

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2016
Том
Vol. 29

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Физиологические механизмы
старения

Патогенез, клиника и течение
ассоциированных с возрастом
заболеваний

Актуальные вопросы гериатрии



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



International Institute on Ageing
United Nations - Malta



**Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии**



**Санкт-Петербургский
городской гериатрический
медико-социальный центр**

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

10–15 апреля 2017 г.

В программе школы — лекции ведущих ученых и специалистов по геронтологии и гериатрии из Австрии, Франции, России, Мальты, семинары и посещения учреждений для пожилых людей.

Рабочие языки — русский и английский.

По окончании школы слушатели получают сертификат об окончании программы Международного института старения ООН - Мальта

Дополнительная информация по электронной почте:

ibg@gerontology.ru, solovyova@gerontology.ru

или по телефонам: **+7 (812) 235 1832, +7 (812) 230 0049,**

а также на сайте **www.gerontology.ru**

Saint Petersburg



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 9, N° 4

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

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

Published since 1997

Indexed in Index Medicus/MEDLINE; Index Copernicus; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI) at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)

St. PETERSBURG • 2016

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 9, № 4

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Выходит с 1997 г.

Индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Index Medicus/MEDLINE, Index Copernicus, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2016. Т. 29. № 4. 154 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 22.10.2016 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 19,25.

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

Гудошников В.И.

Вклад стресса и его медиаторов в онтопатогенез инфекционных заболеваний: акцент на взаимодействии цитокинов и глюкокортикоидов

Бычковская И.Б., Мыльников С.В., Можяев Г.А.

О дискретности кривых дожития. Сообщение 3. Две формы изменчивости жизнеспособности у *Drosophila melanogaster*

Майбородин И.В., Агзаев М.К., Рагимова Т.М., Майбородина В.И.

Особенности реакций лимфатических узлов на повреждение тканей региона лимфосбора у старых крыс

Божков А.И., Никитченко Ю.В., Климова Е.М., Ленкевич Е.С., Лебедь Е.Н., Аль-Бахадли А.М.М., Алсардия М.М.А.

Молодые и старые животные используют различные метаболические стратегии адаптации к *Cu*-индуцированному фиброзу печени

Соколова И.Б., Сергеев И.В., Федотова О.Р., Мельникова Н.Н., Дворецкий Д.П.

Возрастные изменения микроциркуляции в коре головного мозга у крыс-гипертоников

Макрушин А.В., Аладин Н.В.

Рассмотрение процесса эндогенного снижения гомеостатических свойств двух надорганизменных систем с точки зрения параметаболической теории старения

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

Ламин А и ламин-ассоциированный полипептид 2 (LAP-2) в фибробластах кожи человека при старении

Кутукова Н.А., Назаров П.Г., Кудрявцева Г.В., Шишкин В.И.

Тучные клетки и старение

Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Егорин К.В., Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Боровкова Т.А., Звездина Е.М., Верзбицкая Т.Ю., Ткаченко Е.Л.

Сравнительный анализ разных методов геропротекции

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.

Жесткость артерий в аспекте развития тромбозмобилических осложнений у лиц пожилого возраста с фибрилляцией предсердий

Петров А.С., Козлов К.Л., Федорец В.Н., Коротков Д.А.

Современные антитромботические препараты в сопровождении чрескожного коронарного вмешательства при лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме у лиц старших возрастных групп

536 Goudochnikov V.I.

Contribution of stress and its mediators to ontopathogeny of infections: focus on interactions of cytokines and glucocorticoids

541 Bychkovskaia I.B., Mylnikov S.V., Mozhaev G.A.

Discontinuity of the annuity curves. III. Two types of vital variability in *Drosophila melanogaster*

548 Maiborodin I.V., Agzaev M.K., Ragimova T.M., Maiborodina V.I.

The features of lymph node reactions to tissue damage of lymph collecting region at old rats

555 Bozhkov A.I., Nikitchenko Yu.V., Klimova E.M., Linkevych O.S., Lebid K.M., Al-Bahadli A.M.M., Alsardia M.M.A.

Young and old animals use various strategies of metabolic adaptation to *Cu*-induced liver fibrosis

567 Sokolova I.B., Sergeev I.V., Fedotova O.R., Melnikova N.N., Dvoretzky D.P.

Age-related changes of microcirculation in pia mater of rats' sensorimotor cortex

573 Makrushin A.V., Aladin N.V.

Process of endogenous homeostatic characteristics decline in two suproorganismal biosystems from the standpoint of parametabolistic theory of senescence

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

Lamin A and lamin-associated polypeptide 2 (LAP-2) in human skin in the process of aging

586 Kutukova N.A., Nazarov P.G., Kudryavtseva G.V., Shishkin V.I.

Mast cells and aging

594 Myakotnykh V.S., Torgashov M.N., Egorin K.V., Meshchaninov V.N., Gavrilov V.I., Borovkova T.A., Zvezdina E.M., Verzhbitskaya T.Y., Tkachenko E.L.

Comparative analysis of different methods of geroprotective

602 Zolotovskaia I.A., Davydkin I.L.

Arterial stiffness in terms of thromboembolic complications in the elderly with atrial fibrillation

609 Petrov A.S., Kozlov K.L., Fedorets V.N., Korotkov D.A.

Modern anti-thrombotic drugs, accompanied by percutaneous coronary intervention in the treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation on the electrocardiogram in patients of older age groups

<p><i>Киреев К. А., Фокин А. А., Краснопеов А. В., Киреева Т. С.</i></p>	618	<p><i>Kireev K. A., Fokin A. A., Krasnopeev A. V., Kireeva T. S.</i></p>
<p>Клинико-хирургические гендерные различия у пациентов старше 75 лет, перенесших экстренные чрескожные коронарные вмешательства при остром инфаркте миокарда</p>		<p>Clinical and surgical gender differences in patients older than 75 years who underwent emergency percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction</p>
<p><i>Петров В. В.</i></p>	624	<p><i>Petrov V. V.</i></p>
<p>Возрастные изменения гемодинамического потенциала полости носа у человека</p>		<p>Age-related changes of hemodynamic potential of the nasal cavity of a human</p>
<p><i>Болотова Е. В., Дудникова А. В.</i></p>	628	<p><i>Bolotova E. V., Dudnikova A. V.</i></p>
<p>Хроническая болезнь почек: вклад в коморбидность у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких</p>		<p>Chronic kidney disease: contribution to comorbidity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease</p>
<p><i>Медведев И. Н.</i></p>	633	<p><i>Medvedev I. N.</i></p>
<p>Функциональная активность тромбоцитов у клинически здоровых лиц пожилого возраста</p>		<p>Platelet functional activity in clinically healthy elderly</p>
<p><i>Гайфулин Р. А., Сумин А. Н., Архипов О. Г.</i></p>	639	<p><i>Gajfulin R. A., Sumin A. N., Arhipov O. G.</i></p>
<p>Эхокардиографические показатели правых отделов сердца у больных разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца</p>		<p>Echocardiographic indices of the right heart in patients with coronary artery disease in different age groups</p>
<p><i>Козлов К. Л., Болотов И. И., Линькова Н. С., Дробинцева А. О., Хавинсон В. Х., Дьяконов М. М., Козина Л. С.</i></p>	646	<p><i>Kozlov K. L., Bolotov I. I., Linkova N. S., Drobintseva A. O., Khavinson V. Kh., Dyakonov M. M., Kozina L. S.</i></p>
<p>Молекулярные аспекты действия вазопротекторного пептида <i>KED</i> при атеросклерозе и рестенозе</p>		<p>Molecular aspects of vasoprotective peptide <i>KED</i> activity during atherosclerosis and restenosis</p>
<p><i>Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В.</i></p>	651	<p><i>Kulesh A. A., Drobakha V. E., Shestakov V. V.</i></p>
<p>Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста</p>		<p>The role of melatonin in the development of post-stroke cognitive impairment in elderly patients in comparison with middle-aged patients</p>
<p><i>Косачев В. Д., Алексеева Т. М., Халмурзина А. Н.</i></p>	658	<p><i>Kosachev V. D., Alekseeva T. M., Khalmurzina A. N.</i></p>
<p>Клинико-неврологическая характеристика и принципы корригирующей терапии миастении с дебютом в пожилом и старческом возрасте</p>		<p>Clinical and neurologic characteristic and principles of therapy of late-onset Myasthenia gravis</p>
<p><i>Бобошко М. Ю., Голованова Л. Е., Жилинская Е. В., Огородникова Е. А.</i></p>	663	<p><i>Boboshko M. Yu., Golovanova L. E., Zhilinskaia E. V., Ogorodnikova E. A.</i></p>
<p>Разборчивость речи при тугоухости у лиц пожилого и старческого возраста</p>		<p>Speech intelligibility in elderly hearing impaired people</p>
<p><i>Баландина И. А., Железнов Л. М., Баландин А. А., Косарева П. В., Бородулин Д. В., Амарантов Д. Г.</i></p>	670	<p><i>Balandina I. A., Zheleznov L. M., Balandin A. A., Kosareva P. V., Borodulin D. V., Amarantov D. G.</i></p>
<p>Морфологические особенности структурной организации коры мозжечка в старческом возрасте</p>		<p>Morphological features of structural organization of cerebellar cortex in old age</p>
<p><i>Баландина И. А., Железнов Л. М., Баландин А. А., Косарева П. В., Бородулин Д. В., Амарантов Д. Г.</i></p>	676	<p><i>Balandina I. A., Zheleznov L. M., Balandin A. A., Kosareva P. V., Borodulin D. V., Amarantov D. G.</i></p>
<p>Сравнительная органометрическая характеристика мозжечка у мужчин и женщин молодого и старческого возраста</p>		<p>Comparative organometric characteristic of cerebellum of the young and old age</p>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Указатель литературы к статьям не должен превышать $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболевания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть 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. Корректуре авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не вносить в файл Word, а сохранять в формате исходной программы**). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак двоеточия указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга тире (М.—Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо — индикатор цифрового объекта (*doi*).
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; на английском — ФИО авторов, наименование 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; отсканированные файлы высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где по 2012 г. включительно размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

**Обычные аминокислоты,
входящие в состав белков:**

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

В. И. Гудошников

ВКЛАД СТРЕССА И ЕГО МЕДИАТОРОВ В ОНТОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: АКЦЕНТ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЦИТОКИНОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Совет Международного общества DOHaD, 97050–500, Бразилия, штат Риу-Гранди-ду-Сул, Санта-Мария,
Rua Matoso Camara, 73; e-mail: victorig40@hotmail.com

Статья представляет собой библиографический обзор об участии глюкокортикоидов, цитокинов и других биорегуляторов стресса в онтогенезе иммунной системы и патогенезе инфекций. Кроме того, была осуществлена оценка возрастной динамики и половых различий заболеваемости и смертности, вызванных тремя инфекционными болезнями (СПИД, легочный туберкулез и сепсис) в штатах/провинциях южного региона Бразилии, в трех хронологических периодах. Полученные данные свидетельствуют о необходимости большего внимания к субклиническому вкладу инфекционных агентов в этиопатогенез других хронико-дегенеративных болезней, зависящих от возраста.

Ключевые слова: инфекции, глюкокортикоиды, цитокины, стресс, онтогенез

В предыдущих исследованиях была рассмотрена роль глюкокортикоидов (ГК) и стресса в этиопатогенезе различных болезней, зависящих от возраста, включая кардиометаболические, невропсихиатрические и другие расстройства [13]. Поэтому возник следующий вопрос: каким образом стресс и ГК могут участвовать в патогенезе инфекций, если для них уже существуют вполне определенные причинные факторы: вирусы, бактерии, грибки, паразиты и другие патогенные микроорганизмы? В этих случаях ГК и стресс могут изменять предрасположенность к таким болезням, действуя в качестве факторов риска. Таким образом, настоящая работа имела целью библиографический и эпидемиологический анализ инфекций в онтогенезе с акцентом на роли стресса и ГК, а также других биорегуляторов, главным образом цитокинов.

Для обнаружения библиографических данных был осуществлен поиск с помощью Scholar Google по указанным ключевым словам, преимущественно на английском языке и за последние десятилетия. Эпидемиологические показатели были получены из бразильской национальной базы данных DataSus

в трех хронологических периодах: 1998–2000, 2001–2004, 2005–2007 гг.

Роль глюкокортикоидов и цитокинов в регуляции иммунной системы

В течение многих десятилетий главенствующей парадигмой была иммуносупрессивная и противовоспалительная активность ГК вследствие своего клинического применения для этих целей. Только недавно выяснилось, что эти гормоны обладают двухфазным влиянием на иммунитет: в низких дозах и краткосрочно они способны также стимулировать, по крайней мере, некоторые иммунные реакции, тогда как в высоких дозах и в течение длительного периода обычно подавляют иммунитет [8].

Однако последние годы стали решающими в изменении и других стереотипных мнений, установившихся много лет назад. Действительно, если в прошлом нервная, эндокринная и иммунная системы рассматривались по отдельности, то достижения в изучении цитокинов в конце прошлого века привели к возникновению новой дисциплины — психонейроиммунологии, в рамках которой эти три системы стали рассматриваться как подсистемы одной биорегуляторной суперсистемы [5].

Такое радикальное изменение парадигмы повлияло на обсуждение и собственно биорегуляторов: действительно, взаимодействие цитокинов и ГК оказалось в центре этой суперсистемы, подвергая сомнению даже концепции, установившиеся уже десятилетиями. Например, один из главных провоспалительных цитокинов *IL-1β* в настоящее время рассматривается в качестве интегральной части механизма обратной связи, оказываемой ГК на центральный компонент гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [11].

Другое важное достижение, которое было сделано в иммунологических исследованиях на рубеже двух тысячелетий, было связано с разделением всех цитокинов на две большие группы — *Th1* и *Th2*, которые оказывают, соответственно, про- и противовоспалительное действие, преимущественно на клеточный и гуморальный иммунитет. В соответствии с исследованиями разных авторов, ГК вызывают переход *Th1*→*Th2*, подавляя и стимулируя, соответственно, продукцию цитокинов этих двух групп [6].

Онтогенез иммунной системы, связанный с цитокинами и глюкокортикоидами

Во время беременности внутриматочное окружение претерпевает переход *Th1*→*Th2* для защиты плода от атаки клеточного иммунитета матери. Этот профиль еще остается в силе вскоре после рождения ребенка, но затем устанавливается равновесие между *Th1* и *Th2*, необходимое для защиты организма, в том числе от вирусных и внутриклеточных инфекций. Если такое равновесие не осуществляется в нужный момент времени, то развивающийся индивид будет иметь в будущем более высокую предрасположенность к аутоиммунным и аллергическим болезням, таким как атопический дерматит/экзема, бронхиальная астма и другие, с избыточной продукцией *IgE* [24]. Таким образом, при использовании в перинатальном периоде в качестве фармакологических агентов, ГК могут нарушать созревание иммунной системы с неблагоприятными отдаленными последствиями [7, 28].

В старости переход *Th1*→*Th2* устанавливается вновь, поэтому некоторые авторы напрямую сравнивают старение иммунной системы с воздействием стресса и ГК [2]. Другие исследователи делают акцент, по крайней мере, на синергичном взаимодействии старения и стресса или ГК в подавляющем влиянии на иммунитет [4]. Действительно, наиболее заметный урон наблюдают под влиянием стресса и ГК у престарелых индивидов, которые уже имеют значительно ослабленную иммунную систему.

Отчасти это состояние ослабленного иммунитета связано с двумя процессами — физиологической инволюцией тимуса, происходящей вскоре после полового созревания; и замещением большей части костного мозга и тимуса жировой тканью в старости [9]. Важно то, что после определенного возраста (60 лет у человека и 1 года у мышей) продукция новых лимфоцитов в тимусе практически

полностью останавливается и, следовательно, иммунитет зависит исключительно от клеток памяти, уже возникших ранее [16, 22].

В этой ситуации, значительно осложненной при старении, появляется еще одна проблема: устанавливается состояние хронического воспаления слабой интенсивности (*imflammaging*), которое определяется по увеличению уровня в крови некоторых цитокинов, например *IL-6*, а также некоторых острофазных белков, включая *C-РБ* [23]. Поскольку существует тенденция к более высоким концентрациям ГК в старости [2, 14], нелегко понять, как это комбинируется с высокими уровнями *IL-6* и других цитокинов, учитывая подавляющее действие ГК, по крайней мере, на продукцию провоспалительных цитокинов (или *Th1*). В этом плане следует подчеркнуть, что такие цитокины способны вызвать появление резистентности к действию ГК, что приводит, по-видимому, к повышенным уровням обоих типов биорегуляторов [18].

Кроме того, как ГК, так и провоспалительные цитокины (например, *IL-6*) могут внести существенный вклад в патогенез болезней, зависящих от возраста [13, 30].

Участие стресса и глюкокортикоидов в этиопатогенезе инфекций

Во-первых, следует отметить, что ГК являются абсолютно необходимыми для поддержания гомеостаза. Действительно, без них в значительной мере повышается токсичность липополисахарида и других бактериальных эндотоксинов из-за способности провоспалительных цитокинов, продукция которых увеличивается под влиянием эндотоксинов, вызывать изменения гемодинамики, характеризующие септический шок с повышенной смертностью [29].

С другой стороны, высокие дозы ГК, используемые в клинике, в том числе и у пациентов с пересадкой органов, приводят к иммунодефициту, что, к сожалению, может увеличить риск вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций [20]. Кроме того, стресс различных типов и последующее увеличение уровня эндогенных ГК также способны повысить риск инфекций, включая реактивацию латентных вирусов [10].

Эпидемиологический анализ инфекционных болезней в онтогенезе

В нашем недавнем исследовании были проанализированы показатели заболеваемости и смертности, вызванных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), легочным туберкулезом и сепсисом в трех бразильских штатах/провинциях южного региона. Результаты этого анализа могут быть суммированы следующим образом.

1. Во всех трех штатах и в хронологическом периоде 2001–2004 гг. пики заболеваемости и смертности, вызванных СПИД, наблюдали у лиц 30–39 лет, для туберкулеза — у лиц 30–39 и 40–49 лет, для сепсиса — у детей 0–9 лет, а также у лиц 70–79 лет и старше 80 лет.

2. Сравнение хронологических периодов 1998–2000 и 2005–2007 гг. показывает, что существует тенденция к отсрочке заболеваемости и смертности, вызванных СПИД и сепсисом (но не легочным туберкулезом), в сторону старшего возраста в более позднем хронологическом периоде.

3. Фракция мужского пола в хронологическом периоде 2001–2004 гг. демонстрирует преобладание над женским полом по заболеваемости и смертности, вызванных легочным туберкулезом и СПИД, но не сепсисом, в большинстве возрастных категорий.

4. Сравнение хронологических периодов 1998–2000 и 2005–2007 гг. показывает тенденцию к более высокой фракции женского пола по заболеваемости и смертности, вызванных СПИД, но не легочным туберкулезом или сепсисом, в более позднем хронологическом периоде.

Вполне очевидно, что в этиопатогенезе инфекционных болезней главную роль должно иметь воздействие микроорганизмов, например половым путем при СПИД. Однако даже в патогенезе СПИД важное участие принимают ГК. Действительно, белок ВИЧ, так называемый *Vpr*, функционирует как кофактор рецепторов ГК, что объясняет отчасти подавление иммунитета, наблюдаемое у пациентов со СПИД. Более того, оказывается, что мифепристон — антагонист ГК — может быть использован для лечения СПИД [25]. С другой стороны, проявление легочного туберкулеза можно объяснить иммунодефицитом, например у больных СПИД.

В то же время, в случае сепсиса незрелость иммунной системы в неонатальном периоде [3], а также иммунодефицит старости, связанный,

по крайней мере отчасти, со стрессом и избыточным воздействием ГК [2], могут объяснить максимальные значения заболеваемости и смертности по краям шкалы постнатального онтогенеза. Следует признать, однако, что существуют пока еще многочисленные пробелы в современных знаниях об онтопатогенезе (то есть патогенезе в течение всего онтогенеза) инфекционных болезней. Тем не менее, обсуждение возможного участия инфекционных агентов даже в патогенезе хронико-дегенеративных, так называемых «неинфекционных», заболеваний в значительной мере возросло в последние годы. Действительно, предполагается участие *Chlamydia pneumoniae* и цитомегаловируса в этиопатогенезе атеросклеротического процесса и связанных с ним расстройств [17]. С другой стороны, бактерия *Helicobacter pylori* может оказаться вовлеченной в этиопатогенез хронического гастрита, гастродуоденальной язвы и даже рака желудка [21].

Возможно, субклинические инфекции объясняют хроническое воспаление слабой интенсивности, которое характеризует старость. В то же время, увеличение уровней *IL-6* и других цитокинов, а также ГК при старении сопровождает динамику взаимоотношений организма-носителя и инфекционных агентов, которые остаются в теле человека в латентной форме, особо не проявляя себя до определенного возраста [27].

Онтопатогенез инфекций по отношению к цитокинам и глюкокортикоидам

В рамках концепции DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) за последние десятилетия выросло понимание важной роли ГК в перинатальных явлениях импринтинга/программирования различных заболеваний, например кардиометаболических расстройств [12, 14]. Параллельно этому, в последние годы были получены существенные сведения о способности цитокинов и эндотоксинов, вводимых в пре- и неонатальном периоде развития, вызывать гормональные и иммунные изменения с отдаленными последствиями [26].

Однако в значительно меньшей степени известны последствия инфекционных процессов в перинатальном периоде. По крайней мере, уже существуют определенные предположения о вкладе пренатальных инфекций в этиопатогенез шизофрении [3]. В этом плане следует подчеркнуть, что инфекционные агенты могут рассматриваться

в качестве стрессорных факторов, которые способны вызвать явления иммунного импринтинга/программирования [19]. С другой стороны, различные заболевания, включая инфекции, а также болевые синдромы, главным образом хронического типа [5], и даже обычное пребывание в больнице в качестве пациента являются стрессовыми ситуациями, которые могут увеличить аллостатическую нагрузку, повышая риск других болезней и старческой немощности в целом.

Заключение

Начиная с наших первых работ в области эпидемиологии курса жизни, мы поддержали тезис об отсутствии свидетельств в пользу одной-единственной, общей схемы старения [15]. Это стало возможным благодаря определению старения через увеличение заболеваемости и смертности с возрастом. Действительно, согласно нашим эпидемиологическим данным, возрастная динамика болезней достаточно гетерогенна и, помимо того, существуют значительные половые различия в профилях заболеваемости и смертности, которые изменяются в течение всей постнатальной жизни, особенно в связи с менопаузой [1].

Недавно мы немного модифицировали акцент нашего теоретического изложения, утверждая, напротив, о существовании общей схемы онтогенеза, которая включает как пре- и постнатальное развитие, так и старость. В этом плане инфекции в пре- и постнатальном периодах, а также инфекционные, иммунные и гормональные агенты (липополисахариды, цитокины, глюкокортикоиды и другие) могут вызвать отдаленные последствия для биорегуляторной суперсистемы, достигая, по крайней мере, взрослого состояния и, возможно, даже старости.

Важно теперь обобщить все эти данные в едином теоретическом синтезе после многих десятилетий аналитического редукционизма. В этом отношении системная биомедицина может оказать значительную помощь в попытке такого обобщения, учитывая то, что само позитивное восприятие единой химической терминологии для всех трех субсистем — нервной, эндокринной и иммунной [5] — оказалось в значительной мере задержанным, завися, кроме всего прочего, от терминов, используемых в человеческом языке.

Например, термин «интерлейкин» означает буквально биорегуляторную молекулу, которая выполняет функции взаимодействия лейкоцитов (то есть в рамках иммунной субсистемы), но, как было

подчеркнуто ранее, $IL-1\beta$ участвует в механизмах нейроэндокринного управления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Такая проблема — явно психологического плана: признать расхождение между общепринятыми терминами и реальной сложностью функций биорегуляторов, а также невероятно высокое разнообразие этих биорегуляторов и их взаимодействий, которое, возможно, только системная биомедицина может попытаться проанализировать во всей ее полноте.

Литература

1. Гудошников В.И., Прохоров Л.Ю. Ускоренное старение с наступлением менопаузы: возможная связь с гормональными изменениями и белками стресса // Пробл. стар. и долголетия (Киев). 2012. Т. 21. № 3. С. 274–279.
2. Bauer M.E., Jeckel C.M.M., Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system // Ann. N.Y.Acad. Sci. 2009. Vol. 1153. P. 139–152.
3. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system // Frontiers Behav. Neurosci. 2009. Vol. 3. Article 14.
4. Butcher S.K., Lord J.M. Stress responses and innate immunity: aging as a contributing factor // Aging Cell. 2004. Vol. 3. № 4. P. 151–160.
5. Chapman C.R., Ruckett R.P., Song C.W. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions // J. Pain. 2008. Vol. 9. P. 122–145.
6. Chrousos G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106. P. S275–S291.
7. Dalmora S.L., Goudochnikov V.I., Vaccari S.F., Real M.D. Prepubertal lymphopenia and thymus suppression accompany growth inhibition induced by neonatal glucocorticoid treatment // Rev. Argent. Endocr. Metab. 1994. Vol. 31. P. 36.
8. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 1059–1064.
9. Dixit V.D. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span // J. Leukocyte Biol. 2008. Vol. 84. P. 882–892.
10. Godbout J.P., Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer // J. Neuroimmune Pharmacol. 2006. Vol. 1. P. 421–427.
11. Goshen I., Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses // Front. Neuroendocr. 2009. Vol. 30. P. 30–45.
12. Goudochnikov V.I. Glucocorticoid programming: prenatal or perinatal? // J. Dev. Orig. Hlth Dis. 2009. Vol. 1. P. S182–S183.
13. Goudochnikov V.I. Mediators of stress in pathogeny of age-related diseases // In: Congresso de Stress da ISMA-BR. Porto Alegre, 2010 (in Portuguese).
14. Goudochnikov V.I. The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy // Adv. Geront. 2011. Vol. 24. P. 48–53.
15. Goudochnikov V.I. Age-related dynamics and gender differences in relative morbidity and mortality indicate the absence of evidence in favor of unique general scheme of aging // TM's Aging Online Symposium. Nov. 2012. <www.targetmeeting.com>
16. Graham J.E., Christian L.M., Kiecolt-Glaser J.K. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach // J. Behav. Med. 2006. Vol. 29. P. 389–400.
17. Greaves D.R., Channon K.M. Inflammation and immune responses in atherosclerosis // Trends Immunol. 2002. Vol. 23. P. 535–541.

18. Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuroimmune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis // *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol. 133. P. 1–19.
19. Herz U., Petschow B. Perinatal events affecting the onset of allergic diseases // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2005. Vol. 4. P. 523–529.
20. Klein N.C., Go C.H., Cunha B.A. Infections associated with steroid use // *Infect. Dis. N. Amer.* 2001. Vol. 15. P. 423–432.
21. Komman K.S. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging // *Amer. J. clin. Nutr.* 2006. Vol. 83. P. 475S–483S.
22. Landreth K.S. Critical windows in development of the rodent immune system // *Hum. Exp. Toxicol.* 2002. Vol. 21. P. 493–498.
23. Lowry S.F. The stressed host response to infection: the disruptive signals and rhythms of systemic inflammation // *Surg. Clin. N. Amer.* 2009. Vol. 89. P. 311–326.
24. Salvatore S., Keymolen K., Hauser B., Vandenplas Y. Intervention during pregnancy and allergic disease in the offspring // *Pediat. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16. P. 558–566.
25. Schafer E.A., Venkatachari N.J., Ayyavoo V. Antiviral effects of mifepristone on human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1): targeting Vpr and its cellular partner, the glucocorticoid receptor (GR) // *Antiviral Res.* 2006. Vol. 72. P. 224–232.
26. Shanks N., Lighman S.L. The maternal-neonatal neuro-immune interface: are there long-term implications for inflammatory or stress-related disease? // *J. clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1567–1573.
27. Steptoe A., Gylfe A., Shamaei-Tousi A. et al. Pathogen burden and cortisol profiles over the day // *Epidem. Infect.* 2009. Vol. 137. P. 1816–1824.
28. Von Hertzen L.C. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol. 109. P. 923–928.
29. Webster J.I., Sternberg E.M. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products // *J. Endocr.* 2004. Vol. 181. P. 207–221.
30. Yudkin J.S., Kumari M., Hunphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 148. P. 209–214.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 536–540

V.I. Goudochnikov

**CONTRIBUTION OF STRESS AND ITS MEDIATORS TO ONTOPATHOGENY OF INFECTIONS:
FOCUS ON INTERACTIONS OF CYTOKINES AND GLUCOCORTICOIDS**

Council of International Society for DOHaD, 73, Rua Matoso Camara, Santa Maria–RS, 97050-500, Brazil;
e-mail: victorig40@hotmail.com

Presented work is a bibliographic review about participation of glucocorticoids, cytokines and other bioregulators of stress in ontogeny of immune system and in pathogeny of infections. Besides, age-related dynamics and gender differences of morbidity and mortality caused by three infectious diseases (AIDS, pulmonary tuberculosis and sepsis) were evaluated in Brazilian states of Southern region during three chronologic periods. The results obtained indicate the necessity of higher attention to subclinical role of infectious agents in the etiopathogeny of other chronic degenerative, age-related disorders.

Key words: *infections, glucocorticoids, cytokines, stress, ontogeny*

И. Б. Бычковская, С. В. Мыльников, Г. А. Можаяев

О ДИСКРЕТНОСТИ КРИВЫХ ДОЖИТИЯ. СООБЩЕНИЕ 3. ДВЕ ФОРМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

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

Подтверждена реальность установленной ранее двухкомпонентной конструкции кривых дожития у *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S*. Конструкция состоит в комбинации стабильной пятифазной структуры с изменчивой длительностью фаз (что определяет вариабельность жизнеспособности насекомых). Как стабильная, так и изменчивая компоненты сохранились на протяжении 60 поколений мух. Указанная необычная форма изменчивости существует наряду с известной ее формой, обусловленной стохастическим разбросом кривых дожития. Дисперсия жизнеспособности, характеризующая норму реакции, также не изменяется в ряду поколений. Таким образом, обе формы изменчивости могут быть отнесены к категории на-следственно детерминированных явлений.

Ключевые слова: дрозофила, кривые дожития, дискретность, изменчивость продолжительности жизни, норма реакции, наследственная детерминация

В предыдущих работах [3, 6] на кривых дожития самцов *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* было выявлено пять дискретных участков (фаз), а именно: ф1 — стартовая фаза очень медленно нарастающей смертности; ф2 — кратковременная переходная фаза интенсивной гибели когорты; ф3 — фаза относительного снижения интенсивности возрастной гибели; ф4 — период резкого увеличения скорости гибели когорты; ф5 — кратковременный финальный период снижения смертности.

Самостоятельный характер каждой из фаз подчеркивался резким изменением наклона последующего участка кривой. Методом регрессионного анализа было показано, что все указанные фазы имеют линейный характер. Обнаруженная дискретность кривой дожития дрозофилы воспроизводилась в пяти повторных наблюдениях, проведенных на протяжении двух лет. Полученные экспериментальные данные не могли быть интерпретированы с помощью гомпертцевского анализа [6]. На основании данных о стабильном воспроиз-

ведении пятифазной структуры кривых дожития выдвинули гипотезу о жесткой генетической детерминации обнаруженного явления [6].

В то же время, было обнаружено, что в найденной конструкции запрограммирована возможность изменчивости длительности фаз, что отражалось на жизнеспособности особей. Изменчивость имела место при переходе от опыта к опыту, несмотря на стандартные условия культивирования мух. Постулировали, что на фоне жесткой генетической детерминации признака «пятифазность», в процессе эволюционного развития дрозофил возникла наследуемая программа, предусматривающая возможность определенной изменчивости жизнеспособности особей под влиянием невыявленных сигналов [3]. Данная работа посвящена дальнейшему анализу динамики возрастной смертности дрозофилы.

Материалы и методы

Анализировали материал, полученный в предыдущих работах, и новые экспериментальные данные. Объектом исследований служили дрозофилы линии дикого типа *Canton-S*. Мух культивировали на стандартной среде, содержащей сахар, дрожжи, манную крупу и изюм. Собирали мух, вылупившихся из куколок в течение суток, затем их перемещали в новые пробирки, где содержали 2 сут самок и самцов отдельно. От этих родителей получали суточные кладки яиц. Вылетевших в течение суток мух рассаживали в пробирки диаметром 1 см с питательной средой, содержащей агар-агар и сахар, смазанной свежеприготовленным раствором дрожжей в дистиллированной воде. В каждую пробирку помещали 10 самцов. Питательную среду заменяли один раз в неделю. Смертность дрозофил учитывали начиная с трехдневного возраста. После гибели последней особи в когорте, строили кривые

дожития. Мух содержали при температуре 25 °С и 12-часовом режиме освещенности. В данном сообщении к пяти опытам, проведенным на протяжении двух лет, добавлен ещё один, проведенный через 6 мес (12 поколений) после окончания пятого.

