности населения за счет более плохого состояния здоровья и болезней, которые они приобрели в своих странах. Поэтому на закон смертности более высокоразвитой страны начинает накладываться закон смертности менее высокоразвитой страны. В Японии этот процесс практически отсутствует. Поэтому Японию можно рассматривать как некоторую модельную страну, в которой в максимально возможной степени могут проявиться генетико-математические закономерности эволюции смертности населения.

Обратимся к другим высокоразвитым странам и странам второго уровня. По нашему мнению, высокоразвитые страны имеют максимально высокий, для настоящего времени существования цивилизации, уровень развития медицины, к которому должны стремиться страны второго уровня.

Мы обнаружили, что основным маркером, отличающим развитие медицины в высокоразвитых странах и странах второго уровня, является частота терминального состояния лиц старшего поколения, приводящего к смерти за счет развития злокачественных новообразований. Например, в Швеции со средней продолжительностью жизни, приближающейся к 90 годам (по-видимому, это является средним предельным биологическим возрастом существования человеческой особи), более 80 % смертей происходит за счет развития новообразований. Особое значение в этих странах приобретает финансирование хосписов, предупреждение суицидов, социально-психологическая поддержка одиноких пожилых людей.

Как уже было сказано, смертность от новообразований в этих странах возрастает (или должна возрастать, при отсутствии притока мигрантов из менее развитых стран) пропорционально квадратному корню из времени существования популяции (см. рисунок). С научной точки зрения, данный закон отражает возрастание энтропии в популяции за счет множества случайных неконтролируемых воздействий на популяцию. Эти случайные воздействия приводят к возникновению новообразований у пожилых людей при снижении функциональных резервов организма и, прежде всего, защитной иммунной реакции организма с возрастом.

Как отмечалось ранее, современный мутационный процесс у человека характеризуется тем, что протекает на фоне повышенной концентрации мутагенных факторов, созданных производственной деятельностью самого человека. Одним из сильнейших мутагенов является радиация (ионизирующие излучения). Доказано, что не существует пороговой дозы ионизирующих излучений. Другими словами, индукция мутаций может быть достигнута при действии любых доз, а при увеличении дозы пропорционально растет число мутаций (закон Тимофеева-Рессовского) [9].

Как уже говорилось ранее, генетико-математический анализ осуществляется путем перехода к условно-непрерывной шкале поколений n. Подробный генетико-математический анализ приведен в *приложении*, в конце статьи.

Равновесие генома определяется дифференциальным уравнением (аналогом закона Харди—Вейнберга при дискретной шкале смены поколений), см. приложение:

$$\frac{d^2 q_{f(n-1)}}{dn^2} + \ln 2 \frac{dq_{f(n-1)}}{dn} = 0. \qquad (1)$$

Формула (1) представляет собой уравнение безразличного равновесия генома, сцепленного с полом. Она отражает закон Харди—Вейнберга в случае непрерывной шкалы времени при отсутствии воздействия на популяцию.

Отметим важную особенность проведенного на основе закона Харди—Вейнберга анализа. В этом законе полностью отсутствуют какие-либо указания на причины смены поколений, причины прекращения жизнедеятельности предыдущего поколения при появлении нового поколения. Это приводит к тому, что популяция численно бесконечно разрастается, что противоречит основным биологическим законам. Таким образом, должен существовать способ корректировки закона Харди—Вейнберга для более правильного описания им существования популяции.

Рассмотрим существование популяции, на которую воздействует случайный мутагенный фактор. Для этого обратимся к совершенно другому хорошо изученному явлению — броуновскому движению [6]. Броуновского движения частицы в жидкости, на первый взгляд, не должно существовать. Действительно, на броуновскую частицу,

например цветочную пыльцу, действуют со всех сторон удары молекул жидкости, которые в целом уравновешиваются. Поэтому наиболее вероятное состояние частицы — неподвижное. Частица должна только дрожать, но не должна иметь некоторого постоянного смещения от точки наблюдения. Эйнштейн и Смолуховский показали, что броуновское движение является следствием статистического характера второго начала термодинамики. Если исследователь имеет дело с относительно небольшим числом молекул, то должно наблюдаться заметное отклонение от наиболее вероятного состояния системы, в данном случае неподвижного состояния броуновской частицы.

Отметим главную общность двух явлений — броуновского движения и существования популяции в условиях действия случайного мутагенного фактора. При броуновском движении на детерминированную систему — частицу в жидкости — действует случайная сила со стороны молекул жидкости. В нашем случае на детерминированную систему — размножающийся геном — может действовать некоторый случайный мутагенный фактор.

Если имеется некоторый случайный мутагенный фактор $D(n)$, случайно зависящий от времени жизни поколений, то уравнение (1) нужно переписать в виде [6]:

$$\frac{d^2 q_{f(n-1)}}{dn^2} + \ln 2 \frac{dq_{f(n-1)}}{dn} = D(n). \qquad (2)$$

Используя результат, полученный Эйнштейном для броуновского движения, делаем заключение, что среднеквадратическое отклонение квадрата частоты аллеля от нормы при действии на популяцию случайного мутагенного фактора пропорционально времени жизни популяции $\langle(\Delta q_{f(n-1)})^2\rangle \sim n$.

Таким образом, в процессе эволюции популяции при действии фактора случайного мутагенеза среднее отклонение частоты аллеля от нормы пропорционально квадратному корню от времени жизни популяции (по непрерывной шкале поколений): $\sqrt{\left\langle\left(\Delta q_{f(n-1)}\right)^2\right\rangle} \sim \sqrt{n}$.

На каком-то уровне отклонения частоты аллеля от нормы может возникнуть летальный исход.

Таким образом, при действии случайных мутагенных факторов, приводящих к возникновению новообразований, смертность в регионе пропорциональна квадратному корню из времени жизни популяции только в высокоразвитых странах при демографической стационарности, то есть в случае этнической однородности населения, отсутствия миграции из менее развитых стран и высокого уровня развития медицины, доступного всему населению в конкретном регионе (приближение идеальной популяции).

Характерно, что реакция человеческой популяции на данный генетико-математический закон в высокоразвитых странах заключается в повышении финансирования фундаментальных научных исследований в области биологии и медицины, создании новых научных центров, акцентировании внимания общества на научно-образовательных задачах. Эта реакция общества приводит к увеличению финансирования работ, связанных с более ранней диагностикой опухолевых заболеваний, выработке новых методов лечения отдельных видов новообразований и их быстрому и повсеместному внедрению. При успехе в данном направлении происходит резкое уменьшение смертности населения. Однако, к сожалению, закон возрастания энтропии в популяции действует неумолимо, и процесс повторяется снова и снова.

Основные направления увеличения продолжительности жизни населения

Генетико-математический и комплексный гериатрический анализы указывают общее направление, по которому формируется концепция развития здравоохранения в стране и регионе.

Очевидно, что добиться бесконечного увеличения продолжительности жизни невозможно, но движение в этом направлении является мотивационным для каждого человека в данной стране. Поэтому подобные исследования в высокоразвитых странах поддерживаются и одобряются населением, что переходит в политический фактор поддержки руководства страны и, в конечном счете, определяет уровень политической стабильности в этой стране.

Совсем иная ситуация с продолжительностью жизни населения в странах второго уровня. Средний пожилой человек в этих странах не доживает до начала развития какого-либо новообразования, а иммунная система в целом сохраняет свои защитные функции. Средний человек просто не доживает до естественного завершения биологического цикла.

Особенности взаимоотношений людей, пожилых людей и органов здравоохранения либо органов социального обеспечения и так далее, приводят к высокой смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, прежде всего от

осложнений, связанных с первичной артериальной гипертензией. На это накладывается плохая экология, качество продуктов питания и питьевой воды, неразвитость мониторинга геомагнитных, электромагнитных и ионизирующих воздействий, а также плохая санитарно-эпидемиологическая обстановка, слабое лекарственное обеспечение, недостатки диспансеризации населения, связанные с малым финансированием здравоохранения, нерациональное расходование выделяемых средств, низкая квалификация медицинского персонала, связанная с особенностями медицинского образования и т. д. Все это приводит к высокой смертности населения, прежде всего от болезней системы кровообращения (по данным Минздрава РФ, более 50 % смертности в РФ приходится на болезни системы кровообращения).

Мы полагаем, что в Российской Федерации необходимы следующие меры в области здравоохранения, и гериатрии в частности.

1. Важнейшей целью политики страны, ее национальной идеей должна быть задача максимально приблизиться к развитым странам по средней продолжительности жизни населения.

2. Для этого необходимо в 2—2,5 раза увеличить финансирование в области здравоохранения.

3. Более равномерно распределять бюджетное финансирование в области здравоохранения на территории страны, дать бóльшую самостоятельность регионам (в то же время усиливать финансовый контроль со стороны центра).

4. Строить новые центры высокотехнологической помощи, в основном только на основе частно-государственного партнерства.

5. Нужно совершенствовать инфраструктуру здравоохранения. Учитывая большие размеры страны, а также то, что главной проблемой здоровья населения являются сердечно-сосудистые заболевания, необходимо принять программу минимизации времени оказания скорой помощи, сделав ее приоритетной при планировании дорожного строительства в сельской местности. Всемерно расширять в сельской местности сеть офисов врачей общей практики.

6. Поощрять, в том числе за счет снижения налогов, бизнес в области фармации. Снять все ограничения на закупку лекарственных препаратов за рубежом.

7. Повысить уровень фундаментального образования врачей, приблизив его к европейскому уровню. Это возможно, так как российский земский врач был врачом европейского уровня, и для открытия медицинской практики в странах Европы ему не нужно было подтверждать свою квалификацию. Существующие федеральные образовательные стандарты, по нашему мнению, не полностью обеспечивают подготовку современного высококвалифицированного врача.

Таким образом, гериатрический анализ показывает, что проблемы стран второго уровня в области здравоохранения носят системный характер и не могут быть решены точечным финансированием какого-либо региона или какой-либо области медицины. Эти меры хотя и могут улучшить медицинскую статистику, но не решают проблему в целом. Меры по увеличению продолжительности жизни в странах второго уровня в целом должны отличаться от мер в высокоразвитых странах. Они, прежде всего, должны быть направлены на решение самых насущных медико-социальных проблем регионов: организация большей доступности медицинской помощи, особенно в сельской местности, недорогое лекарственное обеспечение, улучшение материального качества жизни людей старшего возраста и т. д.

На примере Самарского региона можно отметить, что ряд мер медико-организационного характера привел к снижению детской смертности. Однако смертность трудоспособного возраста выросла, что привело к увеличению общей смертности в регионе. И это при том, что в Самаре уделяется большое внимание вводу в строй новых медицинских центров высокотехнологической помощи — онкологического, кардиологического и т. д.

В Самарском регионе уделяется внимание здоровому образу жизни, в частности разработке и производству новых функциональных продуктов питания. Например, разработаны, прошли клинические испытания при Минздраве РФ и широко распространяются среди населения функциональные продукты питания «Самарский здоровяк», в производство которых заложены некоторые принципы космической технологии и медицины.

Большая проблема существует в обеспечении медицинскими услугами сельского населения. Она носит социальный характер. Неразвитость сельской инфраструктуры, низкий образовательный и культурный уровень по ведению здорового образа жизни (вредные привычки, курение и так далее) затрудняют создание и функционирование в сельской местности офисов врачей общей практики, закреплению и удержанию выпускников медицинских вузов.

Персонифицированный комплексный гериатрический анализ в Самарской области проводят на основании системной гериатрической оценки пациента и включает медико-социальные меры по профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, старческой астении, когнитивных нарушений, выявление лиц с ускоренным и преждевременным старением, оценку способности к самообслуживанию.

Комплексная гериатрическая оценка в Гериатрическом центре Минздрава РФ на территории Самарской области включает:

- физическое здоровье и функциональный резерв (биологический возраст);
- структуру полиморбидности;
- обоснованность полипрагмазии;
- характер сбалансированного питания и диетотерапию;
- раннюю диагностику когнитивных нарушений и психическое здоровье;
- социальный статус и социальное обслуживание (самообслуживание);
- экономические условия жизни пациента.

Заключение

Выявлен генетико-математический закон, показывающий научно-обоснованную эволюцию возникновения новообразований в старших возрастных группах высокоразвитых стран. Этот закон объясняет причины необходимости усиленного финансирования и разработки более современных методов диагностики онкологических заболеваний, а также создание медико-социальных учреждений для лиц старшего возраста.

Генетико-математический закон, определяющий пропорциональность смертности квадратному корню из времени существования популяции, является одним из маркеров развития медицины в стране. В современном мире достичь закона квадратного корня невозможно даже во многих высокоразвитых странах вследствие демографической нестационарности, связанной с миграционными процессами.

Закон, когда смертность пропорциональна квадратному корню из времени, является достаточным, но не необходимым признаком высокого уровня развития медицины в стране. Стремление к достижению такого закона смертности определяется социальной политикой в высокоразвитой стране: большие финансовые вложения в медицинскую науку, всеобщая доступность медицинских услуг и диспансеризация населения, поддержание демографической стационарности.

В современном мире, в частности в России, достижение закона квадратного корня вряд ли может быть целью медико-социальной политики из-за практической неизбежности миграционных процессов.

Гериатрический анализ для стран второго уровня носит, в основном, эмпирико-статистический характер и не позволяет, в отличие от высокоразвитых стран, выработать единые предложения для всех регионов и для всех социальных групп. Например, даже открытие самого высокоспециализированного и нанотехнологического медицинского центра в Москве или в федеральном центре незначительно влияет на медицинскую статистику снижения смертности во всех остальных регионах Российской Федерации.

В Самарской области достижение целей, выявленных гериатрическим анализом, предполагает системное решение медицинских проблем старшего поколения, составляющими которого является не только создание современных диагностических центров, но и улучшение качества медицинского образования, финансирование медицинской инфраструктуры — офисов врачей общей практики, гериатрических кабинетов и отделений, улучшение качества жилищно-коммунальных услуг, расширение дорожной сети для доступности своевременной диагностики и лечения населения в регионах и т. д.

Приложение

Популяционная динамика генома при дискретной смене поколений

Прежде чем перейти к изучению действия случайного мутагенного фактора на популяцию, рассмотрим некоторые математические вопросы генетического наследования в случае отсутствия действия этого фактора.

Анализ проведем на основе закона Харди—Вейнберга [9]. Этот закон в простейшем виде двух аллелей гена устанавливает, что относительные частоты генотипов в поколениях соответствуют членам биномиального разложения $(\rho+q)^2$, так что $\rho+q=1$, где ρ и q — частоты аллелей в популяции. Согласно этому закону, генотипы AA, Aa, и aa при аутосомном наследовании имеют следующие частотные соотношения:

$$(AA)\rho^2:(Aa)2\rho q:(aa)q^2. \qquad (1)$$

Равновесие Харди—Вейнберга безразличное. Для аутосомного наследования это очевидно. Действительно, используя распределение генотипов (1), можно получить, например, частоту рецессивного аллеля a в следующем $(n+1)$-м поколении. Для этого нужно сложить половину частоты гетерозигот Aa с частотой гомозигот aa:

$$q_{n+1} = \frac{1}{2}2p_n q_n + q_n^2 = q_n\left(p_n + q_n\right) = q_n. \qquad (2)$$

В следующем поколении получена такая же частота аллеля a, что и в предыдущем.

Безразличный характер равновесия Харди—Вейнберга приводит к тому, что появление внешнего воздействия, ведущего к ухудшению качества популяции (например, миграции, возникновение субпопуляций, негативные общественные явления, связанные с уничтожением классов и общественных групп населения, длительное радиационное облучение и так далее), самой популяцией скомпенсировано быть не может, даже если это воздействие прекратилось. Восстановление первоначального соотношения аллелей возможно только за счет их поступления извне.

Для генома, сцепленного с полом, необходим более сложный анализ. Предположим, что аллели A и a сцеплены с X-хромосомой. Частота аллеля A у мужчин ρ_m и у женщин ρ_f; для аллеля a, соответственно, q_m и q_f.

При скрещивании в первом поколении возникает соотношение генотипов у женщин в соответствии с произведением $(\rho_f+q_f)(\rho_m+q_m)$:

$$(AA)\rho_f\rho_m : (Aa)(\rho_m q_f+\rho_f q_m) : (aa)q_m q_f. \qquad (3)$$

Используя распределение генотипов (3), найдем частоту аллеля a у женщин в следующем $(n+1)$-м поколении:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2}(p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn}) + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2}\left[\left(1-q_{mn}\right)q_{fn} + \left(1-q_{fn}\right)q_{mn}\right] + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2}\left[q_{fn} + q_{mn}\right]. \end{aligned} \qquad (4)$$

При выводе (4) использованы следующие очевидные соотношения $\rho_{mn}=1-q_{mn}$ и $\rho_{fn}=1-q_{fn}$.

Формулу (4) можно переписать в следующем виде:

$$q_{fn}-2q_{f(n+1)}+q_{mn}=0. \qquad (5)$$

Для удобства дальнейшего анализа формулу (5) запишем со смещением на одно поколение назад:

$$q_{f(n-1)}-2q_{fn}+q_{m(n-1)}=0. \qquad (6)$$

При отсутствии мутагенного воздействия частота аллеля a у мужчин равна частоте этого же аллеля у женщин предыдущего поколения $q_{m(n-1)}=q_{f(n-2)}$. Используя данное условие, из (6) найдем:

$$q_{f(n-1)}-2q_{fn}+q_{f(n-2)}=0. \qquad (7)$$

Решение разностного уравнения (7) ищем в виде $q_{fn}=a^n$, где в данном случае a — постоянная величина. Подставляя это решение в формулу (7), имеем:

$$a^{n-1}-2a^n+a^{n-2}=0. \qquad (8)$$

Разделим уравнение (8) на a^{n-2}:

$$a-2a^2+1=0. \qquad (9)$$

Находим два корня характеристического квадратного уравнения (9):

$$a_1=1 \text{ и } a_2=-{}^1/_2. \qquad (10)$$

Следовательно, общее решение разностного уравнения (7) получается в виде:

$$q_{fn}=C_1+C_2(-{}^1/_2)^n. \qquad (11)$$

Постоянные интегрирования C_1 и C_2 найдем исходя из начальных условий: при $n=0$, $q_{fn}=q_{f0}$ и при $n=1$, согласно (4), $q_{fn} = q_{f1} = \frac{q_{m0}+q_{f0}}{2}$. Таким образом:

$$C_1 = \frac{2q_{f0}+q_{m0}}{3} \text{ и } C_2 = \frac{q_{f0}-q_{m0}}{3}. \qquad (12)$$

Поэтому решение (11) окончательно приобретает вид:

$$q_{fn} = \frac{2q_{f0}+q_{m0}}{3} + \left(\frac{q_{f0}-q_{m0}}{3}\right)\left(-\frac{1}{2}\right)^n. \qquad (13)$$

Популяционная динамика генома при непрерывной смене поколений

Закон Харди—Вейнберга в рассмотренном выше виде относится к отдельной родословной. Неявно в этот закон входит время, так как смена поколений происходит через определенное время. Среднее время жизни одного поколения $T=25-30$ лет. Таким образом, закон Харди—Вейнберга носит выраженный дискретный по времени характер. Популяция состоит из пересекающихся между собой родословных и живет в непрерывном времени. Смена поколений множества родословных приводит к тому, что поколения меняются фактически в соответствии с непрерывной

временно́й шкалой. Поэтому перейдем к непрерывной шкале поколений n. Под величиной n в данном случае подразумеваем время жизни популяции, нормированное на среднее по популяции время жизни одного поколения, то есть, фактически, непрерывное безразмерное время.

Выясним, существует ли дифференциальное уравнение, имеющее характеристическое уравнение, аналогичное (8). Для этого рассмотрим дифференциальное уравнение:

$$\frac{d^2 q_{f(n-1)}}{dn^2} + \eta \frac{dq_{f(n-1)}}{dn} = 0, \qquad (14)$$

где η — постоянная величина.

Преобразуем уравнение (14) в конечно-разностную форму:

$$\frac{q_{fn} - 2q_{f(n-1)} + q_{f(n-2)}}{\Delta n^2} + \eta \frac{q_{f(n-1)} - q_{f(n-2)}}{\Delta n} = 0. \qquad (15)$$

Объединяя подобные члены и умножая уравнение (15) на –2, найдем:

$$-2q_{fn} + 2(2-\eta\Delta n)q_{f(n-1)} - 2(1-\eta\Delta n)q_{f(n-2)} = 0. \qquad (16)$$

Попробуем отождествить разностные уравнения (16) и (7). Для этого необходимо принять:

$$2(2-\eta\Delta n)=1 \text{ и } -2(1-\eta\Delta n)=1. \qquad (17)$$

Замечательной особенностью уравнений (17) является то, что они имеют одно и то же решение:

$$\eta\Delta n = {}^{3}/_{2}. \qquad (18)$$

Это означает, что разностное уравнение (7) и дифференциальное уравнение (14) могут иметь одно и то же характеристическое уравнение.

Учитывая (18), уравнение (14) можно переписать в виде:

$$\frac{d^2 q_{f(n-1)}}{dn^2} + \frac{3}{2\Delta n}\frac{dq_{f(n-1)}}{dn} = 0. \qquad (19)$$

Уравнение (19) можно проинтегрировать один раз:

$$\frac{dq_{f(n-1)}}{dn} + \frac{3}{2\Delta n} q_{f(n-1)} = C_1, \qquad (20)$$

где C_1 — постоянная интегрирования.

Далее интегрируя уравнение (20) методом разделения переменных:

$$\int_{q_{f0}}^{q_{fn}} \frac{dq_{f(n-1)}}{C_1 - \frac{3}{2\Delta n} q_{f(n-1)}} = \int_0^n dn, \qquad (21)$$

получим:

$$q_{fn} = \frac{2\Delta n}{3} C_1 - \left(\frac{2\Delta n}{3} C_1 - q_{f0}\right) e^{-\frac{3}{2\Delta n} n}. \qquad (22)$$

Отождествляя решение (22) с решением (13), найдем:

$$\frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} = \frac{2\Delta n}{3} C_1 \text{ и}$$
$$\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3} = -\left(\frac{2\Delta n}{3} C_1 - q_{f0}\right). \qquad (23)$$

Как и следовало ожидать, формулы (23) не противоречат друг другу. Следовательно, решение (22) можно записать в виде:

$$q_{fn} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} + \left(\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}\right) e^{-\frac{3}{2\Delta n} n}. \qquad (24)$$

Формула (24) может правильно описывать изменение частоты аллеля только в четных поколениях. Это следствие перехода к непрерывной шкале поколений n.

Сравнивая (13) и (24), для четных поколений имеем $2^{-n} = e^{-\frac{3}{2\Delta n} n}$ или $\Delta n = {}^{3}/_{(2\ln 2)}$.

Следовательно, (24) преобразуется так:

$$q_{fn} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} + \left(\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}\right) e^{-n\ln 2}, \qquad (25)$$

что тождественно формуле (13) при четных поколениях.

Учитывая (18) и $\Delta n = {}^{3}/_{(2\ln 2)}$, находим $\eta = \ln 2$.

Таким образом, дифференциальное уравнение (19) запишется в виде уравнения (1) основного текста.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2008. Т. 1. С. 481. Т. 2. С. 434.

2. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А.* Световой режим, мелатонин и риск развития рака // Вопр. онкол. 2006. Т. 52. № 5. С. 491–498.

3. *Волобуев А.Н.* Роль онкологических заболеваний как природного фактора смены поколений // Мед. физика. 2014. № 1 (61). С. 67–72.

4. *Гладышев Г.И.* Термодинамическая теория эволюции и старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 373–385.

5. *Калабеков И.Г.* Российские реформы в цифрах и фактах. М.: Русаки, 2010. С. 455.

6. *Матвеев А.Н.* Молекулярная физика. М.: Высш. шк., 1981. С. 112.

7. *Романчук П.И., Волобуев А.Н., Сиротко И.И. и др.* Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация: Науч.-практич. пособие. Самара: Волга-Бизнес, 2013.

8. *Стратегия действий* в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г. Утверждена распоряжением Правительства РФ от 5.02.2016 г. № 164-р.

9. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека (пер. с англ.). М.: Мир, 1989. Т. 1. С. 312; Т. 2. С. 382; Т. 3. С. 368.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 461–470

A. N. Volobuev, N. O. Zaharova, N. P. Romanchuk, D. V. Romanov, P. I. Romanchuk, K. A. Adyshirin-Zade

MODERN PRINCIPLES OF THE GERIATRIC ANALYSIS IN MEDICINE

Samara state medical university, 89, ul. Chapayvskaya, Samara 443099; e-mail: volobuev47@yandex.ru

The offered methodological principles of the geriatric analysis in medicine enables to plan economic parameters of social protection of the population, necessary amount of medical help financing, to define a structure of the qualified medical personnel training. It is shown that personal health and cognitive longevity of the person depend on the adequate system geriatric analysis and use of biological parameters monitoring in time. That allows estimate efficiency of the combined individual treatment. The geriatric analysis and in particular its genetic-mathematical component aimed at reliability and objectivity of an estimation of the person life expectancy in the country and in region due to the account of influence of mutagen factors as on a gene of the person during his live, and on a population as a whole.

Key words: *geriatric analysis, genetic laws, oncology, illnesses of blood circulation system, cognitive disease, biological age*

© И. В. Самородская, Е. В. Болотова, 2016
УДК 616-06-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 471–477

И. В. Самородская[1], *Е. В. Болотова*[2]

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОСТИ

[1] Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 117334 Москва, Петроверигский переулок, 10; [2] Кубанский государственный медицинский университет, 650063 Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

В статье отражено современное состояние вопроса о терминологических и демографических аспектах коморбидности по данным литературы. Даны определения для наиболее употребляемых на данный момент терминов «коморбидность», «полиморбидность» и «мультиморбидность», рассмотрены исторические аспекты их возникновения, показаны различия между понятиями. Взаимовлияние заболеваний может изменять клиническую картину и течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, снижать продолжительность и качество жизни пациента. Число коморбидных заболеваний существенно увеличивается с возрастом и способствует развитию множественных функциональных нарушений, приводящих к полифункциональной недостаточности. У людей пожилого и старческого возраста при выборе алгоритма диагностики и лечения необходимо учитывать все хронические заболевания (соматические и психические), накопленные пациентом в течение жизни. Для учета случаев, оценки распространенности, оценки влияния на популяционный прогноз, прогноз затрат в здравоохранении целесообразнее, вероятно, использовать понятие «коморбидность» или «мультиморбидность».

Ключевые слова: коморбидность, возрастные особенности

С улучшением условий жизни, ростом экономического благополучия, развитием новых медицинских технологий во всех странах мира увеличивается продолжительность жизни. В настоящее время в мире имеет место тенденция к увеличению доли лиц старших возрастных групп. Доля лиц старше 60 лет в мире составляет 11%, по прогнозам к 2030 г. эта доля увеличится до 60% [29]. С ростом продолжительности жизни населения увеличивается число пациентов, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, оказывающими влияние на качество жизни, число осложнений и прогноз заболевания. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента снижает качество жизни, тесно взаимосвязано с более высоким риском смерти и высокими затратами на оказание медицинской помощи. С возрастом увеличивается риск и вероятность развития многих инвалидизирующих заболеваний, растет частота сочетанной органной патологии [16, 21, 24, 31]. В настоящее время большинство клинических рекомендаций профессиональных сообществ, так же как и российские стандарты медицинской помощи, направлены на выявление и лечение отдельных заболеваний или синдромов. В то же время, по мнению ряда специалистов, медицинская помощь, направленная не на отдельные заболевания, а на конкретные комбинации патологических состояний или на решение конкретных проблем пациентов с множественными патологическими синдромами может быть более эффективной с клинической и экономической точек зрения [9, 11, 14, 27, 34].

В настоящее время в литературе нет единой терминологии для описания у пациента комплекса синдромов и заболеваний. При нескольких заболеваниях или комплексе синдромов у пациента исследователи часто употребляют разные термины: «сопутствующая патология», «сочетанная патология», «комбинированная патология», «полипатия», «коморбидность». В иностранных источниках часто используют термины «коморбидность», «мультиморбидность», «сочетанные заболевания» (comorbidity, multimorbidity, coexisting disease). Следует обратить внимание и на тот факт, что в зарубежной литературе в качестве коморбидного или сопутствующего заболевания (состояния) часто фигурируют диагнозы, которые в отечественной литературе традиционно относят к осложнениям основного заболевания (например, сердечная недостаточность, почечная недостаточность). В части работ в качестве количественного критерия оценки сочетанной патологии используют не отдельный диагноз, а целую группу патологии (например, хроническая болезнь почек, ХОБЛ, хронические формы ИБС) [25, 28]. Часть исследователей

в описании работ используют термины «мультиморбидность» и «коморбидность» как синонимы, так как описание критериев этих состояний указывает на наличие одного или более хронического заболевания у одного и того же пациента [16]. Очевидно, что использование разной терминологии и критериев делает невозможным сопоставление результатов различных исследований, состояния здоровья и уровня заболеваемости на уровне популяционных групп.

Цель данного обзора — систематизация терминологии, используемой для описания у пациентов нескольких хронических заболеваний, и изучение демографических особенностей такой патологии.

Одновременное наличие двух и более заболеваний может быть чисто случайным явлением, однако достаточно часто сочетание заболеваний является взаимосвязанными патологическими процессами. Взаимосвязи могут быть сведены в две основные группы — прямые и косвенные причинные связи между заболеваниями и общими факторами риска. Так, доказательства взаимосвязанных патологических процессов продемонстрированы в клинических и эпидемиологических исследованиях для артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат процессы атеросклероза (ИБС, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, сосудистая деменция, облитерирующий атеросклероз периферических артерий), сахарного диабета и хронической болезни почек.

Согласно принципам пропедевтики внутренних болезней, у пациента должны быть описаны основное заболевание, осложнения, сопутствующие заболевания. Сопутствующий диагноз — заболевания, непосредственно не связанные с основным заболеванием, не оказавшие влияние на его развитие и течение и не имеющие собственных осложнений. Однако в клинической практике врача часто наблюдают случаи, когда существующие у пациента два и более хронических заболевания могут существенным образом влиять на прогноз жизни и здоровья, находиться в сложных патогенетических взаимоотношениях и развиваться, либо усугубляя, либо независимо друг от друга.

Для определения данных состояний в пропедевтике введены такие понятия, как «конкурирующие заболевания», «сочетанные заболевания», «фоновые заболевания», «комбинированное основное заболевание». Конкурирующими называются заболевания, обнаруженные у больного одновременно, каждое из которых может быть причиной смерти, например острый трансмуральный инфаркт миокарда и тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии или ишемическая кардиомиопатия с выраженной сердечной недостаточностью и рак гортани. Сочетанными являются заболевания, каждое из которых в отдельности практически не смертельно, но, развиваясь одновременно, могут стать причиной смерти. Например, язвенная болезнь желудка и пароксизм фибрилляции предсердий имеют разный патогенез и не являются смертельными, однако нарушения ритма сердца требуют введения антикоагулянтов, что может привести к желудочному кровотечению и, в конечном итоге, к летальному исходу. Фоновыми называются заболевания, которые имеют существенное неблагоприятное значение в патогенезе основного заболевания или обусловливают тяжесть его течения и способствуют возникновению осложнений, приводящих к летальному исходу. Это, например, атеросклероз коронарных артерий на фоне сахарного диабета, туберкулез легких на фоне хронического алкоголизма [12, 18].