В период между экспериментами, мух содержали в размножающихся культурах. За время наблюдения сменилось около 60 поколений (от зиготы до половозрелости). Для анализа результатов применяли прием параллельных наблюдений, позволяющий наглядно оценивать реальную биологическую вариабельность. Прием состоял в дроблении больших когорт на когорты относительно малой численности [3]. При описании соответствующих когорт и кривых дожития использовали термины «суммарные» и «отдельные».

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены «суммарные» кривые дожития дрозофил, полученные ранее в пяти повторных опытах, проведенных в течение 2 лет. Рисунок иллюстрирует двухкомпонентный характер кривых дожития, который во всех случаях сохраняется на протяжении данного срока. Видно, что в каждом из опытов кривые содержат стабильную компоненту (пять дискретных фаз)

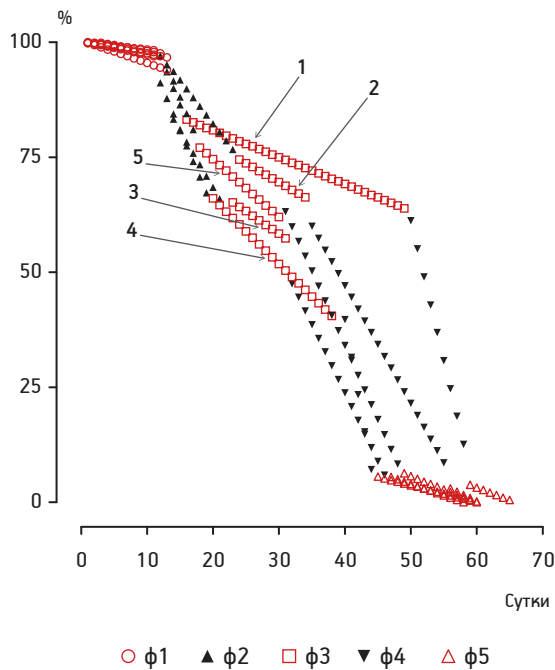


Рис. 1. Линейная аппроксимация кривых дожития дрозофил в пяти последовательных экспериментах. Численность когорт в экспериментах: 1-й — 800, 2-й — 800, 3-й — 1200, 4-й — 800, 5-й — 400 особей (из [3]).

Здесь и на рис. 2, 3: фазы — см. в тексте

и «пластичную» (изменчивую их длительность). «Пластичная» компонента определяет изменение площадей под кривыми дожития, что отражает изменчивость динамики возрастной смертности мух. Чем больше размер площадей, тем, в соответствии с элементарной логикой, должна быть выше продолжительность жизни мух в популяции. Так, например, в опыте 1 наибольшая площадь под кривой соответствует наибольшей жизнеспособности мух [3]. В настоящей работе реальность описанной конструкции подтверждена в дополнительном опыте — № 6 (см. далее).

Для понимания представленных данных существенно, что на протяжении 1–6-го опытов в лабораторной линии *Canton-S* сменилось около 60 поколений. Это позволяет оценивать найденную конструкцию кривых как наследственно детерминированную структуру. В контексте статьи важно, что вывод о наследственной детерминации может быть отнесен, в том числе, к описанной выше форме изменчивости жизнеспособности дрозофил.

Оценим зависимость обнаруженных параметров кривых дожития у дрозофил от численности особей в когорте.

Из данных рис. 1 видно, что в диапазоне использованных выборок (1200–400 мух) как стабильная компонента конструкции («пятифазность»), так и «пластичная» (изменчивость длины фаз) не зависят от объема выборки. Данную структуру, независимо от времени постановки опыта, сохраняет каждая из представленных кривых.

Для дальнейшего анализа зависимости конструкции от объема выборок был использован методический прием, состоящий в дроблении больших когорт («суммарные») на когорты относительно малой численности («отдельные»). В опыте № 1 произвели дробление «суммарной» когорты (800 особей) на 2, 4, 8 и 16 частей. Получили «отдельные» когорты численностью 400, 200, 100 и 50 мух, соответственно (рис. 2).

Подобную процедуру произвели и в опыте № 6 (рис. 3). В нем, однако, из-за невозможности кратного деления численности исходной когорты (500 особей) «суммарную» кривую дожития (см. рис. 3, а) сравнивали с кривыми дожития «отдельных» когорт численностью 250, 100 и 50 особей (см. рис. 3, б–г).

Данные рисунков иллюстрируют сходную картину. В обоих случаях мы видим разброс «отдельных» кривых дожития, амплитуда которого резко увеличивается по мере снижения численности когорт. Данный показатель наиболее высок при

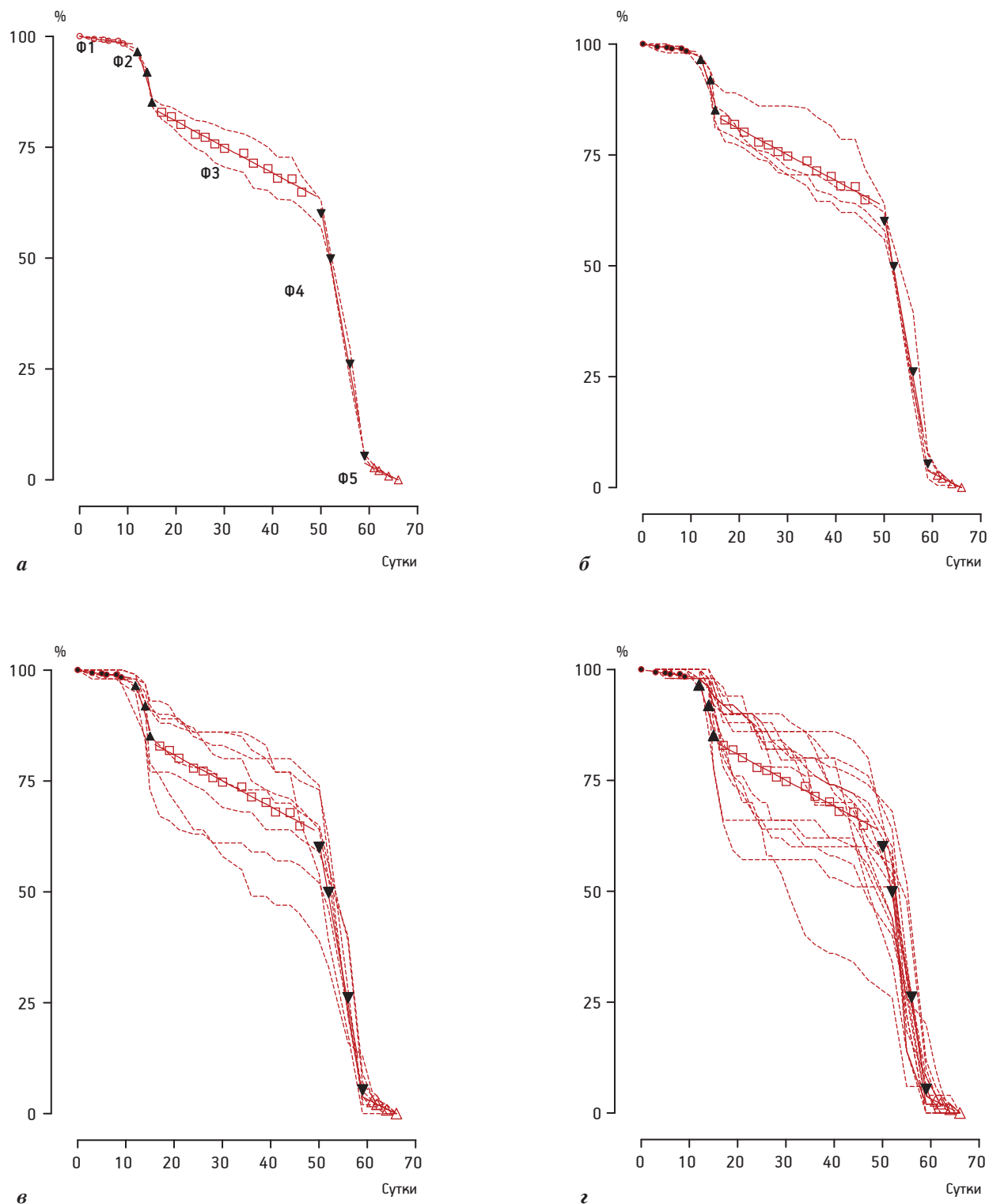


Рис. 2. Кривые дожития «отдельных» когорт численностью:
 а — 400, б — 200, в — 100, г — 50 особей. Сплошная линия — линейная аппроксимация фаз кривой дожития
 «суммарной» когорты численностью 800 особей

наименьшей выборке — 50 мух. В то же время, видно, что, независимо от объема выборки, «отдельные» кривые, в основном, повторяют стабильную пятифазную структуру, свойственную «суммарным» кривым. Это имеет место даже при очень

большой амплитуде разброса, такой как на рис. 2, 3, в, г. На большинстве «отдельных» кривых, так же как и на «суммарной» кривой, можно усмотреть пять дискретных участков (фаз), см. начало статьи. Видны также межфазовые перегибы. Каждая

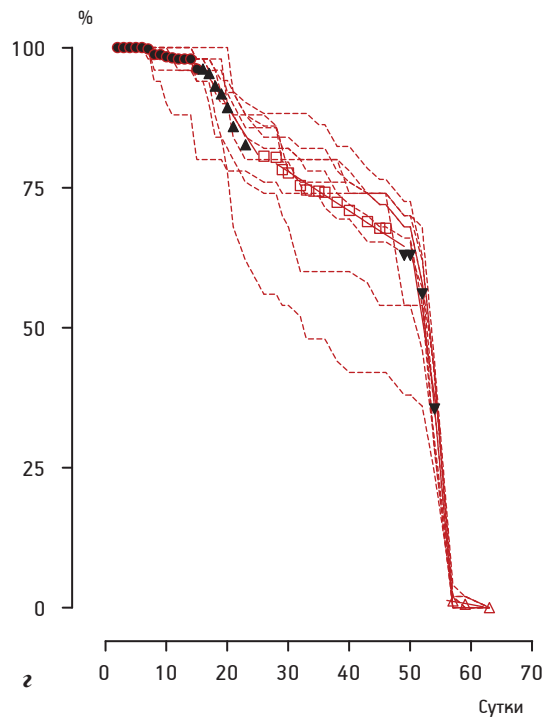
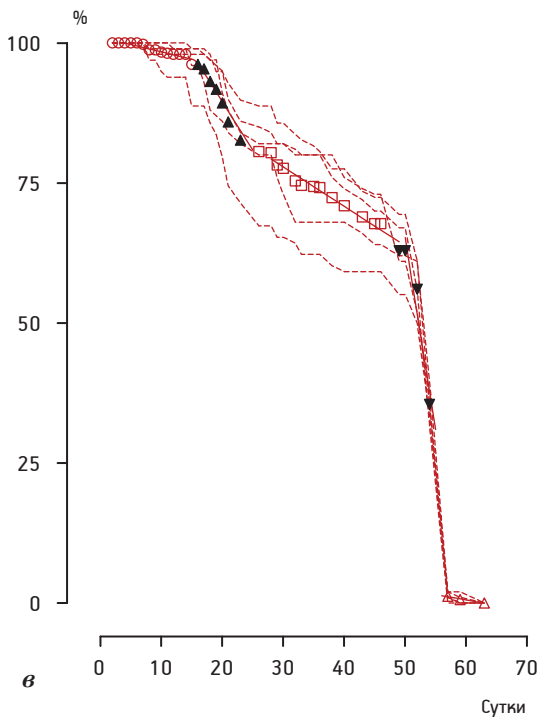
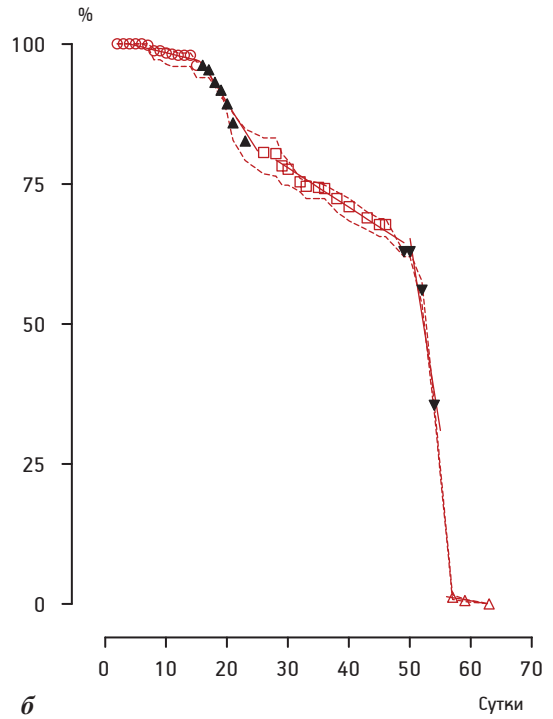
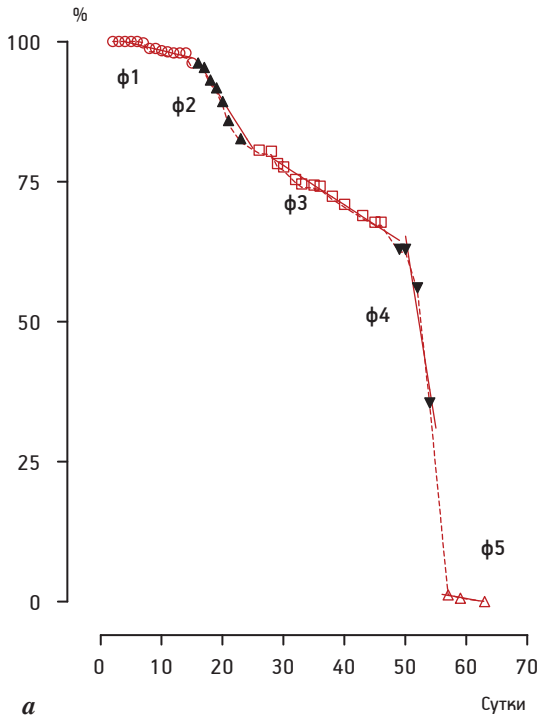


Рис. 3. Кривые дожития «суммарной» когорты численностью 500 особей (а) и «отдельных» когорт численностью: б — 250, в — 100, г — 50 особей.

Сплошная линия — линейная аппроксимация фаз кривой дожития «суммарной» когорты

последующая фаза на «отдельных» кривых (как и в случае «суммарной» кривой) отличается от предыдущей по наклону кривых дожития.

Воспроизводится и параметр «изменчивость длительности фаз». Из данных рисунков видно,

что длина фаз в опытах, поставленных с интервалом в 2,5 года, неодинакова не только на «суммарных», но и на «отдельных» кривых дожития.

Итак, на основании данных, представленных на рис. 1–3, можно утверждать, что двухкомпо-

нентная конструкция кривых дожития дрозофил не зависит от численности когорт в очень большом диапазоне выборок (1 200—50 особей).

Независимость структурных компонентов кривых от численности особей (вплоть до такой малой выборки, как 50 мух) и воспроизведение данной структуры на протяжении многих поколений приводят к логическому выводу о том, что на индивидуальном уровне обе компоненты конструкции (стабильная и «пластичная») обеспечены тотальным участием особей. Очевидно, логически можно считать, что популяция мух в этом отношении гомогенна. Генетический материал каждой из дрозофил несет в себе программу двухкомпонентной конструкции.

Перейдем теперь к анализу другой формы изменчивости возрастной смертности дрозофил, обусловленной стохастическими факторами, анализ которых необходим для изучения закономерностей старения [5]. Показанная на рис. 2 и 3 вполне тривиальная зависимость степени разброса выживаемости кривых дожития мух от объема выборки позволяет считать, что в данном случае (в отличие от предыдущего) дрозофилы имеют различную индивидуальную жизнеспособность, а их популяция является гетерогенной. Можно, как нам представляется, утверждать, что наблюдаемый разброс связан со случайным (стохастическим) попаданием в когорту особей с разной продолжительностью жизни. В то же время, примененный в работе метод наблюдений за совокупностью «отдельных» кривых позволяет увидеть ситуацию, которая не поддается тривиальному объяснению. Так, из данных рис. 2 и 3 видно, что разброс выживаемости «отдельных» когорт сосредоточен, преимущественно, на определенном участке кривых дожития дрозофил, а именно — на протяжении ф3. Именно на этой фазе и происходит, главным образом, отмеченное выше нарастание степени разброса, наблюдаемое в процессе уменьшения объема выборки (см. рис. 2, 3). Данную ситуацию наглядно иллюстрирует рис. 2, а. Видно, что при достаточно большой выборке разброс «отдельных» кривых сохраняется только в ф3. Период возрастной смертности ф3 может быть оценен как «критический», ответственный за влияние фактора стохастического разброса на жизнеспособность мух.

Для дальнейшего анализа закономерностей разброса жизнеспособности дрозофил в шести последовательных экспериментах построили графики возрастной динамики стандартных отклонений (SD), которые оценивали по выборкам «от-

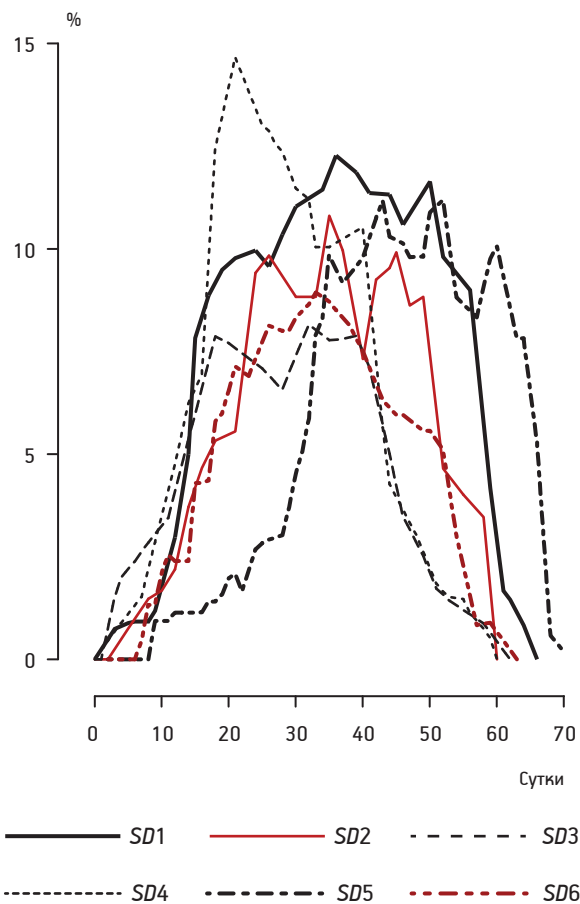


Рис. 4. Возрастная динамика максимального стандартного отклонения жизнеспособности самцов *Drosophila melanogaster* линии Canton-S

дельных» когорт, составленных из 100 особей. Графики нанесли на одну координатную плоскость (рис. 4). Из данных рисунка видно, что возрастная динамика дисперсии жизнеспособности также характеризуется дискретностью. Видны описанные ранее дискретные участки кривых (фазы) и изменчивость их длительности в разных опытах.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют оценки максимальных значений стандартного отклонения, приведенные в таблице.

Из представленных в таблице данных следует, что максимальная величина дисперсии жизнеспособности мух значительно не изменяется в течение 2,5 лет, на протяжении которых сменилось около 60 поколений.

Итак, на основании шести последовательных опытов можно говорить о реальности двухкомпонентной конструкции кривых дожития дрозофил. Конструкция состоит в комбинации стабильной пятифазной структуры кривых с «пластичной» компонентой, отражающей изменчивость индивидуальной жизнеспособности мух в популяциях. Сделан вывод о том, что на индивидуальном уровне

**Точечные и интервальные оценки
максимальных стандартных отклонений (*SD*)
жизнеспособности особей *Drosophila melanogaster***

№ опыта	Число когорт (по 100 особей)	<i>SD</i> _{max} (%), 95% ДИ
1	8	4,8 ^{12,27} _{14,9}
2	6	7,15 ^{10,81} ₂₂
3	12	6,76 ^{8,15} _{20,8}
4	8	9,77 ^{14,67} _{29,86}
5	8	6,69 ^{11,19} _{32,11}
6	5	5,36 ^{8,94} _{25,69}

обе компоненты конструкции (стабильная и «пластичная») обеспечены тотальным участием особей. Популяция мух в этом отношении гомогенна.

За период наблюдений, как показала ориентировочная оценка, сменилось около 60 поколений. Это позволяет оценивать данную конструкцию как наследственно детерминированную, возникшую в ходе эволюционных процессов.

В соответствии с изложенным, мы предполагаем, что подобный (в принципе) тип конструкции кривых дожития будет обнаружен и у других биологических видов. При этом кажется вероятным, что для всех организмов стабильная компонента связана с последовательной возрастной деградацией тканей-мишеней, которые неодинаково подвержены старению [1, 2, 4]. В случае справедливости такого предположения, представляемые данные о дискретном характере кривых дожития дрозофил могут, на наш взгляд, придать конкретизацию общим закономерностям старения организмов, а именно дать возможность связывать возрастные нарушения с определенными периодами жизни объектов, с деградацией тех или иных «ответственных» клеточных и тканевых систем.

В контексте проведенной работы следует обратить особое внимание на «пластичную» компоненту конструкции, отражающую особую форму изменчивости продолжительности жизни дрозофил. Она обеспечена тотальным участием особей. Логически можно, очевидно, считать, что популяция мух в этом отношении гомогенна. Генетический материал каждой из дрозофил несет в себе программу двухкомпонентной конструкции.

Представленные материалы согласуются с работами [8–10], в которых при стандартных условиях культивирования наблюдали значительные спонтанные вариации продолжительности жизни дрозофил от поколения к поколению. Результаты

наших исследований дают этим данным некоторые теоретические обоснования. Вопрос о природе изменчивости данного типа остается открытым.

Перейдем к обсуждению другой формы изменчивости кривых дожития дрозофил, определяемой фактором разброса. В данном случае (в отличие от предыдущего), в силу известного явления генетической гетерогенности популяций [7], дрозофилы имеют различную индивидуальную жизнеспособность. При этом, благодаря оригинальному методу наблюдений за совокупностью «отдельных» кривых, обнаружили, что амплитуда разброса кривых дожития мух неодинакова на разных фазах.

Данная ситуация указывает на морфофизиологические особенности соответствующих «тканей-мишеней» в разных фазах и открывает перспективу изучения направленного действия геропротекторов на те или иные «ответственные системы».

Некоторые результаты таких исследований будут представлены в следующем сообщении.

Наиболее существенный вывод, касающийся второй формы изменчивости, сделан при сопоставлении во всех опытах величин максимального стандартного отклонения. Обнаружили, что этот параметр не изменяется на протяжении десятков поколений. Он находится в узком интервале по типу «нормальной» температуры у человека.

Заключение

Описанная ситуация позволяет утверждать, что данная форма изменчивости жизнеспособности *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* отражает норму реакции организма [11] и, следовательно, так же как и предыдущая форма, наследственно детерминирована.

Логично предположить, что закономерность, найденная нами в отношении продолжительности жизни дрозофил, должна иметь общебиологическое значение.

Литература

1. Анисимов В.Н., Арутюнян А., Опарина Т.И. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Рос. физиол. журн. 1999. Т. 84. С. 502.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения СПб.: Наука, 2003.
3. Бычковская И.Б., Мыльников С.В. О дискретности кривых дожития. Сообщение 2. Анализ изменчивости формы кривых дожития у линии *Canton-S Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 39–43.
4. Бычковская И.Б. Динамика пострадиационной гибели биологических объектов. М.: Атомиздат, 1970.

5. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.А. Биология продолжительности жизни (2-е изд.) / Под ред. В.П. Скулачёва. М.: Наука, 1991.

6. Мыльников С.В., Опарина Т.И., Бычковская И.Б. О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомпертца у линии *Canton-S Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 624–628.

7. Четвериков С.С. О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики // Журн. экспер. биол. Серия «А». 1926. Т. 2. Вып. 1 и 4.

8. Izmaylov D.M., Obukhova L.K., Okladnova O.V., Aki-fyev A.P. Phenomenon of life span instability in *Drosophila melano-*

gaster. I. Nonrandom origin of life span variations in successive generations // Exp. Geront. 1993. Vol. 28. № 2. P. 169–180.

9. Izmaylov D.M., Obukhova L.K., Okladnova O.V., Aki-fyev A.P. Phenomenon of life span instability in *Drosophila melanogaster*. II. Change in rhythm of natural variations of life span after single exposure to gamma-irradiation // Exp. Geront. 1993. Vol. 28. № 2. P. 181–194.

10. Lints F.A., Lints C.V., Bullens P. et al. Unexplained variations in life span of the Oregon-R strain of *Drosophila melanogaster* over a four-year period // Exp. Geront. 1989. Vol. 24. P. 265–271.

11. Johannsen W. The genotype conception of heredity // Amer. Naturalist. 1911. Vol. XLV. № 531. 129–159.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 541–547

I. B. Bychkovskaya, S. V. Mylnikov, G. A. Mozhaev

DISCONTINUITY OF THE ANNUITY CURVES. III. TWO TYPES OF VITAL VARIABILITY IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

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

We confirm five-phased construction of *Drosophila* annuity curves established earlier. Annuity curves were composed of stable five-phase component and variable one. Variable component was due to differences in phase durations. As stable, so variable components were apparent for 60 generations. Stochastic component was described as well. Viability variance which characterize «reaction norm» was apparent for all generation as well. Thus, both types of variability seem to be inherited.

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

И. В. Майбородин¹, М. К. Агзаев¹, Т. М. Рагимова¹, В. И. Майбородина²

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ РЕГИОНА ЛИМФОСБОРА У СТАРЫХ КРЫС

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8; e-mail: imai@mail.ru; ² Новосибирский государственный медицинский университет, 630091 Новосибирск, Красный пр., 52

Методом световой микроскопии изучали особенности реакций субмандибулярных лимфатических узлов (ЛУ) на хирургическое повреждение тканей челюстно-лицевой области у старых крыс. В ЛУ старых крыс на всех сроках наблюдения, в том числе и до операции, значительно увеличен объем соединительной ткани по сравнению с взрослыми. Кроме того, у старых животных в ЛУ больше длительность изменений объема коркового плато, меньше — паракортеса и лимфоидных узелков без герминативных центров. В качестве особенностей цитоархитектоники можно отметить значительное уменьшение числа лимфоцитов, фигур митозов, иммуно- и плазмобластов на фоне увеличения содержания макрофагов, клеточных элементов с явлениями деструкции, ретикулярных клеток и эритроцитов.

Ключевые слова: лимфатические узлы, повреждение тканей, возрастные особенности, старые крысы

Лимфатические узлы (ЛУ) играют ключевую роль в иммунной системе организма, а также участвуют в детоксикации лимфы и ее дренаже. Для успешного изучения ЛУ без метастатического поражения при злокачественных опухолях необходимо исключить гендерные и геронтологические изменения. Динамика возрастных изменений регионарных ЛУ очень важна при лимфедеме, что позволяет уточнить диагноз заболевания, определить прогноз и назначить адекватную коррекцию. Для успешного проведения различных процедур, таких как интранодулярная вакцинация или трансплантация ЛУ, становится актуальным знание их дегенеративных процессов. Инволютивные изменения также необходимо принимать во внимание при диагностических и терапевтических процедурах в клинической практике. Установленные онтогенетические пути оттока лимфы, топография регионарных ЛУ и связи между лимфатическими сосудами различных тканевых регионов могут быть использованы при определении хирургических до-

ступов к внеорганным лимфатическим коллекторам и при разработке методов эндолимфатической терапии [1, 4, 7].

Вместе с этим, в литературе практически полностью отсутствуют сравнительные данные об особенностях влияния хирургических операций и травм на состояние лимфоидных органов у больных разных возрастных групп. Было найдено только одно сообщение с результатами исследования ЛУ у пациентов разного возраста после переломов нижних конечностей. При этом авторы сначала сообщают, что ЛУ в значительной степени реагируют на переломы, но далее делают весьма спорный вывод об отсутствии клинических проявлений таких реакций [11].

Цель исследования — выявление особенностей морфологических реакций субмандибулярных ЛУ на хирургическое повреждение тканей челюстно-лицевой области у старых крыс.

Материалы и методы

Из крыс-самцов линии *Wag* было сформировано две группы разного возраста: взрослые ($n=62$) — животные 9,5–15 мес жизни и массой 300–350 г, что по периодизации В. В. Махинько и В. Н. Никитина [3] соответствует периоду первой зрелости; старые ($n=62$) — животные 23,5–26 мес жизни и массой 250–300 г, что соответствует предстарческому второму периоду. Все исследования проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», все манипуляции осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом.

Модель дефекта костной ткани в эксперименте [2]: под общим ингаляционным эфирным наркозом, в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после обработки кожи спиртом, скальпелем производили разрез

кожи длиной 1,5–2 см по нижнему краю нижней челюсти. Тупым способом при помощи распатора отслаивали жевательную мышцу и обнажали поверхность кости нижней челюсти в области ее угла. Стоматологическим бором делали круглое отверстие диаметром 2 мм в кости угла нижней челюсти, с полостью рта дефект кости не сообщался. Затем послойно ушивали рану викрилом. Животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза через 1, 2, 3, 4 и 5 нед после создания дефекта кости нижней челюсти.

Субмандибулярные ЛУ фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере ($\rho H 7,4$) не менее 24 ч, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт, из каждого ЛУ готовили не менее трех срезов толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, изучали на световом микроскопе «Axioimager M1» («Zeiss», Германия) при увеличении до 1 200 раз.

Для исследования структурной организации указанных ЛУ проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры микроскопа, на экране компьютера с использованием программного обеспечения морфологического модуля Axiovision («Zeiss», Германия). Были изучены объемная плотность структурных компонентов ЛУ и доля соединительной ткани в них. В отдельных структурах ЛУ был исследован клеточный состав: в паракортикальной зоне (T -зависимая зона), центрах размножения лимфоидных узелков (пролиферация и дифференцировка B -клеток) и в просвете мозговых синусов (детрит и клеточные элементы, поступающие из региона лимфосбора).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладной статистической программы MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического (стандартное отклонение). Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании t -критерия Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95% и выше. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

Результаты и обсуждение

В субмандибулярных ЛУ у взрослых животных корковое плато через 1, 2 и 3 нед после по-

вреждения кости нижней челюсти было больше на 43,4; 41,2 и 27,2 %, соответственно, чем до операции ($13,6 \pm 1,24$ % от площади среза органа). Относительная площадь паракортикальной зоны спустя 1, 2 и 3 нед была меньше исходного уровня ($45,6 \pm 2,78$ %) на 51; 40,3 и 25,6 %, соответственно. На 1-й, 2-й и 3-й неделе объемная плотность лимфоидных узелков без центров размножения превосходила исходный уровень ($2,92 \pm 0,793$ %) в 2,5; 2,5 раза и на 85,6 %, соответственно. Относительная площадь мозговых синусов на срезах органов к 1-й неделе стала статистически достоверно выше на 27,7 % по сравнению с состоянием до операции ($11,9 \pm 1,08$ %).

Количество лимфоцитов в паракорткесе через 1 и 2 нед после повреждения кости нижней челюсти стало статистически достоверно ниже исходного ($76,8 \pm 2,98$ % от общего количества клеток) на 16,9 и 11,8 %, соответственно. Спустя 2, 3 и 4 нед число макрофагов было больше исходного ($1,67 \pm 0,651$ %) в 2,5; 2,7 и 2,8 раза, соответственно. Содержание фигур митозов на 1-й неделе стало больше, чем у неоперированных крыс ($1,25 \pm 0,452$ %), в 2,6 раза. Число клеток с явлениями деструкции (кариопикноз, кариорексис, кариолизис, выраженная вакуолизация цитоплазмы и тому подобное) к 1-й неделе в 3,6 раза превосходило уровень до операции (рис. 1, а–в).

Количество лимфоцитов в центрах размножения лимфоидных узелков через 1, 2 и 3 нед после хирургической травмы тканей нижней челюсти стало меньше на 38,2; 51,8 и 26,6 %, соответственно, чем до операции ($51 \pm 3,13$ %). Спустя 1 и 2 нед количество иммуно- и плазмобластов было выше на 28,8 и 36,2 %, соответственно, относительно исходных данных ($30,9 \pm 3,12$ %). Содержание макрофагов на 1-й, 2-й и 3-й неделе стало больше на 90,1 %, в 2,3 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с неоперированными крысами ($3,33 \pm 0,778$ %). К 1-й и 2-й неделе численность делящихся клеток была больше на 93 и 89,3 %, соответственно, чем до операции ($2,42 \pm 0,515$ %). Число клеточных элементов с явлениями деструкции через 1 и 2 нед стало выше в 2,2 раза по сравнению с данными у интактных животных ($1,5 \pm 0,522$). Спустя 1, 2, 3 и 4 нед после повреждения кости нижней челюсти в герминативных центрах лимфоидных фолликулов у отдельных крыс были обнаружены эритроциты.