В отечественной литературе одновременно с определениями, используемыми в пропедевтике внутренних болезней, встречается термин «полипатия» — страдание разными болезнями (от греч. polys — многий и pathos — страдание). По определению Ю. Ю. Шамуровой и соавт. [7], полипатия — это болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов (патофизиологических и патоморфологических), их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как нозологические формы (единицы), синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы. Общепринятые в пропедевтике понятия позволяют при формулировании диагноза у конкретного пациента более четко представить взаимосвязь существующих у него заболеваний и синдромов, предположить их влияние друг на друга и значение каждого из них для дальнейшего течения основного заболевания. Однако такая классификация, в силу сложности оценки патогенетических взаимосвязей заболеваний у каждого конкретного пациента, не слишком удобна для выполнения популяционных исследований, особенно при оценке рисков и прогнозировании исходов заболевания.

Впервые термин «коморбидность» был предложен в 1970 г. американским врачом A. R. Feinstein, обнаружившим на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой худший прогноз у пациентов, имеющих одновременно несколько

заболеваний [13]. Кроме того, H. Kraemer и M. van Den Akker и соавт. определили факторы, влияющие на развитие коморбидности (хроническая инфекция, воспаление, метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность), и предложили первую классификацию коморбидности, выделив три категории: 1) простая коморбидность — сопутствующие заболевания случайны или неслучайны; 2) ассоциативная коморбидность — неслучайная; 3) коморбидность, предполагающая причинное отношение между сопутствующими заболеваниями [19, 32]. В качестве примера коморбидной патологии S. H. van Oostrom и соавт. приводят наличие двух или более из перечисленных заболеваний: сахарный диабет, ИБС, сердечная недостаточность, остеоартроз, ХОБЛ, хроническая дегенеративная патология в шейном и поясничном отделах позвоночника, рак, инсульт и изменения, связанные с его последствиями, депрессия и тревожные расстройства. Как видно, в данном списке присутствует сердечная недостаточность, традиционно оцениваемая отечественными специалистами не как самостоятельное заболевание, а как осложнение при кардиологической патологии. В качестве неслучайной коморбидности авторы рассматривают сочетание сахарного диабета и ИБС, которая в популяции датчан старше 55 лет составила 3,6 %, что, по расчетам авторов, в 1,9 раза выше, чем если бы это было чисто случайное сочетание. К таким же неслучайным коморбидным состояниям авторы относят сочетание ХОБЛ и рака (распространенность 1,4; выше, чем при случайном сочетании 1,3 раза); ХОБЛ и сердечной недостаточности (распространенность 1,9; выше, чем при случайном сочетании 3,4 раза), ИБС и сердечной недостаточности (распространенность 2,8; выше, чем при случайном сочетании 3,7 раза), ИБС и депрессии (распространенность 1,3; выше, чем при случайном сочетании 1,5 раза). Как видно из приведенных примеров, авторы не разделяют коморбидную патологию на сопутствующую, конкурирующую или являющуюся осложнением основного заболевания. Важен сам факт наличия комплексной патологии, осложняющей течение болезни и имеющей худший прогноз [33].

Вопрос о том, какие именно состояния (заболевания) можно считать коморбидными, не является до конца решенным и общепринятым, и разные исследователи подходят к этому вопросу по-разному. Так, в исследованиях, оценивающих влияние сопутствующих заболеваний и коморбидной патологии на госпитальную летальность, при выполнении кардиохирургических операций учитывают особенности кардиологической коморбидной патологии (например, ИБС и порок сердца, сердечная недостаточность). В исследованиях по оценке влияния коморбидной патологии на риск популяционной смертности учитывают заболевания с плохим прогнозом для жизни в краткосрочной или среднесрочной перспективе [31]. Несмотря на то, что, в целом, «коморбидность» отражает наличие у одного пациента более чем одного хронического заболевания, в разных исследованиях в понятие «коморбидность» исследователи вкладывали: а) хронические заболевания; б) состояния (например, тревога); в) изменения в показателях здоровья. В то же время, термин «мультиморбидность», согласно данному обзору, исследователи чаще используют для обозначения сочетания у пациента хронических заболеваний между собой или сочетания хронического(-их) и острого заболевания (состояния). Рассматривая сложные взаимосвязи отдельных заболеваний и патологических состояний у одного пациента, вопросы оказания и оплаты медицинской помощи при таких состояниях, авторы приходят к выводу, что оценка наличия коморбидности/мультиморбидности может определяться в зависимости от целей научных исследований или задач практического здравоохранения [15].

Большинство пациентов с мультиморбидной патологией — лица старшего и пожилого возраста [10]. В старших возрастных группах увеличивается число заболеваний у каждого пациента [1]. Полиморбидность приводит к сложному переплетению многих симптомов, различные проявления болезни могут потенциировать друг друга, вызывая декомпенсацию сопутствующей патологии. Типичными для пожилого возраста являются дегенеративная патология опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом. Все это часто сопровождается снижением когнитивных способностей и развитием старческих деменций (в том числе, болезни Альцгеймера). У лиц пожилого и старческого возраста чаще всего встречаются следующие заболевания в различных сочетаниях: атеросклероз коронарных артерий и сосудов головного мозга, артериальная гипертензия, эмфизема лёгких, неопластические процессы (в лёгких, органах пищеварения, на коже), желчнокаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, сахарный диабет, остеохондроз позвоночника, артрозы,

болезни глаз (катаракта, глаукома), тугоухость [17]. В настоящее время, по данным ВОЗ, около 33,9 млн человек во всем мире страдают болезнью Альцгеймера, распространенность которой, как ожидается, утроится в течение следующих 40 лет. В Великобритании распространенность деменции на момент смерти составляет 30 % у людей 65 лет и старше и до 58 % — у лиц в 95 лет и старше. В 20 % свидетельствах о смерти лиц, умерших от болезни Альцгеймера (как основной причины смерти), указывается в качестве сопутствующей патологии сенильная деменция. Исследователи указывают на сложность интерпретации данных о смертности от болезни Альцгеймера на фоне нерешенных вопросов диагностики и изменяющейся клинической практики и отмечают, что сосудистые и другие причины слабоумия могут существовать одновременно [34].

Распространенность мультиморбидной патологии составляет, по данным разных авторов, 3—98 % в зависимости от особенностей формирования выборки для исследования (в первую очередь, возраста), критериев оценки мультиморбидности и источников информации (база данных, скрининг и др.) [19, 23]. По данным C. B. Agborsangaya и соавт., в Канаде (провинция Alberta) распространенность мультиморбидной патологии, стандартизованной по возрасту и полу, составила 19 % у лиц старше 18 лет [9]. В США (штат Minnesota) этот показатель составил 23 % [26]. Согласно данным голландского регистра Netherlands Information Network of General Practice (LINH), мультиморбидность (сочетание двух или более диагнозов из 29 рассматриваемых в исследовании хронических заболеваний) в системе оказания медицинской помощи врачами общей практики встречается в 13 % случаев. У пациентов 55 лет и старше мультиморбидность зарегистрирована в 37 %. Наиболее частыми комбинациями являются депрессия и тревожное расстройство, ИБС и ХСН, ХОБЛ и хроническая болезнь почек [6]. По данным профессора А. Л. Вёрткина, из 3 239 больных с соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст 67,8±11,6 года), частота коморбидности составила 94,2 % [4]. Е. А. Морозовой и соавт. проведено исследование влияния коморбидной патологии на исходы у 835 больных с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента *ST* (*ОКСnST*). Коморбидность зарегистрирована у 88 % обследованных. В структуре коморбидности первое ранговое место занимали болезни органов пищеварения (81 %), второе — болезни органов дыхания (69 %), третье — мочевыделительной системы (48 %). Результаты статистического анализа показали значимое повышение частоты летального исхода в группе больных с *ОКСnST* и обострением хронического пиелонефрита и с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ [5]. Чаще всего в практике врача встречаются комбинации из двух и трех нозологических форм, но в единичных случаях (до 2,7 %) у одного пациента имеется сочетание до 6—8 болезней одновременно [4]. Согласно данным российского исследования СТЕРХ, более чем у 70 % пациентов, обращающихся к кардиологу, имеется сочетание двух и более сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетание ИБС и артериальной гипертензии зарегистрировано у 35,3 %, сочетание ИБС, артериальной гипертензии и любой другой нозологической формы из класса болезней системы кровообращения — у 23,3 % пациентов. Наиболее частыми сопутствующими патологиями у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются сахарный диабет — 19,1 % и ХОБЛ — 10,4 % [2]. В популяционном исследовании Ю. Ю. Шамуровой и соавт. полипатии зарегистрированы у 68,8 % мужчин и у 80,3 % женщин [8]. По данным А. Л. Вёрткина, у пациентов с инфарктом миокарда коморбидность выявлена в 78,6 % случаев, — чаще всего регистрировали поражение сосудов головного мозга (69 %), болезни мочеполовой системы (78 %), органов дыхания (73 %), болезни ЖКТ (70 %) [3].

Согласно данным национального Австралийского исследования (2004), распространенность сердечно-сосудистых болезней у лиц старше 20 лет (исключая лиц, проживающих в домах ухода за престарелыми) составляла 23,9 %, сахарного диабета — 4,8 %. Частота сочетания сердечно-сосудистых заболеваний с сахарным диабетом составила 2,3 %, в том числе в возрасте старше 65 лет — 10 %. У 21,8 % пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом зарегистрирована ХСН, у 17 % в анамнезе имелось перенесенное ОНМК, у 15,2 % — артериальная гипертензия. В то же время, у 60 % пациентов с сахарным диабетом регистрировали одно или более сердечно-сосудистое заболевание. У пациентов, госпитализированных в связи с сердечно-сосудистым заболеванием, частота сопутствующего сахарного диабета составила 25,8 %, в то время как среди пациентов, госпитализированных с артериальной гипертензией, частота сахарного диа-

бета составила 40,4 %, с ХСН — 29 %, при наличии цереброваскулярных болезней — 21 % [28]. Результаты исследования T. T. Linsey показали, что у пациентов с сахарным диабетом удваивается риск развития деменции, на 60–65 % увеличивается риск развития депрессии [22]. Согласно данным G. Laux и соавт., в Германии наибольшая доля сопутствующих заболеваний зарегистрирована у пациентов с ХСН — 92 %, в том числе около $^1/_4$ пациентов имели одно дополнительное заболевание, 23 % — два, 21 % — три и 22 % — четыре или более хронических заболевания [20].

В когортном проспективном популяционном исследовании A. Pefoyo и соавт. проведена оценка распространенности и трендов мультиморбидности (существование двух и более хронических состояний) в провинции Ontario (Канада). В исследование включены 12 242 273 жителей в 2003 г. и 13 068 845 в 2009 г. в возрасте 0–105 лет, зарегистрированных в административной базе данных системы здравоохранения и обратившихся за медицинской помощью как минимум 1 раз за последние 5 лет. Благодаря созданной и функционирующей базе данных, в стране накапливается полноценная информация, содержащая сведения о всех имеющихся у пациента заболеваниях, случаях лечения, получении медикаментозной терапии, оплате медицинской помощи.

Учитывая, что перечень возможных заболеваний и состояний исчисляется сотнями диагнозов, авторы на основании предварительного анализа результатов других научных исследований включили в исследование только 16 хронических заболеваний и состояний, которые являются наиболее распространенными, жизнеугрожающими либо значительно снижающими качество жизни и требующими значительных затрат ресурсов системы здравоохранения, а именно артрит (ревматоидный и отдельно другие виды), артериальную гипертензию, астму, депрессию, сахарный диабет, рак, хронические формы ИБС, аритмию, остеопороз, ХОБЛ, ХСН, ХПН, деменцию, ОНМК и острый инфаркт миокарда. Распространенность перечисленных состояний (одно или более) составила 43 % в 2003 г. и 50,8 % — в 2009 г. Частота патологии значительно варьировала в разных возрастных подгруппах — от 24,9 % у лиц моложе 18 лет до 92,4 % у лиц 90 лет и старше в 2009 г. Распространенность мультиморбидности составляла 17,4 % в 2003 г. и 24,3 % — в 2009 г. Тенденция к увеличению распространенности мультиморбидности отмечена во всех возрастных группах.

Распространенность сочетания трех и более из перечисленных состояний почти удвоилась за период с 2003 по 2009 г. У людей с двумя заболеваниями зарегистрировано 113 возможных комбинаций, а у имеющих три заболевания — 443 комбинации. Среди тех, у кого зарегистрировано два заболевания, пять наиболее частых комбинаций зарегистрировано у 50 %.

Одной из наиболее интересных находок данного исследования авторы считают ускоренный рост мультиморбидной патологии по сравнению с ростом каждой из патологии в отдельности. По мнению авторов, проведенное исследование демонстрирует неадекватность подхода организации медицинской помощи, основанного на тактике «болезнь-ориентированного» ведения пациентов. Кроме того, по мнению исследователей, не будет работать и подход, основанный на выделении «кластеров патологии», так как их невозможно выделить из-за чрезвычайного разнообразия сочетаний. Так, например, у лиц с наличием четырех рассматриваемых заболеваний наиболее распространенное сочетание четырех заболеваний регистрируют только у 5 % [25]. Аналогичное мнение высказывают S. H. van Oostrom и соавт.: пять наиболее распространенных комбинаций, связанных с определенным заболеванием, составили только ограниченную часть (30 %) всех сопутствующих заболеваний. Это означает, что 70 % пациентов с хроническими заболеваниями имели дополнительно одно или более заболевание, не вошедшие в пять чаще всего встречающихся [33].

Сопоставимые результаты были получены в исследовании A. A. Uijen и соавт. Так, согласно полученным ими данным, на протяжении 20 лет распространенность каждого хронического заболевания почти не имела тенденции к изменению, в то время как распространенность мультиморбидности увеличивалась более быстрыми темпами: за этот же период распространенность сочетания трех заболеваний возросла на 67 %, а распространенность четырех и более хронических заболеваний — на 288 % [30]. Причинами такого явления авторы считают распространенность нездорового образа жизни на фоне улучшения условий жизни и внедрения эффективных медицинских технологий, что ведет к увеличению продолжительности жизни с наличием ряда заболеваний.

Таким образом, в настоящее время в литературе нет единой терминологии, описывающей сочетание нескольких хронических соматических и психических заболеваний у одного пациента. Наиболее

распространенным термином для описания влияния нескольких заболеваний на исход основного заболевания у пациента или группы пациентов является термин «коморбидность». Взаимовлияние заболеваний может изменять клиническую картину и течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, снижать продолжительность и качество жизни пациента. Число коморбидных заболеваний существенно увеличивается с возрастом и способствует развитию множественных функциональных нарушений, приводящих к полифункциональной недостаточности. Поэтому у людей пожилого и старческого возраста необходимо учитывать все хронические заболевания (соматические и психические), накопленные в течение жизни. Практикующий врач должен уметь дать комплексную оценку коморбидности, которую необходимо учитывать при выборе алгоритма диагностики и лечения. По нашему мнению, в клинической практике для оценки состояния пациента и выбора тактики ведения рациональнее использовать традиционный подход с выделением основного, конкурирующего, сопутствующего и фонового заболеваний. Вместе с тем, для учета случаев, оценки распространенности, оценки влияния на популяционный прогноз, прогноз затрат в здравоохранении целесообразнее, вероятно, использовать понятие «коморбидность» или «мультиморбидность».

Литература

1. *Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., Арьев Л.А.* Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтол. 2011. № 4. С. 612–619.

2. *Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Болотова Е.В.* Оптимизация расчета потребности кардиохирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Здравоохр. РФ. 2008. № 4. С. 25–27.

3. *Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Петрик Е.А.* Полиморбидность — причина диагностических ошибок и расхождения клинического и морфологического диагноза // Врач скор. помощи. 2011. № 6. С. 18–22.

4. *Вёрткин А.Л.* Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2015. Т. 14. № 2. С. 74–79.

5. *Морозова Е.А., Морозов С.Н., Донская А.А., Лоскутова К.С.* Влияние коморбидности на исходы у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Якут. мед. журн. 2013. Т. 1. № 49. С. 19–22.

6. *Самородская И.В., Никифорова М.А.* Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 14. № 4. С. 18–26.

7. *Шамурова Ю.Ю., Калев О.Ф., Тюков Ю.А.* Полипатии у мужчин: масштаб проблемы // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и истории мед. 2008. № 3. С. 25–27.

8. *Шамурова Ю.Ю., Калев О.Ф., Болотов А.А. и др.* Проблема полипатии в сельской популяции // Соврем. пробл. науки и образования. 2012. № 3. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6248

9. *Agborsangaya C.B., Lau D., Lahtinen M. et al.* Multimorbidity prevalence and patterns across socioeconomic determinants: a cross-sectional survey // BMC Publ. Hlth. 2012. Vol. 12. P. 201–203.

10. *Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al.* Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9836. P. 37–43.

11. *Broemeling A.M., Watson D., Black C.* Chronic conditions and co-morbidity among residents of British Columbia. Vancouver, VC, Canada: Centre for Health Services and Policy Research, 2005.

12. *Chen Y., Zhao Y., Dang G. et al.* Stroke event rates and the optimal antithrombotic choice of patients with paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 52. P. e2364.

13. *Feinstein A.R.* Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J. Chron. Dis. 1970. Vol. 23. № 7. P. 455–468.

14. *Fortin M., Dubois M.F., Hudon C. et al.* Multimorbidity and quality of life: a closer look // Hlth Qual Life Outcomes. 2007. Vol. 5. P. 52.

15. *Fortin M., Hudon C., Haggerty J. et al.* Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources // BMC Hlth Serv. Res. 2010. Vol. 10. P. 111.

16. *Glynn L.G., Valderas J.M., Healy P. et al.* The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost // Fam. Pract. 2011. Vol. 28. № 5. P. 516–523.

17. *Harris S., Ho D., Verne J.* Deaths from Alzheimer's disease, dementia and senility in England // National End of Life Care Intelligence Network. 2010. Vol. 11. http://www.endoflifecare-intelligence.org.uk/resources/publications/deaths_from_alzheimers

18. *Kodani E., Atarashi H., Inoue H. et al.* Secondary prevention of stroke with Warfarin in Patients with nonvalvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM Registry // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Epub. 2015. Dec 22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.020.

19. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // Stat. Med. 1995. Vol. 14. P. 721–723.

20. *Laux G., Kuehlein T., Rosemann T., Szecsenyi J.* Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project // BMC Hlth. Serv. Res. 2008. Vol. 8. P. 14.

21. *Lehnert T., König H.H.* Effects of multimorbidity on health care utilization and costs // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012. Vol. 55. № 5. P. 685–692.

22. *Linsey T.T.* Coexistent Mental Health Disorders in Diabetic Patients // US Pharmacist. 2015. Vol. 40. № 11. P. 37–42.

23. *O'Kelly S., Smith S.M., Lane S. et al.* Chronic respiratory disease and multimorbidity: prevalence and impact in a general practice setting // Respir. Med. 2011. Vol. 105. № 2. P. 236–242.

24. *Palomo L., Rubio C., Gérvas J.* The comorbidity in primary care // Gac. Sanit. 2006. Vol. 20. Suppl. 1. P. 182–191.

25. *Pefoyo A.J.K., Bronskill S.E., Gruneir A. et al.* The increasing burden and complexity of multimorbidity // BMC Publ. Hlth. 2015. Vol. 15. P. 415.

26. *Rocca W.A., Boyd C.M., Grossardt B.R. et al.* Prevalence of multimorbidity in a geographically defined american population: patterns by age, sex, and race/ethnicity // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89. № 10. P. 1336–1349.

27. *Starfield B.* Challenges to primary care from co- and multimorbidity // Prim. Hlth Care Res. Dev. 2011. Vol. 12. № 1. P. 1–2.

28. *Stevenson B.T.C.* Comorbidity of cardiovascular disease, diabetes and chronic kidney disease in Australia // Aust. Inst. Hlth Welfare. 2007.

29. The global burden of disease: Generating evidence, guiding policy. Seattle: WA. IHME, 2013.

30. Uijen A.A., Van de Lisdonk E.H. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years // Europ. J. Gen. Pract. 2008. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 28–32.

31. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // Ann. Fam. Med. 2009. Vol. 7. № 4. P. 357–363.

32. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Europ. J. Gen. Pract. 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.

33. Van Oostrom S.H., Picavet H.S., Van Gelder B.M. et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population-data from general practices // BMC Publ. Hlth. 2012. Vol. 12. P. 715.

34. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly // Arch. intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2269–2276.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 471–477

I.V.Samorodskaja[1], E.V.Bolotova[2]

TERMINOLOGICAL AND DEMOGRAPHIC ASPECTS OF COMORBIDITY

[1] The State Research Centre for Preventive Medicine, 10, Petroverigsky lane, Moscow 117334;
e-mail: samor2000@yandex.ru; [2] The Kuban State Medical University, 4, ul. Sedina, Krasnodar 350063;
e-mail: bolotowa_e@mail.ru

The aim of the present review is to bring into focus the issues regarding terminological and demographic aspects of comorbidity we come across in the modern literature. In this review we gave definitions for the most widely used terms «comorbidity», «polymorbidity», and «multimorbidity». We also considered the historical aspects of their origin and showed the differences between the concepts. The interaction of illnesses can modify the clinical picture and course of illnesses, the nature and severity of complications, reduce the length and quality of life of the patient. The number of comorbid conditions increases significantly with age and contributes to the development of multiple functional disorders leading to polyfunctional failure. In order to choose the most appropriate diagnostic and treatment pattern in elderly and senile patients, it is necessary to take into account all chronic conditions (somatic and mental) accumulated by the patient throughout his life. In order to assess the prevalence and impact on population prognosis and to make health care costs estimation it is more appropriate to use the terms «comorbidity» and «multimorbidity».

Key words: *comorbidity, age features*

© А. О. Рубаненко, А. С. Орехова, 2016
УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.334

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 478–480

А. О. Рубаненко, А. С. Орехова

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;
e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

Для изучения возрастных особенностей жесткости сосудистой стенки были обследованы 130 пациентов (средний возраст — 61,7±14,3 года) с артериальной гипертензией, проходивших стационарное лечение в клиниках СамГМУ. Больные были разделены на четыре группы: 1-я — 17 пациентов молодого возраста, 2-я — 36 пациентов среднего возраста, 3-я — 52 пациента пожилого возраста, 4-я — 25 пациентов старческого возраста. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД по стандартной методике. У пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией по данным мониторирования АД отмечали прогрессивное увеличение жесткости сосудистой стенки, выражающееся в увеличении индекса ригидности артерий и индексов аугментации.

Ключевые слова*: *артериальная гипертензия, возраст, жесткость сосудистой стенки

В последние годы активно изучают различные показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки у пациентов среднего [5, 9] и пожилого возраста [2, 6] с артериальной гипертензией, а также имеются данные об уменьшении артериальной ригидности под влиянием антигипертензивной терапии [11]. Как известно, в настоящее время жесткость стенки артерий используют в качестве показателя, характеризующего поражение органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией [4], а также предиктора сердечно-сосудистых событий [7, 8]. Из показателей, характеризующих артериальную ригидность, выделяют индекс ригидности артерий (*ASI*), индекс аугментации (*AIx*) [10], амбулаторный индекс ригидности сосудов (*AASI*) и многие другие. В настоящее время у пациентов с артериальной гипертензией активно изучают индекс *AASI*, причем как у взрослых [1], так и у детей [12]. В то же время, в литературе имеется недостаточно сведений о значениях этого и многих других показателей у взрослых пациентов различных возрастных групп. Цель исследования — изучение возрастных особенностей жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследование включены 130 пациентов (средний возраст — 61,7±14,3 года) с артериальной гипертензией, проходивших стационарное лечение в клиниках СамГМУ и подписавших протокол информированного согласия на участие в исследовании. Все пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с критериями ВОЗ: 1-я — пациенты молодого возраста (n=17, средний возраст 36,7±6,1 года), 2-я — пациенты среднего возраста (n=36, средний возраст 52,3±5,1 года), 3-я — пациенты пожилого возраста (n=52, средний возраст 67,8±4,8 года), 4-я — пациенты старческого возраста (n=25, средний возраст 79,2±3,5 года). Всем больным проводили суточное мониторирование АД на приборе «BpLab» (компания ООО «Петр Телегин», Новосибирск), модель МнСДП-3,с помощью диагностической системы «Vasotens Office».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1. Количественные показатели представляли в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий между независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. При выполнении корреляционного анализа применяли корреляцию Спирмена. Различия считали достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний суточный индекс *ASI* был наиболее высоким у пациентов 3-й и 4-й групп (пожилого и старческого возраста), при этом различия по сравнению с показателями у пациентов 1-й и 2-й групп

(молодого и среднего возраста) достигли статистической достоверности ($p<0,05$). Для всех пациентов риск ИБС, определенный по этому показателю, был средним (диапазон 81–209). Средний суточный индекс *AIx* у пациентов 4-й группы был наиболее высоким и превышал нормальные значения, при этом различия по сравнению с показателями у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп были статистически достоверными ($p<0,05$). По другим показателям ригидности артерий достоверных различий у пациентов всех групп выявлено не было (*табл. 1*).

Показатели центрального аортального давления представлены в *табл. 2*. Средний суточный уровень индекса аугментации в аорте (*AIxao*), приведенный к ЧСС=75 уд/мин, был наиболее высоким у пациентов пожилого и старческого возраста, при этом отличия от показателей у пациентов других групп были статистически значимыми ($p<0,05$).

Данные, полученные для индекса аугментации в аорте, согласуются с данными Н. Г. Потешкиной и соавт. (2015) [3]. Корреляционные взаимосвязи изучаемых показателей и возраста пациентов представлены в *табл. 3*.

Достоверные корреляционные взаимосвязи с возрастом пациентов были выявлены для суточных индексов *ASI*, *AIx* и *AIxao*. Для всех вышеуказанных показателей корреляционная взаимосвязь с возрастом была умеренной.

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией отмечено достоверное увеличение суточных индексов

Таблица 1

Показатели ригидности артерий у пациентов с артериальной гипертензией

Показатель	Группа			
	1-я 36,7±6,1 года, *n*=17	2-я 52,3±5,1 года, *n*=36	3-я 67,8±4,8 года, *n*=52	4-я 79,2±3,5 года, *n*=25
Время распространения отраженной волны, мс	147,6±14,9	133,4±12,5	134,7±17,4	133,9±15,6
Время распространения отраженной волны (стандарт.), мс	161,4±18,6	141,9±16,3	142,6±30,3	138,9±28,2
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте, м/с	3,6±0,45	4,1±0,33	4,0±0,49	4,1±0,46
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте (стандарт.), м/с	3,1±0,76	3,7±0,52	3,7±0,68	3,9±0,72
Индекс ригидности артерий (*ASI*), сут., мм рт.ст.	133,3±12,8	147,6±32,4	180,1±41,5$^{1)*,2)*}$	185,6±39,9$^{3)*,4)*}$
Индекс ригидности артерий (*ASI*), сут. (стандарт.), мм рт.ст.	118,6±14,7	130,2±29,5	156,8±37,7$^{1)*,2)*}$	165,4±60,1$^{3)*,4)*}$
Индекс аугментации (*AIx*), %	–45,1±18,1	–18,8±19,8	–14,3±19,0$^{1)*,2)*}$	–7,1±21,7$^{3)*,4)*}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: $^{1)*}$ $p_{1-3}<0,05$; $^{2)*}$ $p_{2-3}<0,05$; $^{3)*}$ $p_{1-4}<0,05$; $^{4)*}$ $p_{2-4}<0,005$.

Таблица 2

Показатели центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией

Показатель	Группа			
	1-я 36,7±6,1 года, *n*=17	2-я 52,3±5,1 года, *n*=36	3-я 67,8±4,8 года, *n*=52	4-я 79,2±3,5 года, *n*=25
Индекс аугментации в аорте (*AIxao*), %	–0,76±12,7	4,06±14,1	2,4±14,4	2,9±13
Индекс аугментации в аорте (*AIxao*), ЧСС=75, %	2,4±14,1	10,3±14,3	15,8±15,1$^{1)*,2)*}$	24,1±27,6$^{3)*,4)*}$
Амплификация пульсового давления, %	136,9±7,6	128,1±7,3	125,2±7,0	123,5±7,3
Амплификация пульсового давления (ЧСС=75), %	138,8±5,8	134,2±5,1	130,7±5,2	130,8±4,9
Индекс эффективности субэндокардиального кровотока, %	115,2±13,6	109,8±15,1	105,1±36,2	105,2±49,8
Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (ЧСС=75), %	114,5±13,3	117,5±18,5	117,9±21,4	109,4±32,8

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи возраста пациентов и показателей ригидности артерий

Показатель	Коэффициент корреляции	*p*
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте (стандарт.)	0,29	>0,05
Индекс ригидности артерий (*ASI*)	0,57	<0,05
Индекс ригидности артерий (*ASI*), стандарт.	0,38	<0,05
Индекс аугментации (*AIx*)	0,4	<0,05
Индекс аугментации в аорте (*AIxao*), стандарт.	0,34	<0,05

ASI и *AIx* по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, что отражает увеличение жесткости сосудистой стенки. При этом следует отметить, что, несмотря на возрастание индекса *AIx* по мере увеличения возраста пациентов, этот показатель превышал нормальные значения только у пациентов старческого возраста и был более чем —10 %, что отражает увеличение амплитуды отраженной составляющей пульсовой волны. Возрастание индекса *ASI* с возрастом пациентов, как известно, сопровождается, увеличением риска ИБС, в то же время степень риска ИБС для пациентов всех групп была средней. Тем не менее, по мере увеличения возраста была отмечена достоверная тенденция к увеличению риска ИБС. Увеличение индекса *ASI* также сопровождается увеличением индекса *AIxao*, что свидетельствует об увеличении жесткости стенки аорты. Вышеуказанные взаимосвязи подтверждаются наличием умеренной корреляционной взаимосвязи вышеуказанных показателей и возраста пациентов.

Заключение

У пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования АД отмечено прогрессивное увеличение жесткости сосудистой стенки, выражающееся в увеличении индекса ригидности артерий и индексов аугментации.