В просвете мозговых синусов содержание лимфоцитов через 1 и 2 нед после операции было ниже на 86,7 и 43,8 %, соответственно, относительно исходных данных ($58,8 \pm 2,93$ %). Число имму-

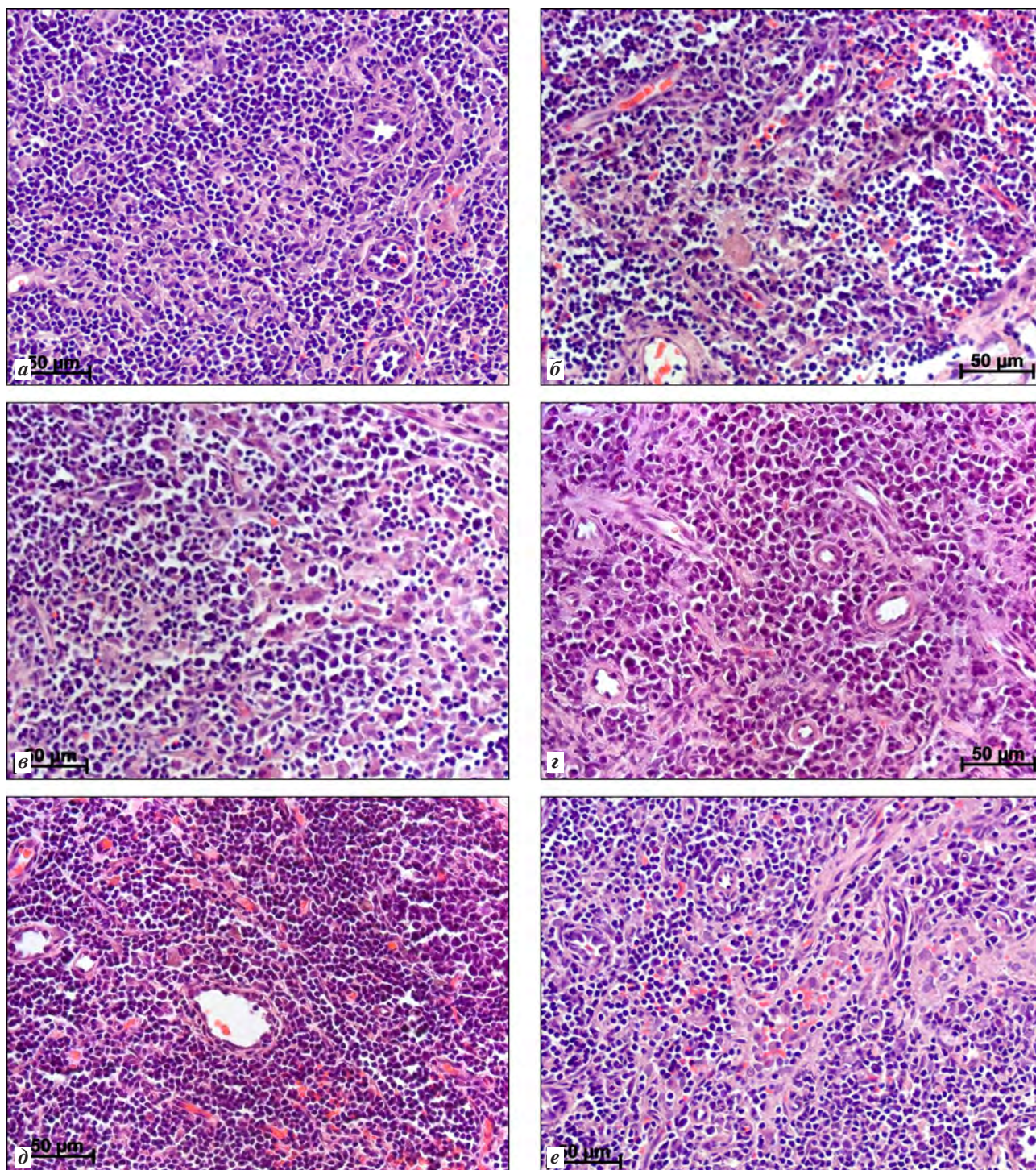


Рис. 1. Основные реакции цитоархитектоники паракортекса субмандибулярных ЛУ у крыс после операции в регионе лимфобора. Окраска гематоксилином и эозином.

а — до операции в паракортексе ЛУ у взрослого животного среди лимфоцитов много иммуно- и плазмобластов, присутствуют эритроциты и макрофаги; *б* — через 1 нед после повреждения тканей нижней челюсти у взрослой крысы в паракортикальной зоне ЛУ уменьшается число лимфоцитов, становится больше макрофагов и эритроцитов; *в* — на 3-й неделе после операции у взрослой крысы в паракортексе ЛУ количество макрофагов становится меньше, а эритроцитов — практически соответствует исходным данным; *г* — большое количество сосудов и соединительнотканых структур в паракортексе ЛУ у старой интактной крысы; *д* — спустя 1 нед после повреждения кости нижней челюсти в паракортикальной зоне ЛУ у старого животного значительно возрастает количество эритроцитов и появляется много крупных макрофагов; *е* — к 3-й неделе у старой крысы в паракортексе ЛУ после хирургического вмешательства сохраняются соединительнотканые прослойки, остается высоким содержание эритроцитов, а численность макрофагов продолжает нарастать

но- и плазмобластов спустя 1 нед стало больше в 4,2 раза по сравнению с исходными данными ($0,75 \pm 0,866\%$). На 1-й, 2-й и 3-й неделе число макрофагов было выше в 3,7; 3,2 раза и на 48,3%, соответственно, чем до хирургического вмешательства ($7,08 \pm 1,24\%$). Численность эритроцитов к 1-й неделе после операции стала больше в 14 раз относительно уровня до операции ($0,167 \pm 0,389\%$). Через 1 нед содержание клеток с явлениями деструкции было больше в 2 раза, чем у неоперированных животных ($2,08 \pm 0,515\%$), рис. 2, а–в.

Отличительными особенностями реакций ЛУ у старых крыс являлось то, что площадь соединительной ткани на срезе органов до операции и во все сроки после нее была статистически достоверно больше по сравнению с взрослыми животными, в некоторых случаях это возрастание было десятикратным. Объем коркового плато превосходил исходный уровень в течение всего эксперимента. Объемная плотность паракортеса и лимфоидных узелков без центра размножения во все точки наблюдения соответствовала исходным данным.

Содержание ретикулярных клеток в паракортикальной зоне у крыс до операции и во все точки наблюдения после нее было значительно выше относительно взрослых крыс. Численность лимфоцитов была ниже, чем у неоперированных животных, на 1–3-й неделе после операции. Количество макрофагов во все сроки эксперимента превосходило исходные данные. Содержание фигур митозов и клеток с явлениями деструкции на все даты соответствовало исходному состоянию. Численность эритроцитов спустя 3 и 4 нед после операции была выше, причем различие достигало 11 раз (см. рис. 1, г–е).

В центрах размножения содержание иммуно- и плазмобластов у крыс до операции и во все точки послеоперационного периода было достоверно ниже по сравнению с взрослыми крысами. Количество ретикулярных клеток до операции и во все сроки после нее, наоборот, было выше. Содержание макрофагов превосходило исходные данные во все послеоперационные сроки. Численность делящихся клеток и клеточных элементов с явлениями деструкции была выше исходного уровня на 1-й, 2-й и 3-й неделе. У всех старых животных в течение 1–3 нед после травмы были обнаружены эритроциты.

У крыс до хирургического вмешательства и во все точки эксперимента количество лимфоцитов в просвете мозговых синусов было статистически значимо ниже по сравнению с взрослыми особями.

Содержание ретикулярных клеток до хирургического вмешательства и после него было больше. Количество макрофагов, эритроцитов и клеток с признаками деструктивных изменений превышало исходный уровень в течение 3 нед после операции (см. рис. 2, г–е).

В ЛУ у старых крыс во все сроки наблюдения, в том числе и до операции, был больше объем соединительной ткани, что, скорее всего, обусловлено возрастной склеротической трансформацией. Это подтверждается и увеличением содержания ретикулярных клеток во всех структурах ЛУ, так как первым этапом развития в них соединительной ткани является огрубление ретикулярной стромы и возрастание численности указанных клеточных элементов [1, 4, 7].

После взаимодействия антигена с иммунокомпетентными клетками начинается пролиферация В-лимфоцитов коркового плато. Активно делящиеся клетки формируют лимфоидные узелки без центров размножения [10]. Из-за запуска пролиферации и дифференцировки клеток коркового плато происходит расширение этой зоны, а вследствие формирования новых узелков без центров размножения возрастает доля их площади среза на срезе всего ЛУ.

При попадании детрита в ЛУ у старых животных реагируют, главным образом, уже имеющиеся В-лимфоциты памяти [9]. Кроме того, с возрастом формируется толерантность В-клеток к некоторым антигенам [12]. Следует учитывать и возрастное снижение активности функций лимфатической и иммунной систем [9]. Постепенно истощаются пулы недифференцированных иммунокомпетентных клеток [9], меньшее число клеточных элементов начинает реагировать на поступление антигенов, поэтому не происходит гиперплазии и гипертрофии лимфоидных узелков без светлых центров.

Объем паракортеса у старых особей не менялся, в отличие от взрослых, где было зарегистрировано уменьшение этой зоны. В норме Т-лимфоциты интенсивно мигрируют из паракортеса к воспалительному очагу [5] и, вследствие этого, происходит сокращение паракортикальной зоны. Скорее всего, развившаяся соединительная ткань не дает возможности значительного уменьшения размеров паракортеса из-за миграции лимфоцитов при увеличении возраста животных.

Общим в динамике клеточного состава различных структур ЛУ после хирургического вмешательства для животных обеих групп являлось той

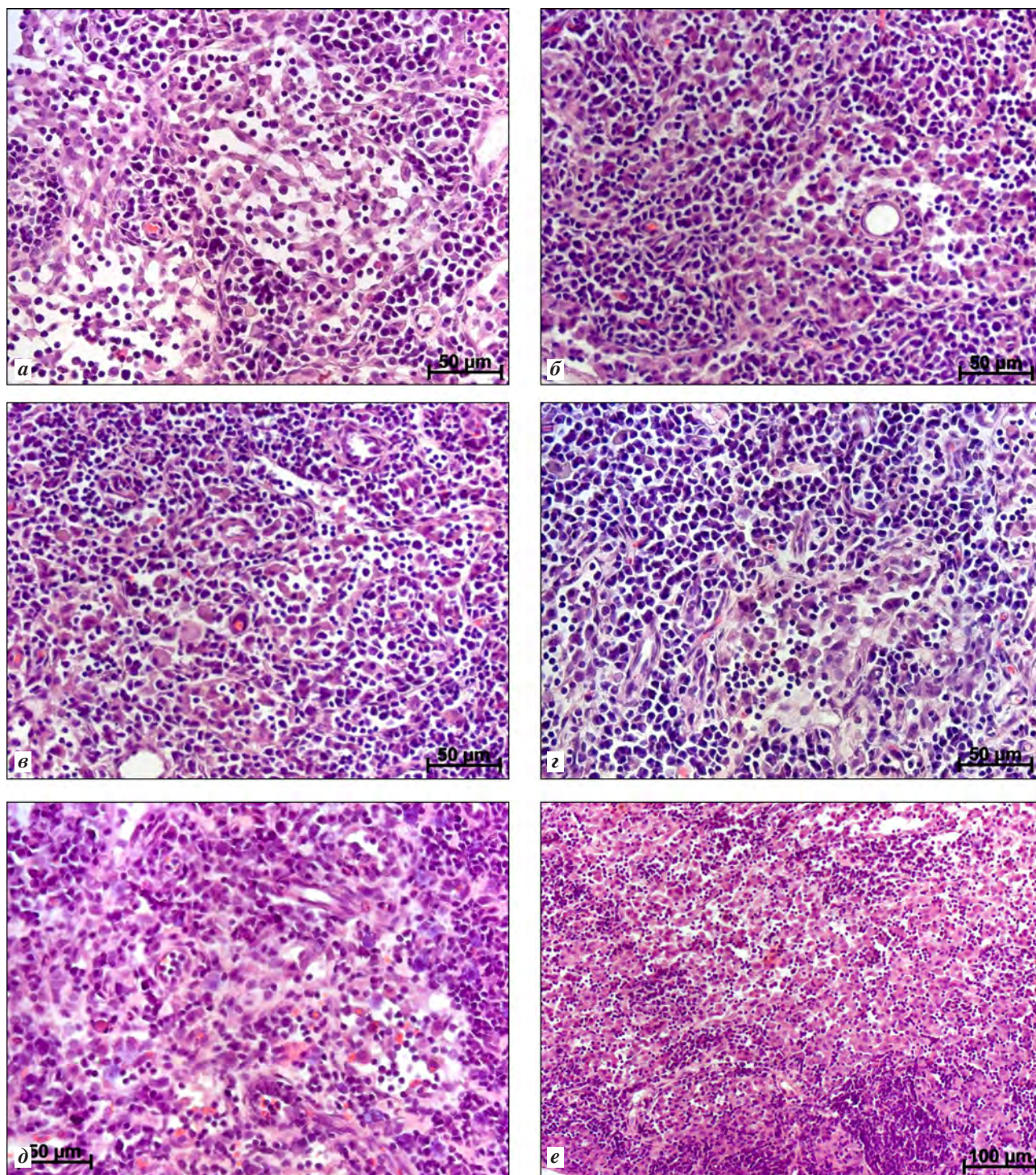


Рис. 2. Особенности изменений клеточного состава мозгового вещества поднижнечелюстных ЛУ у крыс после хирургического вмешательства на кости нижней челюсти в эксперименте. Окраска гематоксилином и эозином.

а — до операции в синусной системе мозгового вещества ЛУ у взрослой крысы среди ретикулярных клеток расположено небольшое число лимфоцитов и макрофагов; б — через 1 нед после повреждения кости нижней челюсти взрослого животного макрофагальная инфильтрация мозгового вещества ЛУ; в — к 3-й неделе после травмы тканей у взрослой крысы число макрофагов в просвете мозговых синусов постепенно становится меньше; г — у старого интактного животного просвет синусов мозгового вещества ЛУ уменьшен, имеются разрастания соединительной ткани по краю структур, в которых содержатся лимфоциты и макрофаги; д — спустя 1 нед после моделирования травмы нижней челюсти мозговое вещество ЛУ у старой крысы склерозировано и отечно, в синусной системе становится больше эритроцитов; е — на 3-й неделе после операции у старого животного в просвете мозговых синусов численность макрофагов продолжает оставаться очень высокой, количество эритроцитов медленно уменьшается

или иной длительности и выраженности уменьшение числа лимфоцитов, на фоне этого возросло содержание макрофагов, иммуно- и плазмобластов, фигур митозов и клеточных элементов с явлениями деструкции.

Наиболее вероятно, что в связи с активацией антигенами из места операции пролиферации лимфоцитов и дифференцировки их до иммуно- и плазмобластов и, далее, до плазматических клеток [10] во всех структурах ЛУ уменьшается содержание лимфоцитов, но увеличивается число иммуно- и плазмобластов и фигур митозов.

Усиление антигенной и токсической нагрузки на ЛУ и резкое увеличение пролиферативной активности его клеточных элементов являются основными причинами возрастания численности клеток с признаками деструктивных изменений [13]. Кроме выработки антител, антигенное воздействие на ЛУ сопровождается миграцией туда фагоцитов, которые поглощают и лизируют относительно крупные фрагменты детрита. Вместе с этим, клетки с явлениями деструкции в процессе таких изменений приобретают антигенные свойства и также активируют миграцию макрофагов.

При хирургическом вмешательстве по моделированию травмы нижней челюсти повреждаются кровеносные сосуды. В тканях оказывается множество отдельных эритроцитов, формируются различные по объему кровоизлияния. По мере рассасывания геморрагий эритроциты из них вместе с током лимфы оказываются в регионарных ЛУ. Свой вклад в появление или увеличение численности клеток красной крови в различных структурах ЛУ вносят микроциркуляторные расстройства, сопровождающие асептическое воспаление в поврежденных при операции тканях.

Основными особенностями изменений соотношения клеточных элементов у старых животных являлось то, что в структурах ЛУ в первые сроки после операции ниже численность лимфоцитов, делящихся клеток, иммуно- и плазмобластов. При этом было выше количество ретикулярных клеток, содержание клеточных элементов с признаками деструкции и эритроцитов.

В литературе имеются данные о возрастном снижении численности лимфоцитов [4, 7]. Видимо, основной причиной этого является уменьшение митотической активности клеток во всех зонах ЛУ старых животных [8], что, скорее всего, обусловлено ограничением количества делений соматических клеточных элементов.

С возрастом становится все больше клеточных элементов с дефектами генома. Активация после операции митотической активности на таком фоне, особенно если учитывать продолжительное время этой активации, способствует резкому возрастанию количества дефектных клеток [13].

С возрастом снижается эластичность кровеносных сосудов, по-видимому, вследствие этого при микроциркуляторных расстройствах на фоне воспаления происходит диапедез эритроцитов или даже появляются геморрагии не только в тканях в месте хирургического вмешательства, но также и в регионарных ЛУ. Также из-за замедления репаративных процессов ткани, поврежденные во время моделирования травмы, заживают медленнее, позже восстанавливаются кровеносные сосуды и рассасываются геморрагии.

В ЛУ у старых крыс в результате операции резко возрастает численность макрофагов, которые фагоцитируют антигенные вещества и тканевой детрит, по-видимому, компенсируя снижение активности иммунитета [9, 12] и недостаточный синтез иммуноглобулинов с возрастом [6, 9].

Таким образом, можно заключить, что основные различия состояния ЛУ после хирургического вмешательства в регионе лимфосбора у крыс разных возрастных групп обусловлены угасанием активности иммунной защиты с возрастом.

Заключение

В лимфатических узлах у старых крыс во все сроки наблюдения, в том числе и до операции, значительно увеличен объем соединительной ткани. Кроме того, у старых животных больше длительность изменений объема коркового плато, меньше — паракортекса и лимфоидных узелков без герминативных центров. В качестве особенностей цитоархитектоники можно отметить значительное снижение числа лимфоцитов, фигур митозов, иммуно- и плазмобластов на фоне увеличения содержания макрофагов, клеточных элементов с явлениями деструкции, ретикулярных клеток и эритроцитов.

Литература

1. Майбородин И.В., Майбородина В.И., Бабаянц Е.В. и др. Некоторые особенности изменений подмышечных лимфатических узлов без метастазов после химиотерапии при раке молочной железы // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 9–10. С. 42–47.
2. Майбородин И.В., Матвеева В.А., Колесников И.С. и др. Регенерация поврежденной кости нижней челюсти крыс

после использования аутологических стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения, адсорбированных на фибриновом сгустке // Морфология. 2011. Т. 140. № 6. С. 79–85.

3. Махинько В.В., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // В кн.: Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977. С. 249–266.

4. Ahmadi O., McCall J.L., Stringer M.D. Does senescence affect lymph node number and morphology? A systematic review // ANZ J. Surg. 2013. Vol. 83. № 9. P. 612–618.

5. Förster R., Braun A., Worbs T. Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. № 6. P. 271–280.

6. Gardner J.K., Mamotte C.D., McGonigle T. et al. Lipid-laden partially-activated plasmacytoid and CD4(-)CD8α(+) dendritic cells accumulate in tissues in elderly mice // Immun. Ageing. 2014. Vol. 11. P. 11.

7. Hadamitzky C., Spohr H., Debertin A.S. et al. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? // J. Anat. 2010. Vol. 216. № 5. P. 556–562.

8. Joncourt F., Bettens F., Kristensen F., De Weck A.L. Age-related changes of mitogen responsiveness in different lymphoid

organs from outbred NMRI mice // Immunobiology. 1981. Vol. 158. № 5. P. 439–449.

9. Linterman M.A. How T follicular helper cells and the germinal centre response change with age // Immunol. Cell Biol. 2014. Vol. 92. № 1. P. 72–79.

10. Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W.G. et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic // Cytometry B. Clin. Cytom. 2010. Vol. 78. (Suppl. 1). P. S47–S60.

11. Szczesny G., Olszewski W.L., Gorecki A. Lymphoscintigraphic monitoring of the lower limb lymphatic system response to bone fracture and healing // Lymphat. Res. Biol. 2005. Vol. 3. № 3. P. 137–145.

12. Twohig J.P., Pappworth I.Y., Sivasankar B. et al. Defective B cell ontogeny and humoral immune response in mice prematurely expressing human complement receptor 2 (CR2, CD21) is similar to that seen in aging wild type mice // Molec. Immunol. 2009. Vol. 46. № 10. P. 2002–2013.

13. Xiao S., Zhang X., Mann K.K. et al. Changes in sensitivity of peripheral lymphocytes of autoimmune gld mice to FasL-mediated apoptosis reveal a mechanism for the preferential deletion of CD4-CD8-B220+ T cells // Int. Immunol. 2004. Vol. 16. № 5. P. 759–766.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 548–554

I.V. Maiborodin¹, M.K. Agzaev¹, T.M. Ragimova¹, V.I. Maiborodina²

THE FEATURES OF LYMPH NODE REACTIONS TO TISSUE DAMAGE OF LYMPH COLLECTING REGION AT OLD RATS

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, 8, pr. Lavrentieva, Novosibirsk 630090; e-mail: imai@mail.ru; ² Novosibirsk state medical university, 52, Krasnyi pr., Novosibirsk 630091

The features of submandibular lymph node (LN) reactions after lower jaw tissue damage at old rats were studied by method of light microscopy. In LN of old rats for all terms of observation, including intact control, the volume of connective tissue is considerable increased. Besides, old animals in LN have of more change duration of a cortical plateau volume, less – of paracortex and lymphoid nodules without light centers. Features of cellular element number consisted in considerable decrease in quantity of lymphocytes, mitotic figures, immunoblasts and plasmablasts against increase in keeping of macrophages, cells with destruction, stromal elements and erythrocytes.

Key words: *lymph nodes, tissue damage, age features, old rats*

*А. И. Божков¹, Ю. В. Никитченко¹, Е. М. Климова², Е. С. Ленькевич¹, Е. Н. Лебедь¹,
А. М. М. Аль-Бахадли¹, М. М. А. Алсарди¹*

МОЛОДЫЕ И СТАРЫЕ ЖИВОТНЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ РАЗЛИЧНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ К СИ-ИНДУЦИРОВАННОМУ ФИБРОЗУ ПЕЧЕНИ

¹ Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61022 Харьков, пл. Свободы, 4; e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua; ² Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины, Украина, 61103 Харьков, въезд Балакирева, 1

Исследовали роль прооксидантной/антиоксидантной и иммунной систем в формировании возрастзависимых адаптивных реакций на хроническое действие токсических веществ (ионы меди). Для этого у молодых и старых крыс многократными последовательными введениями сульфата меди индуцировали фиброз печени и определяли показатели прооксидантной/антиоксидантной и иммунной систем, а также физиологические характеристики у молодых и старых животных. Показано, что Си-индуцированный фиброз печени развивался на фоне окислительного стресса при значительном снижении активности клеточного звена иммунитета. В случае устранения оксидативного стресса введением экзогенных антиоксидантов (микс-фактор) животным с фиброзом, у них восстанавливалась работоспособность, масса тела, содержание эритроцитов в крови. При этом восстановление измененных показателей клеточного звена иммунитета происходило эффективнее у старых животных, чем у молодых. Молодые и старые животные использовали разные метаболические стратегии в механизмах адаптации к токсическим факторам среды.

Ключевые слова: Си-индуцированный фиброз печени, возраст, метаболические стратегии, адаптация

Одной из наиболее обсуждаемых гипотез старения является свободнорадикальная [8, 39]. Совершенно очевидно, что прямой корреляции между количеством свободнорадикальных продуктов и формированием возрастзависимых патологий не существует. Понимание этого факта привело к поиску новых интерпретаций и возможных механизмов участия про/антиоксидантной системы в процессах старения [8, 27, 39]. В частности, с возрастом не только увеличивается количество продуктов свободнорадикальных реакций, но изменяется способность метаболических систем регулировать функции про/антиоксидантной системы. Такие изменения могут быть связаны с возраст-

зависимыми изменениями активности иммунной системы и других регуляторных систем организма. Необходимо учитывать, что продукты свободно-радикальных реакций выполняют многообразные функции в организме. Наряду с индукцией окислительных процессов и проявлением окислительного стресса [15], свободные радикалы регулируют пролиферацию [42], активность иммунной системы [20, 31], выполняют сигнальную роль в развитии каскада воспалительных реакций [20, 31]. В настоящее время нет однозначно установленных данных о физиологических и патофизиологических концентрационных «границах» продуктов свободнорадикальных реакций. В связи с этим, разработка экспериментальных подходов (создание моделей) исследования особенностей возрастзависимого ответа на индукторы оксидативного стресса и факторы их регуляции являются актуальными и обоснованными.

Ранее было показано, что многократные последовательные введения нетоксичных доз сернокислой меди сопровождались активацией прооксидантной системы, которая проявлялась в развитии воспалительного процесса и фиброза печени у крыс [9, 38]. Индуцированный ионами меди фиброз развивался на фоне оксидативного стресса [9], а его проявление было несколько различным для животных разного возраста [10].

Эти результаты позволяют предположить, что если экспериментальным путем «предотвратить» развитие оксидативного стресса, то проявление воспалительного процесса может быть устранено в том случае, если окислительный стресс является ведущим в развитии этой патологии и его индукция зависит от возраста животных. Использование такого подхода может решить ряд следующих задач:

- определить роль прооксидантной системы в развитии возрастзависимых адаптивных реакций, в частности к избыточным концентрациям ионов меди: такой геронтологический подход позволяет определить потенциальные возможности регуляторных систем у старых животных и обосновать способы их коррекции, что и входило в задачи настоящего исследования;

- определить роль оксидативного стресса в развитии воспалительного процесса и фиброза печени, а также в регуляции активности иммунной системы при воспалительных реакциях печени.

В настоящей работе определяли возможную роль оксидативного стресса, который был индуцирован многократным введением сульфата меди, путем активации антиоксидантной системы, введением молодым и старым животным субстанции (микс-фактор) с антиоксидантными и антиоксидантными свойствами [25].

Для этого у молодых и старых животных индуцировали оксидативный стресс и определяли характеристики про/антиоксидантной системы (содержание гидропероксидов липидов в митохондриях печени и в сыворотке крови, активность аконитазы, глутатион-пероксидазы, глутатионредуктазы и глутаредоксина), показатели клеточного звена иммунитета (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза), а также содержание циркулирующих иммунных комплексов, церулоплазмина, гаптоглобина, пептидов средней молекулярной массы. Параллельно определяли эти же показатели у молодых и старых животных после смещения равновесия в про/антиоксидантной системе в сторону антиоксидантов путем многократных введений микс-фактора. Наряду с этим, у экспериментальных животных определяли физиологические показатели (масса тела, работоспособность по тесту «плавание с грузом», количество эритроцитов в крови).

Материалы и методы

Эксперименты проводили на крысах самцах 3-месячного (молодые) и 20-месячного (старые) возраста линии *Wistar*. Животные каждого возраста были разделены на три группы: контрольную, в которой крыс содержали в стандартных условиях вивария и не подвергали влиянию ионов меди, опытную, крысам которой вводили сульфат меди последовательно 3 раза с интервалом между введениями 48 ч, и группу животных, которым поочередно, каждые 24 ч вводили сульфат меди и

микс-фактор в дозе 4 мг/100 г массы животных (трехкратно). Спустя 24 ч после последнего введения и через 5 сут от первого введения животных усыпляли с соблюдением правил гуманного обращения с животными [13]. Забой животных и проведение экспериментов начинали всегда в одно и то же время суток (8 утра).

Массу тела контрольных и опытных животных определяли ежедневно с 8 до 9 ч до кормления. Работоспособность крыс определяли в тесте «плавание с грузом» [14] при температуре воды в бассейне 12–14 °С.

Во время декапитации экспериментальных животных собирали кровь и использовали ее для получения сыворотки. Кровь собирали в сухие пробирки и хранили 30 мин при 15–20 °С. По истечении указанного времени кровь центрифугировали 15 мин при 1000 g и отбирали сыворотку.

Печень перфузировали холодным (4 °С) 0,15 М раствором натрия хлорида.

Навеску охлажденной ткани продавливали через пресс, добавляли 100 мМ трис-НСI буфер, рН 7,4, содержащего 250 ммоль сахарозы, 5 ммоль KCl и 1 ммоль MgSO₄. Гомогенизировали в течение 1 мин при 8000 об/мин и фильтровали через нейлоновую ткань. Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования [22].

Содержание гидропероксидов в субклеточных фракциях определяли по методу Н. Ohkawa и др. [32], а в сыворотке — методом Т. Asakawa и др. [7]. Содержание гидропероксидов липидов выражали в эквивалентных количествах МДА на 1 мг белка или 1 мл сыворотки.

Активность глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9, ГП) определяли в митохондриях печени, эритроцитах и сыворотке крови спектрофотометрически при 340 нм по методу [33] в 50 мМ K⁺, Na⁺-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 1 мМ ЭДТА, 0,15 мМ NADPH, 1 ед. глутатионредуктазы дрожжей, 0,2 % тритон X-100 и 3 мМ азида Na для ингибирования каталазы. Активность выражали в нмоль NADPH/мин на 1 мг белка или 1 мл сыворотки с учетом коэффициента молярной экстинкции 6,22·10³ М⁻¹·см⁻¹.

Активность глутатионредуктазы (КФ 1.8.1.7, ГР) в митохондриях печени измеряли спектрофотометрически по убыли NADPH [11] в среде, содержащей 50 мМ K⁺-фосфатного буфера, рН 7,4, 1 мМ ЭДТА, 0,16 мМ NADPH, 1 мМ GSSG, 0,2 % тритона X-100. Температура — 37 °С. Активность выражали в нмоль NADPH/

мин на 1 мг белка с учетом коэффициента молярной экстинкции $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Активность аконитатгидратазы (аконитаза, КФ 4.2.1.3.) определяли как описано в [41] и выражали в нмоль аконитата на 1 мг белка, используя коэффициент молярной экстинкции $3,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Определение активности глутатионредоксина (КФ 1.20.4.1) в митохондриях печени крыс проводили спектрофотометрически по методу N. Raghavachari [36] с небольшими изменениями M. M. Gallogly [18] в 50 mM K-фосфатном буфере (pH 8), содержащем 0,5 mM GSH, 0,2 mM NADPH, 0,4 ед/мл глутатионредуктазы дрожжей, 1,25 mM цистеина, 0,2 % тритона X-100. Температура реакционной среды — 37 °C. Активность выражали в нмоль NADPH/мин на 1 мг белка или 1 мл сыворотки с учетом коэффициента молярной экстинкции $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по поглощению и элиминации микробных тел *Saccharomyces cerevisiae* нейтрофильными гранулоцитами с применением метода световой микроскопии. Определяли фагоцитарный индекс как количество нейтрофильных гранулоцитов, участвовавших в процессе фагоцитоза (в долях от общего количества нейтрофильных гранулоцитов крови), и фагоцитарное число как среднее количество клеток *S. cerevisiae*, поглощенных одним нейтрофильным гранулоцитом (в усл. ед.). Для оценки интенсивности эндоцитоза инкубацию второй аналогичной пробы проводили в течение 120 мин при 37 °C и

рассчитывали индекс завершенности фагоцитоза в усл. ед. по соотношению фагоцитарного числа через 30 мин к фагоцитарному числу через 120 мин, определяя переваривающую способность нейтрофильных гранулоцитов в различные временные интервалы [30].

Концентрацию гаптоглобина определяли по методу [35] с использованием риванола, а концентрацию церулоплазмينا — по методу N. A. Ravin [37]. Концентрацию пептидов средней молекулярной массы определяли по методу [17], а концентрацию циркулирующих иммунных комплексов — по методу [26].

Результаты и обсуждение

Влияние микс-фактора на восстановление показателей про/антиоксидантной системы у молодых и старых животных с фиброзом печени. Как известно, митохондрии играют центральную роль в окислительном стрессе, около 90 % АФК образуется в митохондриях [21]. Содержание гидропероксидов липидов в митохондриях печени молодых животных с *Cu*-индуцированным фиброзом было увеличено на 30 %, а у старых — на 112 % по сравнению с контрольным уровнем (табл. 1).

Уровень гидропероксидов липидов в митохондриях увеличился на фоне пониженной активности антиоксидантных ферментов, глутатионредоксина, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы у молодых (на 23; 19; 20 %, соответственно) и старых (35; 3; 21 %) животных (рис. 1, а).

Таблица 1

Показатели про/антиоксидантной системы у молодых и старых животных с фиброзом печени и после введения им микс-фактора

Показатель	Группы					
	контрольная		фиброз		фиброз + микс-фактор	
	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес
Гидропероксиды липидов в митохондриях, нмоль МДА	0,257±0,02	0,159±0,01	0,333±0,02*	0,337±0,02	0,277±0,04	0,214±0,02*
Аконитаза, нмоль аконитата/ч на 1 мг белка	27,90±0,68	28,40±3,20	14,60±1,76*	15,80±2,90*	18,45±1,17*	23,10±3,70*
Глутаредоксин, нмоль NADPH/мин на 1 мг белка	3,01±0,26	8,30±0,50	2,33±0,16*	5,36±0,58	2,86±0,68*	5,74±0,34*
Глутатионредуктаза, нмоль NADPH/мин на 1 мг белка	33,10±2,50	21,10±2,10	26,90±1,40*	20,40±1,00	38,70±5,40*	21,10±1,60
Глутатион пероксидаза, нмоль NADPH/мин на 1 мг белка	94,30±4,50	391,70±27,20	75,90±5,20*	308,80±28,20*	87,50±20,80*	310,10±45,70*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста.

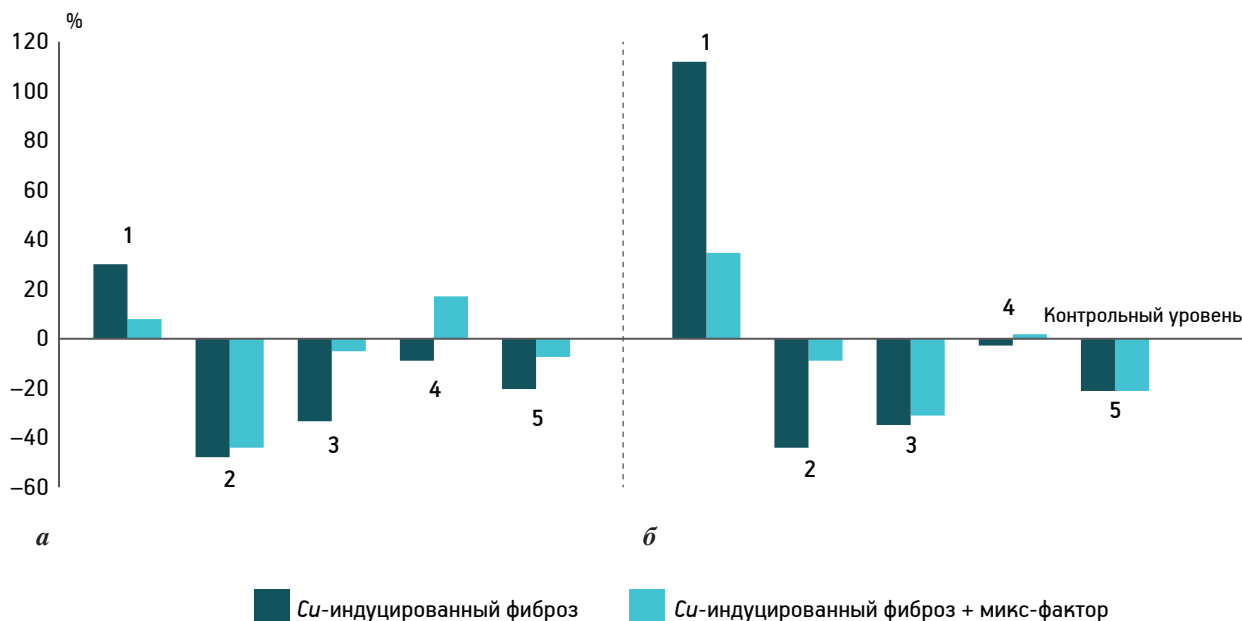


Рис. 1. Содержание гидропероксидов липидов в митохондриях (1), активность аконитазы (2), глутатионредоксина (3), глутатионредуктазы (4), глутатионпероксидазы (5) в долях в сравнении с контрольным уровнем у молодых (а) и старых (б) животных с Si-индуцированным фиброзом и Si-индуцированным фиброзом + микс-фактор

При этом активность аконитазы, одного из ферментов цикла Кребса, была понижена у молодых животных на 48%, у старых — на 44% (см. рис. 1, б). Следовательно, на фоне Si-индуцированного фиброза печени имело место угнетение активности ферментов цикла Кребса. Антиоксидантные ферменты были угнетены сходным образом у молодых и старых животных. Вместе с тем, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в большей степени угнеталась у старых животных, и это сопровождалось увеличением содержания гидропероксидов липидов в большей степени у старых животных по сравнению с молодыми.

Введение микс-фактора животным с Si-индуцированным фиброзом в дозе 4 мг/100 г массы животного сопровождалось восстановлением или увеличением активности антиоксидантных ферментов в митохондриях 3-месячных животных и значительным уменьшением содержания у них гидропероксидов липидов (см. табл. 1).

Так, активность глутатионредоксина и глутатионпероксидазы у молодых животных при сравнении с показателями у контрольной группы достоверно не отличалась, а активность глутатионредуктазы даже превосходила; при этом содержание гидропероксидов липидов в митохондриях достоверно не отличалось от этого показателя у контрольной группы, то есть микс-фактор смещал равновесие в сторону антиоксидантов (см. рис. 1).

В то же время, активность аконитазы на фоне действия микс-фактора у животных с Si-индуцированным фиброзом оставалась достоверно ниже контрольных значений, однако если при фиброзе она была ниже на 48%, то на фоне микс-фактора — на 34% по сравнению с молодыми животными контрольной группы, и полностью восстанавливалась у старых животных (см. рис. 1).

Введение микс-фактора старым животным с фиброзом давало сходные результаты. Так, содержание гидропероксидов липидов в митохондриях печени после введения им микс-фактора было выше контрольных значений только на 34% против 112% у животных с фиброзом печени (то есть в 3 раза меньше, чем с фиброзом), при этом активность аконитазы и глутатионредуктазы не отличалась от показателей у крыс контрольной группы, а активность глутатионредоксина и глутатионпероксидазы не изменялась как и при фиброзе (см. рис. 1, б).

Следовательно, введение микс-фактора животным с Si-индуцированным фиброзом, который развивался на фоне оксидативного стресса, сопровождалось уменьшением степени проявления оксидативного стресса как у молодых, так и у старых животных, при этом выявлялись небольшие возрастные количественные различия.

Содержание гидропероксидов липидов и активность глутатионпероксидазы в сыво-

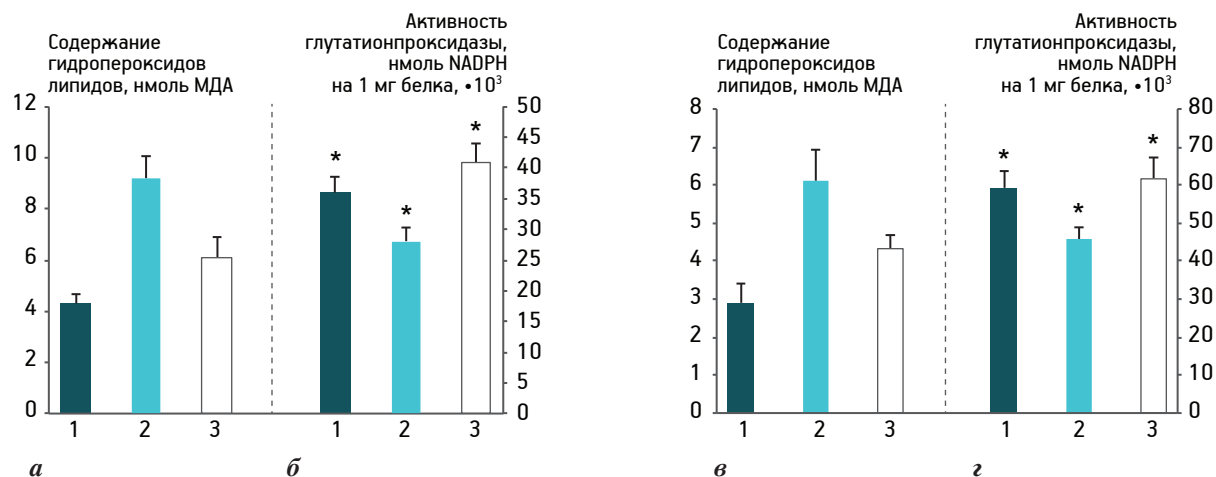


Рис. 2. Содержание гидропероксидов липидов и активность глутатионпероксидазы в сыворотке крови у молодых (а, б) и старых животных (в, г).

* $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста.

Здесь и на рис. 3, 5: * $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста.

1 — контрольная группа; 2 — Си-индуцированный фиброз; 3 — Си-индуцированный фиброз + микс-фактор

ротке крови у молодых и старых животных. Содержание гидропероксидов липидов в сыворотке крови у молодых и старых крыс с фиброзом было увеличено по сравнению с животными контрольной группы в одинаковой степени (112%). В то же время, введение микс-фактора животным с Си-индуцированным фиброзом сопровождалось достоверным уменьшением содержания гидропероксидов у молодых и старых животных в одинаковой степени, хотя оставалось несколько выше, чем в контрольной группе (рис. 2, а, в).

Активность глутатионпероксидазы в сыворотке крови у животных с фиброзом была достоверно ниже, чем у животных контрольной группы, у молодых и старых животных — в одинаковой степени (на 22–23%), а на фоне микс-фактора её активность восстанавливалась до уровня в контрольной группе, независимо от возраста (см. рис. 2, б, г).

Следовательно, введение микс-фактора животным с Си-индуцированным фиброзом сопровождалось полным восстановлением активности

антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы и значительным уменьшением у них содержания гидропероксидов (на 50%) по сравнению с фиброзом. Это позволяет заключить, что имело место устранение или уменьшение проявления оксидативного стресса после введения микс-фактора не только на уровне митохондрий печени, но и системно на уровне всего организма. Такой ответ организма позволяет полагать, что у таких животных могут изменяться и другие функциональные системы, и в частности показатели иммунной системы.

Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета. Фагоцитарная активность на фоне Си-индуцированного фиброза у молодых животных была угнетена по сравнению с контрольным уровнем. Так, фагоцитарный индекс был на 49% ниже контрольного значения, фагоцитарное число — на 34%, а индекс завершенности фагоцитоза — на 19% у молодых и на 50; 40 и 45%, соответственно, у старых животных (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у молодых и старых животных с фиброзом и после введения микс-фактора

Показатель, усл. ед.	Группы					
	контрольная		фиброз		фиброз + микс-фактор	
	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес
Фагоцитарный индекс	75,30±6,01	69,70±9,39	38,30±5,40*	35,00±7,70*	28,70±2,30*	35,00±5,40*
Фагоцитарное число	3,97±0,10	3,49±1,20	2,60±0,10*	2,10±0,26	2,15±0,23*	2,80±0,27
Индекс завершенности фагоцитоза	1,68±0,23	1,76±0,50	1,37±0,10	0,97±0,22	1,16±0,05	1,50±0,22

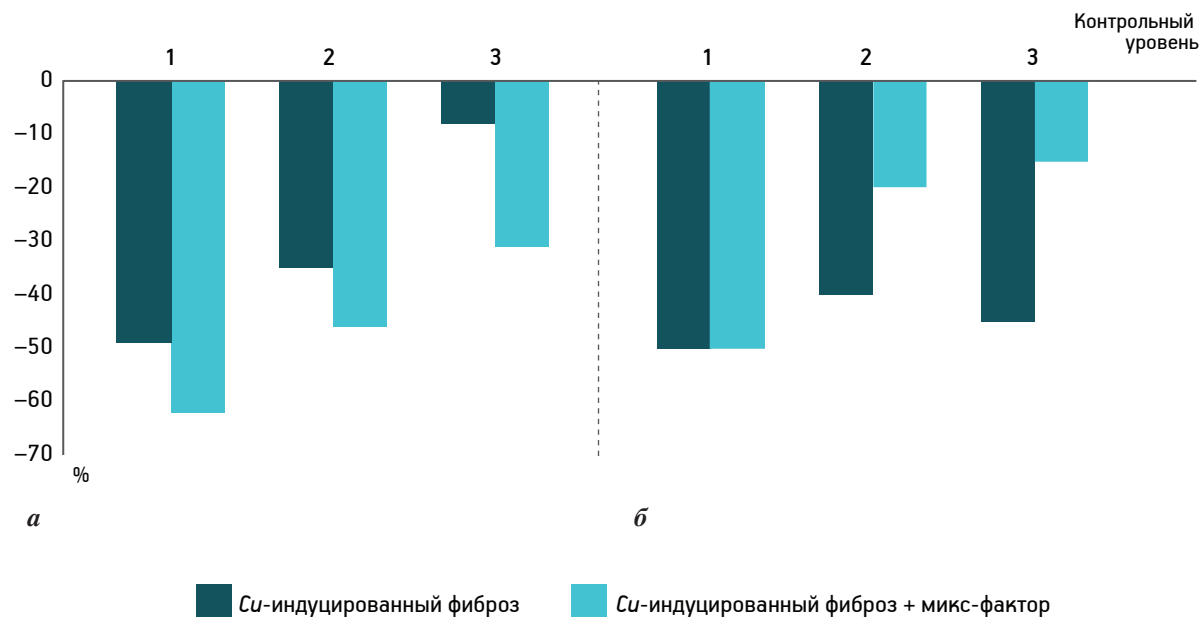


Рис. 3. Изменение показателей фагоцитарной активности в долях (снижение) в сравнении с контрольным уровнем у молодых (а) и старых животных (б) с Si-индуцированным фиброзом и Si-индуцированным фиброзом + микс-фактор

В том случае, когда молодые животные с индуцированным фиброзом получали микс-фактор, то показатели клеточного звена иммунитета были еще в большей степени угнетены и составляли 62; 46 и 31%, соответственно, для фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза по сравнению с показателями у контрольных животных (рис. 3, а).

В то же время показатели клеточного звена иммунитета у старых животных с Si-индуцированным фиброзом печени, получавших микс-фактор, были ниже контрольных значений на 50, 20 и 15%, соответственно, для фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза (см. рис. 3, б; табл. 2).

Следовательно, микс-фактор оказывал различное влияние на показатели клеточного звена иммунитета у молодых и старых животных. Если у молодых он угнетал фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза, то у старых не влиял на фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, а индекс завершенности фагоцитоза приближался к показателю у контрольной группы.

Молодые и старые животные с Si-индуцированным фиброзом печени различались между собой по содержанию циркулирующих иммунных комплексов, пептидов средней молекулярной массы, церулоплазмينا и гаптоглобина (рис. 4). По сравнению с показателями у контрольной

группы, у молодых животных содержание циркулирующих иммунных комплексов было увеличено на 81%, содержание пептидов средней молекулярной массы — на 11% меньше, а церулоплазмينا и гаптоглобина — не отличалось (см. рис. 4, а); у старых животных содержание циркулирующих иммунных комплексов и пептидов средней молекулярной массы и церулоплазмينا — не отличалось, а содержание гаптоглобина было увеличено в 2 раза (см. рис. 4, б; табл. 3).

Эти показатели изменялись по-разному у молодых и старых животных после введения микс-фактора на фоне Si-индуцированного фиброза. У молодых крыс при сравнении с контрольной группой содержание циркулирующих иммунных комплексов было выше только на 50%, пептидов средней молекулярной массы и церулоплазмينا — достоверно не отличалось, содержание гаптоглобина было увеличено в 3 раза (см. рис. 4, а). У старых животных все исследуемые показатели не отличались от этих же данных у контрольной группы (см. рис. 4, б).

Следовательно, показатели гуморального звена иммунитета при фиброзе и после введения микс-фактора имели выраженный возрастзависимый характер.

Некоторые морфофункциональные характеристики молодых и старых животных с фиброзом после получения микс-фактора. Индукция фиброза многократными введениями сульфата

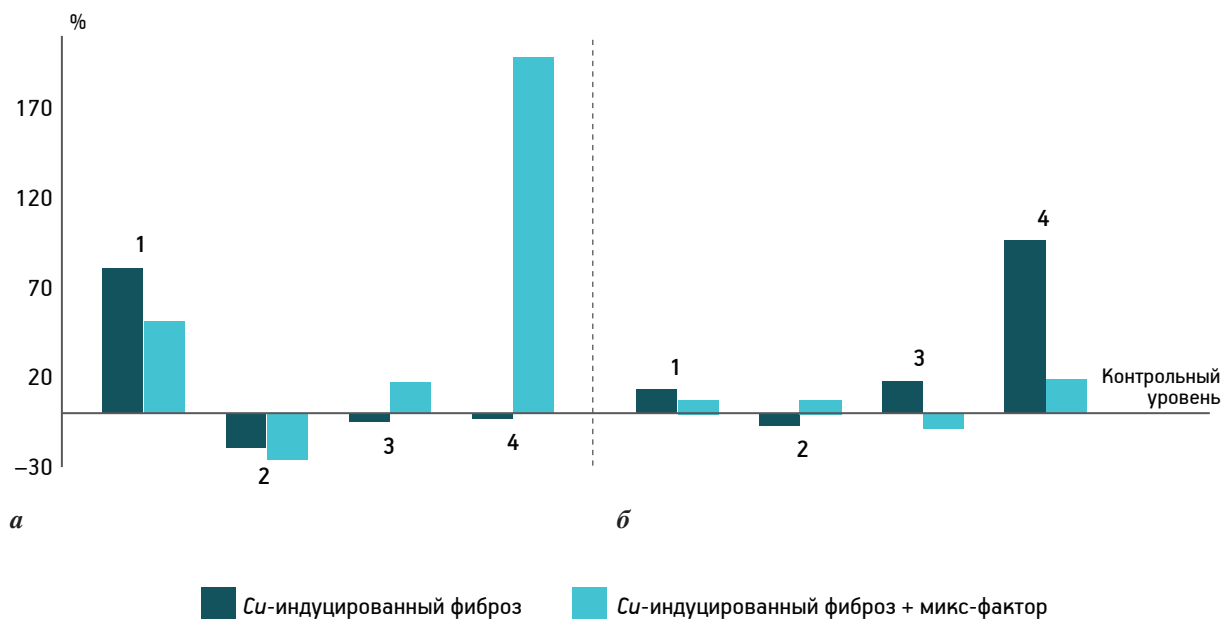


Рис. 4. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (1), пептидов средней молекулярной массы (2), церулоплазмينا (3) и гаптоглобина (4) в долях («+» повышение и «-» снижение) в сравнении с контрольным уровнем у молодых (а) и старых животных (б) с Си-индуцированным фиброзом и Си-индуцированным фиброзом+микс-фактор

Таблица 3

Содержание циркулирующих иммунных комплексов, пептидов средней молекулярной массы, церулоплазмينا и гаптоглобина у молодых и старых животных с Си-индуцированным фиброзом печени

Показатель	Группы					
	контрольная		фиброз		фиброз + микс-фактор	
	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес	3 мес	20 мес
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	56,60±8,04	64,70±30,00	102,70±15,10*	73,30±24,10	85,30±23,30	69,30±7,80
Пептиды средней молекулярной массы, усл. ед.	0,190±0,01	0,150±0,02	0,170±0,01*	0,140±0,01	0,140±0,01*	0,160±0,02
Церулоплазмин, мг/л	226,60±16,10	256,60±20,70	215,60±18,90	302,50±29,50	264,50±25,00	237,70±75,80
Гаптоглобин, г/л	0,77±0,11	1,07±0,11	0,75±0,12	2,10±0,67	2,30±0,50*	1,27±0,25

меди сопровождалась ингибированием и/или потерей массы тела как у молодых, так и у старых животных (рис. 5, а, б). В том случае, если животным с индуцированным фиброзом вводили микс-фактор, то динамика роста у этих животных и у крыс контрольной группы не отличалась (см. рис. 5, а, б). Следовательно, микс-фактор устранял влияние ионов меди на массу животного.

Потеря массы тела у крыс с Си-индуцированным фиброзом сопровождалась и потерей этими животными способности совершать работу в тесте «плавание с грузом». Так, если в контрольной группе молодые животные удерживались на поверхности воды около 170 с, то животные с индуцированным фиброзом — не более 50 с. Если

же эти животные получали микс-фактор, то время плавания не отличалось от показателей у старых животных контрольной группы и мало отличалось от времени у молодых животных контрольной группы (см. рис. 5, в).

Потеря работоспособности у животных с Си-индуцированным фиброзом может объясняться ингибированием митохондриальных ферментов, в частности аконитазы, выявленным у этих животных.

Определение содержания эритроцитов в крови у экспериментальных животных показало, что многократные введения сульфата меди приводят к уменьшению количества эритроцитов в одинаковой степени (на 33–35 %) у молодых и старых

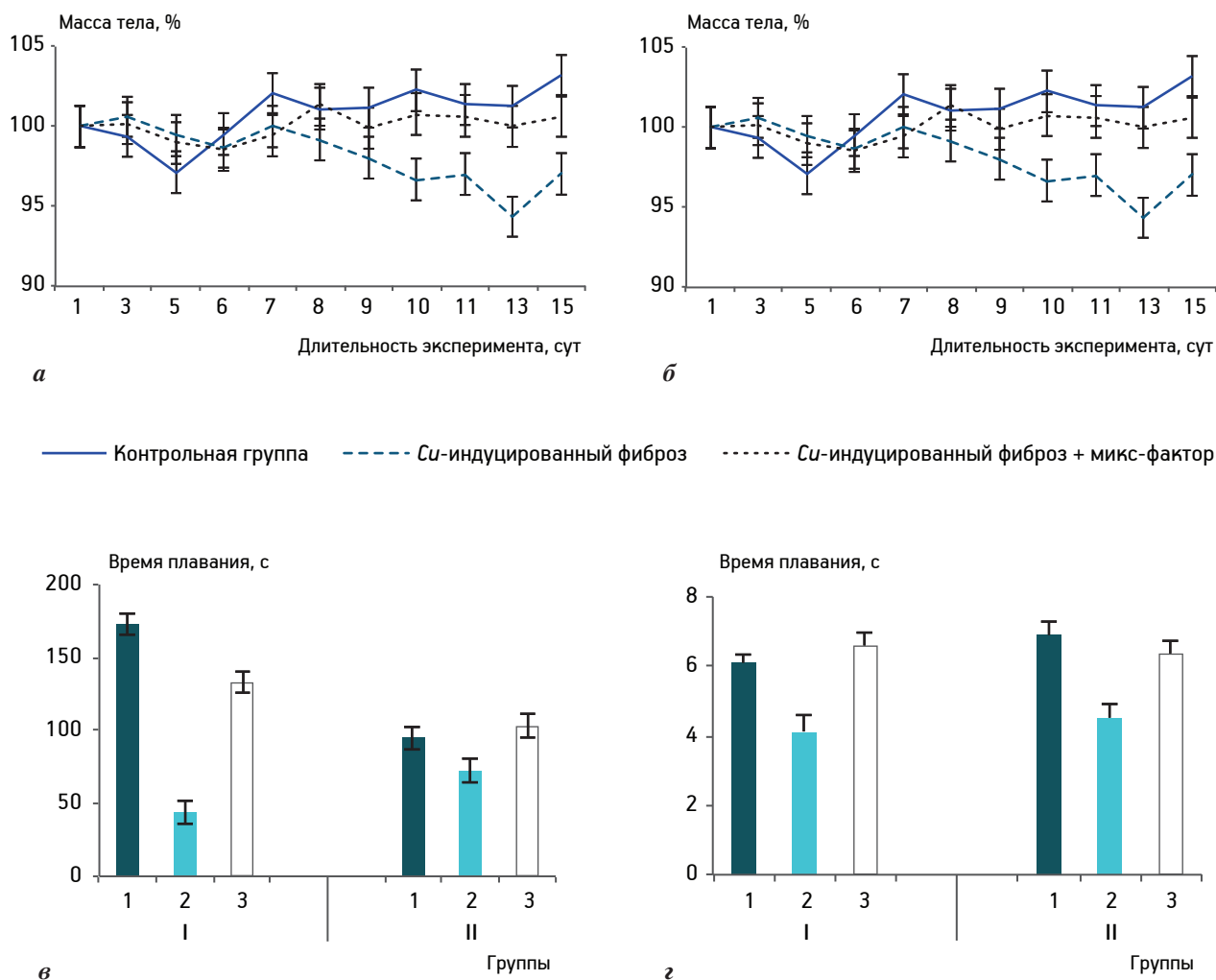


Рис. 5. Динамика массы тела у молодых (а) и старых (б) животных контрольной группы и у крыс с Си-индуцированным фиброзом и Си-индуцированным фиброзом + микс-фактор; в — время плавания с грузом у молодых (I) и старых (II) животных контрольной группы (1) и в группах с Си-индуцированным фиброзом (2) и Си-индуцированным фиброзом + микс-фактор (3); г — содержание эритроцитов в крови у молодых (I) и старых (II) животных тех же групп

животных (см. рис. 5, г). В том случае, если животные с Си-индуцированным фиброзом получали микс-фактор, то количество эритроцитов у них не отличалось от показателей у контрольной группы, как у молодых, так и у старых животных (см. рис. 5, г).

Следовательно, введение микс-фактора животным с фиброзом смещало равновесие в сторону антиоксидантов, устраняло потерю массы тела, восстанавливало количество эритроцитов в крови и способность совершать работу в тесте «плавание с грузом».

Многочисленные последовательные введения экспериментальным животным сульфата меди в дозе 1 мг/100 г массы тела, что составляло 33 % от летальной дозы, сопровождались увеличением

содержаний гидропероксидов липидов, ингибированием антиоксидантных ферментов, угнетением клеточного звена иммунитета, развитием фиброза печени как у молодых, так и у старых животных. Эти результаты свидетельствуют о том, что ионы меди после многократных введений индуцируют развитие оксидативного стресса, на фоне которого и развиваются разнообразные патологии, в том числе и фиброз печени [3].

Развитие оксидативного стресса в большей степени проявлялось у старых животных, что не противоречит свободнорадикальной гипотезе старения [8].

Изменения в соотношении про- и антиоксидантов в митохондриях и сыворотке крови коррелировали с изменением активности иммунной

системы. Так, фагоцитарный индекс на фоне фиброза печени снизился на 50 % как у молодых, так и у старых животных. Фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза также уменьшились, хотя и в меньшей степени.

Снижение поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов у животных, получавших сульфат меди, свидетельствует о хроническом воспалительном процессе. Известно, что активность клеточного звена иммунитета подавляется при гепатите и циррозе печени [6]. На это указывает и увеличение на 70 % количества циркулирующих иммунных комплексов у молодых животных. В то же время, если фагоцитарная активность при развитии *Cu*-индуцированного фиброза проявлялась почти в одинаковой степени у молодых и старых животных, то увеличение циркулирующих иммунных комплексов у старых животных с фиброзом не обнаружено (см. рис. 3, 4).

Это позволяет полагать, что система экскреции образующихся аутоиммунных комплексов на фоне фиброза печени функционирует «успешнее», чем у молодых животных. Можно утверждать, что при развитии патологии печени формируются разные адаптивные метаболические паттерны у молодых и старых животных.

Cu-индуцированный фиброз сопровождался изменениями на физиологическом уровне: угнетением скорости роста у молодых животных, небольшой потерей массы тела у старых животных, потерей способности молодых и старых животных совершать работу, уменьшением содержания эритроцитов в крови в одинаковой степени у молодых и старых животных.

Необходимо обратить внимание на то, что выявленные изменения в биохимических и иммунных показателях у молодых и старых животных не имели сколько-нибудь выраженных корреляций с физиологическими показателями. Это свидетельствует о многообразии или поливариантности формирования функционального ответа на внешние экстремальные воздействия и о том, что свободная экстраполяция изменений биохимических показателей на физиологический уровень не всегда корректна.

Мы полагаем, что функциональные изменения, которые были индуцированы многократными введениями сульфата меди, могут рассматриваться как некий аналог возрастных изменений. Ведь с возрастом также значительно снижается функциональная активность организма, увеличивается вероятность возникновения разнообразных пато-

логий [3]. Хотя такое сравнение может показаться не очень удачным, поскольку механизмы подобных функциональных изменений различны, тем не менее, оценка ответной реакции молодого и старого организма на действие экзогенных антиоксидантов представляет большой интерес как для геронтологии, так и для фармации.

Трехкратное введение микс-фактора в небольших дозах 4 мг/100 г массы животным с *Cu*-индуцированным фиброзом восстанавливало процесс роста тела, работоспособность и количество эритроцитов в крови до уровня контрольной группы. Старые животные не уступали по этим показателям молодым животным (см. рис. 5). Эти изменения проявлялись на фоне устранения микс-фактором окислительного стресса (см. рис. 1, 2).

Следовательно, с возрастом антиоксидантные и, возможно, другие регуляторные системы не утрачивают способности к адаптивному ответу.

Микс-фактор уменьшал содержание гидропероксидов липидов в митохондриях и в сыворотке крови, при этом активация антиоксидантных ферментов увеличивалась незначительно по сравнению с таковой у животных с фиброзом печени. Это может указывать на то, что снижение содержания гидропероксидов липидов обеспечивали различные компоненты антиоксидантной системы.

Введение микс-фактора животным с *Cu*-индуцированным фиброзом достоверно уменьшало фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и, особенно, индекс завершенности фагоцитоза у молодых животных, в то же время у старых животных микс-фактор увеличивал фагоцитарное число, а также индекс завершенности фагоцитоза, и «приближал» эти значения к контрольным величинам.

При этом микс-фактор уменьшал количество циркулирующих иммунных комплексов в крови у молодых животных только на 25–30 % по сравнению с животными с фиброзом печени, а их содержание у старых животных оставалось на уровне контрольной группы (см. рис. 4).

Следовательно, микс-фактор устранял недостаточность клеточного звена иммунитета у старых животных и не влиял на эти показатели у молодых. Эти данные позволяют сделать несколько неожиданный вывод о более выраженном метаболическом ответе на микс-фактор на фоне фиброза печени у старых животных.

Для объяснения полученных результатов необходимо понять механизмы возможных интегративных взаимоотношений в про/антиоксидантной и

иммунной системах. Мы полагаем, что необходимо выделить несколько уровней интеграции метаболических систем, и прежде всего физико-химический и молекулярный уровни кооперативных отношений.

Физико-химический уровень — это базовый уровень регуляции всех систем. К нему можно отнести редокс-систему организма, ионный состав, градиенты pH и др. К молекулярному уровню регуляции можно отнести все специфические молекулярные взаимодействия, направленные на образование надмолекулярных комплексов различной природы (фермент-субстратный, антитело-антиген, лиганд-рецептор).

Поскольку микс-фактор представляет собой комплекс сахаров, аминокислот, низкомолекулярных пептидов, олигонуклеотидов и оказывает выраженное антиоксидантное и антиоксическое действие в системе *in vitro* [25], то мы предположили, что он оказывает влияние на редокс-систему клетки и организма в целом, то есть действует на базовый уровень интеграции регуляторных систем. При этом не следует исключать и возможности компонентов микс-фактора оказывать специфическое регуляторное действие на молекулярные мишени (лиганд-рецепторные взаимодействия).

Как известно, про- и антиоксидантная система представлена большим количеством разнообразных низко- и высокомолекулярных соединений [12]. По степени участия в про- или антиоксидантных реакциях, эти компоненты могут быть разделены на специфические и неспецифические [23]. Соотношение этих компонентов в организме и формирует редокс-потенциал в клетке и в организме в целом [28].

Можно полагать, что редокс-система обеспечивает интеграцию эндокринной, иммунной и нервной систем в единую иерархически организованную регуляторную систему организма и является одной из самых эволюционно древних систем регуляции [16, 29]. Мы полагаем, что компоненты микс-фактора смещают соотношение редокс-системы в сторону восстановителей, что кооперативно влияет на активность иммунной и других систем регуляции, при этом между элементами этих систем могут устанавливаться разнообразные комбинации.

Как известно, наиболее популярной и обсуждаемой в геронтологии гипотезой по-прежнему остается свободнорадикальная теория старения, которая рассматривает оксидативный стресс как один из механизмов старения организма [1, 8]. Имеются данные, что одной из многочисленных мишеней свободных радикалов (прооксидантов)

является аконитатгидратаза митохондрий [19]. Показано, что активность аконитазы в митохондриях составляет около 65 % от общей активности этого фермента в печени [24]. Активность аконитазы митохондрий печени с *Cu*-индуцированным фиброзом была понижена почти на 50 % по сравнению с контрольными значениями независимо от возраста животных, то есть она действительно может рассматриваться в качестве одной из мишеней свободных радикалов.

Столь выраженное снижение активности аконитазы при *Cu*-индуцированном фиброзе печени в митохондриях имеет два следствия — индукцию апоптоза [34] и увеличение содержания цитрата в клетке [5]. Стабильное увеличение содержания цитрата в клетке ингибирует активность фосфофруктокиназы [40] и изменяет метаболизм глюкозы. Наряду с этим, содержание цитрата влияет на внутриклеточный баланс Ca^{2+} , цГТФ и другие вторичные мессенджеры, что может сопровождаться эффектом усиления первичного влияния компонентов микс-фактора на другие регуляторные системы.

Полученные данные показали, что компоненты микс-фактора частично восстанавливали активность аконитазы в митохондриях у молодых животных и полностью восстанавливали ее у старых животных. После введения микс-фактора незначительно повысилась активность антиоксидантных ферментов и значительно уменьшилось содержание гидропероксидов липидов. Эти результаты указывают на то, что после введения даже относительно небольших доз микс-фактора равновесие в системе прооксиданты-антиоксиданты смещается в сторону антиоксидантов.