Литература

1. *Делягин В.М., Уразбагаметов А., Королев А.В. и др.* Индекс жесткости артериальной стенки в трактовке результатов суточного мониторирования артериального давления // Дет. больница. 2014. № 1. С. 17–22.
2. *Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В.* Артериальная ригидность у лиц пожилого возраста: причины возникновения и методы коррекции // Междунар. мед. журн. 2011.№ 1.С. 41–48.
3. *Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., Могутова П.А.* Суточное мониторирование артериального давления в оценке жесткости аорты у больных с артериальной гипертонией пожилого возраста // Рос. кардиол. журн. 2015. № 4. С. 27–31.
4. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. *Chen W., Li S., Fernandes C. et al.*Temporal relationship between elevated blood pressure and arterial stiffening among middle-aged black and white adults: The Bogalusa heart study // Amer. J. Epidem. 2016. Vol. 183 (7). P. 599–608.
6. *Gurunathrao P.S., Manjunatha A., Kanti D.K.* Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 59. № 1. P. 16–22.
7. *Hashimoto J., Ito S.* Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension // Hypertens. 2013. Vol. 62. P. 542–549.
8. *Karras A., Haymann J.P., Bozec E. et al.* Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // Hypertens. 2012. Vol. 60. P. 1451–1457.
9. *Kim J.Y., Kim O.Y., Paik J.K. et al.*Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men // Age (Dordr.). 2013. Vol. 35. № 4. P. 1507–1519.
10. *Palatini P., Casigia E., Gąsowski J.*Arterialstiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension // Vasc. Hlth Risk Manag. 2011. № 7. P. 725–739.
11. *Pizon T., Rajzer M., Wojciechowska W. et al.* The influence of antihypertensive treatment on arterial stiffness, shear stress and activity of chosen matrix metalloproteinases // Przegl. Lek. 2015. Vol. 72. № 2. P. 53–59.
12. *Shirwany N., Zou M.* Arterial stiffness: a brief review // Acta Pharmacol. Sin. 2010. № 31. P. 1267–1276.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 478–480

A. O. Rubanenko, A. S. Orehova

AGE ASPECTS OF ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Samara State medical university, 89, ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

To study age aspects of arterial stiffness we examined 130 patients with hypertension who signed protocol of informed consent to participate in research, mean age 61,7±14,3 years. All the patients underwent ambulatory blood pressure monitoring by the standard method and were divided into four groups: 1st group — patients of young age (*n*=17), 2nd group — patients of middle age (*n*=36), 3rd — senior patients (*n*=52), 4th— elderly patients (*n*=25). In senior and elderly patients with hypertension arterial stiffness significantly increases comparing with younger patients resulting in an increase of the index of arterial stiffness and augmentation index.

***Key words**: hypertension, age, arterial stiffness*

© О. А. Рубаненко, 2016
УДК 616.12-089-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 481–486

О. А. Рубаненко[1, 2]

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

[1] Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; [2] Самарский областной клинический кардиологический диспансер, 443070 Самара, ул. Аэродромная, 43; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Обследован 81 пациент с ИБС, последовательно поступивший для проведения операции коронарного шунтирования (КШ). Больные были распределены на две группы: 1-я — 59 пациентов (74,6% мужчин) без послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), средний возраст 65,8±4 года; 2-я — 22 пациента (90,9% мужчин) с ПОФП, средний возраст 67,7±5,4 года. *IL*-6, *IL*-8, *IL*-10, *C*-РБ, фибриноген, СОД, количественный тропонин I оценивали при поступлении и после операции на 3,8±1,4 сут. За период наблюдения ПОФП возникла у 27,2% больных, в среднем на 4,9±3,8 сут после КШ. В послеоперационном периоде достоверно выше во 2-й группе оказался размер левого предсердия (ЛП) — 43,9±3,4 против 37,6±3,9 мм (*p*<0,001), концентрация *IL*-6 — 72,7±60,8 против 38,0±34,6 пг/мл (*p*=0,04), уровень *IL*-8 — 11,9±6,0 против 7,7±5,4 пг/мл (*p*=0,01), уровень СОД — 2 462,0±2029,3 против 1515,0±1292,9 ед./г (*p*=0,04) при сравнении с 1-й группой. После многофакторного анализа отношение шансов развития ПОФП для ЛП более 39 мм составило 2,1 (95% ДИ, 1,2–3,8, *p*=0,0004), для послеоперационного уровня *IL*-6 более 65,18 пг/мл — 1,4 (95% ДИ, 1,1–2,7, *p*=0,009), для послеоперационного уровня *IL*-8 более 9,67 пг/мл — 1,2 (95% ДИ, 1,1–3,7, *p*=0,009), для СОД более 2 948 ед./г — 1,1 (95% ДИ, 1,01–2,9, *p*=0,04).Таким образом, значимое влияние на возникновение фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде после КШ оказывал размер левого предсердия, повышенная концентрация *IL*-6, *IL*-8 и СОД.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, воспаление, интерлейкины, антиоксидант, тропонин

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ИБС, часто встречаются в старшем и пожилом возрасте и являются наиболее распространенными причинами смерти [18]. Подход к ведению гериатрических пациентов с кардиоваскулярной и коморбидной патологией остается актуальной задачей. При рефрактерных формах ИБС операция коронарного шунтирования (КШ) является приоритетным направлением коррекции атеросклероза венечных артерий, поскольку позволяет не только увеличить отдаленную выживаемость пациентов, но и улучшить качество их жизни [18]. С другой стороны, прямая реваскуляризация миокарда с использованием искусственного кровообращения сопровождается повреждающим ее воздействием на организм пожилого человека [16].

Проблема послеоперационных осложнений особенно акцентируется в кардиохирургии, так как влияет на исход КШ [4]. Фибрилляция предсердий (ФП) является частой аритмией, возникающей в раннем послеоперационном периоде, оказывающей негативное воздействие на течение заболевания [8]. Послеоперационная ФП (ПОФП) увеличивает риск развития сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, тем самым увеличивая стоимость затрат на лечение [2,8]. Актуальным представляется выявление предикторов возникновения аритмии для определения дальнейшей тактики ведения данной категории больных.

Цель исследования — установление факторов, ассоциированных с развитием новых случаев ФП у больных пожилого возраста после операции КШ.

Материалы и методы

В период с января по июнь 2015 г. проспективно обследован 81 пациент с ИБС, последовательно поступивший в СОККД (Самара) для операции КШ. Больные были распределены на две группы: 1-я— 59 пациентов без ПОФП (средний возраст 65,8±4 года, 74,6 % мужчин), 2-я — 22 пациента с ПОФП (средний возраст 67,7±5,4 года, 90,9 % мужчин). Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, ОНМК, коагулопатия, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 80 лет. Исследование утверждено на заседании локального этического комитета при СОККД.

Всем больным выполняли стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхо-КГ осуществляли на аппаратах Logiq-5 и -7 (США) в *M*-, *B*-, *D*-режимах. КШ проводили из стандартного доступа срединной стернотомии на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиоплегии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией. Регистрацию эпизодов ФП проводили после реваскуляризации миокарда в ходе мониторирования в реанимационном отделении, а также путем регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

IL-6, *IL*-8, *IL*-10, *C*-РБ, фибриноген, СОД, *NT-proBNP*, количественный тропонин I оценивали при поступлении и после операции в среднем на 3,8±1,4 сут. Определение уровня цитокинов, *C*-РБ проводили методом ИФА на анализаторе «ThermoScientificMultiscanFC» (China) с помощью тест-систем: *IL*-6, *IL*-8, *IL*-10, *NT-proBNP* — «ИФА-БЕСТ», *C*-РБ — «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), «ИФА-СОД» (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Значение фибриногена оценивали с использованием коагулометра «STA—COMPACT» («Roche», Швейцария) по Clauss (1957). Тропонин I определяли системой иммунного анализа AccuTnI на иммунохимическом анализаторе «UNICEL® DXI 600 ACCESS» («BeckmanCoulter», USA).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Количественные переменные представляли в виде медианы (*M*)±стандартное отклонение (σ). Среди методов непараметрической статистики использовали критерий Манна—Уитни. Для расчета отношения шансов использовали метод бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения ПОФП возникла у 27,2 % больных, в среднем на 4,9±3,8 сут после кардиохирургического вмешательства. Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Течение ИБС оказалось продолжительнее во 2-й группе (107,4±75,9 против 65,4±48,5 мес, $p=0,004$). У больных с ПОФП наблюдали больший переднезадний размер левого предсердия (ЛП) (43,9±3,4 против 37,6±3,9 мм, $p<0,001$).

Анализ лабораторных показателей выявил, что концентрации *IL*-10, *C*-РБ, фибриногена, тропонина I достоверно не различались до и после оперативного вмешательства между исследуемыми категориями пациентов. В послеоперационном периоде достоверно выше во 2-й группе оказалась концентрация *IL*-6 (72,7±60,8 против 38±34,6 пг/мл, $p=0,04$), уровень *IL*-8 (11,9±6 против 7,7±5,4 пг/мл, $p=0,01$), уровень СОД (2462±2029,3 против 1515,0±1292,9 ед./г, $p=0,04$) при сравнении с 1-й группой. Результаты представлены в *табл. 2*.

При выполнении однофакторного регрессионного анализа (*рисунок, а*) отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для давности ИБС более 36 мес составило 1,3 (95 % ДИ, 1,1—2,4, $p=0,009$), размера ЛП более 39 мм — 2,4 (95 % ДИ, 1,4—4,5, $p=0,0001$), для послеоперационного уровня *IL*-6 более 65,18 пг/мл — 1,6 (95 % ДИ, 1,2—3,3, $p=0,01$), для послеоперационного уровня *IL*-8 более 9,67 пг/мл — 1,4 (95 % ДИ, 1,1—2,9, $p=0,001$), для СОД более 2 948 ед./г—1,3 (95 % ДИ, 1,1—2,5, $p=0,04$).

После многофакторного анализа (см. рисунок, *б*) предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: размера ЛП >39 мм — 2,1 (95 % ДИ, 1,2—3,8, $p=0,0004$), для послеоперационного уровня *IL*-6 >65,18 пг/мл — 1,4 (95 % ДИ, 1,1—2,7, $p=0,009$), для послеоперационного уровня *IL*-8 >9,67 пг/мл — 1,2 (95 % ДИ, 1,1—3,7, $p=0,009$), для СОД >2 948 ед./г — 1,1 (95 % ДИ, 1,01—2,9, $p=0,04$). Для остальных данных p стало недостоверным.

В нашем исследовании частота новых случаев ФП после КШ составила 27,2 %, что соответствует данным литературы [20].

Анализ данных работы выявил, что больные с ПОФП имели длительное течение ИБС, что сочетается со сведениями J. Shen и соавт. (2011) [17].

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп

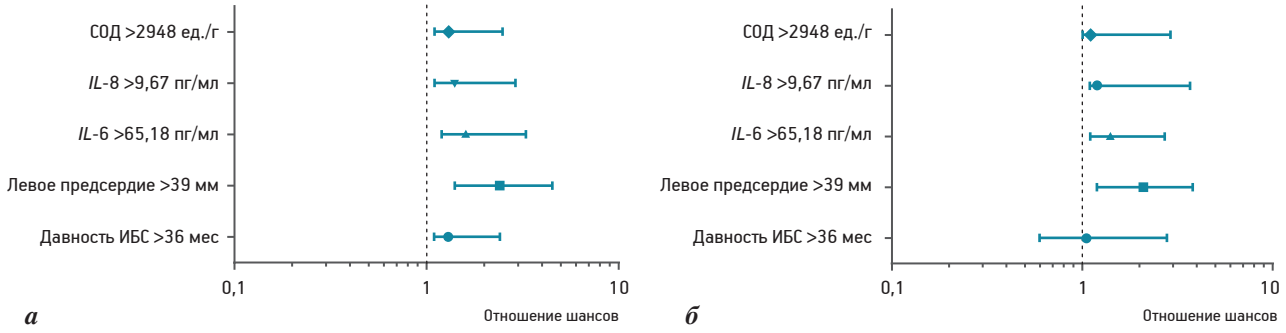
Показатель		1-я группа, *n*=59	2-я группа, *n*=22	*p*
Мужчины, *n* (%)		44 (74,6)	20 (90,9)	0,1
Возраст, лет		65,9±4	67,7±5,4	0,13
Курение, *n* (%)		24 (40,7)	5 (22,7)	0,13
ИМТ>30, *n*(%)		37 (62,7)	15 (68,2)	0,6
ФК стенокардии	I	–	–	
	II	16 (27,2)	4 (18,2)	0,4
	III	40 (67,8)	17 (77,3)	0,4
	IV	1 (1,7)	–	0,8
Перенесенный инфаркт миокарда, *n* (%)		31 (52,5)	13(59,1)	0,59
Давность ИБС, мес		65,4±48,5	107,4±75,9	0,004
Артериальная гипертензия, *n* (%)		59 (100)	22 (100)	0,8
ФК ХСН	I	–	–	
	II	47 (79,7)	15 (68,2)	0,28
	III	12 (20,3)	7 (31,8)	0,28
	IV	–	–	
Сахарный диабет, *n* (%)		13 (22)	5 (22,7)	0,9
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, *n* (%)		9 (15,3)	3 (13,6)	0,86
Атеросклероз артерий нижних конечностей, *n* (%)		52 (88,1)	16 (72,7)	0,09
ХОБЛ, хронический бронхит, *n* (%)		6 (10,2)	1 (4,5)	0,42
Заболевания почек, *n* (%)		17 (28,8)	9 (40,9)	0,3
Медикаментозная терапия до операции				
бета-адреноблокаторы, *n* (%)		50 (84,7)	18 (81,8)	0,75
иАПФ/АРА, *n* (%)		48 (81,4)	17 (77,3)	0,68
антагонисты кальция, *n* (%)		11 (18,6)	3 (13,6)	0,59
нитраты, *n* (%)		21 (35,6)	12 (54,5)	0,12
диуретики, *n* (%)		5 (8,5)	3 (13,6)	0,49
статины, *n* (%)		50 (74,6)	19 (65,5)	0,86
ацетилсалициловая кислота, *n* (%)		51 (86,4)	17 (77,3)	0,3
клопидогрел, *n* (%)		48 (81,4)	16 (72,7)	0,4
Размер ЛП, мм		37,6±3,9	43,9±3,4	<0,001
Конечный систолический размер ЛЖ, мм		35,2±7,1	37,5±7,1	0,23
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм		52,5±6,4	54,4±7,4	0,31
Конечный систолический объем ЛЖ, мл		53,6±27,5	55,7±12,0	0,81
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл		121,0±32,9	127,4±19,9	0,55
ФВ ЛЖ, %		59,1±9,5	55,2±9,6	0,13
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин на1,73 м^2 (*CKD-EPI)*		66,4±16,5	74,4±19,7	0,09
Риск EuroScore		1,78±1,4	1,75±1,5	0,27
Ствол ЛКА≥50 %, *n* (%)		10 (16,9)	6 (27,3)	0,3
Число шунтов		2,5±0,8	2,8±0,7	0,13
Работающее сердце, *n* (%)		9 (15,3)	2 (9,1)	0,07

При однофакторном логистическом анализе давность сердечно-сосудистого заболевания определяет риск развития аритмии, но при множественном анализе данный параметр утрачивает свою значимость. Другие клинические характеристики в нашем исследовании не влияли на развитие ФП после реваскуляризации миокарда, что отличается от результатов B. Ivanovic и соавт. (2014) [9]. Они показали вклад артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета в возникновение ПОФП.

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов обеих групп, *M±σ*

Показатель		1-я группа, *n*=59	2-я группа, *n*=22	*p*
Лейкоциты,·10^9/л	до операции	7,0±1,8	6,7±2	0,69
	после операции	13,4±3,3	13,5±3,4	0,78
Сегментоядерные, %		74,9±8,7	74,7±9,1	0,86
Палочкоядерные, %		9,7±6,8	9,8±6,7	0,91
Лимфоциты, %		11,8±7,4	12,3±7,2	0,44
Моноциты, %		3,6±2,2	3,5±3	0,42
Эозинофилы, %		1,6±1	1,9±1,3	0,65
Фибриноген, г/л	до операции	3,4±0,9	3,5±1,1	0,69
	после операции	4,2±1,2	4,4±1	0,42
IL-6,пг/мл	до операции	25,7±13,2	30,1±26,5	0,07
	после операции	38,0±34,6	72,7±60,8	0,04
IL-8, пг/мл	до операции	2,2±1,3	2,7±2,4	0,26
	после операции	7,7±5,4	11,9±6	0,01
IL-10, пг/мл	до операции	7,4±4,7	6,3±3,3	0,33
	после операции	11,6±5,7	11,9±6,4	0,86
C-РБ, мг/л	до операции	1,2±0,93	1,4±1,3	0,29
	после операции	4,5±0,8	4,7±0,7	0,46
СОД, ед./г	до операции	2523,2±2187,9	3230,2±2223,7	0,13
	после операции	1515,0±1292,9	2462,0±2029,3	0,04
NT-proBNP, пг/мл	до операции	239,9±138,1	309,7±295,1	0,56
	после операции	748,1±697,4	882,4±783,2	0,4
Тропонин, мкг/л		2,4±2,1	2,4±1,8	0,69



Параметры, влияющие на развитие ПОФП.

а — однофакторный анализ; б —многофакторный анализ

C. Rostagno (2012) отметил ассоциацию сердечной недостаточности и ХОБЛ с повышением риска аритмии после прямой реваскуляризации миокарда [15].

Нами продемонстрировано, что размер ЛП значимо коррелирует с возникновением ФП после КШ, что согласуется с результатами O. A. Onk и соавт. (2015) [12].Однако авторы выявили, что из эхокардиографических параметров, помимо диаметра ЛП, весомый вклад в развитие ПОФП вносит ФВ ЛЖ.

В настоящее время продолжают исследовать биомаркеры, инициирующие возникновение ПОФП при КШ [4,16,20]. Рассматривается роль факторов миокардиального повреждения при хирургическом вмешательстве [10], а также маркеров воспаления [3], функционального состояния кардиомиоцитов [13]. Неспецифические показатели системного воспаления (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, ускоренное СОЭ) в нашем исследовании повышаются в обеих группах, но значимые различия в изучаемых

категориях не выявлены, что согласуется с данными О. В. Петровой (2014) [1]. Поэтому общепринятые тесты не могут быть использованы для стратификации риска ФП после КШ.

Возникающий во время кардиохирургического вмешательства системный воспалительный ответ способствует развитию осложнений в послеоперационном периоде. Это обусловлено травмой, канюляцией предсердий, ишемическими и реперфузионными повреждениями миокарда и легких, изменением температуры тела и выбросом эндотоксинов [11]. В качестве биомаркеров воспаления выступают С-РБ, фибриноген, интерлейкины.

В нашей работе отмечали повышение концентрации С-РБ и фибриногена в обеих группах, но различия не достигли статистической значимости. Наши результаты отличаются от данных литературы. Так, E. Bidar и соавт. (2014) показали влияние высокой концентрации С-РБ на увеличение частоты новых случаев аритмии при КШ [3].

Нами выявлено достоверное увеличение уровня *IL*-6 и *IL*-8 после кардиохирургических вмешательств у больных с аритмией. Результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют об ассоциации изучаемых показателей с возникновением ПОФП. *IL*-6 и*IL*-8 выступают как провоспалительные факторы. Данные литературы о роли этих маркеров в возникновении аритмии противоречивы. В частности, S. Canbaz и соавт. (2008) отметили повышение *IL*-6 и *IL*-10 в послеоперационном периоде в обеих когортах пациентов, но различия не были выявлены [5]. Z. K. Wu и соавт. (2008) изучали влияние послеоперационного уровня *IL*-8 на развитие ФП [21]. Авторы определили взаимосвязь повышения его концентрации и риска возникновения аритмии. Z. K. Wu и соавт. (2008) предположили участие воспаления в патогенезе ПОФП при открытых вмешательствах на сердце [21].

Ишемия и реперфузия миокарда, возникающие при пережатии аорты, способствуют оксидативному стрессу. Повышение окислительного стресса ассоциируется с воспалительными изменениями, такими как ПОЛ, модификация белков, активация каскада комплемента, экспрессия активных радикалов кислорода и молекул адгезии [11].Оксидативный стресс во время КШ связан с подавлением функции миокарда, что может быть обнаружено в половине случаев [11]. B. Ramlawi и соавт. (2007) выявили, что наибольшее увеличение уровня пероксидов, как маркера окисления, происходит при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ПОФП [14].

Нами показано, что концентрация СОД оказалась высокой в предоперационном периоде в обеих группах. Это связано с многососудистым поражением коронарного русла у больных пожилого возраста с ИБС, что сопровождается активацией окислительного стресса и маркеров антиоксидантной защиты. В ходе кардиохирургического вмешательства происходит потребление СОД, что приводит к снижению его уровня. При этом у пациентов с ПОФП концентрация СОД остается высокой, что говорит об усилении оксидативного компонента в данной группе во время прямой реваскуляризации миокарда. Наши данные разнятся с работой A. Stevanovic и соавт. (2014), где степень окислительного статуса и антиоксидантной защиты была сопоставима в обеих группах [19].

Уровень тропонина в нашем исследовании повышался после КШ в группах больных, но различия не выявлены. Так, D. Hernández-Romero и соавт. (2014) установили, что только высокий предоперационный уровень высокочувствительного тропонина *T* явился независимым предиктором ФП после КШ в отличие от послеоперационной концентрации [7]. Авторами выдвинуто предположение, что периоперационное повреждение миокарда не ассоциируется с аритмией.

NT-proBNP — белок, образующийся в ЛЖ, играет важную роль в диагностике сердечной недостаточности. Нами показано увеличение концентрации данного параметра у пациентов обеих групп после оперативного вмешательства, но значимых различий нет. Наши результаты отличаются от данных литературы. N. D. Pilatis и соавт. (2013) наблюдали ассоциацию повышенного предоперационного уровня *BNP* с развитием ПОФП [13]. С другой стороны, D. Hernández-Romero и соавт. продемонстрировали, что *NT-proBNP* не достиг статистической значимости в качестве биомаркера прогнозирования ФП [7].

Заключение

В нашем исследовании значимое влияние на возникновение фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования у пациентов пожилого возраста с ИБС оказывал размер левого предсердия, повышенная концентрация *IL*-6, *IL*-8 и СОД.

Литература

1. *Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г.* Динамика интерлейкина-6 и *С*-реактивного белка в сыворотке крови пациентов после планового коронарного шунтирования на работающем сердце // Лаборатория ЛПУ. 2014. № 4. С. 27–29.

2. *Almassi G.H., Wagner T.H., Carr B. et al.* Postoperative atrial fibrillation impacts on costs and one-year clinical outcomes: the veterans affairs randomized on/off bypass trial // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 99. №1. P.109–114.

3. *Bidar E., Maesen B., Nieman F.et al.* A prospective randomized controlled trial on the incidence and predictors of late-phase postoperativeatrial fibrillationup to 30 days and the preventive value of biatrial pacing // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11. № 7. P. 1156–1162.

4. *Budniak W., Buczkowski P., Perek B. et al.* Early and long-term results of cardiosurgical treatment of coronary artery disease and aortic stenosis in patients over 80 years old // Kardiochir. Torakochir. Pol. 2014. Vol. 11. № 3. P. 246–251.

5. *Canbaz S., Erbas H., Huseyin S., Duran E.* The role of inflammation inatrial fibrillationfollowing open heart surgery //J. Int. Med. Res. 2008. № 36 (5). P. 1070–1076.

6. *Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R. et al.* Cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review. [Internet]. Rockville (MD): AHRQ Technology Assessments (US), 2014.

7. *Hernández-Romero D., Vílchez J.A., Lahoz Á. et al.* High-sensitivity troponin T as a biomarker for the development of atrial fibrillation after cardiac surgery // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2014. Vol. 45. № 4. P. 733–738.

8. *Hogue C.W. Jr., Creswell L.L., Gutterman D.D. et al.* Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // Chest. 2005. Vol. 128. P. 9S–16S.

9. *Ivanovic B.,Tadic M.,Bradic Z. et al.* The influence of the metabolic syndrome on atrial fibrillation occurrence and outcome after coronary bypass surgery: a 3-year follow-up study // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 62. № 7. P. 561–568.

10. *Narducci M.L., Pelargonio G., Rio T. et al.* Predictors of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery disease undergoing cardiopulmonary bypass: a possible role for myocardial ischemia and atrial inflammation // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2014. Vol. 28. № 3. P. 512–519.

11. *Oktay V., Baydar O., Sinan U.Y.*The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developingafter coronary artery bypass graft surgery // Arch. Turk. Soc. Cardiol. 2014. Vol. 42. № 5. P. 419–425.

12. *Onk O.A., Erkut B.* Is the preoperative administration of amiodarone or metoprolol more effective in reducing atrial fibrillation: after coronary bypass surgery? // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 41. P. e1576.

13. *Pilatis N.D., Anyfantakis Z.A., Spiliopoulos K. et al.* The role of BNP and CRP in predicting the development ofatrial fibrillationinpatientsundergoing isolated coronary artery bypass surgery // ISRN Cardiol. 2013. Article ID 235018.

14. *Ramlawi B., Otu H., Mieno S.et al.* Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study // Ann. Thorac. Surg. 2007. № 84. P. 1166–1173.

15. *Rostagno C.* Atrial fibrillation in patients undergoing surgical revascularization: an update on pharmacologic prophylaxis // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. 2012. Vol. 10. № 4. P. 325–338.

16. *Schurr P., Boeken U., Litmathe J. et al.* Predictors of postoperative complications in octogenarians undergoing cardiac surgery // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 58. № 4. P. 200–203.

17. *Shen J., Lall S., Zheng V. et al.* The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141. P. 559–570.

18. *Shuvy M., Guo H., Wijeysundera H.C. et al.* Medical therapy and coronary revascularization forpatientswith stable coronary artery disease and unclassified appropriateness score // Amer. J. Cardiol. 2015. Vol. 116. № 12. P. 1815–1821.

19. *Stevanovic A., Coburn M., Menon A. et al.* The importance of intraoperative selenium blood levels on organ dysfunction in patients undergoingoff-pumpcardiac surgery: a randomised controlled trial // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 8. P. e104222.

20. *Thorén E., Hellgren L., Ståhle E.* High incidence of atrial fibrillation after coronary surgery // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2015. Nov. 22. pii: ivv326. [Epub. ahead of print].

21. *Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S. et al.* High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery // Wrld J. Surg. 2008. Vol. 32. № 12. P. 2643–2649.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 481–486

O.A.Rubanenko[1, 2]

FACTORS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

[1] Samara state medical university, 89, ul. Chapaevskaya, Samara 443099; [2] Samara regional cardiology centre, 43, ul. Aerodromnaya, Samara, 443070; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

A total of 81 patients with coronary artery disease (CAD) who underwent coronary artery bypass graft (CABG) were enrolled in the study. Patients were divided into 2 groups: Group 1 — without postoperative atrial fibrillation (POAF) (59 patients, 74,6% men, mean age 65,8±4 years), Group 2 — with early new-onset AF after CABG (22 patients, 90,9% men, mean age of 67,7±5,4 years). Interleukin (*IL*)-6, *IL*-8, *IL*-10, *C*-reactive protein (*C*RP), fibrinogen, superoxide dismutase (SOD), troponin I were studied. During the observation period AF occurred in 27,2% cases, an average of 4,9±3,8 days after surgery. In the postoperative period were significantly higher in group 2 left atrium (LA) (43,9±3,4 vs. 37,6±3,9 mm, $p<0{,}001$), *IL*-6 (72,7±60,8 vs. 38,0±34,6 pg/ml, $p=0{,}04$), *IL*-8 (11,9±6,0 vs. 7,7±5,4 pg/ml, $p=0{,}01$), SOD (2 462,0±2 029,3 vs. 1 515,0±1 292,9 units/g, $p=0{,}04$) when compared with group 1. The multivariate analysis showed that the odds ratio for AF development in postoperative period for LA more than 39 mm was 2,1 (95% CI 1,2–3,8, $p=0{,}0004$), *IL*-6 levels more than 65,18 pg/ml — 1,4 (95% CI 1,1–2,7, $p=0{,}009$), *IL*-8 levels more than 9,67 pg/ml — 1,2 (95% CI 1,1–3,7, $p=0{,}009$), SOD more than 2948 units/g —1,1 (95% CI 1,01–2,9, $p=0{,}04$). Our study showed that left atrium dimension, high interleukin-6, interleukin-8 and superoxide dismutase levels play an important role in development of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary bypass graft surgery.

***Key words**: atrial fibrillation, coronary artery bypass graft, inflammation, interleukins, antioxidant, troponin*

© Н. В. Данилов, В. Г. Аристархов, А. В. Квасов, 2016
Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 487–490
УДК [616.441-089+ 616.71-007.234]-053.88

Н. В. Данилов[1], В. Г. Аристархов[2], А. В. Квасов[2]

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УЗЛОВОГО ЗОБА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА, РОЛЬ НИЗКОГО УРОВНЯ КАЛЬЦИТОНИНА

[1] Калужский областной клинический онкологический диспансер, 248007 Калуга, ул. Вишневского, 2; [2] Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

В статье обсуждается роль дефицита кальцитонина, возникающего после хирургических операций на щитовидной железе, в прогрессировании остеопороза. Оценивали вклад таких факторов, как возраст, уровень паратгормона, объём оперативного вмешательства, в развитие остеопороза. На костный метаболизм у пожилых людей с узловой патологией щитовидной железы влияет объем оставленной ткани. После тиреоидэктомии тиреокальцитонин отсутствует, при этом функция околощитовидных желез остается нормальной, что способствует прогрессированию остеопороза. После экономной резекции щитовидной железы наблюдают минимальные изменения в костном метаболизме.

Ключевые слова: кальцитонин, остеопороз, тиреоидэктомия, пожилые пациенты

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости характеризуется двумя главными показателями — минеральная плотность кости (МПК) и качество кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений) [3, 8, 9].

Кальцитонин — полипептидный гормон, синтезируется в парафолликулярных клетках щитовидной железы [7, 3, 5, 6]. После тиреоидэктомии кальцитонин исключается из механизмов ремоделирования. Проводились исследования по оценке вклада кальцитонина в развитие остеопороза. Результаты исследований остаются дискутабельными. Большинству авторов не удалось оценить вклад низкого уровня кальцитонина в развитие остеопороза [2, 4, 7, 11, 13]. Есть исследователи, которые всё же доказали роль дефицита кальцитонина в повышении риска остеопороза [1, 10, 12].

Цель работы — установление взаимосвязи объема оперативного вмешательства на щитовидной железе и развития остеопороза у пожилых пациентов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 60 больных, которые были разделены на две группы: 1-я (основная, n=40) — 65–84 года (средний возраст 69,67±5,57 года); 2-я (контрольная, n=20) — пациенты (средний возраст 70 лет), не имеющие заболеваний щитовидной железы. В основной группе резекцию щитовидной железы (РЩЖ) выполнили у 18 человек, субтотальную резекцию ЩЖ (СРЩЖ) — у 12 человек, тиреоидэктомию (ТЭ) — у 10 человек. Критерии включения: возраст на момент операции старше 60 лет, оперативное лечение заболеваний ЩЖ давностью 5 лет, различного объема вмешательства, наличие анатомической возможности выполнения ультразвуковой денситометрии (отсутствие выраженных отёков верхних и нижних конечностей, выраженной гипертрофии жировой клетчатки в зоне исследования на лучевой или большеберцовой костях), уровень ТТГ в пределах референсных значений. Критерии исключения: признаки остеопороза в анамнезе (предшествующие переломы при минимальной травме, данные обследований), аллергия на глюконат кальция, сопутствующие заболевания, которые явно влияют на показатели костного метаболизма (сахарный диабет, гормонально-зависимая бронхиальная астма и т. п.).