Известно, что развитие воспалительного процесса и, в частности, фиброза печени может сопровождаться индукцией белков острой фазы, таких как гаптоглобин, церулоплазмин, металлопротеины, пептиды средней молекулярной массы и др. [4]. Гаптоглобин выполняет большое число разнообразных функций, в том числе принимает участие в метаболизме гемоглобина, в транспорте витаминов и процессах детоксикации. На фоне развития фиброза печени уменьшалось содержание эритроцитов в крови, содержание гаптоглобина в крови у молодых животных не изменялось, в то время как у старых животных его содержание было увеличено в 2 раза по сравнению с соответствующим показателем у контрольной группы.

Мы полагаем, что у старых животных гаптоглобин обеспечивал и функцию детоксикации аутоантител на фоне низкой фагоцитарной активности.

Микс-фактор у старых животных активировал фагоцитарную активность, и это сопровождалось 40% снижением у них содержания гаптоглобина (см. рис. 3, 4). Напротив, микс-фактор угнетал все звенья фагоцитарной активности у молодых животных, и это коррелировало с трехкратным увеличением у них содержания гаптоглобина (см. рис. 3, 4).

Хотя доказательства этих положений требуют дополнительной проверки, они могут свидетельствовать о широком наборе различных адаптивных решений у молодых и старых животных на внешние воздействия. Выбор тех или иных метаболических паттернов будет зависеть от уже имеющейся метаболической памяти, которая различается у молодых и старых животных. Результаты данной работы подтверждают нашу концепцию о роли метаболической памяти в механизмах возрастзависимых адаптивных реакций [2].

Заключение

Многочисленные последовательные введения животным сульфата меди индуцируют развитие фиброза печени у молодых и старых животных. Животные с *Cu*-индуцированным фиброзом отставали в росте, теряли способность совершать работу по тесту «плавание с грузом», у них было уменьшено содержание эритроцитов в крови. Трехкратное последовательное введение таким животным микс-фактора восстанавливало работоспособность, обеспечивало интенсивность увеличения до контрольных значений содержания эритроцитов.

Развитие *Cu*-индуцированного фиброза печени осуществлялось на фоне окислительного стресса, который проявлялся в большей степени у старых животных, в то же время клеточное звено иммунитета было подавлено в одинаковой степени независимо от возраста.

Введение микс-фактора животным с *Cu*-индуцированным фиброзом формировало различные ответные реакции на уровне про/антиоксидантной и иммунной систем у молодых и старых животных.

Ответ метаболической системы на исследуемые воздействия у старых животных не уступал, а в некоторых случаях превосходил по эффективности у молодых животных.

Развитие фиброза и действие микс-фактора формируют различные метаболические паттерны у молодых и старых животных. Один и тот же функциональный ответ (интенсивность роста, работоспособность и другие) может быть реализован

различными метаболическими путями у молодых и старых животных, что указывает на использование разных метаболических стратегий в механизмах адаптации.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). Т. 1. СПб.: Наука, 2008.
2. Божков А.И., Сидоров В.И., Кургузова Н.И., Длубовская В.Л. Метаболическая память усиливает эффект гормезиса к ионам меди и имеет возрастзависимый характер // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 72–80.
3. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. НАМН Украины. 2014. Т. 20. № 1. С. 25–34.
4. Каримов И.З., Шавловский М.М., Назаров П.Г. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом // Цитокнины и воспаление. 2004. Т. 3. № 4. С. 42–46.
5. Крыльский Е.Д., Попова Т. Н., Кирилова Е.М. Активность аконитатгидратазы и содержание цитрата в тканях крыс при экспериментальном ревматоидном артрите и действии тиоктовой кислоты МНО // Inter-Medical («Биологические науки»). 2014. № 5. С. 102–105.
6. Сахарова Д.А., Витковский Ю.А., Терешков П.П. Клеточный иммунитет у больных хроническим вирусным гепатитом С // Дальневост. мед. журн. 2013. Вып. 4. С. 21–24.
7. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. 1980. Vol. 15. № 3. P. 137–140.
8. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts // Antiox. & Redox Signal. 2013. Vol. 19. № 12. P. 1420–1445.
9. Bozhkov A.I., Klimova E.M., Nikitchenko Yu.V. et al. Stem cells take part in regulation of prooxidant activity and immunity at liver fibrosis // Amer. J. Biomed. Life Sci. Spec. Iss.: «Mechanisms of protection against oxidative stress». 2014. Vol. 2. № 6–1. P. 5–12.
10. Bozhkov A.I., Nikitchenko Yu.V. Thermogenesis and longevity in mammals. Thyroxin model of accelerated aging // Exp. Geront. 2014. Vol. 60. P. 173–182.
11. Carlberg I., Mannervik B. Glutathione reductase levels in rat brain // J. biol. Chem. 1975. Vol. 250. P. 5475–5480.
12. Carocho M., Ferreira I.C.F.R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives // Food and Chem. Toxicology. 2013. Vol. 51. P. 15–25.
13. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Offic. J. 1986. L 358:0001–0028.
14. Dawson C.A., Horvath S.M. Swimming in small laboratory animals // Med. Sci. in Sports. 1970. Vol. 2. № 2. P. 51–78.
15. Douglas D. T. Oxidative Stress // Encyclop. Biophys. 2013. P. 1813–1818.
16. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species // J. Cell. Biol. 2011. Vol. 194. № 1. P. 7–15.
17. Gabrieljan N.I., Levitsky E.R., Dmitriev A.A. et al. Screening method of middle molecules in biological fluids. Method. Recommended. M.: Medicine, 1985.
18. Gallogly M.M., Shelton M.D., Qanungo S. et al. Glutaredoxin regulates apoptosis in cardiomyocytes via NFkappa B targets Bcl-2 and Bcl-xL: implication for cardiac aging // Antiox. & Redox Signal. 2010. Vol. 12. № 12. P. 1339–1353.

19. Gardner P.R., Nguyen D.M., White C.W. Aconitase is a sensitive and critical target of oxygen poisoning in cultured mammalian cells and in rat lungs // *Proc. nat. Acad. Sci.* 1994. Vol. 91. № 25. P. 12248–12252.
20. Gostner J. M., Becker K., Fuchs D., Sucher R. Redox regulation of the immune response // *Redox Report.* 2013. Vol. 18. № 3. P. 88–94.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford University Press, 2007.
22. Kamatch S.A., Narayan K.A. Interaction of Ca²⁺ with endoplasmic reticulum of rat liver: a standard procedure for the isolation of microsomes // *Analyt. Biochem.* 1972. Vol. 48. № 1. P. 53–61.
23. Kohen R. Invited Review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // *Toxicol. Pathol.* 2002. Vol. 30. № 6. P. 620–650.
24. Konstantinova S. C., Russanov E.M. Aconitase activity in rat liver // *Comp. Biochem. Physiol. B: Biochem. Mol. Biol.* 1996. Vol. 113. P. 125–130.
25. Kurguzova N.I., Bozhkov A.I., Nikitchenko Y.V. *et al.* Interconnection of antitoxic and antioxidant systems of the organism under the action of natural low molecular complex — fungidol // *Amer. J. Biomed. Life Sci. Spec. Iss.: «Mechanisms of Protection against Oxidative Stress».* 2015. Vol. 2. № 6–1. P. 25–32. doi: 10.11648/j.ajbls.s.2014020601.15.
26. Lambert P.H., Dixon F.J., Zubler R.H. A WHO collaborative study for the evaluation of eighteen methods for detecting immune complexes in serum // *J. clin. Lab. Immunol.* 1978. Vol. 1. № 1. P. 1–15.
27. Liochev S. I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging // *Free Radical Biol. Med.* 2013. Vol. 60. P. 1–4.
28. Martinovich G.G., Cherenkevich S.N., Sauer H. Intracellular redox state: Towards quantitative description // *Europ. Biophys. J.* 2005. Vol. 34. № 7. P. 937–942.
29. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Cherenkevich S.N. Redox regulation of cellular processes: a biophysical model and experiment // *Biophys. J.* 2011. Vol. 56. № 3. P. 444–451.
30. Muniz-Junqueira M.I., Peçanha L.M., Silva-Filho V.L. *et al.* Novel microtechnique for assessment of postnatal maturation of the phagocytic function of neutrophils and monocytes // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003. Vol. 10. P. 1096–1102.
31. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13. P. 349–361.
32. Ohkawa H., Ohahi N., Jodi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Analyt. Biochem.* 1979. Vol. 95. № 2. P. 351–358.
33. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase // *J. Lab. clin. Med.* 1967. Vol. 70. P. 158–169.
34. Panduria V., Liua G., Surapuredib S. Role of mitochondrial hOGG1 and aconitase in oxidant-induced lung epithelial cell apoptosis // *Free Radical Biol. Med.* 2009. Vol. 47. № 6. P. 750–759.
35. Pintera J. *The biochemical, genetic, and clinicopathologic aspects of haptoglobin.* Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1971.
36. Raghavachari N., Lou M.F. Evidence for the presence of thioltransferase in the lens // *Exp. Eye Res.* 1996. Vol. 63. P. 433–441.
37. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // *J. Lab. clin. Med.* 1961. Vol. 58. P. 161–168.
38. Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19. P. 4850–4860.
39. Sohal R. S., Orr W.C. The redox stress hypothesis of aging // *Free Radical Biol. Med.* 2012. Vol. 52. Iss. 3. P. 539–555.
40. Usenik A., Legiša M. Evolution of allosteric citrate binding Sites on 6-phosphofructo-1-kinase // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5. № 11. e15447. doi:10.1371/journal.pone.0015447.
41. Varghese S., Tang Yu., Imlay J.A. Contrasting Sensitivities of Escherichia coli Aconitases A and B to Oxidation and Iron Depletion // *J. Bacteriol.* 2003. Vol. 185. № 1. P. 221–230. doi: 10.1128/JB.185.1.221–230.
42. Viña J., Borras C., Abdelaziz Kh. M. *et al.* The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging // *Antiox. & Redox Signal.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 779–787.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 555–566

A. I. Bozhkov¹, Yu. V. Nikitchenko¹, E. M. Klimova², O. S. Linkevych¹, K. M. Lebid¹,
A. M. M. Al-Bahadli¹, M. M. A. Alsardia¹

YOUNG AND OLD ANIMALS USE VARIOUS STRATEGIES OF METABOLIC ADAPTATION TO CU-INDUCED LIVER FIBROSIS

¹ Research Institute of Biology of V.N. Karazin Kharkov National University, 4, sq. Svobody, Kharkov 61022, Ukraine; e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua; ² V. T. Zaycev State Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 1, Balakireva vyvzd, Kharkov 61103, Ukraine

The role of the prooxidant-antioxidant and immune systems in formation of age-related adaptive responses to chronic effects of toxic substances (copper ions) was studied. In this purpose in young and old animals by multiple sequential administration of copper sulfate was induced liver fibrosis. Using this model the characteristics of prooxidant-antioxidant and immune systems, and physiological characteristics of were assessed. The Cu-induced liver fibrosis was accompanied by the oxidative stress and a significant reduction in cell immune activity. In the case of elimination of oxidative stress by introducing exogenous antioxidants (mix factor) in animals with fibrosis was recovered efficiency, body weight, the content of red blood cells. In old animals the restoring of the changed parameters of cellular immunity was more effective than in the young. Young and old animals used different metabolic strategies of adaptation to toxic environmental factors.

Key words: Cu-induced liver fibrosis, age, metabolic strategies, adaptation

И. Б. Соколова¹, И. В. Сергеев¹, О. Р. Федотова², Н. Н. Мельникова¹, Д. П. Дворецкий¹**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС-ГИПЕРТОНИКОВ***¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: sib@kolt.infran.ru;² Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12

Исследовали плотность микрососудистой сети пиальной оболочки, а также перфузию и насыщение кислородом в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс-гипертоников разного возраста. Показано, что по мере старения крыс-гипертоников плотность микрососудистой сети не только не уменьшалась, но и возрастала. При этом перфузия коры головного мозга понижалась, а насыщение ткани кислородом увеличивалось. К 12-му месяцу жизни значительно ухудшилось ориентировочно-исследовательское поведение крыс по всем основным показателям теста «открытое поле».

Ключевые слова: головной мозг, старение, гипертензия, микроциркуляция, перфузия, поведение

Более чем у половины пожилых людей наблюдают стойкое повышение АД. Старение организма и артериальная гипертензия — две системы факторов, каждая из которых ухудшает кровообращение в головном мозге. В обоих случаях происходит утолщение стенки артериол головного мозга, уменьшение их просвета, облитерация, плазморагия, что приводит к развитию изменений сосудистой стенки различной степени выраженности вплоть до некроза [7, 9, 11, 13]. Как по мере старения, так и при хронической гипертензии было отмечено понижение скорости кровотока в различных структурах головного мозга [6, 9, 12].

Цель исследования — изучение особенностей возрастных изменений основных параметров микроциркуляции в коре головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 40 спонтанно гипертензивных крысах-самцах 3–4 и 12 мес линии SHR. В качестве контрольной группы были ис-

пользованы крысы-самцы 3–4, 12 и 24 мес с нормальным АД линии *Wistar-Kyoto*. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Все процедуры с животными выполняли в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC).

Тест на поведение животных 3–4 и 12 мес проводили в установке «открытое поле» по стандартным методикам [2]. Оценивали локомоторное поведение (число и длительность акта «локомоция»), ориентировочно-исследовательскую активность (акты «норка», «локомоция», «вертикальная стойка», «стойка с упором», «движение на месте», «обнюхивание»); эмоциональное поведение (акты «груминг», «движение на месте», «вертикальная стойка»); неспецифическую активацию (изменение суммарного числа актов) или подавление поведения (достоверное изменение числа и длительности актов). Число, длительность и последовательность актов в тесте регистрировали с помощью оригинальной программы «open field» [2]. При статистической обработке достоверность различий двух выборок оценивали при помощи непараметрического критерия *U* Вилкоксона–Манна–Уитни (программа Statistica 8) с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга осуществляли у наркотизированных животных (интраперитонеально золетил — 20 мг/кг, «Virbac», Франция) с помощью телевизионной установки для прижизненного микроскопирования. Для этого, удалив теменную кость и твердую мозговую оболочку, крыс помещали под объектив установки. При общем ув. 40

* Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 16-04-00168).

исследовали плотность микрососудистой сети на всей площади сенсомоторной коры. Во время эксперимента поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором с температурой 37 °С. Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37 °С; САД у молодых крыс-гипертоников составляло $176 \pm 2,4$ мм рт. ст., у старых — $191 \pm 2,1$ мм рт. ст.; у животных из контрольной группы — 120–140 мм рт. ст.

На статических изображениях подсчитывали общее число сосудов и отдельно артериол на единицу площади. При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень достоверности различий $p < 0,05$.

Измерение перфузии (ПМ) в сенсомоторной коре головного мозга и степень насыщения данной тканевой области кислородом (SO_2) проводили у экспериментальных животных с помощью комплекса многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). ПМ и SO_2 фиксировали по всей площади сенсомоторной коры [3] и измеряли их у крыс в исходном состоянии без какого бы то ни было воздействия, при воздействии (аппликации) на поверхность мозга вазоконстриктора норадреналина (НА, концентрация раствора 10^{-3}) и в условиях острой ишемии. Последняя была смоделирована пережатием обеих сонных артерий в течение 5 мин. При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, уровень достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры у крыс-гипертоников в возрасте 3–4 мес (молодые) и 12 мес (старые) и у животных из контрольной группы представлены на рис. 1.

Ранее мы показали, что плотность микрососудистой сети у молодых крыс линии SHR была ниже в среднем в 1,4 раза, чем у молодых крыс линии Wistar–Kyoto с нормальным АД; плотность артерий и артериол на том же участке пиальной оболочки, соответственно, была ниже примерно в 1,9 раза [4]. По вышеназванным показателям молодые крысы линии SHR соответствовали крысам 24 мес (глубокая старость) линии Wistar–Kyoto, см. рис. 1. Процесс старения микрососудистой сети у крыс-гипертоников отличался от старения животных контрольной группы. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга у крыс с нормальным АД с возрастом уменьшалась (см. рис. 1, а), а у крыс линии SHR, напротив, увеличивалась (см. рис. 1, б). Так, плотность микрососудистой сети у старых крыс линии SHR была выше в среднем в 1,2 раза (статистически недостоверно), чем у молодых животных линии SHR; плотность артериолярного участка, соответственно, была выше примерно в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Мы предполагаем, что в результате перманентного повышенного давления у крыс линии SHR уже в молодости в ткани головного мозга формируются ишемизированные участки. Как известно, мозговые артерии и артериолы играют

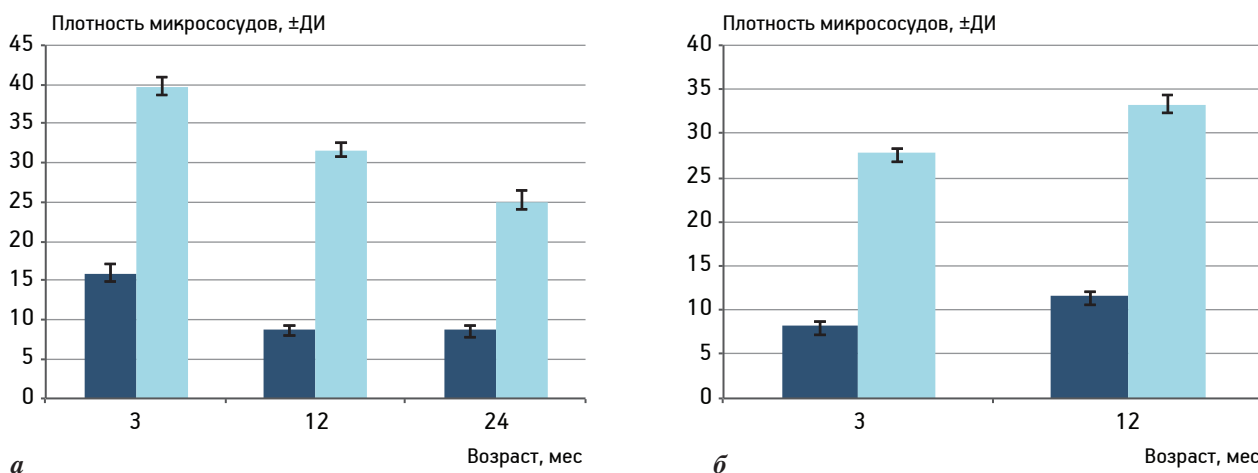


Рис. 1. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры у крыс.

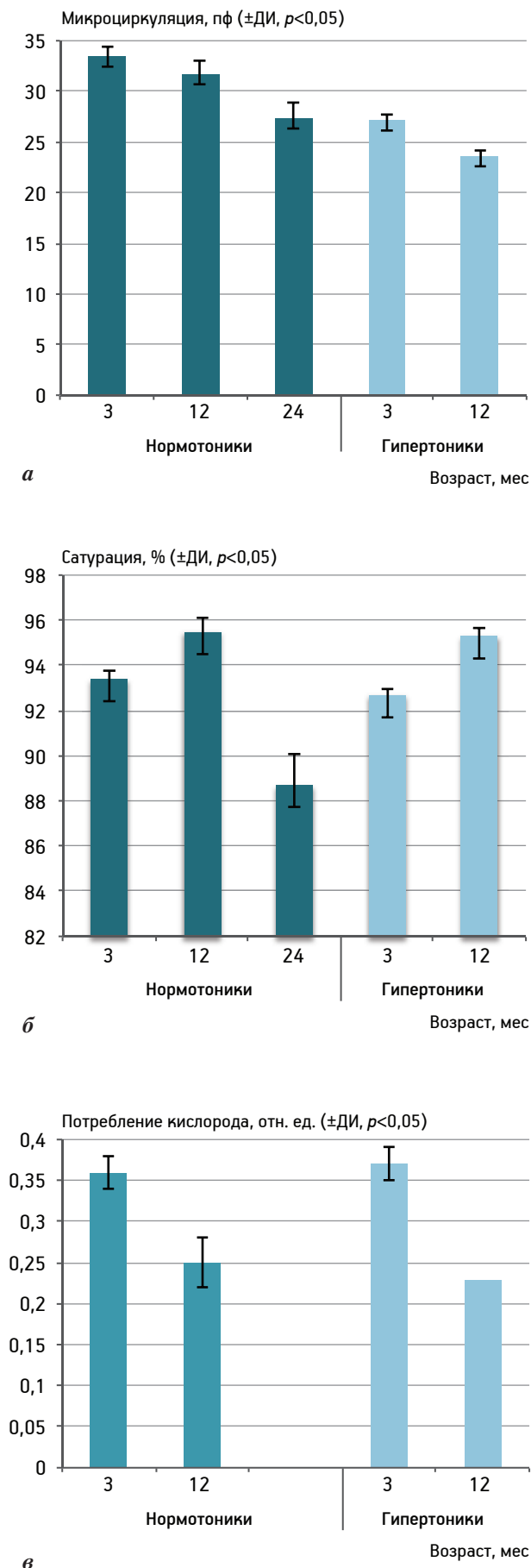
а — крысы-нормотоники линии Wistar–Kyoto; б — крысы-гипертоники линии SHR; темные столбики — плотность артериол в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга ($p < 0,05$); светлые столбики — плотность всей микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга ($p < 0,05$)

значительную роль в снабжении ткани мозга кислородом, — именно на уровне данных микрососудов происходит обмен примерно 30 % кислорода между кровью и тканью. Кроме того, напряжение кислорода (pO_2) в крови артериол выше, чем в капиллярном участке; градиент pO_2 в ткани, прилегающей к артериям, круче, чем у капилляров; мозговая артерия, по сравнению с капилляром, способна обеспечить кислородом больший объем ткани [1]. Развитие гипертонической болезни приводит к снижению скорости кровотока в различных структурах головного мозга [6, 8–10]. В результате урежения микрососудистой сети, уменьшения доли артериальных сосудов, понижения скорости кровотока в головном мозге могут формироваться участки с недостаточным обеспечением кислородом. Как известно, тканевая гипоксия является стимулятором ангиогенеза [14]. Вероятно, именно недостаток кислородного снабжения с раннего возраста у крыс-гипертоников способствует тому, что в течение жизни у этих животных развивается компенсаторное увеличение плотности артериального участка микрососудистой сети коры головного мозга.

Возрастные изменения других параметров микроциркуляции — ПМ и SO_2 — как исходных, так и при экстремальных воздействиях у крыс линии *SHR* также отличаются от процессов, происходящих при старении крыс-нормотоников. У крыс линии *Wistar-Kyoto* ПМ и SO_2 в сенсомоторной коре с возрастом понижались (рис. 2). У молодых крыс линии *SHR* уровень ПМ в данной тканевой зоне мозга примерно в 1,2 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у молодых крыс линии *Wistar-Kyoto* (см. рис. 2, а), и соответствовал ПМ у животных-нормотоников в глубокой старости. К 12 мес ПМ в сенсомоторной коре у крыс-гипертоников статистически достоверно понизилась (см. рис. 2, а) как по сравнению с молодыми крысами-гипертониками, так и с нормотониками того же возраста. Относительно насыщения ткани коры головного мозга кислородом: у крыс линии *Wistar-Kyoto* до 12 мес нет статистически значимых различий по ПМ и SO_2 , к 24 мес уровень SO_2 в коре головного мозга резко

Рис. 2. Перфузия и сатурация в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс.

а — перфузия в сенсомоторной коре; б — сатурация (SO_2) в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс;
в — потребление кислорода в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс



падает (см. рис. 2, а). У крыс линии *SHR* уровень SO_2 с возрастом статистически значимо возрастал (см. рис. 2, б). Повышению тканевого SO_2 способствовало увеличение плотности артерий в зоне измерения и понижение потребления кислорода тканью головного мозга. Прибор «ЛАКК-М» позволяет оценить уровень потребления кислорода исследуемой тканью. По мере старения до 12 мес и у крыс с нормальным АД, и у животных-гипертоников потребление кислорода в ткани коры понизилось примерно в 1,7 раза (см. рис. 2, в). На основании вышеизложенных результатов, вероятно, справедливо сделать вывод, что по мере старения микроциркуляция в коре головного мозга у крыс-гипертоников ухудшается.

Однако важно посмотреть, какие изменения в параметрах микроциркуляции происходят при экстремальных воздействиях — констрикции пиальных сосудов и острой ишемии. При действии вазоконстриктора *NA* на пиальную оболочку головного мозга как у молодых, так и у старых животных часть пиальных артериол уменьшает свой диаметр, часть расширяет, а небольшая доля не реагирует вовсе [3]. При данном воздействии у всех экспериментальных животных ПМ в некоторых участках коры понижалась, а в других возрастала. У животных 3–4 и 12 мес линии *Wistar–Kyoto* средняя величина уменьшения ПМ по всем точкам измерения ($26,6 \pm 2,5$ и $26,8 \pm 2,7$ %) и увеличения ПМ ($23,4 \pm 7,3$ и $26,4 \pm 4,2$ %), соот-

ветственно, была примерно одинаковой, и средняя ПМ статистически значимо не менялась. У животных 3–4 и 12 мес линии *SHR* ПМ понижалась в среднем на $25,1 \pm 2,0$ и $15,1 \pm 3$ %, соответственно, а в других точках измерения повышалась в среднем на $42,7 \pm 6,4$ и $38,1 \pm 9,2$ % (рис. 3, а). Следовательно, в среднем ПМ в коре головного мозга под воздействием *NA* увеличилась примерно на 17,6 и 23 %, соответственно.

Пятиминутная окклюзия обеих сонных артериол приводила к понижению ПМ в сенсомоторной коре головного мозга у всех групп животных на 50–70 %. Снижение тканевого SO_2 у молодых крыс-нормотоников и гипертоников было примерно одинаковым (см. рис. 3, б). Хуже всего глобальную ишемию перенесли крысы 12 мес *Wistar–Kyoto*, а лучше всех — гипертоники того же возраста. Вероятно, артериальная гипертензия является своеобразным «природным» прекондicionированием ишемических состояний головного мозга. Адаптация ткани мозга к постоянной гипоксии у крыс-гипертоников позволяет им легче переносить экстремальные состояния, вызванные спазмированием мозговых сосудов или резкой кислородной недостаточностью.

Сенсомоторная кора (зоны передней теменной и собственно теменной области) является зоной представительства афферентации кожно-кинестетического анализатора, ведущего в формировании приспособительных реакций грызунов.

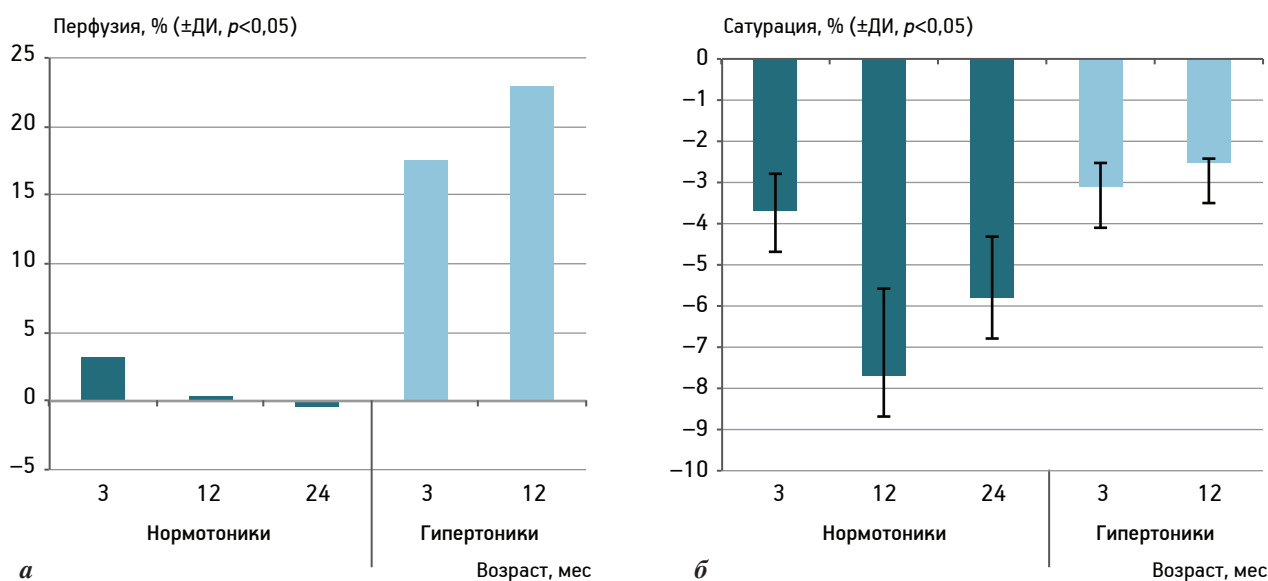


Рис. 3. Изменение перфузии и сатурации в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс в экстремальных условиях.

а — изменение перфузии относительно исходного уровня при аппликации на поверхность мозга вазоконстриктора;

б — изменение сатурации относительно исходного уровня при глобальной ишемии

Особенности микроциркуляции в этой области головного мозга отражаются на формировании ориентировочно-исследовательского поведения животных. Молодые крысы линии *SHR* отличались более активным вертикальным поведением, чем крысы линии *Wistar—Kyoto*: число актов «вертикальная стойка» в тесте «открытое поле» у них было выше более чем в 7 раз. Также более чем в 1,5 раза молодые животные линии *SHR* чаще заглядывали в норки. По остальным актам теста различий между крысами двух линий выявлено не было.

У старых крыс-гипертоников 12 мес двигательное и ориентировочно-исследовательское поведение значительно ухудшилось по сравнению с животными 3 мес линии *SHR* (рис. 4). Следует отметить, что у старых крыс-гипертоников более нарушенным оказалось именно вертикальное поведение: «стойки с упором» (понижение примерно в 4,3 раза) и «вертикальные стойки» (понижение примерно в 5,9 раза). Также значительно понижен (примерно в 1,5 раза) показатель «норки». Эти результаты говорят о том, что с возрастом у крыс-гипертоников угасают исследовательские и ориентировочные функции, а двигательная активность сохраняется — акты «локомоции» и «обнюхивание» понижены примерно в 1,3 раза. Для сравнения: при старении у крыс-нормотоников число этих актов падает более чем в 2 раза [5].

Еще одно интересное сравнение. У старых крыс линии *Wistar—Kyoto* длительность всех актов достоверно больше, чем у молодых, то есть старые животные, совершая меньше паттернов поведения за опыт, затрачивали больше времени на их реализацию. Подобное поведение свидетельствует о замедлении реакций, быстрой утомляемости, эмоциональной подавленности. Старые крысы линии *SHR* не только совершали меньше вертикальных актов, но и затрачивали на них меньше времени. Статистически значимо увеличилось время на двигательную активность и очень значительно (примерно в 4,6 раза) — на акт «движение на месте». Это свидетельствует о высоком уровне тревожности, беспокойства, возбуждения, но не о подавленности эмоционального фона.

Заключение

По мере старения у крыс-гипертоников не происходит такого значительного ухудшения микроциркуляции, как у крыс-нормотоников.

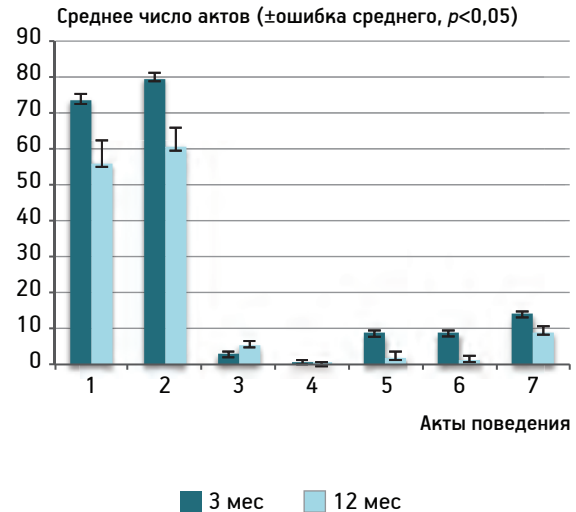


Рис. 4. Ориентировочно-исследовательское поведение крыс-гипертоников разного возраста в тесте «открытое поле».

1 — «локомоция»; 2 — «обнюхивание»;
3 — «движение на месте»; 4 — «груминг»; 5 — «стойка с упором»; 6 — «вертикальная стойка»; 7 — «норка»

Литература

1. Вовенко Е.П., Чуйкин А.Е. Профили тканевого напряжения кислорода вблизи артериол и венул коры головного мозга крысы при развитии острой анемии // Рос. физиол. журн. 2009. Т. 95. № 7. С. 673–687.
2. Петров Е.С. Изучение нейробиологических основ сложных безусловных рефлексов в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова: итоги последних лет // Рос. физиол. журн. 1990. Т. 76. № 12. С. 1669–1681.
3. Соколова И.Б., Пузанов М.В., Мельникова Н.Н. и др. Возрастные изменения скорости кровотока и сатурации крови в коре головного мозга у крыс // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 466–471.
4. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Дворецкий Д.П. Влияние повышенного артериального давления на микроциркуляцию в коре головного мозга молодых крыс // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 160. № 9. С. 276–279.
5. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Гилерович Е.Г. и др. Эффективность применения интрацеребральной трансплантации мезенхимных стволовых клеток для коррекции возрастных изменений микроциркуляции в головном мозге крыс // Цитология. 2014. Т. 56. № 4. С. 273–281.
6. Ances B., Liang C., Leontiev O. et al. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation // Hum. Brain Mapping. 2009. Vol. 30. № 4. P. 1120–1132.
7. Brown W., Thore C. Cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration // Neuropathol. applied neurobiol. 2011. Vol. 37. № 1. P. 56–74.
8. Dai W., Lopez O., Carmichael O. et al. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension // Stroke. 2008. Vol. 39. № 2. P. 349–354.
9. Davisson R. Hypertension and cerebrovascular dysfunction // Cell Metab. 2008. Vol. 7. № 6. P. 476–484.
10. Jennings J., Muldoon M., Ryan C. et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension // Neurology. 2005. Vol. 64. № 8. P. 1358–1365.