Кальцитонин у пациентов обеих групп исследовали после стимуляции глюконатом кальция в/в из расчета 20 мг/кг массы тела. Забор крови производили спустя 15 мин. Кальцитонин исследовали методом ИФА (Immulite 2000) на оборудовании «Иммулайт 2000», («Siemens» США). Норма — 0–11,5 пг/мл. При исследовании кальцитонина соблюдали температурные условия, измерения проводили в течение 30 мин после забора крови у пациента. Определяли уровень ПТГ методом ИФА («Immulite 2000»). Норма — 8–74 пг/мл.

У 20 пациентов 1-й группы и у 20 — 2-й группы определяли маркер остеокальцин методом ИФА («Immulite 2000»). Выполняли ультразвуковую денситометрию на аппарате «Sunlight Mini Omni S» после предварительной калибровки датчика СМ, оценивали *T*-индекс, рассчитанный аппаратом, и *Z*-индекс, рассчитанный так же. Денситометрию с двумя зонами контроля выполняли на лучевой кости недоминантной руки пациента и на границе верхней и средней трети большеберцовой кости. Градации *T*-индекса: [3;–1] — норма, [–1;–2,5] — остеопения, [–2,5;–5] — остеопороз. После серии измерений, в двух зонах контроля, брали два средних показателя — средний *T*-индекс (для предплечья и голени) и средний *Z*-критерий (для предплечья и голени). Также всем пациентам выполняли УЗИ ЩЖ с расчётом объёма тиреоидной ткани, определяли уровень ТТГ методом ИФА («Immulite 2000»), собирали анамнез.

Результаты и обсуждение

Для выяснения роли оперативного вмешательства как неблагоприятного фактора в развитии остеопороза необходимо было оценить влияние объема вмешательства на уровень кальцитонина. Оценивали корреляцию между объемом оставленной ткани и уровнем стимулированного кальцитонина. Как было сказано ранее, использовали методику стимуляции глюконатом кальция [2, 4], которая позволила отделить истинные отрицательные результаты от ложноотрицательных. Корреляцию оценивали методом Пирсона и Спирмена, с вычислением коэффициента корреляции, направлением её связи и силы.

В результате, мы получили прямую умеренную корреляционную связь между объёмом оставленной ткани ЩЖ и уровнем кальцитонина, коэффициент Пирсона составил 0,63, коэффициент Спирмена — 0,64. Коэффициент Стьюдента равен 4,96, он свидетельствует для данной выборки, что гипотеза зависимости уровня кальцитонина от объёма ЩЖ верна с вероятностью > 95 %.

Средний уровень кальцитонина был выше у пациентов, которым выполнили РЩЖ — 11,72 пг/мл. У пациентов с ТЭ уровень кальцитонина закономерно не определяли. У пациентов, которым выполняли СРЩЖ, средний уровень кальцитонина составил 2,15 пг/мл. Меньший средний уровень кальцитонина у них, несмотря на наличие тиреоидной ткани, при среднем объеме расширенных резекций 2,2 см^3 можно объяснить тем, что С-клетки ЩЖ располагаются, преимущественно, в верхних полюсах [6]. При расширенных операциях ткань чаще оставляется в области трахеопищеводной борозды (по О. В. Николаеву), где число С-клеток невелико. Различия между группами РЩЖ, СРЩЖ и ТЭ достоверные ($p<0,05$).

Во 2-й (контрольной) группе средний уровень кальцитонина был 4,29 пг/мл. Тиреоидный остаток определяли на уровне РЩЖ — 11,72 мл, СРЩЖ — 3,31 мл, ТЭ — 0 мл, во 2-й (контрольной) группе — 10,5 мл. Таким образом, можно с уверенность говорить, что чем меньше тиреоидной ткани, тем меньше кальцитонина. Зависимость этих показателей приближается к линейной. Соответственно, ТЭ в сравнении с РЩЖ и СРЩЖ оказывает максимальное влияние на кальцитонинзависимые процессы.

Другим аспектом нашей работы было определение ПТГ как одного из регуляторов МПК, вторичное возрастное повышение которого, в силу разных причин, может привести к снижению МПК и развитию остеопороза. В 1-й группе средний уровень ПТГ составил 38,9 пг/мл при норме до 74 пг/ мл. Средний уровень во 2-й группе — 21,8 пг/мл, что меньше в сравнении с 1-й. Необходимо сделать поправку на то, что ПТГ определяли совместно с кальцитонином, то есть после введения глюконата кальция. Соответственно, истинный уровень неподавленного ПТГ у пациентов выше, чем в нашем исследовании. Здесь можно говорить лишь об относительных величинах. В исследуемой группе ПТГ в 1,78 раза выше, чем во 2-й ($p<0,05$). У пациентов с РЩЖ средний уровень ПТГ составил 31,4 пг/мл, у пациентов с СРЩЖ — 42,6 пг/ мл, с ТЭ — 23,8 пг/мл, в контрольной группе — 23 пг/мл. Из данных видно, что после ТЭ отсутствует кальцитонин, при этом функция околощитовидных желез остается нормальной (уровень ПТГ после ТЭ и в контрольной группе не различается, $p<0,05$). Это, по заявлению некоторых авторов [10–13], является неблагоприятным фактором для развития остеопороза.

В качестве биохимического подтверждения гипотезы о гипокальцитониновом механизме воздействия на МПК, был выбран уровень остеокальцина. Остеокальцин исследовали у пациентов с РЩЖ и ТЭ, его уровень составил 8,8 и 13,4 нг/мл, соответственно. Разница была достоверной между этими показателями ($p<0,05$). Остеокальцин — это маркер костеобразования, он повышается, когда вслед остеорезорбции происходит компенсаторное повышение неоостеогенеза. Из приведённых дан-

Показатели у пациентов исследуемых групп (95 % ДИ)

Показатель	1-я группа, *n*=40			2-я группа, *n*=20
	РЩЖ, *n*=12	СРЩЖ, *n*=12	ТЭ, *n*=10	
Объем тиреоидной ткани, мл	11,9	3,8	0	10,5
Кальцитонин, пг/мл	6,9±10,8	2,2±2,5	0	4,3±2,4
ПТГ, пг/мл	31,4±13,5	42,5±20,8	23,8±9,4	23±7,6
Остеокальцин, нг/мл	8,8±5,3	–	13,4	6,48
T-индекс	–2,07	–2,89	–3,3	–1,1
Z-индекс	–0,98	–0,68	–2	–

ных ясно, что процессы резорбции и неоостеогенеза выше после ТЭ.

В качестве инструментального подтверждения гипотезы был выбран метод ультразвуковой денситометрии. Результаты оценивали исходя из *T*-критерия остеопороза [13]. В исследуемой 1-й группе средний *T*-индекс составил –1,94 (минус). У пациентов с РЩЖ *T*-индекс был –2,07, что соответствует остеопении, однако 70 % пациентов имели нормальную МПК — *T*-индекс чаще был в пределах –0,9 (мода ряда). У пациентов с СРЩЖ показатели *T*-индекса также имели неоднородность своего распределения: среднее значение –2,89, но чаще всего встречалась величина *T*-индекса –3,9, большинство значений в этой группе располагалось ниже –2,5 (критерий остеопороза), лишь небольшая часть находилась в пределах –2,5…–1, что соответствует остеопении. Это свидетельствует в пользу того, что СРЩЖ в большей мере снижает МПК, чем РЩЖ. В контрольной группе *T*-индекс был –1,1.

У пациентов с ТЭ распределение значений *T*-индекса более равномерное: средний показатель –3,3, а мода равна –3. 90 % значений *T*-индекса располагается в зоне градации остеопороз. Достоверных различий по *Z*-индексу между РЩЖ и СРЩЖ не получено ($p>0,05$), однако у пациентов с ТЭ *Z*-индекс был минимальным и достоверно отличался от остальных групп сравнения ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что ТЭ оказывает максимальное негативное влияние на МПК, приводя к её снижению больше, чем РЩЖ и СРЩЖ.

Гормональный статус имел несущественные различия ($p<0,05$), все пациенты имели ТТГ в пределах нормы. Различия были в заместительных дозах. Самая большая доза была у пациентов с ТЭ — 105 мкг/сут, а 61 % пациентов с РЩЖ вообще не имели гипотиреоза и не нуждались в заместительной терапии ($p<0,05$) — следовательно, и не имели дополнительного фактора риска развития остеопороза, средняя доза составила лишь 19,5 мкг/сут, СРЩЖ — 63,5 мкг/сут (*таблица*).

Выводы

Оперативное лечение заболеваний щитовидной железы в пожилом возрасте влияет на риск развития остеопороза. Хирургическое вмешательство приводит к изменению уровня кальцитонина: чем меньше тиреоидный остаток, тем меньше уровень тиреокальцитонина. После тиреоидэктомии в пожилом возрасте наблюдают сочетание множества неблагоприятных факторов развития остеопороза. После резекции щитовидной железы происходят минимальные изменения в костном метаболизме.

Литература

1. *Данилов Н.В., Кузнецова О.С.* Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Наука молодых. 2013. № 4. С. 73–80.

2. *Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А.* Эндокринная хирургия. М.: Литтера, 2011.

3. *Лесняк О.М., Беневоленская Л.И.* Остеопороз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

4. *Рыбаков С.И.* Рак щитовидной железы: Клин. лекции. Полтава: АСМИ, 2012.

5. *Черенько С.М.* Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Киев: Експресс-Полиграф, 2011.

6. *Щитовидная* железа: фундаментальные аспекты / Под ред. проф. А.И.Кубарко и проф. S.Yamashita. Минск–Нагасаки, 1998.

7. *Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T.Jr.* On behalf of the third international workshop on the manegement of asymptomatic primary hyperthyroidism guidelines for the manegement of asymptomatic primary hyperthiroidism: summary statement from the third intenational workshop // J. clin. Endocr. Metab. 2009. Vol. 94. № 2. P. 335–339.

8. *Brown J.P., Josse R.G.* 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // C.M.A. J. 2002. № 167 (Suppl . 10). P. S1–S34.

9. *Griffin James E., Sergio R. M.D., Ojeda D.V.M.* TextBook of endocrine physiology fifth edition. Oxford: University press, 2004.

10. *Cappelli C.* Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients // Minerva Endocr. 2004. Vol. 29. № 1. P. 1–10.

11. *Gonzalez D. C., Mautalen C. A., Correa P. H. et al.* Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment // Acta Endocr. (Copenh). 1991. Vol. 124. № 5. P. 521–525.

12. *Mirzaei S.* Possible effect of calcitonin deficiency on bone mass after subtotal thyroidectomy // Acta Med. Austriaca. 1999. Vol. 26. № 1. P. 29–31.

13. *Schneider P.* Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turnover in totally thyroidectomized patients // J. Endocr. Invest. 1991. Vol. 14. № 11. P. 935–942.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 487–490

N. V. Danilov[1], V. G. Aristarhov[2], A. V. Kvasov[2]

EFFECT OF SURGICAL TREATMENT OF THYROID NODULES IN OLDER PATIENTS THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING OSTEOPOROSIS, THE ROLE OF LOW LEVELS OF CALCITONIN

[1] Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, 2, ul. Vishnevskogo, Kaluga 248007; [2] Ryazan I. P. Pavlov State Medical University, 9, ul. Visokovoltnaya, Ryazan 390026, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

In the article describes the role of deficiency of calcitonin, which originate after surgical operations on the thyroid gland, in headway of osteoporosis. Regarded significance such factors as age, level of parathyroid hormone, volume of the operational intervention in the development of osteoporosis. In elder people with thyroid nodular pathology bone metabolism is influenced by the amount of thyroid residue after resection. After thyroidectomy thyrocalcitonin is not produced, but the function of parathyroid glands remains normal, and this contributes to the progression of osteoporosis. In case of limited thyroid resection minimal changes can be observed in bone metabolism.

Key words: *calcitonin, osteoporosis, thyroidectomy, elderly patients*

© Коллектив авторов, 2016
УДК [616.441-006-089-06]-053.9

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 491–494

В. Г. Аристархов[1], Н. В. Данилов[2], Р. В. Аристархов[1], Д. А. Пузин[1], С. В. Бирюков[1]

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СПУСТЯ 5 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

[1] Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru; [2] Калужский областной клинический онкологический диспансер, 248007 Калуга, ул. Вишневского, 2

В статье проанализированы отдаленные результаты лечения (через 5 лет после операции) 180 пациентов старше 60 лет с доброкачественными образованиями щитовидной железы в зависимости от объема оперативного вмешательства. У больных с экономной резекцией щитовидной железы доля послеоперационного гипотиреоза меньше, а рецидивы встречаются чаще, но они клинически не значимы, редко требуют повторных операций, зато кардиальных жалоб эти пациенты предъявляют меньше, так как доза заместительной гормонотерапии небольшая. У пожилых пациентов, которым выполнена функционально значимая тиреоидэктомия, при приеме больших доз тироксина (107–150 мкг/сут) кардиальные жалобы встречаются чаще (43 %), чем при экономных резекциях (35 %).

Ключевые слова: пожилой пациент, резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия, гипотиреоз, высокодифференцированный рак щитовидной железы

Распространённость заболеваний щитовидной железы у пожилых достигает 6–11 % от всей популяции. Патология щитовидной железы представлена узлами более чем в 50 % случаев. Прирост первичной заболеваемости в возрасте старше 60 лет — 2 % в год. Доля пожилых пациентов, перенесших плановую операцию на щитовидной железе, колеблется в пределах 2,5–21,2 % [1, 2, 6–17].

Остается открытым вопрос: можно ли интерполировать тактику лечения молодых пациентов на группу пожилых?

Организм пожилого человека имеет ряд особенностей. Во-первых, изменяется структура и функция эндокринной системы. С точки зрения морфологии, в щитовидной железе происходит инволюция, макрофагальная инфильтрация и фиброз стромы [2, 4, 5]. Происходят изменения специфического характера в физиологии: наблюдают снижение уровня трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). Наибольшее снижение сывороточного уровня тиреоидных гормонов наблюдают после 70 лет, также происходит замедление метаболизма и увеличение времени полувыведения тироксина из организма [5].

Во-вторых, группа пожилых пациентов отягощена соматически нетиреоидной патологией, чаще всего это сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз [1–4]. ИБС наблюдают у значительной части пациентов: 10–15 % — у женщин 65–74 лет, до 10–20 % — у мужчин 65–74 лет. Нередки случаи аритмии: так, фибрилляцию предсердий (ФП) наблюдают у взрослого населения в 0,4 %, этот показатель достигает значения >6 % у лиц старше 80 лет. Во многих случаях отмечают сочетание нескольких заболеваний с развитием тяжелого соматического статуса. Все вышеперечисленные характерные особенности пожилого организма вынуждают исследовать эту когорту людей с учётом возрастных изменений [6, 8, 12, 16].

У молодых пациентов объем операции должен определяться патологией щитовидной железы, у пожилых — не только патологией щитовидной железы, но и характером сопутствующих заболеваний. Эффекторным звеном действия гормонов щитовидной железы являются периферические ткани и самые чувствительные органы сердечно-сосудистой системы. Это указывает на тесную взаимосвязь функций щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы [5]. Тиреоидэктомия лишает пациента физиологического депо гормонов в виде коллоида, который расходуется «по потребности». Мы вынуждены проводить заместительную терапию, при которой гормоны поступают в виде болюса в системный кровоток 1 раз в сутки. Прием тироксина вызывает повышение потребления миокардом кислорода [5]. У пожилых больных с ИБС и нарушениями ритма описанные побочные

эффекты максимальны, и это зачастую приводит к отказу от терапии или искажению её схемы [3]. Планируя тиреоидэктомию у пациента с патологией сердечно-сосудистой системы, необходимо оценить риск побочных эффектов заместительной терапии, а также риск оставить ткань щитовидной железы. Говоря здесь о тиреоидэктомии, мы имеем в виду и «гормональную» тиреоидэктомию — предельно субтотальную резекцию щитовидной железы.

Цель исследования — оценка в отдаленном периоде результатов хирургического лечения узловой патологии щитовидной железы в когорте пожилых пациентов, выяснение влияния сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на переносимость терапии левотироксином натрия (L-T_4).

Материалы и методы

За 2007–2008 гг. в отделении эндокринной хирургии был прооперирован 1 251 пациент с патологией щитовидной железы, из них 288 (23 %) — пациенты 60–83 лет (средний возраст 70,5±5 лет). В отдаленном периоде (через 5 лет после операции) из них были обследовали 180 человек (61,8 %) с доброкачественной узловой патологией.

Показаниями к оперативному вмешательству у этих больных 5 лет назад были: компрессионный синдром органов шеи, обусловленный узловым зобом, онкологические показания (сонографические признаки рака, а также клинические признаки и подозрения при пункционно-цитологическом исследовании), быстро растущие узлы (7–8 мм за 6 мес), гормональная активность узла и сочетание нескольких показаний. Окончательный объем операции выполняли после экспресс-гистологического исследования. Адекватность выполненного вмешательства оценивали после получения окончательного гистологического заключения. Были выполнены следующие операции: резекция щитовидной железы (РЩЖ) — 66 (37 %) больных, субтотальная резекция щитовидной железы (СРЩЖ) — 79 (43 %) больных, гемитиреоидэктомия (ГТЭ) — 16 (8,8 %) больных, тиреоидэктомия (ТЭ) — 19 (10,5 %) больных.

Разделение на группы происходило по данным об объёме операции, о гормональном статусе, сопутствующей патологии, протоколов описания оперативного вмешательства и о специфических кардиальных жалобах, по данным УЗИ щитовидной железы. Больным проводили исследование ТТГ, свободного тироксина ($T_{4св}$), антител к тиреопероксидазе (*АВ-ТРО*), собирали жалобы, анамнез. Выявляли «специфические» жалобы» — на сердцебиение, перебои в работе сердца, стенокардические боли, гипертензию. Оценивали связь предъявляемых жалоб с принимаемыми тиреоидными препаратами. Кроме того, выполняли инструментальное обследование — УЗИ тиреоидного остатка, его структуры, однородности, четкости контуров и объема. Оценивали тиреоидный гормональный спектр. При необходимости проводили пункционно-цитологическое исследование.

Результаты и обсуждение

Эутиреоидное состояние наблюдали у пациентов после органосохраняющих операций: после РЩЖ — у 48 % пациентов, после СРЩЖ — у 17,2 %. Средний объем ткани щитовидной железы на момент осмотра (спустя 5 лет), высчитанный при УЗИ, составил: после РЩЖ — 12 см^3, после СРЩЖ — 5,7 см^3, у пациентов с эутиреозом в этих группах — 7,7 и 10,2 см^3, соответственно. Гипотиреоз после СРЩЖ развивался почти в 3 раза чаще, чем после РЩЖ. Это свидетельствует о том, что СРЩЖ для пожилого пациента является условно органосохраняющей методикой. У всех пациентов после ГТЭ наблюдали гипотиреоз, несмотря на то, что средний объем тиреоидного остатка был выше, чем у больных с эутиреозом после РЩЖ, — 8,4 см^3.

Такое развитие событий спустя 5 лет после оперативного вмешательства можно объяснить развитием в тиреоидном остатке инволютивных изменений, описанных выше: во-первых, увеличением фиброза и уменьшением железистой части ЩЖ, снижением функциональной активности; во-вторых, наличием в тиреоидном остатке обнаруженной лимфоидной инфильтрации, которая развивается при аутоиммунном тиреоидите, либо развитие последнего происходит в результате операционной травмы спустя время после вмешательства.

Мы наблюдали у пациентов с достаточным объемом ткани, но гипотиреозом, признаки аутоиммунного тиреоидита в 48 % случаев, в 28 % эти признаки были обнаружены еще во время первой операции, а у 20 % — через 5 лет после ее выполнения. D. de Carlucci и соавт. [7] сообщают о 32,8 % случаев возникновения послеоперационного гипотиреоза после ГТЭ. H. G. Piper и соавт. считают, что на частоту развития гипотиреоза по-

сле ГТЭ влияет, главным образом, наличие лимфоидной инфильтрации [12].

Из вышеизложенного становится ясно, что объем оставленной ткани для сохранения функции — показатель вторичный. Куда более важным является качество тиреоидного остатка и динамика этого показателя в отдаленные сроки. К сожалению, на этот «самый главный» показатель мы повлиять не в состоянии, можем только прогнозировать неблагоприятное развитие событий в отношении функции железы. А вот зная уровень гормонов и динамику антитиреоидных антител, как маркера аутоиммунного процесса, мы можем вовремя начать иммуномодулирующую и заместительную терапию. Имеются исследования, в том числе в нашей клинике, показывающие благоприятное иммунотропное влияние низкоинтенсивного лазерного излучения, применяемого на щитовидной железе. Такая терапия способствует приостановлению распространения лимфоидной инфильтрации в ткани ЩЖ и стимулирует функции тиреоцитов, что может привести к ликвидации субклинического гипотиреоза [1].

Гипотиреоз был компенсированным (ТТГ в пределах референсных значений) у 56,5 %, декомпенсированным — у 42,7 % пациентов. Лишь 45 % пациентов находились под медицинским наблюдением. У подавляющего большинства доза тироксина была скорректирована по ТТГ лишь в течение первого года после оперативного лечения. В дальнейшем ТТГ не определяли, наблюдали как гипер- ,так и гипокомпенсацию (чаще всего).

Рецидив узловых образований через 5 лет после операции различался в зависимости от объема оставляемой ткани (*таблица*). Так, у больных, которым выполняли РЩЖ, спустя 5 лет он развился у 35 (53 %) пациентов, но, по данным УЗИ, у 37,5 % из них были гипоэхогенные образования с четкими контурами 5—10 мм, то есть коллоидные узлы. И только у 3 больных с размерами образования от 35 мм и выше потребовалось оперативное вмешательство. По данным цитологического исследования, что подтвердилось на операции, это были фолликулярные аденомы. 35 % из этой группы больных предъявляли жалобы кардиального характера. Большинство пациентов (50; 75 %) из этой группы имели сопутствующую кардиальную патологию.

При СРЩЖ рецидив был у 34 % больных (по данным УЗИ), а повторных операций — всего 2. Количество больных с гипотиреозом составляло 98 %. Специфические кардиальные жалобы после приема *L*-тироксина наблюдали у 27 (34 %) больных, хотя большинство пациентов (52; 65,8 %) имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. 80 % пациентов этой группы не наблюдались у врача-эндокринолога, а у 11 % гипотиреоз даже не был компенсирован.

У 43 % больных после ГТЭ были рецидивы, а гипотиреоз — у 100 %. Причиной гипотиреоза, по-видимому, был аутоиммунный тиреоидит. Жалобы кардиального характера после приема *L*-тироксина были у 5 (31 %) больных.

После ТЭ рецидивы были у 43 % пациентов, гипотиреоз — у 100 %, но повторных операций не было. 43 % пациентов данной группы предъявляли жалобы кардиального характера, но после снижения дозы *L*-тироксина со 150—100 до 100—75 мкг/сут они исчезли, и далее гипотиреоз стал носить субклинический характер.

Из данных таблицы хорошо видно: чем больше оставляемый объем ткани, тем больше рецидивов, но эти рецидивы клинически не значимы, так как они носят, главным образом, доброкачественный характер, большинство из них представлено узловым коллоидным зобом и не требует оперативного

Основные показатели у пациентов оцениваемых групп через 5 лет после операции

Показатель	Объем вмешательств			
	РЩЖ	СРЩЖ	ГТЭ	ТЭ
Количество пациентов, *n* (%)	66 (37)	79 (43)	16 (8,8)	19 (10,5)
Средний возраст, лет	68	71	71,5	69,3
Объём тиреоидной ткани, см^3	11,9	3,8	6,5	0
ТТГ, мкМЕ/мл	3,1	2,8	4,3	1,8
Количество рецидивов по УЗИ, %	53	34	43	0
Количество повторных операций, %	3 (3,8)	2 (2,5)	0	0
Пациенты с гипотиреозом, %	39	98	100	100
Количество пациентов с жалобами, %	35	34	31	43
Доза L-T_4	16,5	70,5	67,9	150

вмешательства. Жалобы кардиального характера чаще всего зафиксированы у больных, которые вынуждены принимать большие дозы тиреоидных гормонов. Послеоперационный гипотиреоз у больных возникает как по причине маленького объема ЩЖ, так и от развившегося аутоиммунного тиреоидита в оставленной ткани.

Таким образом, все пожилые, независимо от выполненного объёма операции, нуждаются в пожизненном мониторинге тиреоидного статуса. Чем длительнее период наблюдения, тем больше вероятность отклонений в нём. СРЩЖ и ГТЭ для пожилых не обеспечивает, в большинстве случаев, эутиреоидного состояния.

Выводы

Выполнение экономных резекций щитовидной железы позволяет снизить количество послеоперационного гипотиреоза. Клинически значимый рецидив узлового зоба у пожилых пациентов наблюдается редко. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией при приеме больших доз *L*-тироксина (107–150 мкг/сут) встречаемость кардиальных жалоб намного чаще (43 %), чем при экономных резекциях (35 %). Необходимо обеспечить преемственность и единство взглядов на тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде между оперирующим хирургом и амбулаторным звеном для своевременного выявления отклонений в тиреоидном статусе и их терапии.

Литература

1. *Андреева А.Г., Аристархов В.Г., Пузин Д.А.* Ближайшие результаты хирургического лечения одиночных аденом ЩЖ // В сб.: Материалы XXII (XXIV) Российского симпоз. с междунар. участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.». СПб., 2014. С. 13.

2. *Поляков В.А., Аристархов В.Г., Шилова М.И.* Хирургическое лечение высокодифференцированного рака щитовидной железы T1–T2 // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. 2009. № 4. С. 118–122.

3. *Романчишен А.Ф.* Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: Вести, 2009.

4. *Ухов Ю.И., Колобаев А.В., Воронина Р.К.* Кардиометрические показатели активности фолликулов щитовидной железы человека в аспектах возраста и пола // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. 2009. № 4. С. 9–15.

5. *Щитовидная* железа: Фундаментальные аспекты / Под ред. проф. А. И. Кубарко и проф. S. Yamashita. Минск–Нагасаки, 1998.

6. *Bliss R., Patel N., Guinea A. et al.* Age is no contraindication to thyroid surgery // Age Ageing. 1999. Vol. 28. № 4. P. 363–366.

7. *De Carlucci D. Jr., Tavares M.R., Obara M.T. et al.* Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008. Vol. 134. № 10. P. 1076 – 1079.

8. *Grogan R.H.* A population-based prospective cohort study of complications after thyroidectomy in the elderly // J. clin. Endocr. Metab. 2012. Vol. 97. № 5. P. 1645–1653.

9. *Lang B.H., Lo C.Y.* Total thyroidectomy for multinodular goiter in the elderly //Amer. J. Surg. 2005. Vol. 190. № 3. P. 418–423.

10. *Mekel M.* Thyroid surgery in octogenarians is associated with higher complication rates // Surgery. 2009. Vol. 146. № 5. P. 913–921.

11. *Passler C., Avanessian R., Kaczireck K. et al.* Thyroid surgery in the geriatric patient // Arch. Surgery. 2002. Vol. 137. № 11. P. 1243–1248.

12. *Piper H.G., Bugis S.P., Wilkins G.E. et al.* Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy // Amer. J. Surg. 2005. Vol. 189. № 5. P. 587.

13. *Raffaelli M., Bellantone R., Princi P. et al.* Surgical treatment of thyroid diseases in elderly patients // Amer. J. Surg. 2010. Vol. 200. № 4. P. 467–472.

14. *Ríos A., Rodriquez J.M., Galindo P.J. et al.* Surgical treatment for multinodular goiters in geriatric patients // Langenbecks Arch. Surg. 2005. Vol. 390. № 3. P. 236–242.

15. *Seybt M.W., Khichi S., Terris D.J.* Geriatric thyroidectomy: safety of thyroid surgery in an aging population // Arch. Otolaryngol. 2009. Vol. 135. № 10. P. 1041–1044.

16. *Sosa J.A., Mehta P.J., Wanq T.S. et al.* A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost // J. Amer. College Surg. 2008. Vol. 206. № 6. P. 1097–1105.

17. *Sze-How Ng, Kai-Pun Wong, Brian Hung-Hin Lang et al.* Thyroid surgery for elderly patients: are they at increased operative risks? // J. Thyroid Res. 2012. Vol. 2012. P. 946–976.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 491–494

V.G.Aristarkhov[1], N.V.Danilov[2], R.V.Aristarkhov[1], D.A.Puzin[1], C.V.Birykov[1]

THYROID STATUS PECULIARITIES OF ELDERLY PATIENTS 5 YEARS AFTER OPERATION DEPENDING ON THE VOLUME OF SURGICAL INTERVENTION

[1] Ryazan I.P. Pavlov State Medical University, 9, ul. Visokovoltnaya, Ryazan 390026, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru;
[2] Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, 2, ul. Vishnevskogo, Kaluga 248007

Long-term results of treatment of 180 patients operated 5 years ago for benign thyroid nodular pathology have been analyzed in the present paper, the results being analyzed depending on the volume of surgical intervention. The rate of postoperative hypothyrodism is lower in patients who had undergone limited thyroid resection, recurrent cases are more frequent, but they are not clinically significant and seldom require reoperation. It should also be noted that those patients have fewer cardiac complaints as the dose of hormone replacement therapy preparations is small. Elder patients who had undergone functionally significant thyroidectomy and need to take great doses of Thyroxin (107–150 mcg/day) have cardiac complaints more often (43%) comparing to those who had undergone limited resections (35%).

***Key words**: elderly patients, resection thyroid gland, thyroidectomy, hypothyroidism, well-differntiated thyroid cancer*

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.12-008.318-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 495–501

Л. И. Стрельцова, Е. В. Плохова, А. В. Кругликова, В. С. Пыхтина, Д. У. Акашева, О. Н. Ткачева, С. А. Бойцов

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА: РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И БИОЛОГИИ ТЕЛОМЕР

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; e-mail: liana.streltsova@gmail.com

Регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной нервной системой и ЦНС, рядом гуморальных и рефлекторных воздействий. Основная роль в регуляции ритма принадлежит вегетативной нервной системе. Распространенным методом исследования вегетативных влияний на сердечный ритм является анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), позволяющий оценить нейровегетативный статус организма, определить его адаптивные возможности, оценить уровень стресса и степень напряжения регуляторных систем. По мере старения у здоровых людей отмечается снижение ВРС, что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции сердечной деятельности. Наиболее выраженные изменения выявлены у лиц старше 60 лет. При этом снижение ВРС предшествует гемодинамическим и метаболическим нарушениям, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском, является предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти у пожилых людей. Причины изменений ВРС с возрастом до настоящего времени остаются неясными. В свете современных представлений о механизмах старения предложено несколько взаимодополняющих теорий. В статье рассмотрены теломерная теория и роль оксидативного стресса и воспаления как возможные механизмы возрастных изменений вегетативной регуляции ритма сердца.