11. Lammie G. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke // *Brain Pathol.* 2002. № 12. P. 358–370.

12. Restom K., Bangen K., Bondi M. et al. Cerebral blood flow and BOLD responses to a memory encoding task: a comparison between healthy young and elderly adults // *Neuroimage.* 2007. Vol. 37. № 2. P. 430–439.

13. Shao W., Li C., Chen L. et al. Stereological investigation of age-related changes of the capillaries in white matter // *Anat. Rec. (Hoboken).* 2010. Vol. 293. № 8. P. 1400–1407.

14. Wei L., Erinjeri J., Rovainen C., Woolsey T. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke // *Stroke.* 2001. № 32. P. 2179–2184.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 567–572

I. B. Sokolova¹, I. V. Sergeev¹, O. R. Fedotova², N. N. Melnikova¹, D. P. Dvoretzky¹

AGE-RELATED CHANGES OF MICROCIRCULATION IN PIA MATER OF RATS' SENSORIMOTOR CORTEX

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

² Research Institute of Experimental Medicine, RAMS, 12, ul. akad. Pavlova, St. Petersburg 197376

We studied the density of the microvascular network in the pia mater, the tissue perfusion and saturation of the oxygen of sensorimotor cortex of hypertensive rats of different ages. Our investigations shown that the microvascular density in the pia mater was not only decreased, but also was increased. The perfusion of sensorimotor cortex was reduced and tissue saturation was enlarged. By the age of 12 months orienting-exploratory rats behavior became worse significantly in all major indicators of the test «open field».

Key words: *brain, aging, hypertension, microcirculation, perfusion, behaviour*

А. В. Макрушин¹, Н. В. Аладин²

РАССМОТРЕНИЕ ПРОЦЕССА ЭНДОГЕННОГО СНИЖЕНИЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДВУХ НАДОРГАНИЗМЕННЫХ СИСТЕМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАРАМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ*

¹ Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, пос. Борок, 152742 Ярославская обл.,
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru; ² Зоологический институт РАН, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 1

Эндогенное снижение гомеостатических свойств систем надорганизменного уровня схоже со старением особи. Сходство в том, что это снижение, как и старение особи, вызывается негативными последствиями специализации элементов, из которых состоят системы. У систем надорганизменного уровня эти последствия — аналоги параметаболических реакций стареющей особи.

Ключевые слова: биоценоз, общество, ценофилы, ценофобы

Процессы, происходящие в системах одного уровня, часто аналогичны происходящим в системах других уровней. Например, палеонтолог В. В. Жерихин, изучая эволюцию биоценозов геологического прошлого, обнаружил, что у них происходило эндогенное снижение гомеостатических свойств, которое вело к их гибели. Закономерности эндогенного снижения гомеостатических свойств биоценозов, пишет он, аналогичны закономерностям эндогенного снижения гомеостатических свойств любой системы, состоящей из самовоспроизводящихся элементов и способных меняться в ряду поколений [5]. Из этого заключения следует, что старение особи — частный случай эндогенного снижения гомеостатических свойств систем, а термин «старение» следует применять к биосистемам разного уровня, заменив им термин «эндогенное снижение гомеостатических свойств».

Согласно параметаболической теории старения, предложенной биохимиком А. Г. Голубевым, в старении особи важную роль играют вредные для организма параметаболические реакции. Они — спутники полезных для него реакций. Их продукты накапливаются в необновляемых клетках, из-за этого последние со временем отмирают. Их утрата приводит к снижению гомеостатических свойств особи и увеличению вероятности ее смер-

ти. Параметаболические реакции вызывают старение особи только при наличии в ней необновляемых клеток. При их отсутствии эти реакции не наносят ей вреда [2, 4]. У примитивных беспозвоночных, стоящих близко к основанию филогенетического дерева *Metazoa* (губок, гидроидных и коралловых полипов, мшанок, внутриворончатых и колониальных асцидий), необновляемых клеток нет. Эти беспозвоночные потенциально бессмертны [10]. Клетки, из которых построены их тела, низко дифференцированы и поэтому к размножению, то есть к обновлению, способны. Потенциальное бессмертие — анцестральное свойство *Metazoa*.

Возникновение видов, особи которых стареют, — следствие естественного отбора. В ходе эволюции, происшедшей на ранних этапах существования жизни на Земле, преимущество получали те обладающие анцестральным бессмертием особи, которые полнее и эффективнее других использовали ресурсы среды. Полноте и эффективности их использования способствовало разделение функций особи между ее клетками, то есть специализация клеток. Их специализация сначала повышала надежность существования особи, но далеко зашедшая специализация делала клетки немногочисленными, и особь из-за этого приобретала свойство стареть. Из параметаболической теории старения следует, что вред от параметаболических реакций для особи, заключающийся в приобретении ею свойства стареть, — это цена, которую она платит за выгоды, полученные ею от специализации своих клеток.

Единицей естественного отбора могут быть системы надорганизменного, а также надвидового уровня [6, 11, 12]. Если в среде есть недоиспользуемые ресурсы, а условия позволяют их использо-

* Статья печатается в порядке дискуссии.

вать, то преимущество в борьбе за существование получают системы, элементы которых более специализированы, так как эти системы лучше других используют ресурсы среды. В результате, в ходе эволюции специализация элементов конкурирующих систем разного уровня растет. У систем организменного уровня специализированные элементы — мишень для параметаболических реакций [2, 4]. Возникают ли аналоги параметаболических реакций в системах надорганизменного и надвидового уровня, и становятся ли их мишенью специализированные элементы этих биосистем? Цель статьи — обсуждение этих вопросов на примере биоты и общества.

Роль аналогов параметаболических реакций в старении биоценозов

Биота — это совокупность видов растений, животных, грибов и микроорганизмов, населяющих тот или иной участок суши или водоема. Она может быть биоценозом, группировкой или обладать свойствами, промежуточными между этими двумя надвидовыми системами. Биоценоз — это биота, видовой состав которой относительно постоянен. Он складывается из ценофилов — видов, специализированных, приспособленных к совместной жизни с другими ценофилами биоценоза. Ценофилы — члены биот завершающих стадий сукцессии. В природе они вне биоценозов, как правило, не встречаются. Группировка — это биота, возникающая на разрушенных или вновь возникших в результате геологических процессов местообитаниях, не захваченных еще биоценозами или непригодных для их жизни. Группировки складываются из ценофобов, видов неспециализированных, неприхотливых и эвритопных, у которых нет приспособлений к совместному существованию с другими видами. Видовой состав группировок непостоянен и зависит от случая. Наряду с ценофилами и ценофобами, есть виды с промежуточными свойствами [1, 9].

У биоты, как и у особи, гомеостатические свойства со временем снижаются. Но у нее это происходит в ходе эволюции, то есть в геологических масштабах времени. Эволюция биоты — это эволюция составляющих ее видов. Она начинается сразу после окончания очередного глобального экологического кризиса [5, 9]. Глобальные экологические кризисы повторялись в истории Земли многократно. В палеозое они происходили через 37 млн лет, в мезозое и кайнозое — через 26 млн лет [7]. Во время кризисов ценофилы вымирали, биоценозы свое существование прекращали, со-

хранялись ценофобы, и биоразнообразие на Земле резко снижалось. На месте биоценозов возникали группировки. Борьба между ними за ресурсы вела к естественному отбору, единицей которого были группировки. Выживали те из них, которые эффективнее и полнее других использовали ресурсы среды, а этому способствовало разделение функций группировки между составляющими ее видами, то есть их специализация. Благодаря специализации видов, группировка использовала ресурсы среды все полнее и эффективнее, что помогало ей в конкурентной борьбе с другими группировками, таким образом повышая надежность ее существования. В результате специализации видов, то есть их адаптивной радиации, количество их в группировке росло, ценофобы постепенно превращались в ценофилов, а группировка — в биоценоз.

У системы организменного уровня внутренняя среда может представлять для нее не меньшую опасность, чем внешняя, а набор функций может включать те, которые, с одной стороны, защищают от внутренних опасностей, а с другой, создают дополнительные проблемы [2]. Это утверждение справедливо и для биоценоза. Опасности, снижающие надежность его существования, возникают из-за идущих в нем процессов адаптивной радиации и специализации видов. Рост их числа в нем и далеко зашедшая их специализация уменьшают надежность существования биоценоза. Специализация видов, во-первых, делает их менее плодовитыми. Ценофилы (они — *k*-стратеги) менее плодовиты, чем ценофобы (*r*-стратеги). Снижение плодовитости видов затрудняет устранение последствий повреждений биоценоза, то есть ухудшает его гомеостатические свойства.

Во-вторых, рост специализированности видов — это, как сказано выше, увеличение их количества в биоценозе. Поскольку используемый биоценозом ресурс — величина конечная, рост количества видов уменьшает объем ресурса, потребляемого каждым из них. Из-за этого обеспеченность видов ресурсами ухудшается, что ослабляет их гомеостатические свойства. А это ослабляет гомеостатические свойства и биоценоза.

В-третьих, с ростом специализированности видов увеличивается специализированность и всего биоценоза. Это ужесточает его требования к среде, а следовательно, тоже ослабляет гомеостатические свойства. Из-за продолжающихся процессов специализации видов устойчивость биоценоза, которая сперва росла, начинала по мере дальнейшей их специализации снижаться. Биоценозы на заклю-

чительных этапах эволюции становятся неустойчивыми. Кризис биосферы, состоящей из таких биоценозов, может вызвать (и вызывает) даже незначительное дестабилизирующее событие. После его завершения цикл эволюции биосферы повторяется [5, 9].

Таким образом, эндогенное снижение гомеостатических свойств биоценоза, то есть его старение, как и старение особи, вызывается вредными последствиями полезных для него процессов специализации элементов, из которых он состоит. Эти последствия — аналоги параметаболических реакций особи. Их действие направлено, как и действие параметаболических реакций особи, на специализированные элементы системы — на ценофилов. Ущерб, наносимый аналогами параметаболических реакций биоценозу, — это плата за преимущества, приобретенные им в ходе эволюции от специализации видов.

Роль аналогов параметаболических реакций в старении общества

Теперь обсудим, возникают ли аналоги параметаболических реакций в обществе, эволюционирующем по пути роста специализированности составляющих его элементов, и, если возникают, становятся ли специализированные элементы общества мишенью вредоносного действия аналогов параметаболических реакций. Но прежде нужно решить, можно ли процессы, происходящие в обществе, обсуждать с биологической точки зрения. Общество обладает всеми свойствами биологических систем — генетической уникальностью, целостностью, иерархичностью организации, способностью к саморегуляции, к развитию, к воспроизводству и приспособлению. Возникло оно в результате эволюции как составная часть биосферы и состоит из элементов, имеющих все признаки биологического вида. Функции в обществе, как и в других биосистемах, разделены между его элементами. Общество, как и другие биосистемы, обменивается веществом с окружающей средой. Через него так же, как через другие биосистемы, протекает поток энергии. Следовательно, общество — система не только социальная, но и биологическая. Управляют им не только социальные, но и биологические законы. Значит, обсуждать происходящие внутри его процессы с биологической точки зрения можно.

Один из биологических законов, управляющих обществом, — закон старения биосистем [8]. Он, как показано выше, управляет системами организ-

менного и надвидового уровней. Древние и античные общества, если внешние воздействия не разрушили их раньше, просуществовав некоторое время, начинали стареть. Старение было сопряжено (как старение особи и биоты) с ростом специализированности составляющих общество элементов. Рост их специализированности происходил вследствие естественного отбора, единицей которого были общества. Выживанию общества, конкурирующего за ресурсы с другими обществами, способствовало более полное и эффективное, чем у других обществ, использование ресурсов среды. Полноте и эффективности их использования содействовало разделение его функций между членами, иначе говоря, специализация членов общества. Поэтому уровень специализированности членов общества в ходе истории рос. Благодаря специалистам, то есть мастерам своего дела, общество выигрывало войны, возрастала образованность членов общества, происходило развитие наук и искусств, оно богаче, надежность его существования таким образом повышалась.

Но, как сказано выше, внутренняя среда системы представляет для нее опасность [2]. Для общества опасность возникает из-за идущей в нем специализации его членов. Если сначала этот рост повышает устойчивость общества, то далеко зашедшая специализация членов общества его уменьшает. Достигнув процветания, древние и античные общества начинали приходить в упадок из-за того, что результатам полезной деятельности специалистов сопутствовали вредные процессы [8]. Они начинали снижать надежность существования обществ. Их жертвой становились те, кто их вызывал — специалисты, которые из общества отсеивались первыми. У ослабленного их элиминацией общества способность сопротивляться враждебным действиям других обществ и/или противостоять ухудшению экологической обстановки уменьшалась. После краха общества возникало другое общество. В нем специалистам высокой квалификации места не было.

В наше время в промышленно развитых обществах плодовитость женщин снижена [3]. Это ослабило гомеостатические свойства этих обществ. Снижение плодовитости женщин связано с выполнением ими требующих квалификации общественных функций, то есть с их специализированностью. Связь между степенью специализированности элементов системы и снижением или утратой у них воспроизводительной способности обнаруживается не всегда. У особи, биоты и общества эта связь

очевидна, у них она — одна из причин возникновения механизма старения. Но в некоторых случаях специализация элементов системы не снижает их воспроизводительную способность, а наоборот, повышает. Например, в мусульманских обществах мужчины, специализирующиеся на руководящих функциях, имеют гаремы. Это их плодовитость повышает. В сообществах муравьев, пчел, ос, шмелей и термитов царицы тоже очень плодовиты, а царицы у общественных насекомых — высоко специализированные особи.

В некоторых западных обществах жизнь в наше время улучшилась. Но это сопровождается распространением экологически обусловленных заболеваний, накоплением генетического груза в популяциях, загрязнением воздуха, воды и почвы и другими нежелательными, сопутствующими современной цивилизации явлениями. Отрицательные последствия научно-технического прогресса, как и положительные, — побочный результат усилий специалистов — исследователей, инженеров и изобретателей, создателей цивилизации. На специалистов возлагаются и надежды на разработку средств борьбы с проблемами, сопутствующими научно-техническому прогрессу. Однако опыт показывает, что решение встающих перед обществом проблем порождает другие проблемы, требующие новых усилий специалистов. Например, борьба с голодом и с инфекционными болезнями привела к перенаселенности планеты, а усилия, направленные на решение энергетической проблемы, приведшие к открытию энергии атома, создали угрозу термоядерной войны и термоядерного терроризма. В обществе, как в организме и биоте, полезные для него процессы сопровождаются вредными неконтролируемыми им процессами. Эти вредные процессы — аналоги параметаболических реакций особи. Ущерб, наносимый ими обществу, — это его плата за преимущества, приобретенные им в результате специализации его членов.

Заключение

Эволюция жизни на Земле заключается в эволюции не только видов, но и биосистем более высокого уровня. В ходе естественного отбора выживают те биоценозы и общества, элементы которых более специализированы. Это ведет к росту специализированности элементов этих биосистем. Далеко зашедшая их специализация — причина возникновения у них механизма старения. Вредные процессы, вызывающие старение, — аналоги параметаболических реакций особи. Параметаболические реакции особи — частный случай более общего явления.

Литература

1. Вахрушев А.А., Раутиан А.С. Исторический подход к экологии сообществ // Журн. общ. биол. 1993. Т. 54. № 5. С. 532–553.
2. Голубев А.Г. Эволюция продолжительности жизни и старения // Биосфера. 2011. Т. 3. № 3. С. 336–367.
3. Голубев А.Г. Парниковые газы, культурные традиции и ожидаемая продолжительность жизни: история с географией // Биосфера. 2012. Т. 4. С. 474–483.
4. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Н-Л, 2015.
5. Жерихин В.В. Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2003. С. 374–485.
6. Завадский К.М. Вид и видообразование. Л.: Наука, 1968.
7. Захаров В.А., Бейзель А.Л., Бетехтина О.А. и др. Основные биотические события в фанерозое Сибири // В кн.: Проблемы доантропогенной эволюции биосферы. М.: Наука, 1993. С. 25–53.
8. Леонтьев К.Н. Византизм и славянство. М.: Дарь, 2005.
9. Раутиан А.С. О началах теории эволюции многовидовых сообществ (филоценогенезе) и ее авторе // В кн.: Жерихин В.В. Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Тов-во науч. изд. КМК, 2003. С. 1–42.
10. Gardner S.N., Mangel M. When can a clonal organism escape senescence? // Amer. Natur. 1997. Vol. 150. № 4. С. 462–490.
11. Goodnight Ch.J. Heritability at the ecosystem level // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 17. P. 9365–9366.
12. Levontin R.C. The units of selection // Ann. Rev. Ecol. Syst. 1970. Vol. 1. P. 1–18 (Cited by: [11]).

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 573–576

A. V. Makrushin¹, N. V. Aladin²

PROCESS OF ENDOGENOUS HOMEOSTATIC CHARACTERISTICS DECLINE IN TWO SUPROORGANISMAL BIOSYSTEMS FROM THE STANDPOINT OF PARAMETABOLISTIC THEORY OF SENESCENCE

¹ I. D. Papanin Institute for Biology of Inland Waters of RAS, pos. Borok, Yaroslavlskaya obl. 152742, Russia; e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru; ² Zoological Institute, RAS, 1, Universitetskaya nab, St. Petersburg 199034

Endogenous decline in homeostatic characteristics of supraorganismal level systems is similar to individual senescence. Similarity is in the fact that this decline as individual senescence is called by negative consequences from specialization of elements the system consists. In systems of supraorganismal level these effects are analogues of parametabolic reactions of senescence individuals.

Key words: biocenosis, society, cenophiles, cenophobes

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

ЛАМИН А И ЛАМИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПОЛИПЕПТИД 2 (LAP-2) В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ*

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

Мутации генов ламинов приводят к заболеваниям, одно из них — прогерия, обусловлено нарушением сплайсинга гена ламина А и накоплением в ядре фарнезилированного преламина А (прогерина). Важным фактором, регулирующим и стабилизирующим нуклеоплазменный пул ламина А, является LAP-2. Однако значение ламина А и LAP-2 в регуляции обновления популяции фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды до сих пор не исследовалось. Цель работы — определение экспрессии ламина А и LAP-2 в фибробластах дермы человека в возрастном аспекте. Ламин А и LAP-2 выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. Было установлено, что количество фибробластов, содержащих ламин А, планомерно уменьшалось с 90,4 до 76,9% от 20 нед беременности до 85 лет. Выявлено 32% фибробластов дермы с положительной окраской на LAP-2 в период от 20 нед беременности до 20 лет, в период 21–40 лет — 37,8%, в период 41–85 лет — 49–51%. Уровень экспрессии ламина А в ядрах фибробластов был практически постоянным от 20 нед беременности до 85 лет, а содержание LAP-2 в ядрах фибробластов уменьшалось от 0 до 20 лет по сравнению с эмбриональным периодом, а после 21 года постепенно увеличивалось. Общее число фибробластов и PCNA-положительных фибробластов в дерме уменьшалось с возрастом. Наиболее значительное уменьшение числа фибробластов отмечено на протяжении от 20 нед беременности до 20 лет. Результаты работы позволяют предположить участие ламина А и LAP-2 в возрастном уменьшении численности фибробластов в дерме человека.

Ключевые слова: старение, онтогенез, кожа, фибробласты, ламин А, ламин-ассоциированный полипептид 2 (LAP-2)

В процессе жизни в коже происходят множественные морфофункциональные перестройки, которые внешне проявляются появлением признаков старения, таких как сухость, дряблость, морщинистость [14]. Уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме можно рассматривать в качестве глобальных показателей, характеризующих старение кожи и лежащих

в основе клинических возрастных изменений [8, 14]. К настоящему времени выявлен ряд механизмов возрастного снижения численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [8, 9, 14]. Однако проблема предотвращения и лечения возрастных изменений кожи еще далека от своего финального разрешения.

Изменения, происходящие в клеточном ядре, возможно, образуют фундамент многих механизмов, приводящих к уменьшению числа фибробластов и кровеносных сосудов в дерме. Следовательно, изучение разных аспектов работы клеточного ядра может вскрыть причины как возрастных изменений кожи, так и организма в целом.

Клеточное ядро отграничено от цитоплазмы нуклеоломой, состоящей из двух мембран, под которыми располагается трехмерный каркас поддерживающих структур. Их основу составляет ядерная пластинка (ламина). Она образована из нескольких типов белков — ламин А/С, В1 и В2. Ламины формируют множественные связи с молекулами ДНК и ассоциированными с ними белками. На ДНК обнаружены тысячи ламин-связывающих доменов [11]. Получены доказательства участия ламин в организации гетерохроматина, трехмерной конформации генома [10]. Ламины выступают в качестве сигнальных молекул и транскрипционных факторов [6, 15]. Установлено, что ламины участвуют в образовании связей между содержимым ядра и цитоскелетом цитоплазмы [10].

Ламины А типа — ламин А и ламин С, образуются путем изменений сплайсинга одного гена ламина А [11]. Ламин А синтезируется в виде преламина А, имеющего фарнезилированный участок на С-конце [6]. Сразу после синтеза преламина А фарнезилтрансфераза катализирует присоединение фарнезиловых групп к остаткам цистеина на карбоксильном конце молекулы. Затем эндопротеаза *Zmpste24* или *Rce1* отщепляют от фарнези-

* Работа поддержана грантами РФФИ 16-44-210030 и 16-44-210018.

лированной молекулы преламина *A* последние три аминокислотных остатка. Затем фарнезилированный цистеин метилируется изопренилкарбоксиметилтрансферазой. И, наконец, металлопротеиназа *Zmpste24 (Face-1)* отщепляет 15 аминокислотных остатков от карбоксильного конца молекулы. В результате этого образуется зрелый ламин *A* [13]. Вместе с этим, ламин *A* теряет связь с внутренней ядерной мембраной и располагается свободно в нуклеоплазме. Из редких работ, посвященных изучению ламина *A*, следует, что нарушение этого процесса приводит к накоплению в ядрах видоизмененного ламина *A*, называемого прогерином [4]. Накопление прогерина сопровождается изменениями в морфологии клеток и появлением признаков преждевременного старения [5]. Повышенный уровень преламина *A* был обнаружен в культивируемых фибробластах, полученных от людей старше 90 лет [7]. Кроме связей с внутренней ядерной мембраной и хроматином, ламинины способны образовывать комплексы с различными внутриядерными белками [2], например с *LAP-2* [6]. *LAP-2*-альфа не является мембранным протеином и свободно распределен в нуклеоплазме [2, 6]. *LAP-2* способен связываться с ДНК как посредством барьерно-аутоинтеграционного фактора, так и напрямую [6]. Полагают, что *LAP-2* является критическим фактором, регулирующим и стабилизирующим нуклеоплазменный пул ламина *A*. Таким образом, изменения в системе ядерных ламин могут приводить к развитию патологических процессов и появлению возрастных изменений. Однако работ, раскрывающих наличие или отсутствие ламина *A* и *LAP-2*, динамику возрастного содержания их в клетках кожи на протяжении жизни человека нет в мировой литературе. Цель данного исследования — определение значения ламина *A* и *LAP-2* для регуляции численности фибробластов дермы человека в возрастном аспекте.

Материалы и методы

Исследование проведено на кусочках кожи нижней части передней поверхности шеи, которые извлекали при аутопсии у плодов и людей, умерших от различных причин от 20 нед беременности и до 85 лет. В области забора кусочков кожи для исследования не было повреждений и патологических изменений. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова (протокол № 3/4 от 31.01.14). Кусочки кожи

фиксируют в 4 % параформальдегиде и заливали в парафин. Из блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм. Ламин *A*, *LAP-2* и *PCNA* выявляли непрямим иммуногистохимическим методом [9]. Общее число фибробластов дермы определяли в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одновременно. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела против ламина *A* (титр 1:20, «Gene Tex Inc.», США), поликлональные кроличьи антитела против *LAP-2* (титр 1:50, NBP1–87822, «Novus Biologicals Inc.», США), поликлональные кроличьи антитела против ядерного антигена пролиферирующих клеток (*PCNA*, титр 1:100, ANP1419, «AbD Serotec», Великобритания). Антитела разводили на 0,05 М трис-буфере с *pH* 7,4 с добавлением 0,15 М натрия хлорида. Визуализацию антигенов проводили с помощью системы EnVision, конъюгированной с пероксидазой (K 4002, «DakoCytomation», Дания). Выявление пероксидазы проводили с использованием 3,3-диаминобензидина [9]. Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. В качестве контроля специфичности окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации — 1%.

Уровень экспрессии ламина *A*, *LAP-2*. Для определения уровня экспрессии ламина *A* или *LAP-2* в фибробластах, препараты сначала фотографировали при ув. 40 с помощью микроскопа «Olympus CX-21» и цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z». В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее фотографии анализировали в программе Sigma Scan Pro 5.0 demo (Systat Software, Inc, США). Уровень экспрессии ламина *A* и *LAP-2* устанавливали по интенсивности окраски ядер, её определяли по показателю оптической плотности, которую находили путем сравнения интенсивности окрашивания положительно окрашенных структур — F и фона препарата — F_0 (неокрашенные структуры ткани) с использованием круглого программного зонда диаметром 19 пикселей. То есть, в процессе анализа измеряли интенсивность окраски одинакового по площади участка препарата в окрашенной и неокрашенной частях. Оптическую плотность (мера непрозрачности вещества) рассчитывали по формуле $D = \lg(F_0/F)$ и

выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) [1].

Количество фибробластов с положительной окраской на ламин А, LAR-2. Для определения количества фибробластов с положительной окраской на ламин А или LAR-2 сначала с помощью программы Sigma Scan pro 5.0 подсчитывали площадь анализируемого фрагмента препарата, затем в нем подсчитывали окрашенные на ламин А и LAR-2 ядра фибробластов. В результате, вычисляли количество фибробластов с положительной окраской на 1 мм² ткани.

Количество PCNA-положительных фибробластов. Для определения количества фибробластов с положительной окраской на PCNA в дерме, сначала с помощью программы Sigma Scan pro 5.0 подсчитывали площадь анализируемого фрагмента препарата, затем в нем подсчитывали окрашенные на PCNA ядра фибробластов. В результате, вычисляли количество фибробластов с положительной окраской на PCNA на 1 мм² ткани.

Общее число фибробластов. Для определения численности фибробластов в дерме препараты, окрашенные иммуногистохимически на ламин А, LAR-2 или PCNA, дополнительно докрасивали гематоксилином. При окраске гематоксилином в ткани окрашиваются все ядра, включая ядра всех фибробластов. Далее в препаратах находили те же участки, которые были сфотографированы ранее для определения числа фибробластов с положительной окраской на ламин А, LAR-2 или PCNA, и снова фотографировали. В полученных фотографиях определяли площадь анализируемого участка препарата и подсчитывали число фибробластов, после чего вычисляли их число на 1 мм² ткани.

После определения общего числа фибробластов на 1 мм² ткани дермы и численности фибробластов с положительной окраской на ламин А, LAR-2 или PCNA, рассчитывали долю фибробластов с положительной окраской на соответствующий антиген. Результаты группировали по возрастному принципу: 1-я группа — 20–40 нед беременности, 2-я — 0–20 лет, 3-я — 21–40 лет, 4-я — 41–60 лет, 5-я — 61–85 лет. Для исследования ламин А было использовано 112 кусочков кожи 48 женщин и 64 мужчин: 1-я группа — 19 образцов кожи, 2-я — 24, 3-я — 18, 4-я — 23, 5-я — 28. Для исследования LAR-2 было использовано 113 кусочков кожи 56 женщин и 57 мужчин: 1-я группа — 17 образцов кожи, 2-я — 24, 3-я — 19, 4-я — 22, 5 — 27. Для исследования PCNA было использовано 139 кусочков кожи 35

женщин и 104 мужчин: 1-я группа — 25 образцов кожи, 2-я — 33, 3-я — 40, 4-я — 26, 5-я — 15. Для подсчета числа фибробластов было исследовано 357 кусочков кожи 218 мужчин и 139 женщин: 1-я группа — 57 образцов кожи, 2-я — 55, 3-я — 99, 4-я — 84, 5-я — 64.

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста и пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязи возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ проводили без разделения данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При использованных методах анализа специфическое окрашивание имели ядра фибробластов, которые выявляли во всей толщине дермы как плодов, так и людей всех исследованных групп (рис. 1, 2). Доля клеток с положительным окрашиванием на ламин А в изученные возрастные периоды отличалась.

В 1-й группе (20–40 нед беременности) количество фибробластов, окрашенных на ламин А, было наибольшим по сравнению с другими возрастными группами — $90,4 \pm 3,5\%$ (рис. 3). Во 2-й группе (0–20 лет) всего $88,1 \pm 1,7\%$ клеток окрашивалось на ламин А. В 3-й группе (21–40 лет) доля фибробластов, иммунопозитивных к ламину А, существенно не изменилась по сравнению со 2-й группой и составила $86,8 \pm 2,3$. В 4-й группе (41–60 лет) $82,3 \pm 2,5\%$ клеток имело окрашивание на ламин А. В 5-й группе (61–85 лет) около $76,9 \pm 2,8\%$ клеток окрашивалось на ламин А (см. рис. 3). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,01$) возраста на изменение доли фибробластов, положительно окрашенных на ламин А. Корреляционный анализ выявил наличие достоверной умеренной отрицательной взаимосвязи ($r = -0,42$, $p < 0,05$) возраста и изменения количества фибробластов с положительной окраской на ламин А. Таким образом, доля фибробластов, иммунопозитивных к ламину А, постепенно уменьшается с возрастом, начиная от пренатального периода и до 85 лет.

В 1-й группе (20–40 нед беременности) иммунопозитивных к LAR-2 фибробластов оказалось

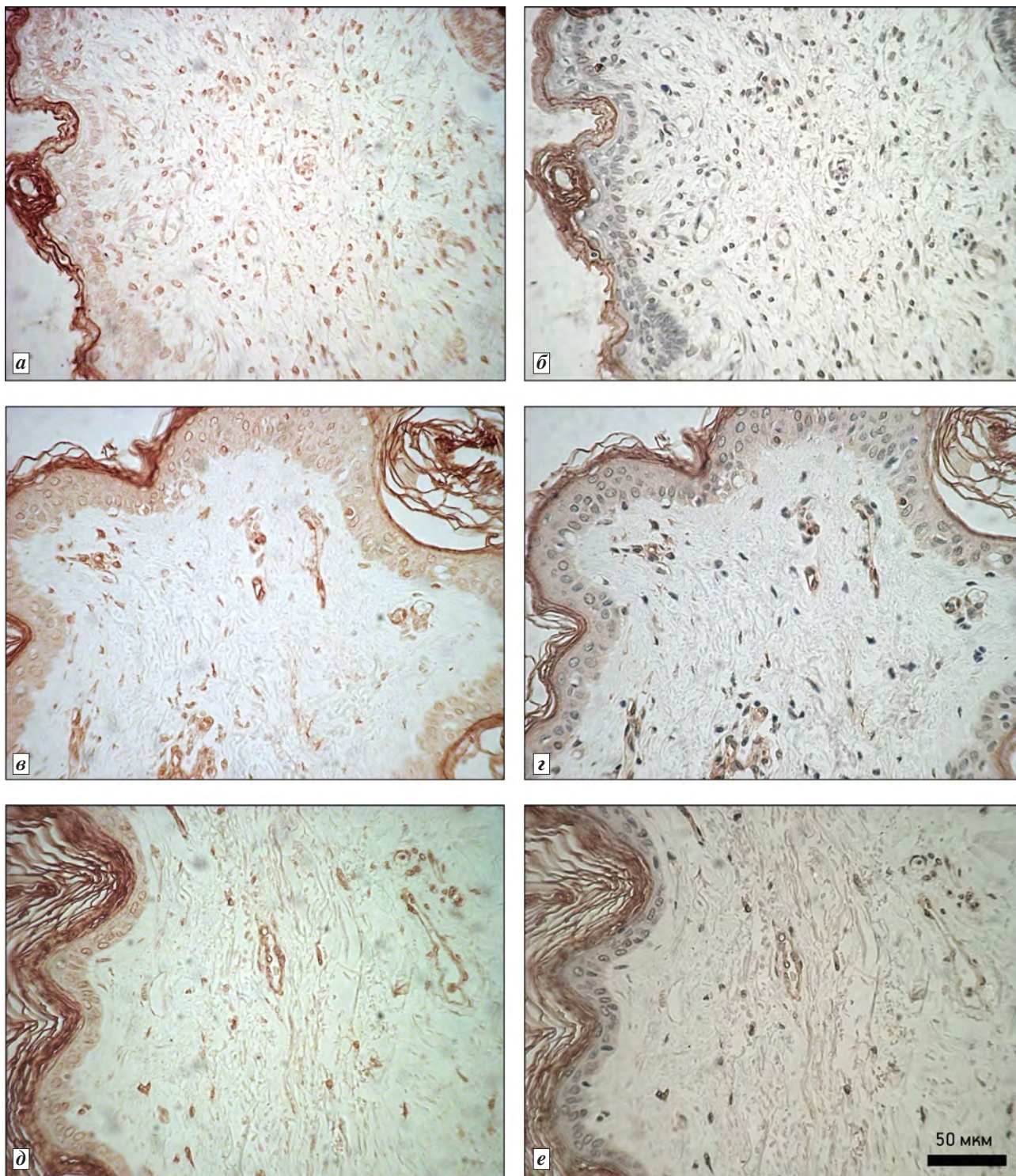


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание на ламин А в коже людей разного возраста без докраски ядер гематоксилином (а, в, д) и с докраской (б, з, е).