Ключевые слова: старение, вариабельность ритма сердца

Возрастные изменения вариабельности ритма сердца

Вариабельность ритма сердца (ВРС) отражает регуляторные влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Влияние этих отделов реализуется на нескольких уровнях: 1) внутрисердечный нейронный аппарат; 2) пресинаптические мембраны холинергических и адренергических нервных волокон; 3) кардиомиоциты при взаимодействии систем внутриклеточных посредников (ацетилхолин, норадреналин). С возрастом снижается концентрация медиаторов, увеличивается чувствительность к ним миокарда, происходит дегенерация части нейронов и замещение их глией, деградация периферических отростков этих нейронов, что проявляется дисбалансом симпатической и парасимпатической нервной системы [5, 16]. Таким образом, возрастные изменения ВРС являются следствием изменений на каждом из указанных уровней.

Данные ряда исследований позволили выделить основные периоды возрастных изменений ВРС. До 13–14 лет происходит созревание механизмов регуляции сердечной деятельности, показатели ВРС достигают значений, характерных для взрослых людей. В молодом и зрелом возрасте наблюдают высокую ВРС с ярко выраженными индивидуальными особенностями, обусловленными влиянием поведенческих, социальных и психосоциальных факторов. В миокарде отмечают высокую концентрацию вегетативных медиаторов, поддерживается оптимальная чувствительность и реактивность к ним. Также отмечают преобладание парасимпатической нервной системы на фоне достаточно высокого симпатического тонуса, что соответствует периоду стабильного функционирования ВНС. Суточный ритм вегетативной активности характеризуется повышением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему в дневное время суток, парасимпатических — в ночное. Таким образом, вегетативная регуляция обеспечивает необходимый уровень деятельности системы кровообращения в соответствии с потребностями организма [7, 21, 45].

Однако уже с 30–35-летнего возраста плотность адренергических нервных сплетений миокарда начинает снижаться. После 40–50 лет появляются участки миокарда, практически лишенные симпатической иннервации. В постепенно возни-

кающих очагах десимпатизации повышается чувствительность к катехоламинам крови, в то время как в участках с сохраненной иннервацией этого не происходит. В этот период отмечают тенденцию к преобладанию симпатического тонуса, что отражается в соответствующих показателях ВРС. Пожилой и старческий возраст характеризуется общим снижением ВРС. К 60–65 годам подавляющее большинство адренергических сплетений сердца подвергается дегенерации, концентрация медиаторов (особенно норадреналина) в миокарде прогрессивно снижается. В этих условиях чувствительность сердца к адреналину крови резко повышается. Затем исчезает активность ацетилхолинэстеразы, сохраняются только отдельные участки с холинергической иннервацией [4, 31, 34]. В результате, при старении рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему ослабляются, возникает дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности. При этом в более быстром темпе ослабляется парасимпатическое влияние на сердце. Таким образом, у лиц старшего возраста на фоне общего снижения тонуса ВНС формируется относительное преобладание симпатической регуляции, что, учитывая возраст-зависимое снижение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, создает предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 46].

Подобные изменения ВНС при старении сопровождаются следующими изменениями временны́х и спектральных параметров ВРС.

Временны́е показатели ВРС. Временно́й анализ ВРС основывается на статистическом анализе длительности последовательных *R-R*-интервалов между синусовыми сокращениями с вычислением специально разработанных коэффициентов и характеризует степень изменчивости синусового ритма [27]. При старении значительно снижаются такие временны́е показатели, как *RMSSD* (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов *R-R*) и *pNN*50 (доля интервалов *R-R* с разницей более 50 мсек), отражающие парасимпатическую активность. У пожилых людей по сравнению с молодыми также достоверно ниже такие показатели, как *SDNN-i* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных *R-R*-интервалов для всех 5-минутных сегментов записи), отражающий симпатопарасимпатическую регуляцию и *SDANN* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных *R-R*-интервалов за каждые 5 мин 24-часовой записи), гуморальную регуляцию и активность центральных отделов. Таким образом, с возрастом отмечается снижение всех временны́х показателей, что свидетельствует об ослаблении всех звеньев регуляции ритма сердца. Особенность этого процесса заключается в том, что раньше и быстрее снижаются показатели *RMSSD* и *pNN*50, что говорит о снижении, в первую очередь, активности парасимпатической нервной системы [43, 44].

Спектральные показатели ВРС. При старении также происходит значительное снижение спектральных показателей ВРС (*HF*, *LF*, *VLF*) и увеличение отношения *LF*/*HF*. Физиологическая природа этих показателей различна. Так, *HF* (мощность колебаний ритма высокой частоты, 0,150–0,400 Гц) отражает изменения тонуса парасимпатической нервной системы при дыхании; *LF* (мощность колебаний ритма низкой частоты, 0,040–0,150 Гц) — симпатопарасимпатическое влияние, в основе которого лежит барорефлекс; *VLF* (мощность колебаний ритма очень низкой частоты, 0,003–0,040 Гц) — гуморальную регуляцию (активность ренин-ангиотензиновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови, системы терморегуляции); *LF*/*HF* — симпатопарасимпатический баланс [12, 33]. Важной особенностью снижения этих показателей с возрастом является наиболее быстрое уменьшение мощности *HF* и *LF* наравне с временны́ми показателями *RMSSD* и *pNN*50 при менее значительном снижении *VLF*. Мощность *LF* уменьшается у людей старше 60 лет по сравнению с группой 20–39 лет в 2 раза, *HF* — в 3,2 раза (в ночное время суток), а *VLF* снижается всего в 1,7 раза. По данным R. S. Melo и соавт., у старых людей мощность *HF* также снижается в большей степени, чем *LF*. Нужно отметить, что мощность *HF* имеет тесную связь с временны́ми показателями *RMSSD* и *pNN*50, также связанными с парасимпатической активностью.

Таким образом, после 50 лет в структуре ВРС очень низкочастотный компонент *VLF* становится доминирующим, что расценивается как результат ослабления активности парасимпатических и повышения симпатических влияний. Это подтверждается данными пробы с атропином, при введении которого у старых людей отмечается лишь незначительное учащение пульса. Увеличение отношения *LF*/*HF* при старении также свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону доминирования симпатического отдела ВНС. Циркадные

колебания спектральных показателей ВРС также снижаются при старении. Ночью возрастные различия более выражены, чем днем. Так, если у молодых людей все спектральные показатели вариабельности подвергаются достоверным и значительным суточным колебаниям, то у пожилых и старых людей только в области *VLF* сохраняются достоверные, но более низкие (по сравнению с молодыми людьми) суточные различия мощности колебаний, что свидетельствует о большей сохранности гуморальной регуляции по сравнению с нервно-рефлекторной [2, 8, 29].

Таким образом, снижение параметров ВРС при старении отражает смещение симпатопарасимпатического баланса, в основе которого лежат возрастные изменения анатомической структуры и функций ВНС.

Вариабельность ритма сердца и системное воспаление

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови у старых людей явилось поводом к развитию концепции «воспалительного старения». При старении имеет место 2—4-кратное увеличение уровня цитокинов и белков острой фазы в сыворотке крови [25].

Были получены данные, что уровень провоспалительных цитокинов (*IL*-1β, *IL*-6, *TNF*-α) связан с изменением тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы [35]. Иммунный ответ сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов *IL*-1β, *IL*-6, *TNF*-α периферическими тканями. Далее в головной мозг поступает сигнал, который может осуществляться двумя путями — через циркулирующие цитокины или посредством возбуждения ими афферентных нейронов блуждающего нерва. В результате, это приводит к активации системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, повышению тонуса симпатической нервной системы и, как следствие, продукции противовоспалительных глюкокортикоидов и увеличению продукции катехоламинов в различных лимфоидных органах. В зависимости от степени стимуляции, активация симпатической нервной системы может приводить как к усилению, так и снижению воспаления. Иммуносупрессивный эффект парасимпатической нервной системы менее однозначен и до сих пор изучается [26].

Есть данные, что ацетилхолин, высвобождаемый в ответ на стимуляцию липополисахаридом (эндотоксин, синтезируемый всеми грамотрицательными бактериями), значительно снижает секрецию провоспалительных цитокинов *TNF*-α, *IL*-1, *IL*-6, *IL*-8, но не влияет на уровень противовоспалительного цитокина *IL*-10. В другом исследовании при электрической стимуляции периферической части блуждающего нерва у крыс с критической летальной эндотоксемией *in vivo* происходило ингибирование синтеза *TNF*-α в печени и значительное снижение концентрации *TNF*-α в сыворотке крови, что предотвращало развитие септического шока [18].

Известно, что некоторые возраст-ассоциированные ССЗ, например ИБС, сопровождаются увеличением продукции провоспалительных медиаторов —С-РБ, *IL*-6, что приводит к увеличению активности симпатической нервной системы и действию катехоламинов на периферические ткани [19]. Показано также, что наличие субклинического воспаления, повышение уровня сывороточных воспалительных маркеров (С-РБ, *IL*-6) ассоциируется со снижением параметров ВРС и рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, ХСН [40].

У здоровых людей увеличение ЧСС и снижение параметров ВРС также имеет достоверную связь с воспалением. A. Sajadieh и соавт. впервые показали связь между ВРС и субклиническим воспалением у пациентов без ССЗ [38]. Также, по данным популяционного исследования CARDIA (включившем 757 человек 18—30 лет), снижение ВРС имело достоверную и независимую связь с увеличением концентрации С-РБ и *IL*-6 [41].

У здоровых людей среднего и пожилого возраста получены аналогичные результаты. В частности, при повышении уровня С-РБ и лейкоцитов отмечали снижение таких параметров ВРС, как *SDNN*, *SDANN*, *meanRR*. Группой исследователей во главе с H. Luttmann-Gibson было показано, что у здоровых пожилых людей повышение уровня С-РБ на 0,58 мг/дл приводит к снижению показателя *SDNN* на 8 %, *RMSSD* — на 19,1 %, мощности *HF* — на 32,2 % и мощности *LF* — на 32,6 % [32]. Результаты исследования здоровых мужчин среднего возраста (L. Rachel, 2008) также подтвердили связь воспаления с нарушением функции ВНС. Была выявлена достоверная обратная связь мощности колебаний ритма сердца в области очень низких частот (*VLF*) и ультранизких частот (*ULF*) с С-РБ и *IL*-6. Согласно регрессионному анализу полученных данных, повышение С-РБ является независимым предиктором изменения по-

казателей *VLF* и *ULF*.Так, в группе с высокими показателями *VLF* и *ULF* концентрация С-РБ составляла 1,63 и 1,61 мг/дл, соответственно, в то время как в группе с низкими показателями *VLF* и *ULF* концентрация С-РБ составляла 2,66 и 2,51 мг/дл, соответственно [30].

Воспаление приводит к дисбалансу ВНС и снижению как временны́х, так и спектральных показателей ВРС. Гипотеза относительно роли воспаления в старении стремительно развивается, появился неологизм «inflamm-aging» [24, 25]. Работы, подтверждающие связь воспаления со снижением ВРС у здоровых людей пожилого возраста, говорят о состоятельности такого предположения. По данным S. Ahmad, повышение уровня лейкоцитов, С-РБ, высокая ЧСС и снижение параметров ВРС сопровождаются достоверным увеличением смертности у здоровых лиц 55—75 лет [11]. Эти данные являются поводом для дальнейшего изучения взаимосвязи ВНС и воспаления с целью выявления новых мишеней для воздействия и улучшения прогноза у пожилых людей.

Вариабельность ритма сердца и оксидативный стресс

Теория оксидативного стресса (ОС) является одной из признанных на сегодняшний день теорий клеточного старения. Согласно ее концепции, старение обусловлено накоплением окислительных повреждений ДНК, белков, липидов и других биомолекул. Такие повреждения возникают в результате воздействия свободных радикалов кислорода на клетку [17]. В качестве биомаркеров ОС используют пероксиды липидов, МДА, 4-гидроксиноненал, изопроспан, 8-гидроксигуанин и тимингликолькарбонил протеин, гидроксилейцин, гидровалин и нитротирозин [23]. Есть основания полагать, что реакции окисления участвуют в механизмах формирования различных патологических состояний в пожилом возрасте [10].

Работы по изучению влияния ОС на состояние ВНС немногочисленны. В исследовании P. Pavithran и соавт. была показана связь между снижением параметров ВРС и ОС у пациентов с артериальной гипертензией. Они выявили обратную связь между параметрами *SDNN*, *RMSSD*, нормализованными показателями *HF* и *LF* и уровнем МДА [36]. Также связь ОС со снижением параметров ВРС была показана в ряде исследований воздействия загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость и смертность от ССЗ. В этих работах ОС рассмотрен в качестве возможного механизма воздействия взвешенных частиц (представляют собой широко распространенный загрязнитель атмосферного воздуха) на параметры ВРС. В ряде исследований доказана связь нарушения функции ВНС (снижения параметров ВРС) с концентрацией загрязняющих частиц, являющихся начальным звеном в развитии ОС.

Группа J. Schwartz и соавт. обнаружила, что у здоровых пожилых людей, у которых отсутствовали аллели гена глутатион-*S*-трансферазы *M*1(*GSTM*1) — фермента, играющего ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к ПОЛ свободными радикалами и способствующего предотвращению поломок ДНК, — снижалась мощность *HF* на 34 % после воздействия загрязняющих веществ. В то же время, у людей, имевших указанных ген, связи концентрации загрязняющих веществ и мощности *HF* выявлено не было [39]. В другом исследовании с участием здоровых пожилых людей с нулевым аллелем *GSTM*1 также было показано, что увеличение концентрации твердых частиц до 10 мкг/м^3 сопровождалось снижением параметров ВРС: *SDNN* — на 13 %, мощности *HF* — на 28 % и мощности *LF* — на 20 % [22].

Эти данные подтверждены исследованием на крысах, в котором снижение *SDNN* и *LF*/*HF* через 30 мин после воздействия взвешенных частиц было связано с увеличением ОС в сердце крыс. В то же время, значение *SDNN* оставалось в пределах нормальных значений, когда развитие ОС было предупреждено введением антиоксидантов [37].

Таким образом, результаты этих исследований дают основание предполагать, что ОС может рассматриваться в качестве возможного механизма снижения ВРС.

Вариабельность ритма сердца и биология теломер

Теломеры представляют собой повторяющиеся нуклеотидные последовательности ДНК, защищающие концы хромосом от деградации. При истощении теломер хромосома становится восприимчива к разным воздействиям, приводя к повреждению ДНК и хромосомной нестабильности. Удлинение теломер обеспечивается активностью теломеразы, уникальным ферментом, способным копировать матричный участок РНК много раз, тем самым позволяя клетке делиться неограниченно долго [14].

Была установлена высокая степень корреляции между длиной теломер в разных тканях одного человека независимо от темпов их пролиферации, что позволило измерять длину теломер в легкодоступных тканях, таких как клетки крови. Более длинные теломеры в одном органе индивида предполагают наличие более длинных теломер в другом. Однако в то же время было установлено, что теломеры в тканях с низкой митотической активностью (например, в миокарде, нервной ткани, подкожном жире, мышцах) длиннее, чем в быстро пролиферирующих тканях (клетках крови, кожи). Такая разница по длине теломер формируется на ранних этапах жизни и обусловлена активностью теломеразы. Во время внеутробной жизни, в отличие от внутриутробного периода, активность теломеразы значительно снижается в соматических клетках, а также в гемопоэтических стволовых клетках, в результате, длина теломер изменяется пропорционально репликативной активности ткани [42]. Существуют немногочисленные исследования длины теломер клеток ЦНС — гиппокампа, белого и серого вещества головного мозга, по данным которых также выявлена корреляция между длиной теломер лейкоцитов и клеток ЦНС. Как и предполагалось, длина теломер больше в клетках ЦНС по сравнению с длиной теломер лейкоцитов, что, как уже отмечалось, связано с низкой митотической активностью [6].

Таким образом, длина теломер, коррелируя между разными тканями и органами, отражает процесс старения, отличный от простого репликативного обновления, и является индивидуальной характеристикой человека. В 1961 г. Л. Хейфлик экспериментально на культуре фибробластов установил, что способность соматических клеток человека к пролиферации *in vitro* ограничена. Когда длина теломер достигает критического размера, клетка переходит в терминальное неделящееся состояние — клеточное старение [9].

Более короткие теломеры обнаружены у лиц пожилого возраста, а также при наличии ряда ССЗ (ИБС, ХСН, артериальная гипертензия) и связаны с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Возникло предположение, что длина теломер может являться биомаркером старения и возрастных заболеваний. Известно также, что нарушение функционирования теломеразы достаточно для развития тяжелых повреждений теломер, не сопровождающихся их укорочением, но приводящих к преждевременной дегенерации тканей, формированию очагов неоплазии и гибели клеток [1]. Таким образом, теломерная теория стала предметом многих современных исследований с целью замедления процессов старения и ряда заболеваний.

Клинические работы по изучению взаимосвязи длины теломер и активности теломеразы с показателями ВРС немногочисленны. Группа Z. Argita и соавт. изучала влияние стресса (использовали специально разработанные интеллектуальные задания) на сердечно-сосудистую, нейроэндокринную системы и систему воспаления у здоровых лиц пожилого возраста. У мужчин с более короткой длиной теломер отмечали замедленное восстановление временны́х параметров ВРС, САД и уровня моноцитарного хемоаттрактанта (маркера воспаления), а также снижение выброса кортизола в ответ на стресс по сравнению с группой мужчин с более длинными теломерами. Восстановление ВРС в группе мужчин с короткими теломерами было значительно и достоверно замедлено (p=0,003 и p=0,047 через 45 и 75 мин после стресса, соответственно). Увеличение временны́х параметров ВРС в ответ на стресс в группе мужчин с длинными теломерами было на 50 % больше, чем в группе мужчин с короткими теломерами. При этом у пациентов с короткими теломерами отмечали высокую активность теломеразы, что, по мнению авторов исследования, может быть показателем активного клеточного стресса [13].

C. H. Kroenke и соавт. выявили, что у детей 5–6 лет с короткими теломерами в ответ на задания (стресс) отмечали более высокую симпатическую и низкую парасимпатическую активность. Эти данные дают основания предполагать, что реакция ВНС в ответ на стресс генетически предопределена и связана с длиной теломер [28].

Косвенным доказательством связи ВНС с длиной теломер может быть исследование, выполненное H. K. Bandi и соавт. в 2014 г. У здоровых некурящих пациентов 30–40 лет, практикующих йогу не менее двух лет, был выявлен достоверно более низкий уровень МДА, гомоцистеина и более длинные теломеры. Молекулярный механизм этой взаимосвязи остается не до конца изученным. По данным многочисленных исследований, занятия йогой оказывают положительное влияние при различных патологических состояниях, в том числе при ССЗ, снижают уровень ОС и воспаления. Предполагается, что занятия йогой повышают низкую активность парасимпатической нервной системы путем стимуляции вагуса, снижая при этом влияние симпатической нервной системы. Воздействие

упражнений йоги на ВНС может быть возможным объяснением низкого уровня МДА, гомоцистеина и, как следствие, более длинных теломер [15, 20].

Заключение

Таким образом, с возрастом наблюдают ослабление вегетативной регуляции ритма сердца, что проявляется снижением всех параметров вариабельности ритма сердца. При этом темпы снижения разных данных вариабельности ритма сердца неодинаковы. В первую очередь и быстрее всего снижаются параметры, отражающие парасимпатическую активность, что на фоне общего снижения тонуса вегетативной нервной системы ведет к относительному преобладанию симпатической регуляции и создает предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что структурно-функциональные изменения вегетативной нервной системы по мере старения хорошо изучены, механизмы этих изменений до сих пор остаются неясными. Известно, что воспаление и оксидативный стресс оказывают воздействие на внутрисердечный нейронный аппарат, адрено- и холинорецепторы мембран кардиомиоцитов, что приводит к снижению вариабельности ритма сердца. Имеются также немногочисленные работы, подтверждающие связь вариабельности ритма сердца с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы. Эти данные позволяют предполагать, что воспаление, оксидативный стресс, укорочение длины теломер и снижение активности теломеразы могут рассматриваться в качестве возможных клеточных механизмов возрастных изменений вегетативной нервной системы. Изучение их роли может определить новые мишени для воздействия с целью нормализации симпатопарасимпатического баланса у пожилых людей и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. *Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н. и др.* Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2013. Т. 12. № 1. С. 88–94.

2. *Баевский Р.М.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.

3. *Вейн А.М.* Краткий анатомо-физиологический очерк. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2003.

4. *Зефиров Т.Д.* Новый взгляд на механизмы возрастных изменений сердечного ритма // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131. № 6. С. 612–616.

5. *Курьянова Е.В.* Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований. Астрахань, 2011.

6. *Михельсон В.М., Гамалей И.А.* Теломерный механизм старения. Saarbrucken: Palmarium Academic Publishing, 2013.

7. *Панкова Н.Б.* Функциональное развитие вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы человека в онтогенезе // Рос. физиол. журн. 2008. Т. 94. № 3. С. 267–275.

8. *Писарук А.В.* Анализ механизмов возрастных изменений системы барорефлекторной регуляции с помощью математической модели // Пробл. стар. и долголетия. 1999. № 2. С. 26–34.

9. *Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н. и др.* Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2015. Т. 14. № 2. С. 52–57.

10. *Семенков В.Ф.* Иммуногеронтология. М.: Медицина, 2005.

11. A*hmad S., Tejuja A., Newman K.D. et al.* Clinical review: A review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection // Critical Care. 2009. Vol. 13. P. 232.

12. *Akselrod S.* Components of heart rate variability // In: Basic studies. From: Malik M., Camm A.J. «Heart rate variability». Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc, 1995. P. 147–160.

13. *Argita Z., Carvalho L.A., J. et al.* Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. № 12. P. 4519–4524.

14. *Aubert G., Lansdorp P.M.* Telomeres and aging // Physiol. Rev. 2008. Vol. 88. № 2. P. 557–579.

15. *Bandi H.K., Gorantla S.K., Chintala K.K., Natham M.* Association of leukocyte telomere length with oxidative stress in yoga practitioners // J. clin. Diagn. Res. 2015. Vol. 9. № 3. P. CC01–CC03.

16. *Barantke M., Krauss T., Ortak J. et al.* Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. Vol. 19. P. 1296–1303.

17. *Barja G.* Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specicity and relation to aging and longevity // J. Bioenerg. Biomembr. 1999. Vol. 31. P. 347–366.

18. *Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M. et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // Nature. 2000. Vol. 405. № 6785. P. 458–462.

19. *Biasucci L.M.* Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with diseases: a background paper // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 560–567.

20. *Brown R.P., Gerbarg P.L., Sudarshan K.* Yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: part I-neurophysiologic model // J. Altern. Complement. Med. 2005. Vol. 11. P. 189–201.

21. *Berne R.M., Levy M.N.* Cardiovascular physiology. 8th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 2001.

22. *Chahine T., Baccerelli A., Litonjua A. et al.* Particulate air pollution, oxidative stress genes, and heart rate variability in an elderly cohort // Environm. Hlth Perspect. 2007. Vol. 115. P. 1617–1622.

23. *Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R. et al.* Biomarkers of oxidative damage in human disease // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. № 4. P. 601–623.

24. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. № 1. P. S4–S9.

25. *Franceschi C., Capri M., Monti D. et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // Mech. Ageing Dev. 2007. Vol. 128. P. 92–105.

26. *Georg P., Rainer H.S.* The sympathetic nervous response in inflammation // Arthr. Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 6. P. 504.

27. *Heart* rate variability: Standard of measurement, physiological, and clinical use: Task force of European Society of cardiology and The North American Society of pacing and electrophysiology // Europ. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381.

28. *Kroenke C., Epel E., Adler N. et al.* Autonomic and adrenocortical reactivity and buccal cell telomere length in kindergarten children // Psychosom. Med. 2011. Vol. 73. № 7. P. 533–540.

29. *Lakatta E.* Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age // Physiol. Rev. 1993. Vol. 73. P. 413–458.

30. *Lampert J., Bremner D., Shaoyong Su. et al.* Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men // Amer. Heart J. 2008. Vol. 156. № 4. P. 759.e1–759.e7.

31. *Lehrer P.M.,Gevirtz R.* Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? // Front Psychol. 2014. Vol. 5. P. 756.

32. *Luttmann-Gibson H., Suh H., Dockery D. et al.* Effect of systemic inflammation on heart rate variability and its interaction with air pollution in senior adults in Steubenville, OH // Epidemiology. 2006. Vol. 17. № 6. P. S212–S213.

33. *Malliani A., Montano N., Ruscone T.G. et al.* Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // Brit. Heart J. 1994. Vol. 71. P. 1–2.

34. *McCraty R., Shaffer F.* Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk // Global Adv. Hlth Med. 2015. Vol. 4. P. 46–61.

35. *Nance D.M., Sanders V.M.* Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007) // Brain Behav. Immunol. 2007. Vol. 21. P. 736–745.

36. *Pavithran P., Nandeesha H., Sathiyapriya H.V. et al.* Short-term heart variability and oxidative stress in newly diagnosed essential hypertension // Clin. exp. Hypertens. 2008. Vol. 30. № 7. P. 486–496.

37. *Rhoden C.R., Wellenius G.A., Ghelfi E. et al.* PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation // Biochim. Biophys. Acta. 2005. Vol. 1725. № 3. P. 305–313.

38. *Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V. et al.* Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease // Europ. Heart J. 2004. Vol. 25. № 5. P. 363–370.

39. *Schwartz J., Park S.K., O'Neill M.S. et al.* Glutathione-S-Transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles // Amer. M. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 172. P. 1529–1533.

40. *Shebab A.M., MacFadyen R.J., McLaren M. et al.* Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1263–1268.

41. *Sloan R.P., McCreath H., Tracey K.J.* RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study // Molec. Med. 2007. Vol. 13. P. 178–184.

42. *Takubo K., Aida J., Izumiyama-Shimomura N. et al.* Changes of telomere length with aging // Geriat. Geront. Int. 2010. Vol. 10. № 1. P. 197–206.

43. *Tasaki H., Serita T., Irita A. et al.* A 15-year longitudinal follow-up study of heart rate and heart rate variability in healthy elderly persons // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2000. Vol. 12. № 55. P. M7440–M7449.

44. *Umetani K., Singer D.H., McCraty R., Atkinson M.* Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades // J. Amer. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 3. № 31. P. 593–601.

45. *Vaseghi M., Shivkumar K.* The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death // Prog. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 50. № 6. P. 404–419.

46. *Zipes D.P.* Sympathetic stimulation and arrhythmias // New Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. P. 656–657.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 495–501

L.I.Streltsova, E.V.Plokhova, A.S.Kruglikova, V.S.Pykhtina, D.U.Akasheva, O.N.Tkacheva, S.A.Boitsov

THE AGE-RELATED CHANGES OF THE HEART RATE VARIABILITY MEASUREMENTS: THE ROLE OF THE INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND TELOMERES BIOLOGY

National state research center for preventive medicine, stroen. 3, 10, Petroverigskiy per., Moscow 101990;
e-mail: liana.streltsova@gmail.com

The autonomic and central nervous system, a number of humoral and reflex effects regulate the heart rate. The main role in the heart rate regulation belongs to the autonomic nervous system. A common method for studying the autonomic influences on the heart rate is the analysis of heart rate variability (HRV), which allows to evaluate the neuro-vegetative status of the organism, determine its adaptive capacity, to evaluate the level of stress and the degree of tension of regulatory systems. An age-related decrease of HRV measurements in healthy people reflects the weakening of the autonomic regulation of cardiac activity. The most pronounced changes are found in patients older than 60 years. The HRV depression is preceded by hemodynamic and metabolic disorders is associated with high cardiovascular risk and is a predictor of life-threatening arrhythmias and sudden death in the elderly. The reasons for HRV changes with age stay unclear. In the light of modern ideas about the mechanisms of aging, several complementary theories proposed. Telomere shortening, the role of oxidative stress and inflammation as possible mechanisms of age-related changes in the autonomic regulation of the heart rhythm, will be discussed in this article.

Key words: *aging, heart rate variability*

© Н.Ю. Блахов, 2016
УДК [616.37-002.1-08]-053.88/.9

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 502–506

Н.Ю. Блахов

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Белорусский государственный медицинский университет, 220116 Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;
e-mail: Bnyu_1@mail.ru

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата «Реамберин» в качестве компонента интенсивной терапии отечной формы острого панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста. Проведен анализ данных лечения 78 пациентов данной категории с диагнозом острого панкреатита, отечной формы. Пациенты были разделены на две группы: основную — 42 человека, дополнительно к стандартному лечению они получали Реамберин; контрольную — 36 человек, получавших стандартную базисную терапию. Включение Реамберина в схемы терапии отечной формы острого панкреатита у пациентов старше 60 лет повышает эффективность лечения за счет более быстрого купирования признаков эндогенной интоксикации. Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие, что, с одной стороны, предупреждает прогрессирование деструкции поджелудочной железы и, соответственно, нарастание эндогенной интоксикации, а с другой, ограничивая структурные нарушения печени, нормализует ее детоксикационную функцию. Кроме того, повышая активность антикоагулянтной и фибринолитической систем, Реамберин корригирует нарушения в системе гемостаза, способствуя улучшению органного кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Ключевые слова: острый панкреатит, отечная форма, Реамберин, пациенты пожилого и старческого возраста

Острый панкреатит (ОП) входит в число наиболее тяжелых заболеваний органов брюшной полости, а улучшение результатов его лечения составляет одну из важнейших проблем экстренной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии. Актуальность этой проблемы определяется, прежде всего, неуклонным ростом заболеваемости, увеличением доли некротического панкреатита и стабильно высокими показателями летальности при данной патологии [2, 8].

По сведениям ряда авторов, большинство неблагоприятных исходов при ОП у лиц пожилого и старческого возраста приходится на 3—5-е сутки заболевания, а основными причинами летальности служат панкреатогенный шок и некорригируемая полиорганная недостаточность. Кроме того, оперативные вмешательства, предпринятые у этой категории больных в ранние сроки от начала заболевания при асептическом течении панкреонекроза, заканчиваются летально в 90 % случаев [1, 9].

Тяжесть состояния больных ОП и необходимость синхронного воздействия на все механизмы прогрессирования заболевания требуют одновременного применения большого числа медикаментов разных фармакологических групп, что повышает вероятность их нежелательных взаимодействий и возникновения побочных эффектов [5, 7, 10]. Это обстоятельство обусловливает актуальность внедрения в практику лечения данной патологии препаратов, оказывающих полифункциональное действие.