а, б — кожа плода мужского пола на сроке 20 нед беременности; в, з — кожа мужчины 27 лет; д, е — кожа мужчины 67 лет

$32,2 \pm 4,2\%$ (рис. 4). Во 2-й группе (0–20 лет) количество клеток с положительной окраской на *LAP-2* не изменилось по сравнению с 1-й группой и составило $32,5 \pm 2,1\%$. В 3-й группе (21–40 лет) доля фибробластов, иммунопозитивных к *LAP-2*, была равна $37,8 \pm 5,2\%$. В 4-й группе (41–60 лет)

$51,8 \pm 3,2\%$ клеток имело положительное окрашивание на *LAP-2*. В 5-й группе (61–85 лет) доля фибробластов, окрашенных на *LAP-2*, уменьшилась до $49,4 \pm 3,3\%$ (см. рис. 4). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,001$) возраста на изменение

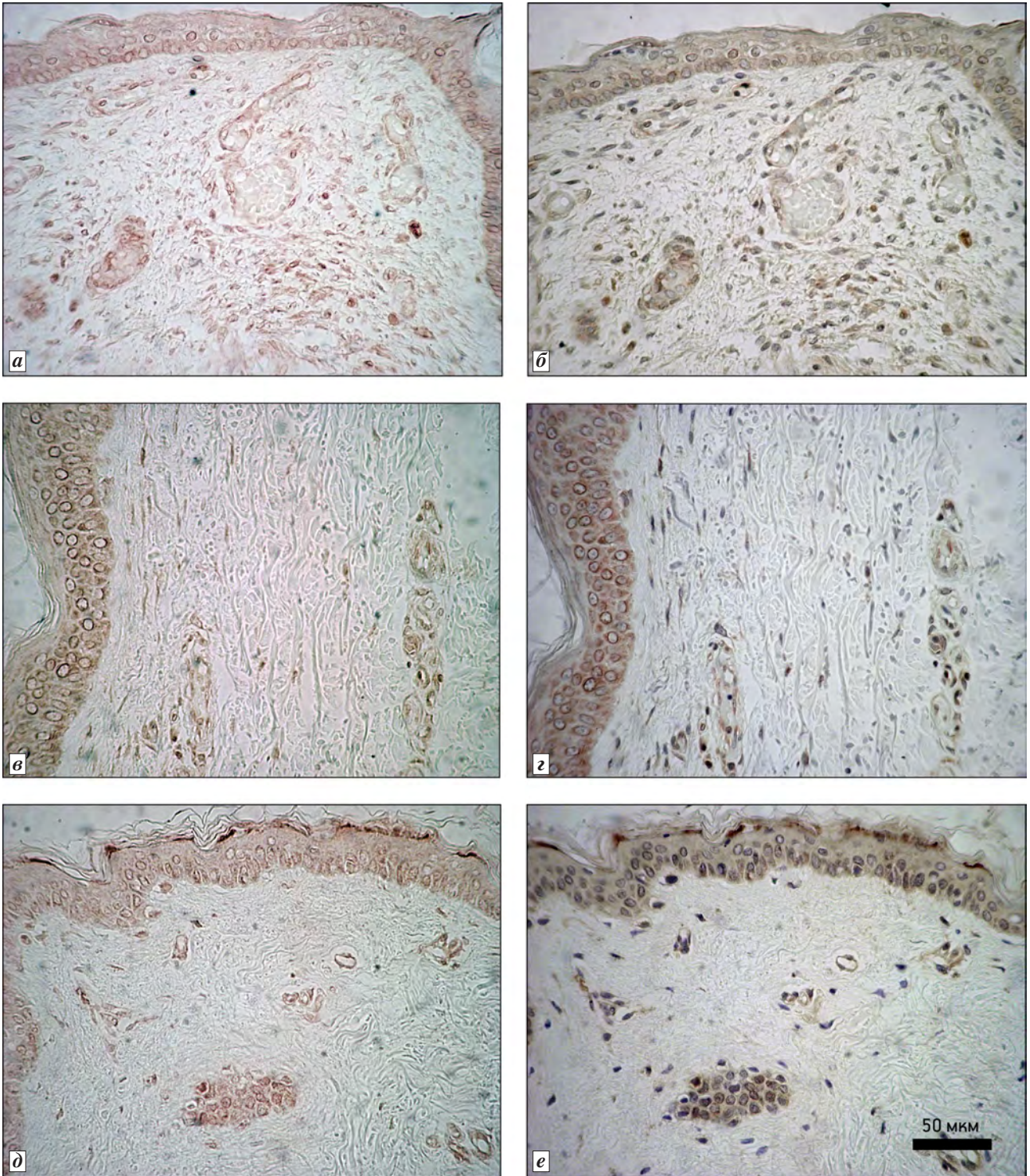


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание на LAP-2 в коже людей разного возраста без докраски ядер гематоксилином (а, в, д) и с докраской (б, г, е).

а, б — кожа плода мужского пола на сроке 21 нед беременности; в, г — кожа мужчины 80 лет; д, е — кожа мужчины 27 лет

доли фибробластов, положительно окрашенных на LAP-2. Корреляционный анализ выявил наличие достоверной умеренной отрицательной взаимосвязи ($r = -0,48$, $p < 0,05$) возраста и изменения числа фибробластов с положительной окраской на LAP-2. Таким образом, начиная от 20–40 нед бе-

ременности и до 85 лет наблюдают увеличение доли фибробластов, иммуноокрашенных на LAP-2.

Интенсивность специфического окрашивания на ламин А не имела существенных отличий в ядрах фибробластов в разных возрастных группах. В 1-й группе (20–40 нед беременности) уро-

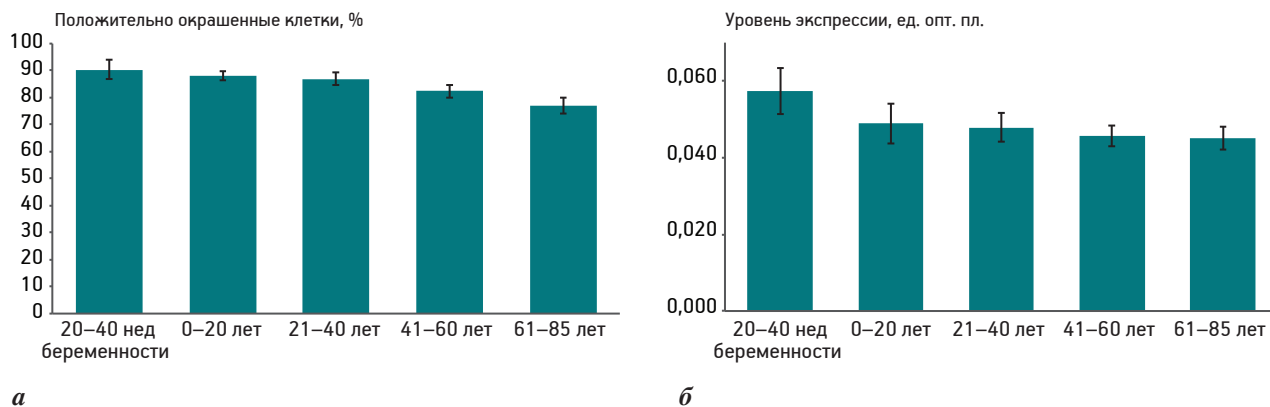


Рис. 3. Доля фибробластов с положительной окраской на ламин А (а), уровень экспрессии ламин А в фибробластах дермы человека (б) в разные возрастные периоды; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

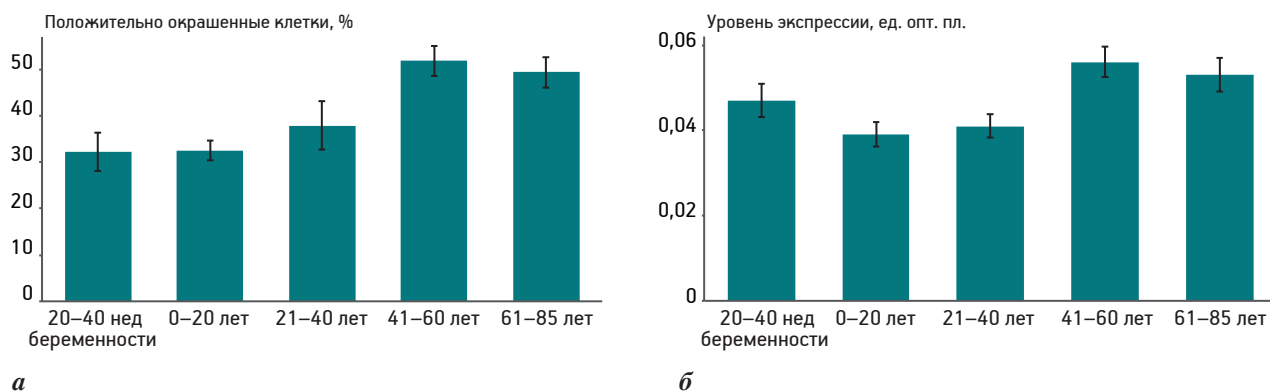


Рис. 4. Доля фибробластов с положительной окраской на LAP-2 (а), уровень экспрессии LAP-2 в фибробластах дермы человека (б) в разные возрастные периоды; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

вень экспрессии ламин А составлял $0,057 \pm 0,006$ ед. опт. пл. (см. рис. 3). Во 2-й (0–20 лет) и 3-й (21–40 лет) группах уровень экспрессии ламин А был меньше по сравнению с 1-й группой и равнялся $0,049 \pm 0,005$ и $0,048 \pm 0,004$ ед. опт. пл., соответственно. В 4-й группе (41–60 лет) интенсивность окрашивания ядер на ламин А составила $0,046 \pm 0,003$, в 5-й (61–85 лет) — $0,045 \pm 0,003$ ед. опт. пл., соответственно (см. рис. 3). Однофакторный дисперсионный анализ не выявил достоверного влияния возраста на уровень экспрессии ламин А в фибробластах дермы. Корреляционный анализ показал, что достоверная взаимосвязь ($r = -0,13$, $p > 0,05$) возраста и уровня экспрессии ламин А в фибробластах дермы отсутствует.

Интенсивность специфического окрашивания на LAP-2 отличалась в возрастных группах. В 1-й группе (20–40 нед беременности) уровень экспрессии LAP-2 составлял $0,047 \pm 0,004$ ед. опт. пл. (см. рис. 4). Во 2-й (0–20 лет) и 3-й (21–40 лет) группах уровень экспрессии LAP-2 был мень-

ше по сравнению с 1-й и равнялся $0,039 \pm 0,003$ и $0,041 \pm 0,003$ ед. опт. пл., соответственно. В 4-й группе (41–60 лет) интенсивность окрашивания ядер на LAP-2 составила $0,056 \pm 0,004$ ед. опт. пл., в 5-й (61–85 лет) — $0,053 \pm 0,004$ ед. опт. пл. (см. рис. 4). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,001$) возраста на уровень экспрессии LAP-2 в фибробластах дермы. Корреляционный анализ выявил наличие достоверной умеренной отрицательной взаимосвязи ($r = -0,24$, $p < 0,05$) возраста и уровня экспрессии LAP-2 в фибробластах дермы (см. рис. 4).

Обнаружено, что общее число фибробластов в дерме уменьшается с возрастом. Наиболее значительное уменьшение числа фибробластов нами было отмечено на протяжении от пренатального периода до 11–20 лет (рис. 5). Корреляционный анализ между изменением числа фибробластов и возрастом показал наличие достоверной высокой отрицательной взаимосвязи ($r = -0,69$, $p < 0,05$). Однофакторный дисперсионный анализ

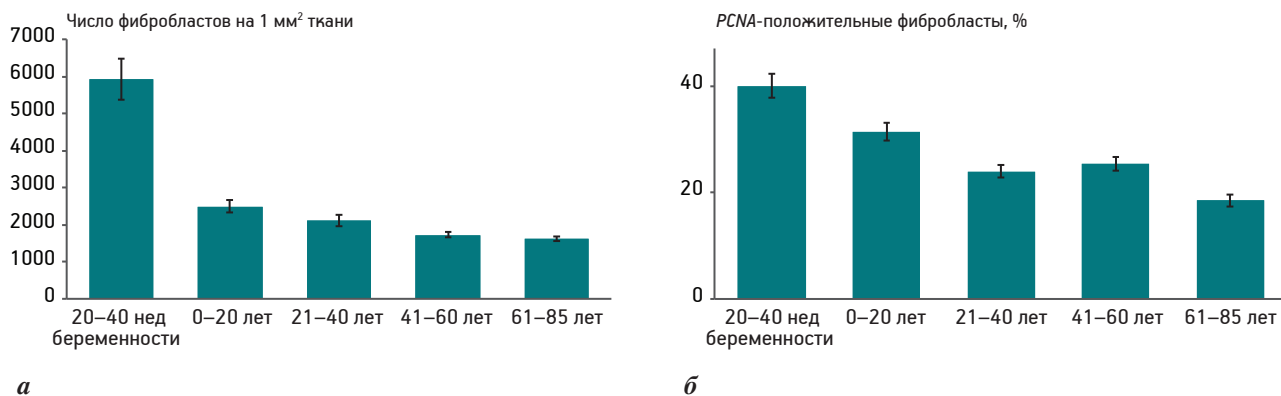


Рис. 5. Общее число фибробластов (а) и процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме людей разного возраста ($M \pm m$): $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

также выявил достоверный возрастзависимый характер уменьшения числа фибробластов в дерме ($p < 0,001$). Между возрастным уменьшением общего числа фибробластов и количества фибробластов с положительной окраской на ламин А выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Между возрастным уменьшением общего числа фибробластов и колебаниями уровня экспрессии ламин А в фибробластах корреляционной взаимосвязи не выявлено ($r = -0,02$, $p > 0,05$). Между возрастными изменениями общего числа фибробластов и количества фибробластов с положительной окраской на LAP-2 выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Между возрастным уменьшением общего числа фибробластов и изменениями уровня экспрессии LAP-2 в фибробластах выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

Количество PCNA-положительных фибробластов, а также их соотношение с фибробластами дермы прогрессивно уменьшается с возрастом (см. рис. 5). Корреляционный анализ показал наличие высокой отрицательной достоверной взаимосвязи ($r = -0,54$, $p < 0,05$) изменения возраста и численности PCNA-позитивных клеток в дерме. Корреляционный анализ между возрастными изменениями численности PCNA-позитивных клеток и фибробластов в дерме также показал наличие высокой положительной достоверной взаимосвязи ($r = 0,65$, $p < 0,05$). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,001$) возраста на изменение численности PCNA-положительных фибробластов в дерме. Установлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,41$, $p < 0,05$) возрастного уменьшения доли PCNA-положительных фибробластов и количества фибробластов с положительной окраской на ламин А. Не выявлено достоверной корреляционной взаимосвязи ($r = 0,28$, $p > 0,05$) возрастного уменьшения числа PCNA-положительных фибробластов и колебаний уровня экспрессии ламин А в фибробластах. Между возрастными изменениями доли PCNA-положительных фибробластов и количества фибробластов с положительной окраской на LAP-2 выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Между возрастным уменьшением доли PCNA-положительных фибробластов и изменениями уровня экспрессии LAP-2 в фибробластах достоверной корреляционной взаимосвязи не выявлено ($r = 0,03$, $p > 0,05$).

Нами был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Для этого был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность. Результаты этого анализа не установили достоверного ($p > 0,05$) влияния пола на изменение численности и степени окрашивания фибробластов дермы на ламин А и LAP-2.

По результатам нашего исследования, в 20–40 нед беременности доминирующее количество — 90 % фибробластов дермы содержит ламин А. Вероятно, это свидетельствует о значительной роли ламин А в процессах эмбрионального морфогенеза. Известно, что нарушение сплайсинга гена ламин А является причиной раннего необратимого старения организма — прогерии [6]. Данная патология характеризуется накоплением в ядре фарнезилированного преламина А, называемого прогерином [2]. Экспериментальными

исследованиями установлено, что блокирование фермента фарнезилтрансферазы восстанавливает структуру ядра и нивелирует проявления прогерии у человека [7, 11]. Имеются свидетельства наличия некоторых количеств прогерина в нормальных клетках у людей и животных без мутации ламина А [5]. Накопление прогерина сопровождается изменениями морфологии клеток и появлением признаков преждевременного старения [5]. В нашем исследовании впервые показано, что содержание фибробластов в дерме человека, иммуноокрашенных на ламин А, достоверно уменьшается от пренатального периода до 85 лет, при этом экспрессия ламина А в фибробластах не имеет возрастной динамики (см. рис. 3). Уменьшение числа ламин А-положительных фибробластов в дерме, возможно, связано с возрастзависимым увеличением количества прогеринсодержащих фибробластов. Так, выявлено наличие небольших количеств прогерина в фибробластах дермы у людей среднего возраста с некоторым увеличением его содержания с возрастом [12], показан повышенный уровень преламина А в культивируемых фибробластах, полученных от людей старше 90 лет [10]. Старение клеток, стимулированное присутствием прогерина, отчасти связано с активацией p53, вызывает релаксацию ядерного ламина, деконденсацию хромосом, фрагментацию ДНК и является сигналом для апоптоза клеток. Эти особенности приводят к клеточной дисфункции, снижению их продолжительности жизни и возникновению возрастзависимых патологий [5]. Все сказанное указывает на значительную роль ламина А в механизмах старения кожи и, вероятно, является одним из механизмов возрастзависимого снижения общего числа фибробластов и PCNA-положительных фибробластов в дерме.

Ламин А способен образовывать комплекс с внутриядерным белком LAP-2 [2]. Посредством этого взаимодействия, по всей видимости, реализуется еще один механизм, регулирующий число фибробластов в дерме с возрастом. По результатам проведенного нами исследования, доля LAP-2-положительно окрашенных фибробластов постепенно увеличивается с возрастом (см. рис. 4). При этом наиболее значительное увеличение доли таких клеток выявлено после 20 лет (см. рис. 4), когда происходит значительное уменьшение числа фибробластов в дерме (см. рис. 5). Результатом взаимодействия ламина А и LAP-2-а с белком гена ретинобластомы является гипофосфорилированное состояние белка гена ретинобластомы. В гипофосфорилированном состоянии белок гена ретинобла-

стомы связывает E2F транскрипционные факторы, что сопровождается блокированием пролиферации клетки и началом дифференцировки [3]. Однако многие исследователи показали, что высокая концентрация LAP-2-а имеется в пролиферирующих клетках, клетках опухолей и клеточных линий опухолей [3]. По мере стихания пролиферации и инициации дифференцировки, концентрация LAP-2-а в клетках снижается [3]. Этот феномен противоречит антипролиферативному механизму действия LAP-2-а. Таким образом, в понимании механизмов изменения числа фибробластов в дерме еще есть нерешенные вопросы, их разрешение необходимо для разработки новых антивозрастных стратегий, и кожа — одно из главных направлений этих исследований.

Выводы

Количество фибробластов, содержащих ламин А, плавно уменьшается от 90,4 до 76,9% от 20 нед беременности до 85 лет, при этом экспрессия ламина А в ядрах фибробластов дермы не изменяется с возрастом.

В период от 20 нед беременности до 20 лет 32% фибробластов дермы имеет положительную окраску на LAP-2. От 21 до 85 лет наблюдают увеличение числа LAP-2 положительных фибробластов дермы. Содержание LAP-2 в ядрах фибробластов уменьшается от 0 до 20 лет по сравнению с эмбриональным периодом, а после 21 года постепенно увеличивается.

Наличие достоверных корреляционных взаимосвязей возрастных изменений доли ламина А, LAP-2-позитивных фибробластов с возрастными изменениями общего числа и доли PCNA-положительных фибробластов в дерме позволяет считать ламин А и LAP-2 звеньями механизма, приводящего к уменьшению числа фибробластов в дерме при старении.

Литература

1. Гунин А.Г., Осипова А.А., Самойлова А.В. и др. Роль NUMB в морфогенетических изменениях в матке при действии эстрогенов и глюкокортикоидов // Пробл. репродуктол. 2009. № 3. С. 15–20.
2. Barton L.J., Soshnev A.A., Geyer P.K. Networking in the nucleus: a spotlight on LEM-domain proteins // Curr. Opin. Cell Biol. 2015. Vol. 34. P. 1–8.
3. Brachner A., Foisner R. Lamina-associated polypeptide LAP-2 and other LEM proteins in cancer biology // Adv. exp. Med. Biol. 2014. Vol. 773. P. 143–163.
4. Braidy N., Poljak A., Grant R. et al. Differential expression of sirtuins in the aging rat brain // Front. Cell Neurosci. 2015. Vol. 9. P. 167.

5. Cao K., Blair C.D., Faddah D.A. et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts // *J. clin. Invest.* 2011. Vol. 121. № 7. P. 2833–2844.
6. Gesson K., Vidak S., Foisner R. Lamina-associated polypeptide (LAP)2 and nucleoplasmic lamins in adult stem cell regulation and disease // *Sem. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 29. P. 116–124.
7. Gordon L.B., Kleinman M.E., Miller D.T. et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. № 41. P. 16666–16671.
8. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasileva O.V. et al. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66A. № 4. P. 385–392.
9. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtsova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // *Exp. Geront.* 2014. Vol. 55. P. 143–151.
10. Hutchison C.J. B-type lamins in health and disease // *Sem. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 29. P. 158–163.
11. Lund E., Collas P. Nuclear lamins: making contacts with promoters // *Nucleus.* 2013. Vol. 4. № 6. P. 424–430.
12. McClintock D.1., Ratner D., Lokuge M. et al. The mutant form of lamin A that causes Hutchinson-Gilford progeria is a biomarker of cellular aging in human skin // *PLoS One.* 2007. Vol. 2. № 12. P. e1269.
13. McKenna T., Rosengarten Y., Viceconte N. et al. Embryonic expression of the common progeroid lamin A splice mutation arrests postnatal skin development // *Aging Cell.* 2014. Vol. 13. № 2. P. 292–302.
14. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K. et al. Oxidative stress in aging human skin // *Biomolecules.* 2015. Vol. 5. № 2. P. 545–589.
15. Skoczyńska A., Budzisz E., Dana A. et al. New look at the role of progerin in skin aging // *Prz. Menopauzalny.* 2015. Vol. 14. № 1. P. 53–58.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 577–585

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

LAMIN A AND LAMIN-ASSOCIATED POLYPEPTIDE 2 (LAP-2) IN HUMAN SKIN IN THE PROCESS OF AGING

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

At present time, relationships between lamins and processes leading to aging are established. Mutations of genes of lamins lead to diseases, one of them is progeria. This disease is caused by violation of splicing of lamin A gene and accumulation the farnezylated prelamin A (progerin) in the nucleus. LAP-2 is an important factor which regulates and stabilizes the lamin A. However, roles of lamin A and LAP-2 in behavior of population of dermal fibroblasts in relation to age were not examined. The aim of this research was to study A type lamin and LAP-2 in human skin at different ages. Lamin A and LAP-2 were detected in sections of the skin by indirect immunohistochemistry. The number of fibroblasts containing lamin A was gradually decreased from 90,4 to 76,9% from 20 weeks of gestation to 85 years old. There were 32% of dermal fibroblasts with positive staining for LAP-2 at the period from 20 weeks of gestation to 20 years old. From 21 to 40 years, 37,8% of fibroblasts containing lamin A were found in the dermis. In age interval 41–85 years, 49–51% of dermal fibroblasts had a positive staining for LAP-2. Content of lamin A in the nuclei of fibroblasts was almost constant from 20 weeks of gestation to 85 years old. Expression of LAP-2 in the nuclei of fibroblasts was reduced from birth to 20 years old but increased from 21 years old. Number of fibroblasts and PCNA+ fibroblasts in dermis was diminished with age. The most significant decrease in the number of fibroblasts was observed from 20 weeks of gestation to 20 years old. Results allow to assume the participation of lamin A and LAP-2 in triggering age-dependent decrease in the number of fibroblasts in the dermis in humans.

Key words: *aging, ontogenesis, skin, fibroblasts, lamin A, lamina-associated polypeptide 2 (LAP-2)*

*Н. А. Кутукова¹, П. Г. Назаров^{1, 2, 3}, Г. В. Кудрявцева², В. И. Шишкин²***ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ***¹ Институт экспериментальной медицины, 197376 Санкт-Петербург, ул. акад. И. П. Павлова, 12;² Санкт-Петербургский государственный университет, 198504 Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 35;³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: peter_nazarov@mail.ru

Тучные клетки присутствуют в коже и слизистой оболочке, органах иммунной системы, стенке кишечника и головном мозге, где контактируют с кровеносными и лимфатическими сосудами и нервными терминалями. Будучи источником большого числа биологически активных веществ, многие из которых быстро выбрасываются в окружающую среду в результате процесса дегрануляции, они играют существенную роль в регуляции физиологических процессов в тех тканях, где они присутствуют. Изменение численности и активности тучных клеток в тканях при старении сопряжено с возрастными изменениями кожи и слизистой оболочки, развитием нарушений ЦНС, таких как зуд, головная боль, суставные и мышечные боли, потеря памяти, нарушение внимания, депрессия, тревожно-депрессивные расстройства, аутизм, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз.

Ключевые слова: тучные клетки, медиаторы, сосуды, нервные терминали, старение, расстройства нервной системы

Тучные клетки (ТК) млекопитающих (лаброциты, мастоциты) — это мультипотентные клетки, встречающиеся практически во всех органах и тканях, располагаются вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, в тесном контакте с нервными окончаниями вегетативной нервной системы [5, 26, 58]. Полифункциональность ТК определяется их участием, благодаря синтезу различных медиаторов, в ряде процессов, включая межклеточную кооперацию, обеспечивающую, в частности, ангиогенез, нейроиммунные взаимодействия, аллергические, репаративные и гомеостатические реакции, а также развитие воспаления и фиброза [4].

Начало более чем вековой истории изучения ТК связано с именем Пауля Эрлиха. 17 июня 1878 г. студент медицинского факультета Пауль Эрлих 24 лет, защищая свою диссертацию на тему «Вклад в теорию и практику гистологического окрашива-

ния», впервые упомянул о ТК в той части диссертации, где обсуждались основные свойства анилиновых красителей. Эрлих заметил, что анилиновые красители обладают сродством по отношению к цитоплазме данных клеток, которые он назвал «mastzellen» (от нем. mastung — откармливание). Эрлих отметил, что эти анилофильные клетки, с морфологической точки зрения, удобнее называть «зернистыми клетками рыхлой соединительной ткани». Далее в своей работе молодой ученый разъяснил, что зернистые клетки характеризуются наличием в цитоплазме «неопределенного химического вещества», которое, реагируя с анилиновыми красителями, дает типичное метахроматическое окрашивание. По сей день ТК характеризуются наличием метахроматических гранул, которые окрашиваются толуидиновым синим [16, 69].

Гранулы заполняют клетки на 40 %. Меньшая часть гранул представляет собой ортохроматически окрашивающиеся азурофильные лизосомы (красятся азуром в пурпурный цвет). В их состав в качестве основных белков входят нейтральные протеазы, кислые гидролазы, катепсин С.

Большинство гранул ТК характеризуется метахромазией (их окраска отличается от цвета самого красителя вследствие его взаимодействия с сульфатированными гликозаминогликанами). Содержимое метахроматических специфических гранул представляет собой ряд медиаторов воспаления: биогенные амины, продукты расщепления арахидоновой кислоты, хемоаттрактанты (факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов), цитокины (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α) и хемокины, факторы роста, нейропептиды, фосфолипиды и протеогликаны [58]. Маркерным ферментом цитоплазмы ТК считается гистидиндекарбоксилаза, с помощью которой синтезируется гистамин из гистидина [48]. Состав и распределе-

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-08009).

ние активных веществ подвержено регионарным, видовым и индивидуальным колебаниям, однако всегда обязательными компонентами гранул ТК являются гепарин, гистамин, нейтральные протеазы и цитокины [5].

Традиционно ТК человека подразделяют на два подтипа, основываясь на наличии протеаз. Различают ТК, содержащие триптазу и химазу (MC_{TC}), и ТК, содержащие в своих гранулах только триптазу (MC_T). Бычьи и собачьи ТК подразделяют, используя эту же классификацию. Крысиные ТК разделяют на ТК соединительной ткани ($CTMC$, *connective tissue mast cells*), которые находятся, преимущественно, в дерме кожи, лимфатических узлах и подслизистой оболочке желудка и кишечника, а также в сердце и конъюнктиве, и ТК собственной пластинки слизистой оболочки (MMC , *mucosal mast cells*), локализация которых приходится, в основном, на слизистую оболочку респираторного тракта и ЖКТ [16, 18, 56, 58, 63].

По всей видимости, гетерогенность ТК является результатом локальной адаптации, вызванной стимулами, поступающими из соответствующего микроокружения, и не является необратимой. На крысах показано, что ТК соединительной ткани могут трансформироваться в ТК слизистой оболочки при смене тканеспецифичного микроокружения [47].

Тучные клетки и аллергические реакции

ТК являются истинными сенсорами факторов внешней среды и реагируют на широкий спектр «опасных» сигналов иммуногенной и неиммуногенной природы. Активация ТК — это сложный многокомпонентный процесс. Среди множества веществ, способных активировать ТК, основными считаются антигены, IgE , ионофоры.

ТК привычно воспринимают как главных участников аллергического ответа. Аллергическая реакция зависит, в первую очередь, от IgE и от рецепторов этого иммуноглобулина на поверхности клеток. ТК экспрессируют высокоаффинные рецепторы к IgE ($Fc\epsilon RI$). После связывания антитела и мультивалентного антигена сигнал трансдукции через γ -цепи рецептора приводит к притоку кальция, который инициирует дегрануляцию и синтез новых медиаторов [16, 42].

Перекрестное связывание аллергенами IgE -антител на $Fc\epsilon RI$ представляет собой основной механизм, посредством которого медиаторы высвобождаются из ТК. Математическое модели-

рование поведения $Fc\epsilon$ -рецепторов во время взаимодействия с поливалентным лигандом позволило рассчитать кинетику активации ТК. Последняя активируется, если серийные атаки рецепторов лигандом происходят с определенной частотой, при которой возможна перекрестная сшивка рецепторов и рекрутирование внутриклеточной Syk -киназы и ее фосфорилирование. Если же частота атак рецептора превышает оптимальную, возрастает скорость диссоциации между рецептором и лигандом, а это замедляет фосфорилирование Syk -киназы и тормозит активацию ТК [23, 52].

Помимо высокоаффинного $Fc\epsilon RI$, ТК вооружены широким репертуаром других клеточных рецепторов, позволяющим напрямую или через молекулу-посредник взаимодействовать с патогенами и токсинами, а также внутренними факторами воспалительных процессов [56, 58, 63].

Рассматривая ТК с точки зрения эволюционной перспективы, некоторые ученые приписывают беспозвоночным животным наличие примитивных аналогов ТК млекопитающих, которые они приравнивают к вероятным предкам современных лаброцитов. Так, на сегодняшний день глубина филогенетических сопоставлений ТК у различных животных достигает двустворчатых моллюсков, у которых идентифицированы клетки, сходные с ТК по структурным и биохимическим характеристикам [59]. Похожие клетки были найдены у нескольких представителей типа членистоногих, иглокожих, а также среди низших хордовых, в подтипе оболочников у представителя асцидий *Styela plicata* [5, 22, 62].

ТК млекопитающих имеют мезенхимальное происхождение. Их развитие и увеличение популяции регулируются рядом факторов роста и цитокинов. К молекулам, которые стимулируют развитие ТК, относят $IL-3$, $IL-4$, $IL-8$, $IL-9$, $IL-10$ [5, 16, 63].