Таким образом, снижение уровня летальности при ОП у лиц старше 60 лет может быть достигнуто, главным образом, путем совершенствования консервативной терапии, ключевыми направлениями которой, в силу особенностей патогенеза заболевания у пожилых, должны быть купирование эндогенной интоксикации, органной гипоксии, иммунодепрессивного и синдрома окислительного стресса, функциональных нарушений жизненно важных органов и систем.

Препарат «Реамберин» (ООО «НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) — сбалансированный полиионный (изотонический) раствор с антиоксидантным, антигипоксическим и дезинтоксикационным действием, способствующий повышению резистентности организма к гипоксии и уменьшению клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности [6], что определяет его перспективность в качестве компонента интенсивной терапии у больных ОП.

Цель исследования состояла в оценке эффективности препарата «Реамберин» в качестве компонента интенсивной терапии отечной формы острого панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 78 пациентов пожилого и старческого возраста 60–94 лет с диагнозом острого панкреатита, отечной формы, находившихся в 1-м хирургическом отделении 432-го Главного военного клинического медицинского центра ВС РБ (Минск).

Исходя из схем терапии, пациенты были разделены на две группы: основная — 42 пациента, которым дополнительно к стандартному лечению (базисный комплекс: голод, аспирация желудочного содержимого, местная гипотермия, новокаиновые блокады, парентеральное введение спазмо- и холинолитиков, антисекреторная и антиферментная терапия, адекватная инфузионная терапия с форсированием диуреза) в схему инфузионной терапии включали Реамберин: с 1-х суток по 400–800 мл внутривенно в течение 3–8 дней, при этом дозировка, кратность и сроки применения определялись динамикой клинического состояния и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования; контрольная — 36 пациентов, которые получали стандартную базисную терапию.

Эффективность лечебного действия препарата оценивали по его влиянию на степень эндогенной интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации — ЛИИ, уровень молекул средней массы и мочевины), по функциональному состоянию печени (уровень общего билирубина и коэффициент de Ritis — отношение АсАТ/АлАТ), по состоянию свертывающей и противосвертывающей систем крови (показатели фибриногена, тромбинового времени и эуглобулинового фибринолиза), по интенсивности процессов ПОЛ (концентрация в крови МДА) и по состоянию антиоксидантной системы (активность СОД) в процессе лечения — при поступлении и на 1-, 3-, 5-, 7-, 10- и 14-е сутки госпитализации. Для контроля состояния поджелудочной железы проводили УЗИ в динамике — при поступлении, на 3-, 5- и 10-е сутки госпитализации. Для получения референсных значений (норма) были обследованы 19 практически здоровых добровольцев той же возрастной группы.

Для объективной оценки тяжести состояния больных, прогнозирования течения и исхода заболевания применяли схему В. Б. Краснорогова и соавт. в модификации кафедры неотложной хирургии БелМАПО [3]. Выраженность и глубину нарушений функции печени оценивали в соответствии с классификацией, предложенной В. В. Чаленко [11], а тяжесть интоксикационного синдрома — по классификации В. К. Гостищева и соавт. [4].

Сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, удельному весу этиологических факторов, срокам от начала заболевания, исходной тяжести состояния больных (*табл. 1*).

Таблица 1

Основные характеристики сравниваемых групп, *M±m*

Показатель		Основная группа, *n*=42	Контрольная группа, *n*=36
Возраст, лет		65,1±4,7	63,8±3,2
Пол	мужчины	28	21
	женщины	14	15
Этиология острого панкреатита	билиарный	17	10
	алкогольный	18	17
	иные причины	7	9
Сроки от начала заболевания, ч		62,9±13,1	59,7±10,2
Степень тяжести состояния, баллы		1,9±0,11	1,6±0,09

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ Statistica 6.0. В каждой группе рассчитывали средние значения и ошибку среднего. Достоверность различий с соответствующей контрольной группой оценивали по *t* -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ данных лабораторного обследования на момент поступления выявил у всех пациентов признаки эндогенной интоксикации (в сравнении с референсными значениями), *табл. 2*. Достоверное повышение ЛИИ: в основной группе — на 38,5 % (1,3±0,3 *vs* 0,8±0,3), в контрольной — на 27,3 % (1,1±0,4 *vs* 0,8±0,3), $p \leqslant 0,05$; уровня мочевины в крови: в основной группе — на 39,5 % (8,1±0,9 *vs* 4,9±0,3 ммоль/л), в контрольной — на 37,1 % (7,8±1,3 *vs* 4,9±0,3 ммоль/л), $p \leqslant 0,05$; уровня молекул средней массы: в основной группе — на 7,2 % (0,209±0,067 *vs* 0,194±0,020 у. е.), в контрольной — на 4,4 % (0,203±0,045 *vs* 0,194±0,020 у. е.).

При анализе уровня МДА — маркера оксидативного стресса — выявлено его повышение при поступлении: в основной группе — на 8,7 % (101,4±8,5 *vs* 92,2±2,3 мкмоль/л), в контрольной — на 4,3 % (98,7±9,6 *vs* 92,2±2,3 мкмоль/л). В процессе терапии отмечено снижение показа-

теля в основной группе на 9,1 % (с 101,4±8,5 до 92,6±10,9 мкмоль/л), в контрольной группе — на 6,6 % (с 98,7±9,6 до 94,4±8,7 мкмоль/л). Уровень СОД при поступлении не имел существенных отличий от референсных значений, но на фоне терапии повысился в основной группе на 6,4 % (с 36,3±2,9 до 38,8±4,2), в контрольной — на 1,9 % (с 36,7±3,7 до 37,4±2,7), *табл. 3*.

На фоне проводимого лечения отмечено уменьшение интенсивности анализируемых патологических процессов в обеих группах, при этом выраженность изменений определялась проводимой терапией. Так, у пациентов, получавших Реамберин, уровень мочевины к 14-м суткам снизился на 39,5 % (с 8,1±0,9 до 6,7±0,3 ммоль/л), в то время как в контрольной — только на 8,9 % (с 7,8±1,3 до 7,1±0,4 ммоль/л), $p \leqslant 0{,}05$. Уровень молекул средней массы снизился к 14-м суткам в основной группе на 7,6 % (с 0,209±0,067 до 0,193±0,022 у. е), в контрольной — на 5,7 % (с 0,203±0,045 до 0,197±0,049 у. е.). ЛИИ достоверно снизился к 14-м суткам лечения в основной группе на 61,5 % (с 1,3±0,3 до 0,5±0,3), в контрольной — на 45,4 % (с 1,1±0,4 до 0,6±0,2).

Анализ данных функционального состояния гепатобилиарной системы (*табл. 4*) выявил сходную динамику исследуемых параметров в сравниваемых группах. Так, уровень общего билирубина при поступлении у пациентов основной группы был повышен на 36,2 % (26,2±2,3 *vs* 16,7±0,9 мкмоль/л), у пациентов контрольной — на 32,9 % (24,9±5,4 *vs* 16,7±0,9 мкмоль/л). К 14-м суткам госпитализации отмечено достоверное снижение показателей на 33,6 % в основной группе (с 26,2±2,3 до 17,4±3,2 мкмоль/л) и на 17,3 % — в контрольной (с 24,9±5,4 до 20,6±2,7 мкмоль/л), $p<0{,}05$.

При поступлении у всех пациентов соотношение АсАТ/АлАТ (коэффициент de Ritis) было ⩽1. На 14-е сутки лечения отмечено увеличение показателя в основной группе на 13,1 % (с 0,99±0,5

Таблица 2

Динамика показателей эндогенной интоксикации, *M±m*

Срок наблюдения	Показатель					
	мочевина, ммоль/л		лейкоцитарный индекс интоксикации		молекулы средней массы, у. е.	
	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36
При поступлении	8,1±0,9**	7,8±1,3**	1,3±0,3**	1,1±0,4**	0,209±0,067	0,203±0,045
1-е сутки	7,9±0,6	8,1±0,8	1,1±0,2	1,2±0,5	0,206±0,023	0,205±0,037
3-и сутки	7,6±0,4	7,9±0,6	0,9±0,5	1,1±0,3	0,203±0,041	0,205±0,052
5-е сутки	7,5±0,5	7,9±0,9	0,8±0,1	1,1±0,3	0,198±0,025	0,202±0,055
7-е сутки	7,4±0,7	7,7±0,5	0,6±0,2	0,9±0,4	0,195±0,013	0,203±0,021
10-е сутки	7,1±1,1	7,5±0,7	0,5±0,4	0,7±0,1	0,194±0,031	0,199±0,038
14-е сутки	6,7±0,3*	7,1±0,4*	0,5±0,3*	0,6±0,2*	0,193±0,022	0,197±0,049
Норма	4,9±0,3		0,8±0,3		0,194±0,02	

* $p<0{,}05$ по отношению к данным при поступлении; ** $p<0{,}05$ по отношению к референсным значениям.

Таблица 3

Динамика показателей ПОЛ и антиоксидантной системы *(M±m)* в зависимости от схемы терапии

Срок наблюдения	Показатель			
	МДА, мкмоль/л		СОД, % ингибирования	
	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36
При поступлении	101,4±8,5	98,7±9,6	36,3±2,9	36,7±3,7
1-е сутки	99,5±12,3	99,2±7,9	36,4±5,2	36,3±4,1
3-и сутки	98,2±10,4	98,8±10,7	37,1±4,8	36,8±3,2
5-е сутки	96,8±8,1	99,1±7,5	37,9±4,6	36,6±3,9
7-е сутки	96,4±7,9	98,6±11,9	38,1±2,9	37,2±5,2
10-е сутки	94,2±11,5	97,3±9,2	38,3±5,4	37,4±4,5
14-е сутки	92,6±10,9*	94,4±8,7*	38,8±4,2*	37,4±2,7*
Норма	92,2±2,3		36,3±1,5	

* $p<0{,}05$ по отношению к данным при поступлении.

Таблица 4

Динамика показателей гепатобилиарной системы у пациентов обеих групп в зависимости от схемы терапии, *M±m*

Срок наблюдения	Показатель			
	общий билирубин, мкмоль/л		коэффициент de Ritis	
	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36
При поступлении	26,2±2,3*	24,9±5,4*	0,99±0,5*	1,01±0,7*
1-е сутки	25,7±4,6	25,3±3,9	1,02±0,1	0,98±0,4
3-и сутки	24,3±5,4	24,7±4,2	1,01±0,3	1,00±0,5
5-е сутки	22,5±3,8	24,8±2,9	1,05±0,4	0,99±0,2
7-е сутки	20,1±5,1	22,7±4,6	1,07±0,6	1,02±0,3
10-е сутки	18,6±2,9	21,4±3,8	1,11±0,2	1,04±0,1
14-е сутки	17,4±3,2**	20,6±2,7**	1,14±0,2**	1,07±0,6**
Норма	16,7±0,9		1,12±0,3	

* *p*<0,05 по отношению к данным при поступлении; ** *p*<0,05 по отношению к референсным значениям.

до 1,14±0,2), в контрольной группе — на 5,6 % (с 1,01±0,7 до 1,07±0,6), что, в совокупности с динамикой общего билирубина, свидетельствует о нормализации функционального состояния печени.

Исследование показателей свертывающей/противосвертывающей систем подтверждает более выраженную положительную динамику у пациентов, получавших Реамберин (*табл. 5*). Анализ уровня фибриногена при поступлении выявил его достоверное повышение (в сравнении с референсными значениями) в основной группе на 18,6 % (4,3±0,1 *vs* 3,5±0,4г/л), в контрольной — на 14,6 % (4,1±0,4 *vs* 3,5±0,4г/л), $p<0,05$. Нормализация показателя отмечена на 5-е сутки в основной группе и на 10-е сутки — в контрольной. На 14-е сутки госпитализации уровень фибриногена у пациентов основной группы достоверно снижался относительно данных при поступлении на 23,2 % (с 4,3±0,1 до 3,3±0,4 г/л), в контрольной — на 17 % (с 4,1±0,4 до 3,4±0,3 г/л), $p<0,05$.

При поступлении тромбиновое время было снижено в основной группе на 7,9 % (12,7±0,9 *vs* 13,8±0,6 с), в контрольной — на 5 % (13,1±0,7 *vs* 13,8±0,6 с). Нормализацию показателя наблюдали на 7-е сутки в основной группе и только на 14-е сутки — в контрольной.

Показатели эуглобулинового фибринолиза при поступлении были достоверно повышены на 11,6 % в основной группе (223,1±12,4 *vs* 197,1±15,2 мин), на 10,1 % — в контрольной (219,2±11,7 *vs* 197,1±15,2 мин), $p<0,05$. Несмотря на положительную динамику на фоне проводимой терапии, данный показатель оставался выше референсных значений в обеих сравниваемых группах к 14-м суткам госпитализации.

Таким образом, показатели свертывающей/противосвертывающей систем имели более выра-

Таблица 5

Динамика показателей свертывающей/противосвертывающей системы у пациентов обеих групп, *M±m*

Срок наблюдения	Показатель					
	фибриноген, г/л		тромбиновое время, с		эуглобулиновый фибринолиз, мин	
	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, n=42	контрольная группа, *n*=36	основная группа, *n*=42	контрольная группа, *n*=36
При поступлении	4,3±0,1**	4,1±0,4**	12,7±0,9**	13,1±0,7**	223,1±12,4**	219,2±11,7**
1-е сутки	4,0±0,6	4,0±0,1	12,9±0,5	13,2±0,2	220,7±15,2	222,1±9,2
3-и сутки	3,7±0,1	3,9±0,5	13,3±0,3	13,0±0,4	214,3±7,8	220,4±8,1
5-е сутки	3,5±0,5	3,8±0,2	13,5±0,2	12,9±0,6	210,2±11,1	219,7±12,1
7-е сутки	3,5±0,3	3,8±0,6	13,8±0,6	13,4±0,1	206,1±9,7	216,2±11,2
10-е сутки	3,2±0,3	3,6±0,2	14,1±0,2	13,5±0,3	203,3±7,6	209,7±10,5
14-е сутки	3,3±0,4*	3,4±0,3*	14,3±0,5*	13,7±0,3*	198,2±13,1*	201,4±14,3*
Норма	3,5±0,4		13,8±0,6		197,1±15,2	

* *p*<0,05 по отношению к данным при поступлении; ** *p*<0,05 по отношению к референсным значениям.

женную положительную динамику у пациентов, получавших Реамберин.

При анализе динамики основных клинических проявлений заболевания в зависимости от схемы терапии установлено, что у пациентов основной группы, в отличие от контрольной, продолжительность болевого синдрома сократилась на 17 % ($p>0,05$), диспепсического синдрома — на 52,6 % ($p<0,05$) и пареза кишечника — на 53,8 % ($p<0,05$). По данным УЗИ, в динамике лечения восстановление размеров и структуры поджелудочной железы происходило на 41,4 % ($p<0,05$) быстрее у пациентов основной группы. Как следствие, выздоровление наступало раньше, что способствовало достоверному сокращению сроков стационарного лечения в основной группе на 28,7 % (10,9±4,7 *vs* 15,3±3,1 койко/дней), $p<0,05$.

Случаев летальных исходов в основной группе не отмечено. В контрольной группе умерли 2 (5,5%) больных по причинам, не связанным с основным заболеванием (инфаркт миокарда). Нежелательных реакций на введение Реамберина выявлено не было, все пациенты получили лечение в полном объеме.

Выводы

Таким образом, включение препарата «Реамберин» в схему терапии отечной формы острого панкреатита у пациентов старше 60 лет повышает эффективность лечения за счет более быстрого купирования признаков эндогенной интоксикации. Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие, что, с одной стороны, предупреждает прогрессирование деструкции поджелудочной железы и, соответственно, нарастание эндогенной интоксикации, а с другой, ограничивая структурные нарушения печени, нормализует ее детоксикационную функцию. Кроме того, повышая активность антикоагулянтной и фибринолитической систем, Реамберин корригирует нарушения в системе гемостаза, способствуя улучшению органного кровотока гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Полученные результаты исследования в сочетании с хорошей переносимостью Реамберина позволяют рекомендовать препарат в качестве компонента интенсивной терапии при отечной форме острого панкреатита у больных пожилого и старческого возраста.

Литература

1. *Белоусова Е.А., Никитина Н.В.* Панкреатит у лиц пожилого возраста // Фарматека. 2010. № 2. С. 19–24
2. *Гаин Ю.М., Демидчик Ю.Е, Шахрай С.В. и др.* Хирургические болезни: симптомы и синдромы. Т. 1. Минск: Белорус. наука, 2013.
3. *Гаин Ю.М., Хулуп Г.Я., Завада Н.В. и др.* Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии. Минск: БелМАПО, 2005.
4. *Гостищев В.К.* Инфекции в хирургии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. *Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Проценко Д.Н. и др.* Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // Вестн. интенсив. тер. 2006. № 3. С. 33–38.
6. *Заплутанов В.А., Коваленок А.Л., Романцов М.Г. и др.* Реамберин: клинические и экспериментальные исследования. СПб.: Тактик-студио, 2013.
7. *Костюченко А.Л., Филин В.И.* Неотложная панкреатология: Справ. для врачей. СПб.: Деан, 2000.
8. *Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е.* Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007.
9. *Руднов В.А.* От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсив. тер. 2006. № 1. С. 3–8.
10. *Свиридов С.В.* Волемические расстройства при панкреонекрозе // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 25. С. 12–14.
11. *Чаленко В.В.* Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анестезиол. и реаниматол. 1998. № 2. С. 25–30.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 502–506

N. Yu. Blachov

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS IN ELDERLY AND SENILE

Belarusian state medical university, 83, pr. Dzerzhinskogo, Minsk 220116, Belarus; e-mail: Bnyu_1@mail.ru

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of Reamberin as a component of intensive care edematous form of acute pancreatitis in elderly and senile patients. There were analysed the treatment data of 78 patients of this category diagnosed with «acute pancreatitis edematous form». Based on the regimens, patients were divided into 2 groups: 42 patients of the main group received Reamberin in addition to the standard treatment; patients in the control group (36 patients) received standard basic therapy. Inclusion in Reamberin regimens edematous form of acute pancreatitis in patients older than 60 years increases the effectiveness of treatment due to more rapid relief of symptoms of endogenous intoxication. The drug has a membrane stabilizing action, on the one hand, preventing the progression of the destruction of the pancreas and hence increase endogenous intoxication, the other — limiting structural disorders of the liver, normalizes its detoxification function. In addition, increasing the effectiveness of anticoagulant and fibrinolytic systems Reamberin corrects disturbances in the hemostatic system, contributing to the improvement of organ blood flow hepatopancreatoduodenal zone.

***Key words**: acute pancreatitis, edematous form, Reamberin, elderly and senile patients*

© В. В. Петров, 2016
УДК 616.211+612.215.4

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 507–510

В. В. Петров

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА У ЧЕЛОВЕКА

Южно-Российский гуманитарный институт, 414045 Астрахань, ул. Н. Островского, 56а; e-mail: glavlordmn@rambler.ru

С возрастом слизистая оболочка полости носа претерпевает специфические изменения, выявление которых имеет важное практическое значение для геронтологии и медицины. В данной статье представлены результаты изучения основных компонентов мукоцилиарного аппарата полости носа у человека в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте, исследована связь функциональных изменений мукоцилиарной системы с возрастной структурной перестройкой эпителиального слоя слизистой оболочки носа. Определены критические функциональные периоды мукоцилиарной системы полости носа человека: пожилой возраст (уход от дефинитивного состояния) и старческий возраст (инволюция мукоцилиарного аппарата).

Ключевые слова: геронтология, постнатальный онтогенез, слизистая оболочка, полость носа, мукоцилиарный транспорт, мукоцилиарная активность

Важнейшим функциональным показателем полости носа, обусловливающим ее резистентность, является мукоцилиарная система, обеспечивающая захват, связывание и элиминацию чужеродных компонентов, проникающих в полость носа при дыхании [1, 4, 8]. Главными показателями мукоцилиарной защиты полости носа являются время мукоцилиарного транспорта (ВМТ) и двигательная активность реснитчатых клеток слизистой оболочки полости носа [5, 7]. Специфика защитной функции мукоцилиарного аппарата носа обеспечивается также иммунными свойствами эндоназальной слизи (секрецией бактерицидных компонентов) [2], обусловливая факт участия респираторного эпителия в «первой линии защиты» верхних и нижних дыхательных путей [3, 6]. Современные научные данные [5, 7, 8] свидетельствуют о достаточной изученности гистологических особенностей респираторного эпителия полости носа и его функционального состояния в норме и при различных видах патологии полости носа [2, 6], однако функциональные исследования данного аспекта с учетом возрастных изменений в пожилом и старческом возрасте в литературных источниках не представлены. Цель исследования — комплексный анализ мукоцилиарной системы полости носа у человека в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Исследования проводили с 2007 по 2015 г. в рамках плановых медицинских осмотров жителей Астрахани. Комплексная оценка мукоцилиарной системы полости носа проведена путем изучения ВМТ (инсуфляция порошкообразного красителя в полость носа и время его появления в носоглотке) и двигательной активности ресничек респираторного эпителия (методом микроскопии ресничек эпителия полости носа, полученных путем соскоба со слизистой оболочки полости носа). Исследования проводили в правой и левой половине полости носа в норме, сравнивая показатели между собой и с контрольной группой. Основную группу исследования (n=110) составили лица пожилого и старческого возраста 62–80 лет. Контрольная группа (n=55) была представлена лицами молодого и среднего возраста 30–55 лет. Статистическая обработка данных включала современное программное обеспечение. Все исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией.

Результаты и обсуждение

В молодом и среднем возрасте (контрольная группа) показатели мукоцилиарной системы полости носа находятся в дефинитивном состоянии. При дифференцированном исследовании данной системы по показателям ВМТ и двигательной активности цилиарного аппарата (ДАЦА) в молодом и среднем периодах онтогенеза достоверных различий нами не выявлено (p>0,05), гендерных отличий также не наблюдали (p=0,05). Показатели характеризовались признаками умеренно выраженной правосторонней функциональной асимметрии мукоцилиарной активности правой и левой половин полости носа (p<0,05) как в

молодом, так и в среднем возрасте. При анализе данных по конституциональному признаку, нами не зарегистрировано каких-либо достоверных различий ($\rho>0,05$) по типу телосложения у исследуемых лиц — нормо-, гипо- и гиперстеников. Морфологический тип строения головы (долихо-, мезо- и брахиоцефал) также не оказывал влияния на различия показателей мукоцилиарного аппарата полости носа ($\rho>0,05$). Правомочно предположить, что отсутствие динамики показателей мукоцилиарной системы правой и левой половин полости носа в молодом и среднем возрасте соотносится с отсутствием тенденций роста в данном возрасте, в системе органов дыхания в частности, и формированием дефинитивного состояния всех систем организма.

В пожилом и старческом возрасте (основная группа) наблюдают специфические изменения двигательной активности цилиарного эпителия и ВМТ. В эти возрастные периоды происходит развитие инволюционных изменений организма, в целом, и эпителиального слоя слизистой оболочки полости носа, в частности. В пожилом возрасте данные тенденции, как правило, имеют характер начальных или носят субкомпенсированный характер, что обусловлено постепенным выходом мукоцилиарной системы носа из дефинитивного состояния. В целом, изменения мукоцилиарной активности слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте характеризуются снижением частоты биения ресничных клеток мукоперихондрия носа и, соответственно, увеличением ВМТ. Данные отличия от контрольной группы были достоверны ($\rho<0,05$). Наибольшие изменения данных зарегистрированы нами в старческом возрасте ($\rho<0,01$).

Гендерных различий в показателях ДАЦА и ВМТ в данных возрастных периодах, а также их отличий по конституциональном типу нами не выявлено. Изменение активности показателей мукоцилиарной системы в пожилом и старческом возрасте носило взаимозависимый характер, что подтверждалось наличием прямой, сильной, корреляционной связи ($r>0,70$). Кроме того, в пожилом возрасте нами зафиксировано сглаживание, а в старческом возрасте — отсутствие признаков функциональной асимметрии двигательной активности реснитчатого эпителия и ВМТ в правой и левой половинах полости носа ($\rho>0,05$). Также отмечено отсутствие зональной асимметрии этих параметров между перегородкой носа и нижними носовыми раковинами правой и левой половин носа ($\rho>0,05$) в пожилом и старческом возрасте.

В контрольной группе функциональная асимметрия ВМТ и ДАЦА хотя и была слабо выражена, но имела место как между перегородкой носа и носовыми раковинами, так и между аналогичными структурами правой и левой половин полости носа (с некоторым преобладанием показателей справа). При этом необходимо отметить, что в более ранних наших исследованиях [5], посвященных изучению мукоцилиарной системы на этапах постнатального онтогенеза, появление морфофункциональной асимметрии мукоцилиарного аппарата начинается со 2-го периода детства (первый период роста), затем достигает своего физиологического пика в подростковом периоде (пубертатный этап, истинный скачок роста), а в молодом и среднем возрасте показатели ДАЦА и ВМТ переходят в дефинитивное состояние. В связи с этим, функциональная убыль показателей мукоцилиарной системы в пожилом и, особенно, в старческом возрасте прослеживается особенно четко ($\rho<0,01$). В целом, это коррелирует с процессами «отрицательного роста» в организме, и в системе органов дыхания в частности [2].

В цифровом выражении полученные результаты исследования мукоцилиарной системы в пожилом и старческом возрасте, а также в контрольной группе имели следующие значения.

• ВМТ в контрольной группе составляло не более 17—20 мин. В пожилом возрасте оно в среднем увеличивалось незначительно — до 19—27 мин у 58,6 % обследованных ($\rho<0,05$), у остальных нарушения данного показателя были минимальны ($\rho=0,05$). В старческом возрасте дисфункция мерцательного эпителия прогрессировала: нарушения ВМТ диагностированы практически у всех обследованных — показатель достигал 30—34 мин, а у долгожителей — до 34—37 мин ($\rho<0,01$).

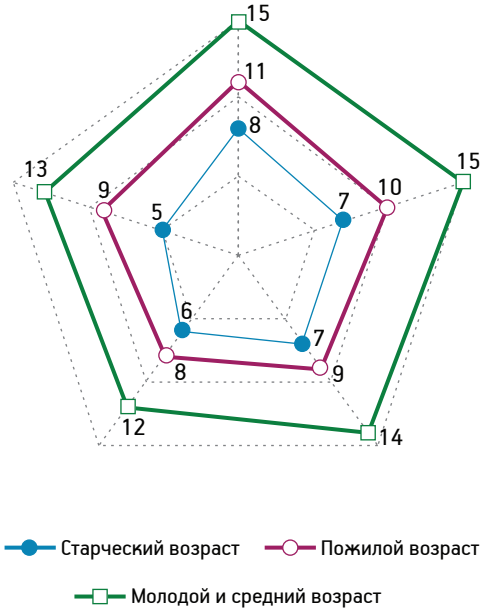
• При изучении ДАЦА в контрольной группе регистрировали наибольшие количественные показатели частоты биения ресничек эпителия слизистой оболочки полости носа: в перегородке носа — 4,8±0,19 Гц; в нижних носовых раковинах — 5,4±0,2 Гц. В пожилом возрасте ДАЦА по средним показателям была несколько ниже, чем в контрольной группе: 4,3 Гц (перегородка носа), 4,9 и 4,7 Гц (правая и левая нижние носовые раковины, соответственно), различия в этих группах составили $\rho<0,05$. В старческом возрасте и у долгожителей выявлено достоверное нарушение ДАЦА: в среднем 3,9 и 3,5 Гц — в перегородке

носа; 4,1 и 4 Гц — в правой и левой нижних носовых раковинах ($p<0,01$).

При анализе полученных данных, характеризующих возрастные функциональные особенности мукоцилиарной системы полости носа у человека, мы провели параллель с выполненными нами ранее исследованиями структурной перестройки мукоперихондрия полости носа у человека в пожилом и старческом возрасте [5]. Исследование аутопсийного материала показало, что в пожилом и старческом возрасте, как и в контрольной группе, слизистая оболочка полости носа (в целом) имеет следующее строение: под покровным эпителием с базальной мембраной располагается собственная соединительнотканная пластинка, представленная рыхлой волокнистой соединительной тканью. Глубже располагается собственный слой желез слизистой оболочки, затем слой плотной волокнистой соединительной ткани. В нем визуализируются сосуды (вены, артерии, кавернозные полости, лимфатические коллекторы) и нервные волокна. Такое строение мукоперихондрия (мукопериоста) сохраняется во всех отделах и зонах полости носа. В целом, независимо от возрастных критериев, микроструктурные компоненты слизистой оболочки полости носа характеризуются единой топографической схемой организации слоев [5]. При исследовании эпителиального пласта перегородки носа выявлено, что в преддверии носа слизистая оболочка покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, переходящим в передней трети перегородки в неороговевающий. Большинство клеточных элементов — реснитчатые эпителиоциты с многоярусным расположением ядер. В более глубоких отделах полости носа эпителий *septum nasi* постепенно трансформируется в многорядный цилиндрический реснитчатый. В эпителии четко определяли базальный, промежуточный и поверхностный слои. Соотношение слоев эпителия у пожилых лиц в среднем составило 1:5:3. В старческом возрасте и у долгожителей мы регистрировали изменение данных соотношений промежуточного слоя в пропорции 1:4:3. Кроме того, в старческом возрасте и у долгожителей при гистологическом исследовании слизистой оболочки характерными были эпителиальный пласт небольшой высоты, участки метаплазии и зоны десквамации эпителия. Некоторые клетки реснитчатого эпителия имели признаки субатрофической дегенерации [5].

Базальный слой в исследуемых возрастных категориях был представлен одним рядом клеток цилиндрической формы и вертикально ориентированными ядрами. Промежуточный слой составляли несколько рядов клеток полигональной формы, ядра которых при световой микроскопии были умеренно конденсированы и имели четкую овальную форму. В старческом возрасте при микроскопии наблюдали полиморфизм ядер этого слоя — встречались ядра овальной и округлой формы. Кроме того, в промежуточном слое, в большинстве наблюдений, отмечали уменьшение до четырех рядов клеток [5]. Бокаловидные клетки достаточно хорошо визуализировались и имели, преимущественно, палочковидную форму. В старческом возрасте клетки с округлыми ядрами нередко имели полиморфную форму. Поверхностный слой эпителиального пласта во всех исследуемых возрастных группах состоял, как правило, из двух слоев уплощенных клеток. Их различий по форме и распределению клеток мы не наблюдали. Граница эпителия с подлежащим слоем слизистой оболочки перегородки носа идет по извилистой линии с формированием редко расположенных небольших соединительнотканных сосочков, неглубоко внедряющихся в эпителий [5].

По нашему мнению, данные изменения структуры слизистой оболочки полости носа (особенно ее эпителиального слоя) в пожилом и старческом возрасте правомочно считать морфологической основой выявленных нами функциональных нарушений мукоцилиарной системы — ДАЦА, ВМТ. В старческом возрасте эти структурно-функциональные изменения мукоцилиарного аппарата являются необратимыми и во многом определяются дегенерацией и гибелью части эпителиальных компонентов слизистой оболочки полости носа. Оставшиеся зоны респираторного эпителия подвергаются субатрофическим изменениям, снижается энергетический потенциал клеток, что приводит к лимиту компенсаторных возможностей цилиарного аппарата и недостаточно для полноценного выполнения мукоцилиарной системой своих функций. Глубокие нарушения функционального состояния мукоцилиарной системы полости носа в старческом возрасте можно считать одним из критических периодов ее функционирования. Подготовка к такому состоянию начинается в пожилом возрасте, когда наблюдается переход от дефинитивного состояния к субкомпенсированной дисфункции мукоцилиарного аппарата (субкритический функциональный период), *рисунок*.



Градиент изменения мукоцилиарной системы полости носа у человека в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте

Заключение

При рассмотрении возрастных изменений мукоцилиарной системы полости носа у пациентов пожилого и старческого возраста нами сделана попытка выявить закономерности ее функциональных преобразований с позиции теории функциональных систем П. К. Анохина. Динамика энтропии эпителиальных компонентов слизистой оболочки и обусловленных ими функциональных показателей мукоцилиарного транспорта полости носа в пожилом и старческом возрасте характеризуется повышенной нестабильностью процессов и имеет характер постепенно затухающих колебаний показателей, что вполне можно определить как «критический период системы». Кроме того, сравнительный анализ полученных структурно-функциональных данных показал, что в пожилом, и, особенно, в старческом возрасте значения энтропии мукоцилиарной системы полости носа находятся на самых высоких уровнях, что свидетельствует о состоянии дисгармоничного регресса этой системы и ее адаптивных возможностей. Это обусловливает ее неспособность к поддержанию оптимального мукоцилиарного гомеостаза в периоды инволюционных изменений, что и подтвердили наши исследования.

Литература

1. *Бреслав И. С.* Физиология дыхания. СПб.: Наука, 2009.

2. *Лазько М. В.* Организация системы адаптации человека в онтогенезе // Успехи соврем. естествознан. (Москва). 2009. № 11. С. 65–67.

3. *Михайлов Ю. Х.* Некоторые теоретические и методологические проблемы современной ринологии // Воен.-мед. журн. 2013. Т. XXVII. № 6. С. 52–56.

4. *Пискунов С. З.* Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух // Рос. ринология. 2009. № 3. С. 19–39.

5. *Петров В. В.* Особенности организации слизистой оболочки полости носа (морфофункциональные и клинические аспекты) // Морфология. 2009. № 4. С. 45–48.

6. *Федин А. Н.* Физиология респираторной системы: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПбГТУ, 2012.

7. *Graets K. W.* Anatomy of medface: naso-orbito-etmoidal // J. R. Coll. Surg. Edinb. 2014. Dec. P. 359–362.

8. *Holt G. R.* Nasal region // Otolaryngol. Clin. North Amer. 2013. Aug. P. 615–619.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 507–510

V. V. Petrov

AGE FEATURES OF MUCOCILIARY SYSTEM THE MUCOUS MEMBRANE OF THE NASAL CAVITY OF THE HUMAN

South-Russian humanitarian Institute, 56a, ul. N. Ostrovskogo, Astrakhan 414045; e-mail: glavlordmn@rambler.ru

The mucociliary system of the mucosa of the nasal cavity has a complex structural-functional organization and a wide range of functionality. Essential components of this system are the motor activity of ciliated epithelium and mucociliary transport time. With age, the mucous membrane of the nasal cavity undergoes specific changes, detection of which is of practical importance for gerontology and medicine. This article presents the results of studying the main components of the mucociliary apparatus of the nasal cavity of a person in mature, elderly and senile age, we investigated the relationship of functional changes of the mucociliary system with age-related structural reorganization of the epithelial layer of the nasal mucosa. Identified critical periods functional mucociliary system of nasal cavity of man: old age (out of definitivno state) and aging (involution of the mucociliary apparatus).

Key words: *gerontology, postnatal ontogenesis, mucous membrane, cavity of the nose, mucociliary transport, mucociliary activity*

© Я. В. Кэрэуш, И. Л. Большевидцева, 2016
УДК [612.821+159.942:159.943]-055.2-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 511–516

Я. В. Кэрэуш, И. Л. Большевидцева

ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ*

Институт медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова, 163045 Архангельск, пр. Бадигина, 3; e-mail: ya.kereush@narfu.ru

В статье представлены результаты исследования особенностей поведенческого реагирования у 69 женщин пожилого возраста с нормальным и высоким уровнем тревожности. Уровень личностной тревожности определяли с помощью «Интегративного теста тревожности», показатели перестройки стратегий принятия решения оценивали с помощью компьютерного комплекса КПФК-99 «ПСИХОМАТ», включающего тестовую компьютерную систему «Бинатест». Показано, что для женщин с нормальным уровнем тревожности характерны более сложные и структурированные программы поведения. Для высокотревожных женщин характерна тенденция ограничения адаптационных возможностей организма, снижение устойчивости к влиянию негативных стрессорных факторов, а также склонность к сомнениям в правильности выбора на фоне любой ситуации.

Ключевые слова: пожилой возраст, поведенческое реагирование, тревожность, принятие решения, вероятностное прогнозирование, стереотипия, адаптация

Личностная тревожность — это стабильная личностная черта, проявляющаяся в постоянной склонности к переживаниям в разных жизненных ситуациях, даже в тех, которые объективно к этому не располагают [6, 16].

По мнению современных исследователей, в большинстве случаев личностная тревожность сопровождает состояние психической дезадаптации [5, 16]. Человек с высоким уровнем личностной тревожности постоянно находится в настороженном и подавленном состоянии, что пагубно сказывается на продуктивности выполняемого им труда, а также затрудняет установление контактов с окружающим миром [20].

Согласно современным данным, личностная тревожность может играть решающую роль в формировании поведенческой диспозиции, которая предрасполагает индивида к восприятию безопасных обстоятельств как содержащих угрозу, побуждая реагировать на них тревожными состояниями (напряжением, беспокойством, нервозностью, нарушением внимания) [6, 12, 21]. Высокая степень тревожности способна привести к расстройству восприятия времени, пространства, значения событий и может мешать усвоению и воспроизведению информации, снижать способность к концентрации внимания, нарушать процессы ассоциативного мышления [20].

Особое влияние высокая тревожность может оказывать на поведение в пожилом возрасте. Это связано с изменениями, характерными для данного возрастного периода, — снижением эмоционального самоконтроля, заострением личностных черт, сужением круга интересов, снижением функциональных возможностей организма [4, 13, 15, 27]. Имеются исследования, посвященные анализу проявлений тревожности у пожилых в контексте изучения особенностей эмоциональной сферы, социальной активности, психологической адаптации, что подчеркивает их актуальность [3, 9].

В большом числе современных исследований поведение пожилого человека анализируется в рамках социально-психологической адаптации к меняющимся условиям среды. При этом выбор той или иной адаптационной стратегии во многом обусловливает особенности поведения в пожилом возрасте [2, 4, 11, 24]. Однако работ, посвященных психофизиологическому анализу поведенческого реагирования в пожилом возрасте, нами не было обнаружено. Это и определило цель нашего исследования — оценка поведенческого реагирования у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности.

* Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг., № 2025 Северному (Арктическому) федеральному университету им. М. В. Ломоносова.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 69 пожилых женщин 55–64 лет, которых разделили на две группы: 1-я (контрольная) —37 человек с нормальным уровнем личностной тревожности, 2-я — 32 человека с высоким уровнем личностной тревожности.

Уровень личностной тревожности определяли с помощью «Интегративного теста тревожности». Методика является экспресс-психолого-диагностическим инструментом для дифференцированной оценки индивидуальных причин, вызывающих ситуативную и личностную тревожность по пяти факторам (шкалам). В структуру субтеста «Личностная тревожность» входят следующие шкалы: *эмоциональный дискомфорт*, *астенический компонент*, *фобический компонент*, *тревожная оценка перспективы*, *социальная реакция защиты*. Данные шкалы позволяют выявить индивидуальные причины личностной тревожности и повышают диагностический потенциал методики. Нормальному уровню тревожности соответствует наименьшее число баллов — 1, 2, 3, 4, 5, 6, высокому уровню — наибольшее число баллов — 7, 8, 9 [8].

Для изучения психофизиологических особенностей поведенческого реагирования использовали прибор КПФК-99 «ПСИХОМАТ», включающий тестовую компьютерную систему (ТКС) «Бинатест», разработанную НИИ медицинского приборостроения ЗАО «ВНИИМП – ВИТА» РАМН (Москва). Исследование проводили в режимах «Свободный выбор» и «Вероятностный выбор».

В режиме «Свободный выбор» оценивали параметры, дающие информацию о времени реакции, о стереотипности и вариативности принятия решения. Испытуемому необходимо было многократно нажимать щупом на правую и левую кнопки в произвольном порядке так, чтобы не наблюдалось определенных комбинаций нажатий. Таким образом, осуществлялся свободный генерированный паттерн реакций. По показателям среднего времени повтора и среднего времени смены выбора ответа (мс) проводили анализ оперативности принятия решения.

В режиме «Вероятностный выбор» изучали информационный компонент процесса вероятностного обучения, иными словами — процесс усвоения статистической структуры детерминированной последовательности. В данном задании испытуемому необходимо было угадывать последовательность появления двух световых сигналов, нажимая на левую и правую кнопки пульта. В случае правильного ответа (ситуация успеха) испытуемый получал подтверждение своего выбора, а в случае неправильного ответа (ситуация ошибки) — опровержение.

Математический и статистический анализ результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, SPSS 21.0 для Windows. Для каждого исследуемого показателя проводили оценку распределения признаков на нормальность с использованием критериев Шапиро–Уилка ($n<50$). Для выявления различий между показателями сравниваемых групп использовали t-критерия Стьюдента для независимых выборок; если распределение показателей не соответствовало критериям нормальности, использовали критерий U Манна–Уитни для двух независимых выборок. Критический уровень значимости ρ при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Для описательной статистики признаков использовали показатели средних величин, стандартных отклонений.

Результаты и обсуждение

Средний уровень общей личностной тревожности у женщин 2-й группы составил 7,78 балла, что превысило показатели группы с нормальным уровнем тревожности почти на 60 %. Кроме того, по всем пяти шкалам теста женщины 2-й группы имели значимо более высокие показатели (*табл. 1*).

Наиболее высокие показатели у женщин с повышенной личностной тревожностью наблюдали по шкале *тревожная оценка перспективы*, отражающей специфику тревожности. То есть, женщинам данной группы свойственна тревожная оценка перспективы, включающая высокую степень страха и общую озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности [14]. Схожие характеристики личностных особенностей людей с высоким уровнем личностной тревожности можно встретить в современных научных работах [8, 13, 19, 20].

В обеих группах обращают на себя внимание сравнительно высокие значения по шкале *астенический компонент*. Можно предположить, что данная особенность связана с возрастными физиологическими изменениями и характеризует психосоматическое состояние организма пожилого человека (расстройства сна, вялость, пассивность,

Таблица 1

Показатели шкал «Интегративного теста тревожности» у пожилых женщин 55–64 лет, баллы (*M±m*)

Вспомогательная шкала личностной тревожности	1-я (контрольная) группа, *n*=37	2-я группа, *n*=32
Эмоциональный дискомфорт	5,00±1,71	7,47±0,91*
Астенический компонент	5,59±1,72	7,53±0,91*
Фобический компонент	4,46±1,66	6,47±1,41*
Тревожная оценка перспективы	4,76±1,93	7,59±1,1*
Социальная реакция защиты	4,03±1,97	6,31±1,83*

* Статистическая значимость между показателями 1-й (контрольной) и 2-й групп с высоким уровнем личностной тревожности, $p \leq 0{,}001$.

быструю утомляемость) без взаимосвязи с уровнем тревожности [1].

Наименьшее число баллов женщины обеих групп набрали по шкале *социальная реакция защиты*. Эта шкала отражает проявления тревожности в сфере социальных контактов. Люди данной возрастной категории имеют высокую потребность в укреплении и формировании социальных связей, реализовать которую помогает приобретенный жизненный опыт, а мотивом здесь выступает желание транслировать имеющиеся знания.

Тем не менее, известно, что интервал 55–60 лет является для человека периодом привыкания к новому социальному статусу [26] и, как любой адаптационный период, будет сенситивным к разного рода неблагоприятным факторам, в том числе и к высокой тревожности. Это подтверждается и результатами исследования поведенческого реагирования.

По результатам исследования, пожилые женщины как 1-й (ρ=0, 001), так 2-й группы (ρ=0, 001) статистически значимо больше времени тратили на принятие решения о смене выбора, чем на повтор. То есть, в условиях неопределенной среды у женщин пожилого возраста динамический компонент мотивационной направленности по временны́м затратам преобладает над информационным компонентом принятия решения. Интерпретируя данный факт, можно заключить, что в свободной среде поведенческое реагирование соответствует программе случайного поиска, проявляющееся как отражение максимально возможной неупорядоченности представлений индивидуума об окружающей среде [10, 22]. Таким образом, поисковая деятельность женщин пожилого возраста не приводит к снижению субъективной неопределенности окружающей среды, повышению уровня информированности и изменению когнитивной стратегии реагирования [4, 7].

Также нами был проанализирован дополнительный показатель «стереотипия» на правую и левую кнопки. Диапазон изменения показателя лежит в области от – 1 до + 1. Данный параметр отражает склонность к стереотипии в механизмах принятия решения, связанную с применением одной и той же стратегии в предыдущем и последующем поведенческих актах.

У испытуемых 1-й группы показатель стереотипии выбора имеет значение, близкое к единице, как на левую, так и на правую кнопку (0,89 и 0,92, соответственно). В данном случае наблюдали «положительную стереотипию», иными словами, повторение предыдущего выбора чаще после повторения, а чередование выбора чаще после смены, то есть отмечали стереотипное предпочтение обеих кнопок. У пациенток 2-й группы зафиксировали также положительную стереотипию, но имеющую более низкие показатели на левую и правую кнопки (0,75 и 0,87, соответственно).

Известно, что для успешной адаптации человека к различным условиям окружающей среды необходимо наличие стереотипий поведенческого реагирования [3, 22]. Можно предположить, что тревожность приводит к некоторому снижению адаптивного поведения в неопределенной среде. Данная динамика подтверждается в том, что для женщин с высокой тревожностью характерно единичное нажатие и на правую (ρ=0,05), и на левую кнопку (ρ=0,05), что свидетельствует о преобладании постоянной латеральной смены выбора.

Во время исследования стратегий вероятностного прогнозирования событий внешней среды в режиме «Вероятностный выбор» было выявлено, что стратегия поведения женщин пожилого возраста обеих групп не отличалась специфическими характеристиками. Испытуемые 1-й и 2-й групп совершали примерно равное число нажатий на правую и левую кнопки, не отдавая предпочтение какой-либо одной из них. Также не было выявле-

но значимых различий между 1-й и 2-й группой по вероятности повторного выбора, смены диад и их повтора ($p>0,05$).

По показателям повторных выборов левой и правой кнопки в ситуациях успеха или неуспеха проводили анализ стратегий поведенческого реагирования. Пожилые в 1-й группе (*табл. 2*) статистически значимо чаще использовали повтор правой кнопки на фоне ошибки, чем повтор одноименной кнопки в ситуации неуспеха ($p=0,001$). Показатели повтора правой кнопки и левой кнопки на фоне успеха значимо не различались ($p>0,05$). Можно предположить, что пожилые люди с нормальным уровнем тревожности в ситуации неуспеха предпочитали повторный выбор правой кнопки, что говорит о преобладании левополушарной стратегии восприятия и обработки информации [25, 28].

Пожилые люди 2-й группы чаще использовали повтор правой кнопки, чем повтор левой кнопки на фоне ошибки ($p<0,05$). Также результаты исследования показали, что повтор правой кнопки на фоне ошибки они производили чаще, нежели повтор одноименной кнопки на фоне успеха ($p<0,05$). Таким образом, у пожилых людей с высокой тревожностью наблюдали увеличение частоты повторений в ситуации неуспеха, что, вероятно, свидетельствует о негативном влиянии стрессорных факторов [5, 16, 23].

При анализе оперативности принятия решения в ситуации успеха и неуспеха было выявлено, что пожилые женщины 1-й группы быстрее принимали решение о повторе ответа при успехе ($p=0,015$), а также о смене выбора в ситуации неуспеха ($p=0,017$), чем о смене выбора ответа в ситуации успеха. Вероятнее всего, это говорит о проявлении вариативности реагирования в ситуации успеха и неуспеха, то есть о постоянной смене стратегий поведенческого реагирования вне зависимости от ситуации успешности.

У испытуемых 2-й группы отмечали иную тенденцию. Время смены при успехе — больше времени повтора ответа в ситуации удачи ($p=0,002$), а также время повтора при неуспехе больше, чем время повтора ответа в ситуации успеха ($p=0,033$). Тот факт, что наблюдали увеличение времени реагирования как в ситуации успеха, так и в ситуации ошибки, говорит о наличии страха перед неудачей и о сомнении в правильности выбора на фоне любой ситуации [17, 18].

В целом, как для 1-й, так и для 2-й группы был характерен повторный выбор и чередование выбо-

Таблица 2

Показатели поведенческого реагирования у пожилых женщин 55–64 лет обеих групп в режиме «Вероятностный выбор», *M±m*

Параметр	Показатель, %	
	1-я группа, *n*=37	2-я группа, *n*=32
Повтор ЛК на фоне успеха, %	41,14±20,54	35, 38±19, 339
» ошибки, %	43,24±24,82	41, 22±23, 974
Повтор ПК на фоне успеха, %	44,62±21,83	40, 34±21, 002
» ошибки, %	56,38±28,11	56, 91±26, 230*
» ЛК на фоне успеха, %	41,14±20,54	35,38±19,339
» ПК на фоне успеха, %	44,62±21,83	40,34±21,002
» ЛК на фоне ошибки, %	43,24±24,82	41,22±23,974
» ПК на фоне ошибки, %	56,38±28,11**	56,91±26,230*
Время повтора при успехе, мс	1200,46±586,93	1194,78±487,980
» смены при успехе, мс	1352,51±680,68*	1387,50±595,025*
» повтора при ошибке, мс	1199,41±619,36	1326,72±427,230
» смены при ошибке, мс	1168,43±556,64	1333,56±571,911
» повтора при успехе, мс	1200,46±586,93	1194,78±487,980
» повтора при ошибке, мс	1199,41±619,36	1326,72±427,230*
» смены при успехе, мс	1352,51±680,68	1387,50±595,025
» смены при ошибке, мс	1168,43±556,64*	1333,56±571,911

Примечание. ЛК — левая кнопка, ПК — правая кнопка; статистическая значимость показателей внутри группы: *$p<0,05$; **$p<0,001$.

ра только правой кнопки, что говорит о неполном усвоении вероятностной структуры.

Заключение

В процессе исследования были выявлены особенности поведенческого реагирования людей пожилого возраста с высоким и нормальным уровнем тревожности.

В условиях субъективной неопределенности окружающей среды ориентировочно-исследовательская деятельность женщин пожилого возраста не приводит к снижению ее энтропии, повышению уровня информированности и изменению когнитивной стратегии реагирования. Однако женщины с нормальным уровнем тревожности способны строить поведенческие программы, характеризующиеся большей сложностью и структурированностью. Для высокотревожных женщин характерна тенденция ограничения адаптационных возможностей организма, проявляющаяся в снижении показателей «положительной стереотипии».

В ситуации вероятностного прогнозирования женщины с нормальным уровнем тревожности проявляли бóльшую вариативность реагирования в ситуации успеха и неуспеха. У пожилых женщин с высоким уровнем тревожности наблюдали увеличение частоты повторений в ситуации неуспеха по сравнению с этими показателями у 1-й группы, что, вероятно, свидетельствует о негативном влиянии стрессорных факторов. Увеличение времени реагирования вне зависимости от успеха у пожилых женщин с высоким уровнем тревожности свидетельствует о наличии страха перед неудачей и о сомнении в правильности выбора на фоне любой ситуации. При этом в структуре личностной тревожности у данной группы женщин обращает на себя внимание высокая степень озабоченности будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности.

Литература

1. *Астенические расстройства* в терапевтической практике / Под ред. А.В.Шаброва, С.Л.Соловьевой. СПб.: ИнформМед, 2010.

2. *Белов В.Г., Вычужанина В.С., Мусабаева С.Д.* Специфика преодолевающего поведения у лиц пожилого возраста // В сб.: Тезисы докладов Междунар. конгресса «Социальная адаптация, поддержка и здоровье пожилых людей в соврем. обществе». СПб., 2015. С. 68–69.

3. *Ворошилова И.И., Ефанов В.Н.* Возможные направления психологической адаптации лиц пожилого возраста // Успехи соврем. естествознания. 2009. № 3. С. 33–35.

4. *Вязьмин А.М., Заросликова Л.А., Щукина Е.Г. и др.* Возраст человека: системный подход / Под ред. проф. А.Л. Санникова. Архангельск: СОЛТИ, 2010. С. 80–81.

5. *Горшунова Н.К., Григорьян М.Ф.* Стрессочувствительность и стрессоустойчивость лиц пожилого и старческого возраста // Геронтология. 2014. Т. 2. № 1. С. 82–91.

6. *Губин Э.В.* Роль тревоги в процессе саморегуляции психической системы // Вестн. Удмурт. ун-та. 2007. № 9. С. 149–158.

7. *Давиденко Н.В.* Критерии поисковой активности // Актуал. пробл. психол. знания. 2010. № 1. С. 3–13.

8. *Джос Ю.С., Дерябина И.Н., Емельянова Т.В., Бирюков И.С.* Особенности биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности // Вестн. Север. (Аркт.) фед. ун-та. Серия «Медико-биол. науки». 2014. № 4. С. 21–31.

9. *Калашникова В.В.* Влияние психологических особенностей на динамику старения // Здоровье и образование в XXI в. 2009. № 4. С. 354–355.

10. *Кауров Б.А.* Подходы к построению модели старения человека с частично детерминированной логикой поведения // Информатика и системы управл. 2010. Т. 2. № 24. С. 29–31.

11. *Крапивина О.В.* Особенности самоотношения у женщин, переживающих кризис пожилого возраста // Вестн. Тамбов. гос. ун-та. 2011. № 1. С. 389–390.

12. *Криводонова Ю.Е.* Психоэмоциональное напряжение как фактор негативного личностного развития // Вектор науки (Тольят. гос. ун-т). Серия «Педагогика, психология». 2013. Т. 3. № 14. С. 127–130.

13. *Кузнецова Э.С.* Исследование эмоциональной сферы лиц пожилого возраста // В сб.: Материалы Междунар. заочной науч.-практич. конф. «Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии». Новосибирск: СибАК, 2012.

14. *Михайличенко Т.Г.* Тревожно-астенические соотношения у больных с метаболическим синдромом // Изв. РГПУ им. А.И.Герцена. 2008. № 51. С. 253–257.

15. *Мухордова О.Е.* Особенности познавательной сферы у женщин пожилого и старческого возраста // Вестн. Удмурт. ун-та. 2009. № 2. С. 139–146.

16. *Нехорошкова А.Н., Джос Ю.С., Грибанов А.В.* Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления // Экология человека. 2014. № 6. С. 47–54.

17. *Овчинникова Л.В.* Психофизиологическое состояние пожилого человека в период его выхода на пенсию // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. Серия «Образование, здравоохранение, физ. культура». 2012. Т. 8. № 267. С. 163–173.

18. *Рябчикова Н.А., Савельев А.В., Ефимова В.Л. и др.* Математическая модель процесса решения человеком прогностической задачи в проблемной ситуации // Биомед. радиоэлектроника. 2015. № 6. С. 21–25.

19. *Сахарова Т.Н.* Эмоционально-нравственная сфера пожилых людей (опыт психологического исследования). М.: МПГУ, 2011.

20. *Сидоров К.Р.* Тревожность как психологический феномен // Вестн. Удмурт. ун-та. 2013. № 2. С. 42–52.

21. *Соловьева С.Л.* Тревога и тревожность: теория и практика [Электронный ресурс] // Мед. психология в России (электрон. науч. журн.). 2012. Т. 6. № 17. URL: http://medpsy.ru (дата обращения: 26.02.2016).

22. *Сорина Г.В.* Принятие решений как интеллектуальная деятельность. М.: Канон плюс, 2009.

23. *Фейгенберг И.М.* Быстрота моторной реакции и вероятностное прогнозирование // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 5. С. 51–62.

24. *Харламенкова Н.Е., Быховец Ю.В., Евдокимова А.А.* Посттравматический стресс и совладающее поведение в пожилом возрасте // Науч. диалог. Серия «Психология. Педагогика». 2014. Т. 3. № 27. С. 92–105.

25. Харламов А. А. Особенности копинг-поведения в группе пожилых людей [Электрон. ресурс] // В сб.: Материалы междунар. науч. студенч. конф. (15 февраля–31 марта 2013). Режим доступа: http://www.scienceforum.ru/2013/188/4892.

26. Щанина Е. В. Факторы социальной активности старшего поколения // Изв. вузов. Поволж. регион. Серия «Общественные науки». 2009. № 2. С. 57–67.

27. Ebner N. C., Fischer H. Emotion and aging: evidence from brain and behavior // Front. Psychol. 2014. Vol. 5. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00996.

28. Hommet C., Destrieux C., Constans T., Berrut G. Aging and hemispheric cerebral lateralization // Psychol. Neuropsychiat. Vieil. 2008. Vol. 6. № 1. P. 49–56.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 511–516

Ya. V. Kereush, I. L. Bolshevidtseva

CHARACTERISTICS OF BEHAVIORAL RESPONSE OF ELDERLY WOMEN WITH HIGH LEVEL OF PERSONAL ANXIETY

Institute of Medical and Biological Research, M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University,
3, pr. Badigina, Arkhangelsk 163045; e-mail: ya.kereush@narfu.ru

The results of studies of the behavioral response in 69 elderly women with normal and high levels of anxiety are presented in the article. Personal anxiety level was determined by «Integrative anxiety test». The indicators of strategies alteration for decision-making were assessed through a computer complex KPFK-99 «PSIHOMAT», which includes a test computer system «Binatest». It is found that more complex and structured programs of behavior are characteristic for women with normal levels of anxiety. The restriction tendency of adaptation opportunities of an organism, decrease in resistance to influence negative the stress-factors, and also tendency to doubts in correctness of a choice against any situation.

***Key words**: old age, behavioral response, anxiety, decision making, probabilistic forecasting, stereotypes, adaptation*

© Ю. А. Сафонова, 2016
УДК [616.12-008.318+612.744.211]-053.88

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 517–522

Ю. А. Сафонова[1, 2]

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ПАДЕНИЙ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

[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. Подъяческая, 30

Целью исследования было изучение факторов риска падений в пожилом возрасте и функциональных тестов для выявления пациентов с высоким риском падения. Проведено проспективное когортное исследование с участием 537 пациентов старше 65 лет с использованием валидированных функциональных тестов и ручного динамометра. Высокую скорость походки (0,8 м/с и более) наблюдали только у 11,04 % пожилых людей. Адекватные показатели тестов «Встать со стула 5 раз» (<16,7 с) и «Встань и иди» (10–12 с) наблюдали у 42,86 и 23,05 % пациентов, соответственно (*p*<0,01). Наихудшие показатели отмечены у пациентов старше 85 лет. Риск падений выше у мужчин и женщин с низкими показателями мышечной силы (динамометрией) и неадекватными показателями теста «Встань и иди» (*p*<0,01). Выявлена корреляционная связь динамометрии и функциональных тестов с возрастом, полиморбидностью, полипрагмазией, частотой падений и низкой физической активностью, которые являются факторами риска падений в пожилом возрасте (*p*<0,05).

Ключевые слова: падения, динамометрия, функциональные тесты

Врачи общей практики и гериатры являются важным источником информации для пожилых людей по вопросам здоровья, мотивации для участия в различных диагностических и лечебных мероприятиях по предупреждению падений, поскольку они являются клиническим проявлением возрастной саркопении [3, 8, 30].

По мнению M. E. Tinetti и соавт. (2008), менее 10 % пожилых людей считают важным для себя избегать падений и травм. Большинство пациентов старшей возрастной группы не воспринимают риск падений как важную проблему, даже если они понимают, что падения можно предотвратить [29]. Пожилые люди, перенесшие хотя бы одно падение, имеют вероятность повторного падения в 2–3 раза больше в течение текущего календарного года [22].

В исследовании C. Freeman и соавт. (2002) показано, что около 30 % случаев падений приводят к травмам и ограничению передвижения [7]. По данным зарубежной литературы, помимо ограничений в передвижении, на фоне падений возможно развитие и других последствий, таких как потеря независимости, чувство страха повторного падения (post-fall syndrome), снижение физической активности, а также снижение качества жизни [6, 24, 28].

Согласно имеющимся данным, в Великобритании около 10 % вызовов скорой помощи лицам старше 65 лет связаны с падениями, из них 60 % пожилых людей после случившегося падения требовали госпитализации [9]. На фоне падений происходит до 90 % случаев переломов шейки бедренной кости [5]. По мнению P. Kannus и соавт. (2000, 2005), около 40 % людей старше 65 лет после падения были госпитализированы, половина госпитализированных пациентов умерли в течение года [14, 15]. В исследовании R. J. McClure и соавт. (2010) показано, что показатели смертности из-за падений для лиц 60 лет и старше на протяжении всего периода составляли 23,2–23,3 на 100 тыс. населения [19]. По результатам исследования J. A. Stevens и соавт. (2006) произведен расчет медицинских затрат в связи с падениями, которые составили 19 млрд долларов в год. Расходы удвоились в возрастных группах 65–74 и 75–84 года, в группе старше 85 лет оставались прежними [25].

Ведущими причинами падений у лиц пожилого возраста являются мышечная слабость, нарушение балансировки и неустойчивость походки [1, 10]. Это связано с возрастными изменениями нервно-мышечной системы [11]. В процессе старения возникает снижение мышечной массы в результате уменьшения общего числа быстрых и медленных двигательных единиц (тип I и II), с преимущественной потерей быстрых двигательных единиц. Одновременно происходит изменение нервной регуляции, которая затрагивает все уровни, включая кору головного мозга, спинальную хорду (уменьшение числа альфа-мотонейронов), периферические нейроны (повреждение миелиновой оболочки) и нейромышечные синапсы. К 80 годам это снижение составляет до 50 % для групп мышц тенара,

гипотенара, сгибателей локтевого сустава и согласуется с анатомо-гистологическими изменениями. Все эти изменения, в сочетании с изменениями в морфологии мышц, составляют картину общего нейропатологического процесса и указывают на то, что связанное с возрастом сокращение количества мотонейронов является важным фактором возрастного снижения мышечной массы и нарушения балансировки [16].

Основная цель — выявление проблемы баланса и причин его нарушения [17]. Впервые M. E. Tinetti (1986) предложил клинический инструмент для оценки баланса, который используют у пожилых людей. Тем не менее, многие пункты данного инструмента трудно оценить, и он имеет плохую специфичность [27]. В 1995 г. K. Berg и соавт. предложили простой тест для оценки баланса, но его чувствительность оказалась низкой [2]. Одновременно с M. E. Tinetti, в 1986 S. Mathias и соавт. предложили самый короткий, простой клинический тест на баланс «Встань и иди», который являлся наиболее надежным, поскольку он измерял показатели во времени, а не в виде оценочной шкалы [18]. В настоящее время данный тест широко используют в клинической практике.

Скорость ходьбы является широко используемым показателем, отражающим риск падений, используемый в международных исследованиях и реальной клинической практике [12]. Медленная ходьба является не только показателем риска падений, но и предиктором неблагоприятных последствий в целом для здоровья пожилого человека, риска инвалидизации [26]. Потеря в размере мышечных волокон приводит к быстрому снижению мышечной силы. Это является важным условием для быстрой постуральной реакции человека в ответ на внешние возмущения [13, 21]. Уменьшение мышечной силы ведет к потере равновесия и, в конечном итоге, к падению [20, 23].

В 2011 г. была создана Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP), рекомендующая использовать сформированные критериальные признаки саркопении, основным проявлением которой являются падения. Основными диагностическими показателями являются низкая мышечная масса, низкая сила мышц и низкая физическая работоспособность [4].

Таким образом, распространенность падений у лиц пожилого возраста в условиях старения населения приводит к серьезным последствиям и делает первоочередной задачей своевременное выявление лиц, склонных к падениям. Основным методом оценки риска падений является использование валидированных функциональных тестов.

Целью настоящего исследования был анализ падений у пожилых людей в разных возрастных группах и демонстрация эффективности использования функциональных тестов для выявления пациентов с высоким риском падений.

Материалы и методы

В исследование включены 537 пациентов старше 65 лет Городского медико-социального гериатрического центра и Клинической ревматологической больницы № 25, проживающих в собственных домах, средний возраст — 73,7±13,5 года. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, преимущественно это были женщины. Все пациенты были разделены на три возрастные группы: 1-я — 65–74 года (57,46 % пациентов), 2-я —75–84 года (29,82 % пациентов), 3-я — 85 лет и старше (12,72 % пациентов).

Всем пациентам проводили целевую антропометрию, которая включала определение ИМТ, мышечной силы (динамометрия) и мышечной функции с помощью SPPB-тестов (скорость походки, тесты «Встать со стула 5 раз», «Встань и иди»). Интенсивность болевого синдрома оценена с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программной системы Statistica 9. Характеристики выборок были представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего значения ($M \pm m$). Результаты для количественных данных представлены в виде параметрических (среднее и 95 % доверительный интервал (ДИ) для средних) и непараметрических показателей (медиана и межквартильное расстояние). Результаты качественных показателей представлены в виде абсолютного числа наблюдений, относительной частоты наблюдений (%) и точного биномального 95 % ДИ для доли (интервал Клоппера–Пирсона).

Результаты и обсуждение

Удивительным для нас оказался факт, что 30,56 % людей старше 65 лет считают произошедший с ними случай падением лишь тогда, когда оно привело к серьезным последствиям (ушиб, перелом). 56,58 % пациентов старше 65 лет имели хотя бы одно падение за 12 мес наблюдения. При оценке падений в разных возрастных группах было

выявлено, что 61,36 % (95 % ДИ 10,5–21,8, $p<0,001$) падений происходило в возрастной группе 85 лет и старше. Достоверно чаще — в 58,62 % (95 % ДИ 80,2–88,6) случаев — падали женщины, чем мужчины. Была проведена оценка частоты падений в разных возрастных группах. Оказалось, что наибольшее число случаев падений наблюдали у людей старше 85 лет, что существенно повышает риск повторных падений в данной возрастной группе ($p<0,001$). Частоту развития переломов на фоне падений отмечали у 32,89 % пациентов. При анализе переломов в разных возрастных группах не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$). Проанализировано выполнение функциональных тестов в исследуемой группе пациентов (*табл. 1*).

Средняя скорость походки у людей пожилого возраста составила 0,53 м/с, что намного меньше, чем опубликованные в литературе данные для пожилых людей. Высокую скорость походки (0,8 м/с и более) статистически достоверно наблюдали только у 11,04 % (95 % ДИ 7,8–15,1) пожилых людей. Среднее время выполнения теста «Встать со стула 5 раз» у пациентов старше 65 лет составило 19,95 с, что свидетельствует о недостаточной силе мышц и высоком риске падений. Хорошую мышечную силу по данному тесту (<16,7 с) достоверно наблюдали у 42,86 % пациентов (95 % ДИ 37,3–48,6, $p<0,01$). Среднее время выполнения теста «Встань и иди» у пожилых людей составило 15,87 с, что намного больше допустимых значений, представленных в Кохрановском обзоре литературы. Допустимое время прохождения теста за 10–12 с было лишь у 23,05 % пожилых людей (95 % ДИ 18,5–28,2, $p<0,01$).

Выполнен анализ функциональных тестов у пациентов разных возрастных групп (*рис. 1*). При исследовании обычной скорости походки оказалось, что высокая скорость достоверно чаще была у пациентов в возрастных группах моложе 85 лет. В возрасте 85 лет и старше менее 1 % людей выполнили тест удовлетворительно (95 % ДИ 0,2–2,8, $p<0,001$). Оценка теста «Встань и иди» достоверно показала, что у пациентов в возрастных группах моложе 85 лет результаты теста были сходными, и только 1,62 % людей 85 лет и старше выполнили задание в пределах допустимого времени прохождения 10–12 с (95 % ДИ 0,5–3,7, $p<0,001$). Результаты теста «Встать со стула 5 раз» выявили, что только 4,55 % людей старше 85 лет выполнили его удовлетворительно (95 % ДИ 2,5–7,5, $p<0,001$).

Таблица 1

Анализ функциональных тестов у людей пожилого возраста

Методика	Параметр	Количество пациентов, % [95 % ДИ]
Обычная скорость походки	≥0,8 м/с	11,04 [7,8–15,1]
	<0,8 м/с	88,96 [84,9–92,2]
«Встать со стула 5 раз»	<16,7 с	42,86 [37,3–48,6]
	≥16,7 с	57,14 [51,4–62,7]
Тест «Встань и иди»	10–12 с	23,05 [18,5–28,2]
	>12 с	76,95 [71,8–81,5]

Проведена оценка теста «Встань и иди» у мужчин и женщин с падениями и без них (*рис. 2*). В ходе исследования статистически достоверно выявлено, что наилучшие показатели теста «Встань и иди» были у мужчин и женщин, которые не падали в течение 12 мес наблюдения ($p<0,01$).

Мышечная сила оценена с помощью ручного динамометра, средний показатель в исследуемой группе составил 15,78 кг, что существен-

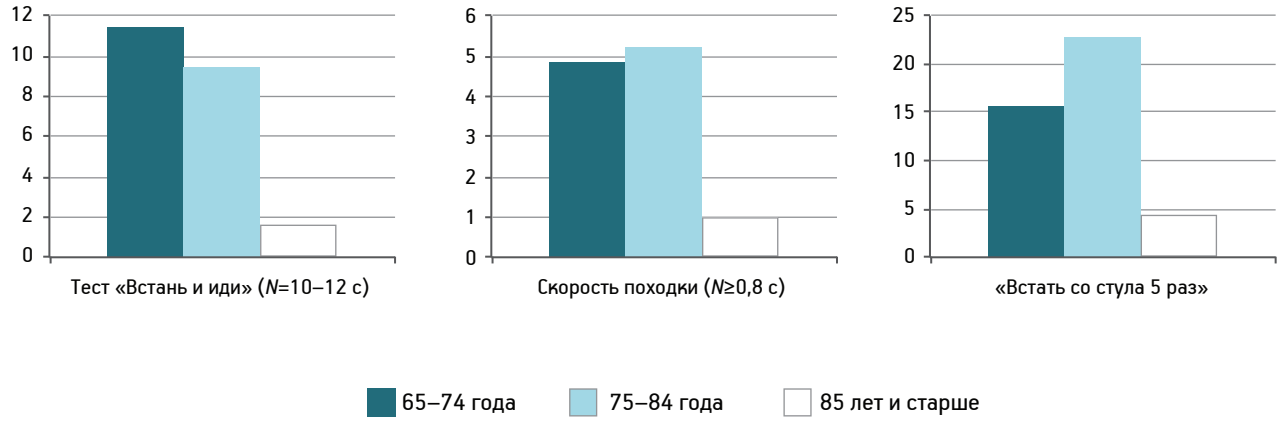


Рис. 1. Адекватные показатели скорости походки и тестов «Встань и иди» и «Встать со стула 5 раз» у пациентов разных возрастных групп

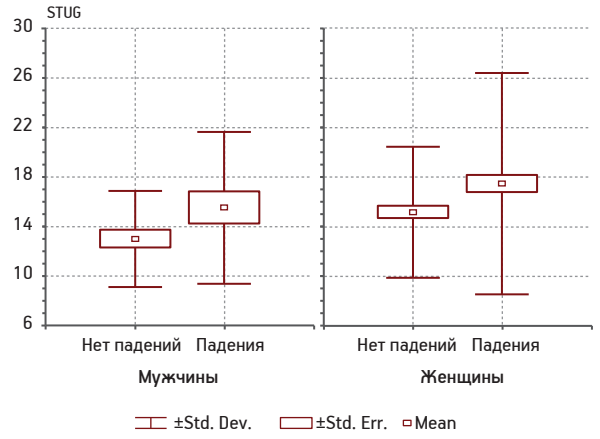


Рис. 2. Показатели теста «Встань и иди» у мужчин и женщин с падениями и без них

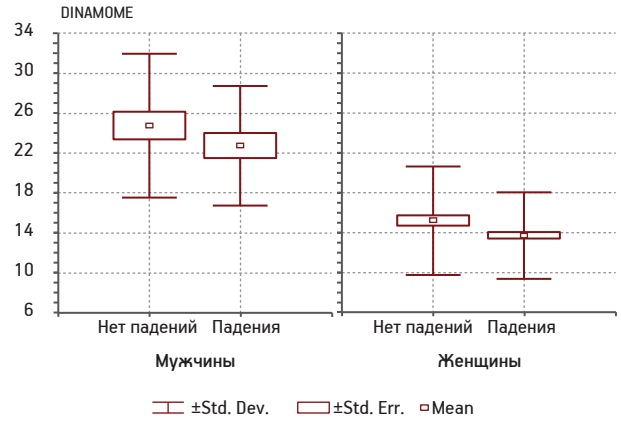


Рис. 3. Оценка взаимосвязи падений и динамометрии у пациентов разных возрастных групп

Таблица 2

Количество пациентов трех возрастных групп, имеющих нормативную мышечную силу

Пол	Количество пациентов, % [95 % ДИ]			*p*
	65–74 года	75–84 года	85 лет и старше	
Женщины	10,71 [7,5–14,7]	10,06 [6,9–14,0]	0,32 [0,0–1,8]	<0,001
Мужчины	2,92 [1,3–5,5]	1,95 [0,7–4,2]	0,65 [0,1–2,3]	<0,05

но ниже нормативных значений, предложенных EWGSOP. Согласно предложенным критериям оценки мышечной силы в зависимости от ИМТ, в разных возрастных группах не было получено статистически значимых различий между мышечной силой, возрастом и ИМТ ($p>0,05$). Однако в нашем исследовании и многочисленных клинических зарубежных исследованиях не было продемонстрировано взаимосвязи мышечной силы и ИМТ. В ходе исследования выявлено, что мышечная сила ⩾18 кг была у 24,9 % женщин, из них в возрасте 85 лет и старше — статистически достоверно только в 0,32 % случаев (95 % ДИ 0–1,8, $p<0,001$). Мышечная сила ⩾26 кг выявлена у 36,17 % мужчин. В возрасте 85 лет и старше достоверно только у 0,65 % мужчин наблюдали хорошую мышечную силу (95 % ДИ 0,1–2,3, $p<0,05$), *табл. 2*.

Была проанализирована взаимосвязь показателей мышечной силы и падений (*рис. 3*). Выявлено, что у падающих мужчин и женщин показатели мышечной силы ниже, чем у пожилых людей, которые не падали в течение 12 мес наблюдения. Достоверно чаще эту связь наблюдали в женской популяции ($p<0,01$).

Выполнено исследование влияния некоторых факторов риска падений на состояние мышечной силы, мышечной функции (*табл. 3*). Анализ основных факторов показал прямую корреляционную связь роста пожилого человека с показателями динамометрии и обратную связь со скоростью походки и тестом «Встань и иди» ($p<0,05$). С возрастом отмечали снижение мышечной силы и скорости походки, одновременно увеличивалось время для прохождения функциональных тестов ($p<0,05$). Полиморбидность, полипрагмазия и частота падений достоверно приводили к снижению мышечной силы и нарушению балансировки ($p<0,05$). Не было выявлено достоверного влияния ИМТ на показатели динамометрии и теста «Встать со стула 5 раз» ($p>0,05$). Выраженный болевой синдром по ВАШ не оказывал влияния на показатели мышечной силы и мышечной функции ($p>0,05$). Низкая физическая активность статистически достоверно приводила к снижению скорости походки и увеличению времени для прохождения тестов «Встать со стула 5 раз и «Встань и иди» ($p<0,05$).

Выводы

Более половины всех обследованных пациентов старше 65 лет при выполнении функциональных тестов и динамометрии не уложились в рамки допустимых значений. Наихудшие показатели наблюдали в возрастной группе старше 85 лет. Статистически достоверно выше риск падений в

Таблица 3

Значимость факторов, влияющих на мышечную функцию и силу, с использованием коэффициента корреляции

Параметр	Коэффициент корреляции, *r*			
	Динамометрия	Скорость походки	Тест «Встать со стула 5 раз»	Тест «Встань и иди»
Возраст	–0,36*	–0,19*	0,16*	0,27*
Рост	0,44*	–0,15*	0,02	–0,13*
Масса тела	0,17*	0,05	0,11	0,07
ИМТ	–0,05	0,13*	0,11	0,15*
Полипрагмазия	–0,16*	0,10	0,15*	0,15*
Полиморбидность	–0,24*	–0,14*	0,07	0,17*
Количество падений	–0,12*	–0,11*	0,22*	0,22*
ВАШ	–0,00	0,06	0,04	0,02
Физическая активность	0,09	–0,21*	–0,31*	–0,26*

* $p<0,05$.

пожилом возрасте у мужчин и женщин с низкими показателями мышечной силы и неадекватными показателями теста «Встань и иди». Выявлена корреляционная связь динамометрии и функциональных тестов с возрастом, полиморбидностью, полипрагмазией, частотой падений и низкой физической активностью, которые являются факторами риска падений в пожилом возрасте. ИМТ и хронический болевой синдром существенно не влияли на показатели функциональных тестов и динамометрии.

Литература

1. *American Geriatrics Society*, British Geriatrics Society, American Academy of orthopaedic surgeons panel on falls prevention: Guideline for the prevention of falls in older persons // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. № 5. P. 664–672.

2. *Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J.I.* The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke // Scand. J. Rehab. Med. 1995. Vol. 27. P. 27–36.

3. *Bunn F., Dickinson A., Barnett-Page E. et al.* A systematic review of older people's perceptions of facilitators and barriers to participation in falls-prevention interventions // Ageing Society. 2008. Vol. 8. № 4. P. 449–472.

4. *Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People //Age Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.

5. *Cumming R.G., Klineberg R.J.* Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures // J. Amer. Geriatr. Soc. 1994. Vol. 42. P. 774–778.

6. *Delbaere K., Crombez G., Vanderstraeten G. et al.* Fear-related avoidance of activities, falls and physical frailty: A prospective community-based cohort study // Age Ageing. 2004. Vol. 33. P. 368–373.

7. *Freeman C., Todd C., Camilleri-Ferrant C. et al.* Quality improvement for people with hip fracture: experience from a multi-site audit // Qual. safety hlth care. 2002. Vol. 11. P. 239–245.

8. *Gardner M.M., Phty M., Robertson M.C. et al.* Application of a falls prevention program for older people to primary health care practice // Prev. Med. 2002. Vol. 34. № 5. P. 546-–553.

9. *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. № 2. CD007146.

10. *Granacher U., Muehlbauer T., Zahner L. et al.* Comparison of traditional and recent approaches in the promotion of balance and strength in older adults // Sports Med. 2011. Vol. 41. № 5. P. 377–400.

11. *Granacher U., Muehlbauer T., Gruber M.* A qualitative review of balance and strength performance in healthy older adults: impact for testing and training // J. Aging Res. 2012. Article ID: 708905.

12. *Graham J.E., Ostir G.V., Fisher S.R., Ottenbacher K.J.* Assessing walking speed in clinical research: a systematic review // J. Eval. Clin. Pract. 2008. Vol. 14. P. 552–562.

13. *Henwood T.R, Taaffe D.R.* Improved physical performance in older adults undertaking a short-term programme of high-velocity resistance training // Gerontology. 2005. Vol. 51. № 2. P. 108–115.

14. *Kannus P., Jarvinen M., Vuori I.* Fall-induced injuries among the elderly are a big challenge of the 21st century // Duodecim. 2000. Vol. 116. № 5. P. 469–471.

15. *Kannus P., Parkkari J., Niemi S., Palvanen M.* Fall-induced deaths among elderly people // Amer. J. publ. Hlth. 2005. Vol. 95. № 3. P. 422–424.

16. *Lang T., Streeper T., Cawthon P. et al.* Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment // Osteoporos Int. 2010. Vol. 21. P. 543–559.

17. *Mancini M., Horak F.B.* The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits // Europ. J. Phys. Rehab. Med. 2010. Vol. 46. № 2. P. 239–248.

18. *Mathias S., Nayak U.S., Isaacs B.* Balance in elderly patients: the «Get-up and go» test // Arch. Phys. Med. Rehab. 1986. Vol. 67. P. 387–389.

19. *McClure R. J., Hughes K., Ren C. et al.* The population approach to falls injury prevention in older people: findings of a two community trial // BMC Publ. Hlth. 2010. Vol. 10. P. 79.

20. *Orr R., De Vos N.J., Singh N.A. et al.* Power training improves balance in healthy older adults // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61 № 1. P. 78–85.

21. *Reid K.F., Callahan D.M., Carabello R.J. et al.* Lower extrem ity power training in elderly subjects with mobility limitations: a randomized controlled trial // Aging Clin. Exp. Res. 2008. Vol. 20. № 4. P. 337–343.

22. *Rubenstein L.Z., Josephson K.R.* The epidemiology of falls and syncope // Clin. Geriat. Med. 2002. Vol. 18. № 2. P. 141–158.

23. Rubenstein L. Z. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention // Age Ageing. 2006. Vol. 35. P. 37–41.

24. Salkeld G., Cameron I. D., Cumming R. G. et al. Quality of life related to fear of alling and hip fracture in older women: a time trade off study // Brit. med. J. 2000. Vol. 320. P. 341–346.

25. Stevens J. A., Corso P. S., Finkelstein E. A., Miller T. R. The costs of fatal and non-fatal falls among older adults // Injury Prevention. 2006. Vol. 12. P. 290–295.

26. Studenski S., Perera S., Wallace D. et al. Physical performance measures in the clinical setting // J. Amer. Geriat. Soc. 2003. Vol. 51. P. 314–322.

27. Tinetti M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J. Amer. Geriat. Soc. 1986. Vol. 34. P. 119–126.

28. 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. Vol. 337. P.1279–1284.

29. 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. Vol. 56. № 8. P. 1409–1416.

30. Yardley L., Donovan-Hall M., Francis K., Todd C. Attitudes and beliefs that predict older people's intention to undertake strength and balance training // J. Geront., B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 2007. Vol. 62. № 2. P. 119–125.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 517–522

Yu. A. Safonova[1, 2]

ASSESSMENT METHODS RISK OF FALLS IN PEOPLE OVER AGE 65

[1] I. I. Mechnikov Northwest State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015;
e-mail: jula_safonova@mail.ru; [2] Rheumatic Clinical Hospital № 25, 30, ul. B. Podiacheskaya, St. Petersburg 190068

The aim of study was to investigate the effect of functional tests on the risk factors of falls in the elderly. A prospective cohort study of 537 patients over 65 years using validated functional tests and hand dynamometer. High speed gait (0,8 m / s and more) was observed in only 11,04 % of the elderly. The best results of tests «Stand up from a chair five times» (<16,7 sec) and «Stand up and go» (10 to 12 sec) were observed in 42,86 and 23.05 % of patients (p<0,01). The worst performance observed over the age of 85 years. The risk of falling is higher in men and women with low muscle strength (dynamometry) and worst test «Get up and go» (p<0,01). Correlation relationship has been detected between dynamometry and functional tests with age, polymorbidity, polypharmacy, the frequency of falls and physical activity which are risk factors for falls in the elderly (p<0,05).

Key words: *fall, dynamometry, functional tests*

© М. Г. Мельник, 2016
УДК [616.127-005.8-08]-053.88/.9

Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 523–525

М. Г. Мельник

РОЛЬ ВОЗРАСТНОГО ХРОНОТРОПНОГО КРИТЕРИЯ В РАСШИРЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Кубанский государственный медицинский университет, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: melnik1940@mail.ru

Изучена эффективность возрастного хронотропного критерия стационарной реабилитации у гериатрических больных с инфарктом миокарда, предусматривающего увеличение ЧСС при двигательной активности до субмаксимальных значений для конкретного возраста пациента. Выявлено, что учёт настоящего критерия обеспечивает больным оптимальную ЧСС при физической нагрузке, время прохождения отдельных ступеней/подступеней активности, предотвращает формирование кардиомиопатии, индуцированной тахикардией.

Ключевые слова: возрастной хронотропный критерий, двигательная активность, стационарная реабилитация, гериатрические больные, инфаркт миокарда

В ряде случаев отсутствие требуемого уровня физической подготовки у больных с инфарктом миокарда в стационаре может приводить в ближайшие и отдалённые сроки к возникновению тяжёлых последствий длительной гипокинезии, включая увеличение смертности. С другой стороны, известно, что использование в полной мере положительных эффектов двигательной активизации приводит к улучшению коллатерального кровообращения, повышению синтеза оксида азота и уменьшению его инактивации [5], снижению риска тромбоэмболических осложнений, оказывает благоприятное влияние на психическое состояние пациентов и др. [2]. В этой связи весьма актуальной является разработка новых критериев физической реабилитации в стационарных условиях для гериатрических больных с инфарктом миокарда.

Цель работы — оценка эффективности возрастного хронотропного критерия в расширении двигательной активности на стационарном этапе реабилитации у гериатрических пациентов с инфарктом миокарда.

Материалы и методы

В исследование были включены 102 больных с инфарктом миокарда (мужчин 70,6 %), проходивших реабилитацию в Краевом клиническом госпитале для ветеранов войн им. проф. В. К. Красовитова Краснодарского края в 2012–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 81,7±0,9 года. Острую сердечную недостаточность I класса по Киллипу зарегистрировали у 45,1 %, II — у 24,5 %, III — у 22,5 %, IV — у 7,8 % больных.

Больных рандомизировали методом конвертов в две группы реабилитации, оказавшиеся сопоставимыми по демографическим и клиническим показателям. 1-я группа (контрольная, n=50) — критериями расширения двигательного режима служило отсутствие дестабилизации клинической картины и соответствующий класс тяжести состояния инфаркта миокарда, определяемый на 2–3-й день болезни [4]: Iа ступень двигательного режима предусматривала повороты больного на бок; Iб ступень — присаживания на 5–10 мин 2–3 раза в сут; IIа ступень — присаживания на 20 мин, принятие пищи сидя, пересаживания на стул; IIб ступень — ходьба по палате; IIIа ступень — выход в коридор, пребывание сидя без ограничений; IIIб ступень — ходьба по коридору без ограничений, подъём на 1-й этаж лестницы; IVа ступень — выход пациента на прогулку; IVб ступень — прогулка на дистанцию 1–1,5 км. 2-я группа (основная, n=52) — критерием перехода на следующую ступень двигательной активности (см. выше) являлся хронотропный ответ больных на физическую нагрузку [1], предусматривающий увеличение ЧСС до субмаксимальных значений для конкретного возраста пациента при двигательной активности, определяемой по следующей формуле [3]:

220 – возраст (годы) • 0,8 = субмаксимальная ЧСС для мужчин;

210 — возраст (годы) • 0,8 = субмаксимальная ЧСС для женщин.

Поскольку определение класса тяжести инфаркта миокарда в исследовании выполняли только на 2—3-й день болезни, и к IV классу тяжести было отнесено малое число наблюдений (3 пациента 1-й контрольной группы, 5 больных 2-й основной группы), сравнение результатов наблюдения у данных больных в дальнейшем не осуществляли.

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 для Windows (StatSoft. Inc.). Вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m), t-критерий Стьюдента для сравнения количественных признаков в двух группах. Различия признавали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ характера освоения ступеней активности у наблюдаемых пациентов (*табл. 1*) показал, что больные Iб—IIа ступени II—III класса, IIб—IVб ступени I—III класса основной группы достоверно ($p<0,05$) быстрее достигали требуемого объёма физической подготовки по сравнению с пациентами контрольной группы.

В основной группе высокие результаты по освоению ступеней двигательной активности в ходе стационарной реабилитации инфаркта миокарда можно объяснить достижением больными оптимальной ЧСС при физических нагрузках (*табл. 2*), способствующей их лучшей переносимости и, как следствие, скорейшему расширению характера двигательной реабилитации. Как видно из данных табл. 2, у пациентов основной группы Iб—IVб ступени I—III класса тяжести инфаркта миокарда наблюдали достоверно ($p<0,05$) более редкую ЧСС по сравнению с больными контрольной группы.

Кроме того, следует отметить, что у 63,8 % больных контрольной группы в ходе освоения соответствующих ступеней активности развивалась стойкая тахикардия при физических нагрузках.

Таблица 1

Сроки освоения ступеней активности у пациентов обеих групп, дни ($M\pm m$)

Ступень активности	1-я группа (контрольная)			2-я группа (основная)		
	I класс, n=21	II класс, n=13	III класс, n=13	I класс, n=25	II класс, n=12	III класс, n=10
Iа	1,09±0,07	1,08±0,08	1,08±0,08	1,08 ±0,06	1,08±0,09	1,10±0,09
Iб	1,14±0,07	2,23±0,08	3,23±0,08	1,12 ±0,06	1,08±0,09*	2,10±0,09*
IIа	2,05±0,11	3,08±0,17	5,15±0,25	2,12 ±0,10	2,08±0,17*	3,00±0,19*
IIб	4,29±0,11	5,15±0,25	6,00±0,25	3,16±0,10*	3,42±0,17*	4,10±0,09*
IIIа	6,05±0,17	7,31±0,17	9,23±0,08	5,04±0,16*	6,17±0,09*	7,40±0,19*
IIIб	11,67±0,11	13,08±0,17	13,92±0,25	7,08±0,10*	8,25±0,26*	10,20±0,31*
IVа	15,86±0,17	17,54±0,25	19,38±0,17	10,44±0,16*	9,83±0,09*	13,90±0,31*
IVб	18,19±0,23	19,69±0,33	20,62±0,17	13,60±0,20*	14,67±0,34*	15,70±0,41*

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

Таблица 2

ЧСС при физических нагрузках у пациентов обеих групп, уд/мин ($M\pm m$)

Ступень активности	1-я группа (контрольная)			2-я группа (основная)		
	I класс, n=21	II класс, n=13	III класс, n=13	I класс, n=25	II класс, n=12	III класс, n=10
Iа	105,2±0,4	108,1±0,6	103,2±0,8	104,2±0,6	107,4±0,9	101,1±0,7
Iб	107,1±0,7	112,5±1,9	105,1±1,1	104,9±0,5*	108,1±0,6*	101,8±0,9*
IIа	108,9±1,0	112,9±1,2	108,7±1,3	106,2±0,8*	108,5±1,1*	102,5±0,7*
IIб	112,8±1,3	113,7±1,5	111,4±1,6	108,4±1,1*	108,9±1,4*	103,9±1,8*
IIIа	113,6±1,5	115,3±1,7	114,3±1,9	109,3±1,4*	109,2±1,6*	104,2±1,7*
IIIб	115,2±1,9	117,2±2,3	117,6±2,1	110,1±1,6*	109,7±2,0*	106,1±1,9*
IVа	116,7±2,1	119,1±2,0	118,5±1,8	111,0±1,9*	110,1±2,2*	106,3±2,1*
IVб	118,9±2,2	120,6±1,9	120,9±2,0	112,5±1,7*	110,4±2,1*	107,2±2,3*

Заключение

Учёт возрастного хронотропного критерия в основной группе обеспечивал больным оптимальные ЧСС при физической нагрузке и время прохождения отдельных ступеней/подступеней активности, способствуя ускорению достижения больными заключительной для стационара IVб ступени физической активности. Кроме того, использование возрастного хронотропного критерия предотвращало формирование стойкой тахикардии при физических усилиях. В контрольной группе больные осваивали соответствующие ступени активности, но при этом имели в 63,8 % случаев стойкую тахикардию при физических нагрузках. В дальнейшем это может спровоцировать развитие кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, что усугубит гемодинамику и ухудшит прогноз.

Литература

1. *Мельник М.Г.* Способ повышения двигательной активности на стационарном этапе реабилитации гериатрических больных с инфарктом миокарда, не подвергавшихся коронарной реперфузии и реваскуляризации: Патент 2546410 РФ от 10.04.2015.

2. *Николаева Л.Ф., Аронов Д.М.* Реабилитация больных ишемической болезнью сердца: Рук. для врачей. М.: Медицина, 1988.

3. *Руководство* по амбулаторно-поликлинической кардиологии / Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

4. *Фрейдлина М.С., Рункова О.М.* Основные аспекты стационарного этапа реабилитации больных с инфарктом миокарда // Урал. кардиол. журн. 2007. № 1. С. 32–38.

5. *Belardinelli R., Lacalaprice F., Faccenda E., Volpe L.* Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehab. 2008. Vol. 15. P. 533–540.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 3. P. 523–525

M.G.Melnik

ROLE OF AGE CHRONOTROPIC CRITERION IN THE INCREASE MOTOR ACTIVITY ON AN INPATIENT STAGE OF REHABILITATION OF GERIATRIC PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Kuban State Medical University, 4, ul. Sedina, Krasnodar 350063; e-mail: melnik1940@mail.ru

We studied the efficiency of the age chronotropic criterion inpatient rehabilitation of geriatric patients with myocardial infarction, provides for an increase in heart rate when the motor activity to submaximal values for the particular age of the patients. It was found that the inclusion of this criterion provides patients an optimal heart rate during exercise, the passage of the individual stages / riser activity, prevents the formation of cardiomyopathy induced tachycardia.

***Key words**: age chronotropic criterion, motor activity, inpatient rehabilitation, geriatric patients, myocardial infarction*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2016 г.

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2016 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего работу на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в выполнение работы (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2016 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н.Анисимова по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова —
с пометкой на конверте «*На конкурс молодых ученых*».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2017 г.