Тучные клетки, соединительная ткань, кожа, слизистая оболочка

Созревание ТК происходит в местах их окончательной локализации. На их дифференцировку и рост оказывает регулирующее влияние клеточное микроокружение, вопрос о взаимодействии с которым интересует ученых со времен открытия ТК П. Эрлихом. Для решения этого вопроса в первую очередь необходимо было выяснить способность лаброцитов взаимодействовать с фибробластами, гистологически наиболее близко расположенным клеточным типом [5, 19].

Фибробласт — функционально ведущая клетка рыхлой волокнистой соединительной ткани, чья главная функция заключается в продукции компонентов межклеточного вещества (волокон и основного аморфного вещества). Кроме этого, клетки данного типа отвечают за поддержание структурной организации и химического гомеостаза межклеточного вещества за счет сбалансированных процессов его выработки и разрушения [2]. Благодаря своим функциям, фибробласты играют ключевую роль в поддержании целостности соединительной ткани в норме, а также ее реконструкции при повреждениях, после патологических процессов и при старении [57]. Фибробласты — богатый источник цитокинов и ростовых факторов, что позволяет причислить их к активным элементам межклеточной кооперации [4]. Нарушение работы фибробластов в результате хронического воспаления и при старении может привести к развитию фиброза — уплотнению соединительной ткани с появлением рубцовых изменений. Фибротические изменения в тканях характеризуются увеличением пролиферации фибробластов, повышенным синтезом коллагена и других белков внеклеточного матрикса [12].

ТК, вследствие своего топографически близкого расположения к фибробластам, влияют на их функциональную активность благодаря широкому спектру провоспалительных медиаторов, содержащихся в их гранулах [46]. В последнее время накапливается все больше доказательств участия ТК в процессах тканевой репарации и патогенезе фиброза, который зачастую является результатом воспаления [6]. В зонах фибротического образования содержание ТК повышено [4, 13, 16, 17, 61, 71]. Более того, аллергические заболевания часто сопровождаются развитием фиброза, который нередко встречается у больных астмой, атопическим дерматитом и мастоцитозом [13].

Начало изучения взаимодействия фибробластов и ТК уходит глубоко в историю. Однако многие аспекты их взаимодействий не могли быть освещены без разработки культуральной модели ткани. Разработка первой смешанной культуры ТК и фибробластов, пригодной для длительных исследований, принадлежит Ф. Леви-Шаффер (F. Levi-Schaffer). Данная культура состояла из крысиных перитонеальных ТК и мышинных фибробластов линии *Swiss Albino 3T3*. Было обнаружено, что уже через 10 мин между клетками возникает тесный гетеротипический контакт. В этой системе ТК не пролиферировали, сохраняли свои морфологиче-

ские и биохимические свойства и оставались функционально активными на протяжении месяца [19].

При изучении адгезионных молекул, вовлеченных в данный межклеточный контакт, было выявлено, что взаимодействие осуществляется за счет фактора роста стволовых клеток (*SCF*, *stem cell factor*), чья мембраносвязанная форма экспрессируется на поверхности фибробластов, и *c-kit* рецептора, присутствующего на поверхности ТК [14, 39]. Показана роль еще одной адгезионной молекулы ТК — *CADM-1* (*cell adhesion molecule-1*), принимающей участие во взаимодействии последних с фибробластами [36].

Обсуждая интегративные отношения фибробластов и ТК, нельзя не остановиться более подробно на воздействии этих клеток друг на друга. Фибробласты, резиденты соединительной ткани, чья основная функция заключается в продукции компонентов внеклеточного матрикса, создают микроокружение для ТК, их дифференцировки, созревания и функционирования [16]. Считается, что фибробласты, благодаря наличию на их поверхности мембраносвязанной формы *SCF*, отвечают за конечный этап дифференцировки ТК и определяют их фенотип [5, 28]. Что касается увеличения продолжительности жизни ТК при культивировании с фибробластами, то данный эффект, вероятно, достигается благодаря выработке последними *IL-6*. Было показано, что при инкубации ТК с *IL-6* время их жизни увеличивалось до 3 нед, так же как при инкубации с фибробластами. Использование моноклональных антител против *IL-6* блокировало этот поддерживающий эффект цитокина. Другие цитокины не давали таких результатов [4, 24, 46, 61]. В свою очередь, фибробласты также влияют на ТК, обеспечивая им стромальную и функциональную поддержку: показано увеличение пролиферации ТК и количества высвобождающихся медиаторов после образования контакта с фибробластами [4, 16, 24, 63, 71].

В ответ на контакт с ТК, у фибробластов также наблюдают увеличение пролиферативной активности и усиление синтеза коллагена и других белков внеклеточного матрикса [4, 12, 13, 15, 17, 24, 28, 46, 61]. Эти явления — характерные черты фибротической ткани и тканей стареющих животных. Фиброзные заболевания, однако, — многофакторные процессы, и возможное влияние ТК на их протекание является далеко не единственным [4, 17, 55].

Помимо фибротических состояний, показано участие ТК и в репаративных процессах.

Заживление ран является сложным многостадийным процессом, ключевую роль в котором играют клеточные взаимодействия, в частности между иммунокомпетентными клетками и клетками соединительной ткани. Взаимодействие фибробластов с ТК может иметь место в фазе тканевой грануляции и матриксной формации. В течение этой стадии фибробласты под действием ТК мигрируют в зону повреждения и пролиферируют, синтезируя компоненты внеклеточного матрикса [17, 38, 71]. Вместе с тем, в ряде опытов была показана способность ТК индуцировать выработку фибробластами матриксных металлопротеиназ (*MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*; *MMP-9*) — внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [13, 28, 46, 64]. Вдобавок, ТК сами являются источником *MMP* [8, 13, 61], а также целого спектра ростовых факторов, а именно трансформирующего фактора роста- β (*TGF β*), *SCF*, фактора роста нервов (*NGF*), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*GM-CSF*), тромбоцитарного фактора роста (*PDGF*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста (*HB-EGF*) и нескольких представителей семейства фактора роста фибробластов (*FGF-2*, *FGF-7*, *FGF-10*) [17, 61]. Все это, несомненно, оказывает влияние на ремоделирование ткани при репарации.

При совместном культивировании ТК и фибробластов также наблюдают изменение организации коллагеновой сети и происходит стимуляция контракции фибробластов [4, 17, 24, 43, 60, 61, 71]. Индукторами профиброгенной активности фибробластов являются следующие компоненты гранул ТК: *IL-4* [28, 61], *IL-6* [28], *TGF- β* [28, 43, 61, 70], триптаза [12, 15, 17, 24, 28, 61, 70]. *TNF- α* также стимулирует пролиферацию фибробластов, однако ингибирует продукцию коллагена [28, 61]. Более того, *TNF- α* вместе с триптазой способствует выработке фибробластами *IL-6* [46, 70] и *MMP-9* [13]. Отмечено также его влияние на усиление экспрессии *SCF*. Содействие в разрушении коллагена *TNF- α* оказывает химаза, маркерная сериновая протеиназа ТК. В свою очередь, *IL-2* вместе с гепарином препятствуют пролиферативной активности ТК [28, 61]. Гепарин, помимо всего прочего, блокирует прикрепление фибробластов к белкам внеклеточного матрикса и ингибирует их контракцию [52].

И, наконец, гистамин оказывает широкое воздействие на фибробласты и, как следствие, на всю

соединительную ткань в целом. Так, было показано, что, действуя через гистаминовые рецепторы *H1R* и *H2R*, гистамин стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена 1-го типа [12, 17, 38, 51, 61]. Принимая во внимание профиброгенную активность гистамина, нельзя не согласиться с утверждением о его влиянии на процесс заживления ран и тканевую реконструкцию. У мышей, дефектных по гену гистидиндекарбоксилазы, наблюдали значительную задержку репаративных процессов. Считается, что данный эффект гистамина связан с его способностью усиливать экспрессию основного фактора роста фибробластов (*bFGF*) [17, 40], который способствует ангиогенезу и привлечению макрофагов в процесс заживления ран [54]. Более того, на клеточной линии фибробластов легких человека *IMR-90* показали потенциальную роль гистамина в ремоделировании ткани воздухоносных путей благодаря его способности активировать фибробласты и усиливать экспрессию фактора роста соединительной ткани (*CTGF*) [43].

Вопрос о взаимодействии ТК и фибробластов актуален при исследовании процессов старения. Старение характеризуется особым состоянием так называемого возрастного хронического воспаления, находящегося под генетическим контролем, и рассматривается как хронический воспалительный процесс со сдвигом в сторону провоспалительного цитокинового профиля тканей с присутствием в тканях повышенных количеств гистамина, цитокинов *IL-1*, *TNF*, хемотактических факторов [1]. Подразумевается, что такое состояние у пожилых людей является следствием многолетней антигенной нагрузки с практически непрерывным вовлечением иммунной системы. С возрастом происходит функциональное угасание иммунной системы, которое неразрывно связано с изменениями иммунокомпетентных и других клеток. Изменения затрагивают размеры клеток, их функции и численность популяций. Ухудшается хемотаксис, фагоцитоз, презентация антигена на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Избыточная продукция цитокинов приводит к патологии, хронической гиперстимуляции иммунной системы [30, 31, 32].

Роль ТК, носителей колоссального количества медиаторов воспаления, в этом процессе далеко не последняя. Например, ученые, изучающие старение кожи, считают, что ТК представляют в этой проблеме основную угрозу, и именно на них должна быть направлена «антивозрастная» терапия. Их предположения исходят из численного

соотношения ТК и фибробластов в дерме. Так, с возрастом количество фибробластов и доля пролиферирующих ($PCNA^+$) фибробластов в дерме резко снижается на фоне увеличения уровня ТК и повышенной экспрессии *c-kit* рецептора, что считают одним из проявлений воспаления и связанных с ним признаков старения. Уменьшение количества фибробластов считается результатом избыточной активности ТК, затрудняющей способность ткани к ремоделированию.

Данные по численности клеточных популяций были получены как на коже человека, так и на коже грызунов [9, 30, 32, 35]. Поскольку ТК регулируют пролиферативную активность фибробластов, можно также предполагать, что повышение числа ТК в коже при старении отражает компенсаторный механизм, вызванный снижением их собственного функционального и регуляторного потенциала [10, 11]. Это предположение подтверждается наблюдениями над ускоренно стареющими мышами линии *SAMP1*, для которых характерно раннее развитие илеита, похожего на болезнь Крона: по мере их старения снижается регенерация ТК из костномозговых предшественников [68]. Путем математического моделирования рассчитаны время генерации ТК, частота их деления, время пребывания в состоянии покоя [53].

Подводя итоги тучноклеточному взаимодействию с фибробластами, нужно отметить, что их контакт является единицей гомеостатического баланса, нарушение которого по причине возрастного хронического воспаления или любого другого воспалительного процесса приводит к высвобождению из взаимодействующих клеток целого спектра токсичных веществ. Так создается один из механизмов поддержания патологического состояния, образующегося благодаря мутуалистическому взаимовлиянию макроцитов и фибробластов через секрецию медиаторов [4, 24].

Увеличение численности ТК с возрастом наблюдают и в других органах человека, млекопитающих и немлекопитающих позвоночных животных [30, 37, 45].

Геронтологи приписывают ТК также роль в возрастных видоизменениях печени, а именно фибротических. Считается, что фиброз печени, проявляющийся на фоне возрастного хронического воспаления, является предшественником псевдокапилляризации. Псевдокапилляризация — это замена синусоидального типа эндотелия на капиллярный, вследствие чего нарушается обмен веществ

между гепатоцитами и плазмой крови и происходит частичная гипоксия печени [31].

Еще одним примером вовлеченности ТК в возрастные изменения является их влияние на снижение скорости лимфотока. Мезентериальный лимфатический компартмент является важным защитным механизмом от патогенов внешней среды. Через него ежедневно проходит до 90 % всей лимфы организма для поддержания эффективной работы кишечника. С возрастом происходит значительное снижение скорости лимфатического потока, причины которого остаются неизвестными. Вместе с тем, показано, что у крыс при старении число ТК брыжейки возрастает на 400 %, а число ТК вокруг мезентериальных лимфатических сосудов — на 27 %. При этом в сосудистом окружении значительно возрастает число ТК, находящихся в состоянии активации, то есть выделяющих преформированные провоспалительные медиаторы [20, 29]. Локальное (и системное) влияние продуктов активированных ТК создает повышенный провоспалительный фон и нарушает функциональные показатели лимфотока. В то же время, несмотря на повышенный уровень спонтанной активации мезентериальных ТК у старых крыс, ТК у этих животных *ex vivo* очень слабо отвечали на типичные активаторы — субстанцию *P* (воспалительный нейротрансмиттер), антитела к анти-ДНФ *IgE* (индуктор аллергического пути активации), пептидогликан *S. aureus* (лиганд рецепторов *TLR2*), вещество 48/80 (стандартный химический активатор ТК), то есть проявляли признаки иммунного старения [29]. Кроме того, биогенные амины ТК, а также гепарин, лейкотриены *B4* и *C4* и тромбоксан *A2* способны влиять на диаметр просвета лимфатического сосуда. Поэтому предположение о возрастном влиянии макроцитов на скорость потока лимфы вполне правомерно [20].

В последнее время внимание исследователей привлекает тема влияния симбиотической микробиоты на активность ТК. Есть данные, что непатогенные симбиотические микроорганизмы способны аттенуировать активность и дегрануляцию ТК, действуя на них непосредственно в местах контакта в области слизистой оболочки. В литературе обсуждают возможность не только локального, но и системного влияния продуктов симбиотических микробов на ТК, в том числе на отдаленные ТК, участвующие в нейроиммуноэндокринных связях [25].

Тучные клетки и нервная система

Вне зависимости от тканеспецифичной локализации ТК как в пределах одного организма, так и в разных классах позвоночных животных, их расположение всегда сконцентрировано на границе с внешней средой, в тесной ассоциации с кровеносными и лимфатическими сосудами, а также с нервными терминалями [16, 56, 58, 63]. В контролируемых опытах неоднократно показана передача нервного импульса на ТК с активацией последних. Так, например, в совместной культуре мышечных нейритов ганглия дорзального корешка и ТК мышцей, поведение ТК изменялось при стимуляции нейритов: на ТК возрастала экспрессия адгезионных молекул *СADMI*, обеспечивающих их контакт с нервными клетками, возрастало число таких контактов и наблюдалось увеличение внутриклеточного кальция в ТК, что, в целом, указывает на передачу активационного сигнала от нервных клеток к ТК [34]. ТК ЦНС способны влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера и, как следствие, способствовать проникновению клеток воспаления и цитокинов в нервную ткань; с другой стороны, обладая при этом функциями антигенпрезентирующих клеток, ТК способны представлять *T*-клеткам миелин как антиген и инициировать аутоиммунные реакции. В связи с этим, инициирующая и провокативная роль ТК обсуждается в патогенезе аутоиммунных заболеваний нервной системы [21].

На основании гистологических данных о тесных анатомических контактах ТК с нервными терминалями в тканях и данных функционального изучения их взаимодействия, в литературе сформировалась точка зрения о регулирующей роли вегетативной нервной системы в отношении функций ТК и о ТК как посредниках в нейроиммунных взаимоотношениях [3, 7, 33]. Занимая такое стратегически важное местоположение, ТК играют в иммунной системе роль часовых, которые первыми сигнализируют о вторжении патогена и сопутствующих изменениях локального микроокружения [27].

В головном мозгу у крыс ТК располагаются периваскулярно в диэнцефальной области, в основном в гипоталамусе, отвечающем за эмоции и когнитивные функции. Предполагается, что они регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера и могут влиять на функционирование мозга. У крыс ТК прилегают к *CRH*-позитивным нейронам, содержащим кортиколиберин (кортикотропина рилизинг-гормон, *CRH*) [66], и регулируют

гипофизарно-питуитарную ось. Действительно, показано, что повышение численности ТК в головном мозге ведет к развитию симптомов, связанных с их дегрануляцией и действием повышенных концентраций гистамина, серотонина и других тучноклеточных медиаторов. Стресс вызывает быструю дегрануляцию 70 % ТК, расположенных в твердой мозговой оболочке и примыкающих к нервным отросткам, содержащим субстанцию *P*. При этом в цереброспинальной жидкости наблюдали повышение одной из тучноклеточных протеаз. Реакция ТК на стресс отменялась капсаицином (следовательно, в ней участвуют нейропептиды чувствительных нервных окончаний) и антителами против *CRH*. За счет выброса гистамина, ТК мозга включают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые реакции (*HPA*), благодаря чему они были названы «иммунным доступом к гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» [44].

Предполагается, что ТК причастны к развитию тревожно-депрессивных расстройств, аутизма, болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [45, 49, 50, 65, 67]. Связанные с дегрануляцией ТК мозга, симптомы могут быть хроническими (зуд, головная боль, суставные и мышечные боли, потеря памяти, нарушение внимания, депрессия) или пароксизмальными (анафилактикоидные приступы, обмороки) [41]. Как видно, они совпадают с симптоматикой, наблюдаемой у людей пожилого возраста. Эти симптомы характерны и для случаев мастоцитоза — редкого заболевания, встречающегося у лиц разного возраста, при котором имеет место локальная инфильтрация ТК различных органов. С возрастом, как говорилось выше, происходит увеличение количества ТК в стареющих тканях (коже, слизистых оболочках).

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: Сотис, 2007.
3. Гусельникова В.В., Сухорукова Е.Г., Федорова Е.А. и др. Метод одновременного выявления тучных клеток и нервных терминалей в тимусе у лабораторных млекопитающих // Морфология. 2014. Т. 145. № 2. С. 70–73.
4. Ильин Д.А. Актуальные аспекты изучения тучных клеток *in vitro* // В кн.: Современный мир, природа и человек. Томск, 2011. Т. 2. № 1. С. 74–77.
5. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин — ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестн. РАМН. 2010. № 6. С. 49–54.
6. Кутукова Н.А., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 4. С. 11–20.

7. Кутукова Н.А., Трулёв А.С., Кудрявцев И.В. и др. Холинэргическая регуляция FcR – лиганд-зависимой дегрануляции тучных клеток // Мед. иммунол. 2015. Т. 17 (спец. вып.). С. 28–29.
8. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М. и др. Тучные клетки и опухолевый рост // Сибир. онкол. журн. 2011. Т. 46. № 4. С. 59–63.
9. Петров В.В., Васильева О.В., Корнилова Н.К., Гунин А.Г. Возрастные изменения числа тучных клеток и эозинофилов в коже человека // Онтогенез. 2013. Т. 44. № 3. С. 179–185.
10. Трулёв А.С., Иванова Н.А., Назаров П.Г. Влияние факторов острой фазы воспаления на взаимодействие тучных клеток с соединительной тканью. Взаимодействие тучных клеток человека линии НМС-1 с фибробластами // Рос. аллергол. журн. 2012. № 1. Вып. 1. С. 313–315.
11. Трулёв А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г. Факторы острой фазы воспаления как модуляторы взаимодействия тучных клеток и фибробластов // Бюл. Вост.-Сибир. науч. центра СО РАМН. 2012. Т. 3. № 85. Ч. 2. С. 319–322.
12. Abe M., Yokoyama Y., Amano H. et al. Effect of activated human mast cells and mast cell-derived mediators on proliferation, type I collagen production and glycosaminoglycans synthesis by human dermal fibroblasts // Europ. J. Dermatol. 2002. Vol. 12. № 4. P. 340–346.
13. Abel M., Vliagoftis H. Mast cell-fibroblast interactions induce matrix metalloproteinase-9 release from fibroblasts: role for IgE-mediated mast cell activation // J. Immunol. 2008. Vol. 180. № 5. P. 3543–3550.
14. Adachi S., Ebi Y., Nishikawa S. et al. Necessity of extracellular domain of W (c-kit) receptors for attachment of murine cultured mast cells to fibroblasts // Blood. 1992. Vol. 79. № 3. P. 650–656.
15. Albrecht M., Frungieri M.B., Kunz L. et al. Divergent effects of the major mast cell products histamine, tryptase and TNF-alpha on human fibroblast behavior // Cell. Molec. Life Sci. 2005. Vol. 62. № 23. P. 2867–2876.
16. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation // Respir. Med. 2012. Vol. 106. № 1. P. 9–14.
17. Artuc M., Steckelings U.M., Henz B.M. Mast cell-fibroblast interactions: human mast cells as source and inducers of fibroblast and epithelial growth factors // J. Invest. Dermatol. 2002. Vol. 118. № 3. P. 391–395.
18. Baccari G.C., Pinelli C., Santillo A. et al. Mast cells in nonmammalian vertebrates: an overview // Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2011. Vol. 290. P. 1–53.
19. Bachelet I., Munitz A., Levi-Schaffer F. Co-culture of mast cells with fibroblasts: Mast Cells: Methods And Protocols // Methods Molec. Biol. Totowa: New Jersey, 2006. Vol. 315. P. 295–317.
20. Chatterjee V., Gashev A.A. Aging-associated shifts in functional status of mast cells located by adult and aged mesenteric lymphatic vessels // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. Vol. 303. № 6. P. 693–702.
21. Conti P., Kempuraj D. Important role of mast cells in multiple sclerosis // Mult. Scler. Relat. Disord. 2016. Vol. 5. P. 77–80.
22. Crivellato E., Nico B., Ribatti D. The history of the controversial relationship between mast cells and basophils // Immunol. Lett. 2011. Vol. 141. № 1. P. 10–17.
23. Faeder J.R., Hlavacek W.S., Reischl I. et al. Investigation of early events in Fc epsilon RI-mediated signaling using a detailed mathematical model // J. Immunol. 2003. Vol. 170. № 7. P. 3769–3781.
24. Fitzgerald S.M., Lee S.A., Hall H.K. et al. Human lung fibroblasts express interleukin-6 in response to signaling after mast cell contact // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2004. Vol. 30. № 4. P. 585–593.
25. Forsythe P. Microbes taming mast cells: Implications for allergic inflammation and beyond // Europ. J. Pharmacol. 2016. Vol. 778. P. 169–175.
26. Forsythe P. The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function // Methods Mol. Biol. 2015. Vol. 1220. P. 141–154.
27. Forsythe P., Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses // Chem. Immunol. Allergy. 2012. Vol. 98. P. 196–221.
28. Garbuzenko E., Berkman N., Puxeddu I. et al. Mast cells induce activation of human lung fibroblasts in vitro // Exp. Lung Res. 2004. Vol. 30. № 8. P. 705–721.
29. Gashev A.A., Chatterjee V. Aged lymphatic contractility: recent answers and new questions // Lymphat. Res. Biol. 2013. Vol. 11. № 1. P. 2–13.
30. Gomez C.R., Nomellini V., Faunce D.E., Kovacs E.J. Innate immunity and aging // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. № 8. P. 718–728.
31. Grizzi F., Di Caro G., Laghi L. et al. Mast cells and the liver aging process // Immun. Ageing. 2013. Vol. 10. № 1. P. 9. doi: 10.1186/1742-4933-10-9.
32. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasileva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, and CD45-positive cells in human dermis // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66. № 4. P. 385–392.
33. Hagiwara M., Furuno T., Hosokawa Y. et al. Enhanced nerve-mast cell interaction by a neuronal short isoform of cell adhesion molecule-1 // J. Immunol. 2011. Vol. 186. № 10. P. 5983–5992.
34. Hagiwara M., Inoue T., Furuno T. et al. Increased expression of cell adhesion molecule 1 by mast cells as a cause of enhanced nerve-mast cell interaction in a hapten-induced mouse model of atopic dermatitis // Brit. J. Dermatol. 2013. Vol. 168. № 4. P. 771–778.
35. Hart P.H., Grimbaldston M.A., Hosszu E.K. et al. Age-related changes in dermal mast cell prevalence in BALB/c mice: functional importance and correlation with dermal mast cell expression of Kit // Immunology. 1999. Vol. 98. № 3. P. 352–356.
36. Ito A., Oonuma J. Direct interaction between nerves and mast cells mediated by the SgIGSF/SynCAM adhesion molecule // J. Pharmacol. Sci. 2006. Vol. 102. № 1. P. 1–5.
37. Karaca T., Yoruk M., Uslu S. Age-related changes in the number of mast cells in the avian lymphoid organs // Anat. Histol. Embryol. 2006. Vol. 35. № 6. P. 375–379.
38. Kohyama T., Yamauchi Y., Takizawa H. Histamine stimulates human lung fibroblast migration // Molec. Cell. Biochem. 2010. Vol. 337. № 1–2. P. 77–81.
39. Koma Y., Ito A., Watabe K. et al. Distinct role for c-kit receptor tyrosine kinase and SgIGSF adhesion molecule in attachment of mast cells to fibroblasts // Lab. Invest. 2005. Vol. 85. № 3. P. 426–435.
40. Kunzmann S., Schmidt-Weber C., Zingg J.M. Connective tissue growth factor expression is regulated by histamine in lung fibroblasts: potential role of histamine in airway remodeling // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 119. № 6. P. 1398–1407.
41. Lanternier F., Cohen-Akenine A., Palmerini F. et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset // PLoS One. 2008. Vol. 3. P. e1906.
42. Malbec O., Daéron M. The mast cell IgG receptors and their roles in tissue inflammation // Immunol. Rev. 2007. Vol. 217. P. 206–221.
43. Margulis A., Nocka K.H., Wood N.L. et al. MMP dependence of fibroblast contraction and collagen production induced by human mast cell activation in a three-dimensional collagen lattice // Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2009. Vol. 296. № 2. P. L236–L247.
44. Matsumoto I., Inoue Y., Shimada T., Aikawa T. Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs // J. exp. Med. 2001. Vol. 194. № 1. P. 71–78.
45. Monteforte R., Pinelli C., Santillo A. Mast cell population in the frog brain: distribution and influence of thyroid // J. exp. Biol. 2010. Vol. 213. № 10. P. 1762–1770.
46. Montier Y., Lorentz A., Krämer S. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and hu-

- man intestinal fibroblasts // *Immunobiology*. 2012. Vol. 217. № 9. P. 912–929.
47. Moon T.C., St. Laurent C.D., Morris K.E. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function // *Mucosal Immunol*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 111–128.
48. Moormann C., Artuc M., E. Pohl et al. Functional characterization and expression analysis of the proteinase activated receptor-2 in human cutaneous mast cells // *J. Invest. Dermatol*. 2006. Vol. 126. № 4. P. 746–755.
49. Moura D.S., Sultan S., Georgin-Lavialle S. et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masetinib therapy // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 10. P. e26375. doi: 10.1371/journal.pone.0026375.
50. Moura D.S., Sultan S., Georgin-Lavialle S. et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 6:e39468. doi: 10.1371/journal.pone.0039468.
51. Murota H., Bae S., Hamasaki Y. et al. Emedastine difumarate inhibits histamine-induced collagen synthesis in dermal fibroblasts // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2008. Vol. 18. № 4. P. 245–452.
52. Nag A., Monine M.I., Blinov M.L., Goldstein B. A detailed mathematical model predicts that serial engagement of IgE–FcεRI complexes can enhance Syk activation in mast cells // *J. Immunol*. 2010. Vol. 185. № 6. P. 3268–3276.
53. Nedelman J., Downs H., Pharr P. Inference for an age-dependent, multitype branching-process model of mast cells // *J. Math. Biol*. 1987. Vol. 25. № 2. 203–226.
54. Numata Y., Terui T., Okuyama R. et al. The accelerating effect of histamine on the cutaneous wound-healing process through the action of basic fibroblast growth factor // *J. Invest. Dermatol*. 2006. Vol. 126. № 6. P. 1403–1409.
55. Petecchia L., Serpero L., Silvestri M. et al. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp-derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine // *Amer. J. Rhinol*. 2006. Vol. 20. № 5. P. 445–449.
56. Rao K.N., Brown M.A. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease // *Ann. N.Y.Acad. Sci*. 2008. Vol. 1143. P. 83–104.
57. Ravikanth M., Soujanya P., Manjunath K. et al. Heterogeneity of fibroblasts // *J. Oral Maxillofac. Pathol*. 2011. Vol. 15. № 2. P. 247–250.
58. Reuter S., Stassen M., Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond // *Yonsei Med. J*. 2010. Vol. 51. № 6. P. 797–807.
59. Santos E.A., Rocha L.R., Pereira N.M. et al. Mast cells are present in epithelial layers of different tissues of the mollusc *Anomalocardia brasiliana*: In situ characterization of heparin and a correlation of heparin and histamine concentration // *Histochem. J*. 2002. Vol. 34. № 11–12. P. 553–558.
60. Sköld C.M., Ohkuni Y., Liu X.D. et al. Co-cultured human mast cells stimulate fibroblast-mediated contraction of collagen gels // *Inflammation*. 2001. Vol. 25. № 1. P. 47–51.
61. Smith S.J., Levi-Schaffer F. Mast cell-eosinophil-fibroblast crosstalk in allergic inflammation // *Chem. Immunol*. 2000. Vol. 78. P. 81–92.
62. Stevens R.L., Adachi R. Protease–proteoglycan complexes of mouse and human mast cells and importance of their b-tryptase–heparin complexes in inflammation and innate immunity // *Immunol. Rev*. 2007. Vol. 217. P. 155–167.
63. Takeda T., Goto H., Arisawa T. et al. Effect of histamine on human fibroblast in vitro // *Arzneimittelforschung*. 1997. Vol. 47. № 10. P. 1152–1155.
64. Tetlow L.C., Woolley D.E. Effect of histamine on the production of matrix metalloproteinases-1, -3, -8 and -13, and TNF-α and PGE(2) by human articular chondrocytes and synovial fibroblasts in vitro: a comparative study // *Virchows Arch*. 2004. Vol. 445. № 5. P. 485–490.
65. Theoharides T.C., Angelidou A., Alysandratos K.D. et al. Mast cell activation and autism // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. Vol. 1822. № 1. P. 34–41.
66. Theoharides T.C., Spanos C., Pang X. et al. Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect // *Endocrinology*. 1995. Vol. 136. № 12. P. 5745–5750.
67. Theoharides T.C., Stewart J.M., Hatzigelaki E., Kolaitis G. Brain «fog», inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin // *Front. Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 225. doi: 10.3389/fnins.2015.00225.
68. Tsuboi I., Harada T., Hirabayashi Y. et al. Age-related decline of mast cell regeneration in senescence-accelerated mice (SAMP1) after chemical myeloablation due to senescent stromal cell impairment // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2012. Vol. 237. № 11. P. 1289–1297.
69. Vyas H., Krishnaswamy G. Paul Ehrlich's «Mastzellen» — from aniline dyes to DNA chip arrays: a historical review of developments in mast cell research // *Methods Molec. Biol*. 2006. Vol. 315. P. 3–11.
70. Xu X., Rivkind A., Pappo O., Pikarsky A. et al. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation // *Ann. Surg*. 2002. Vol. 236. № 5. P. 593–601.
71. Yamamoto T., Hartmann K., Eckes B., Krieg T. Mast cells enhance contraction of three-dimensional collagen lattices by fibroblasts by cell-cell interaction: role of stem cell factor/c-kit // *Immunology*. 2000. Vol. 99. № 3. P. 435–439.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 586–593

N. A. Kutukova¹, P. G. Nazarov^{1,2,3}, G. V. Kudryavtseva², V. I. Shishkin²

MAST CELLS AND AGING

¹ Institute of Experimental Medicine, 12, ul. akad. I.P. Pavlova, St. Petersburg 197376;

² St. Petersburg State University, 35, Universitetskii pr., Petershoff, St. Petersburg 198504;

³ First St. Petersburg I.P. Pavlov State Medical University, 6–8, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022;
e-mail: peter_nazarov@mail.ru

Mast cells (MC) are present in the skin and mucous membranes, lymphoid organs, intestine wall and brain, where they are located close to the blood and lymphatic vessels and nerve terminals. As a source of a large number of biologically active substances, many of which are released quickly into the environment as a result of degranulation process, mast cells play an essential role in the regulation of physiological processes in the tissues where they are present. Changing the MC population and activity in the tissues during aging is associated with age-related changes of the skin and mucous membranes, the development of central nervous system disorders such as itching, headache, joint and muscle pain, memory loss, attention deficits, depression, anxiety and depressive disorders, autism, Alzheimer's disease and multiple sclerosis.

Key words: mast cells, mediators, blood vessels, nerve terminals, aging, nervous system disorders

*В. С. Мякотных¹, М. Н. Торгашов¹, К. В. Егорин¹, В. Н. Мещанинов^{1,2}, И. В. Гаврилов^{1,2},
Т. А. Боровкова¹, Е. М. Звездина¹, Т. Ю. Вержбицкая², Е. Л. Ткаченко²*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ГЕРОПРОТЕКЦИИ

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru;

² Институт медицинских клеточных технологий, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а

У 110 пациентов разного возраста проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности нескольких геропротекторных методик, включавших использование сухих углекислых ванн, гипербарической оксигенации, лечебного массажа и приема олигопептидных препаратов, содержащих комплексы лизил-глутамил-аспарагин и глутамил-аспаригил-аргинин (Везуген и Пинеалон). Наиболее отчетливое позитивное влияние на показатели биологического возраста обнаружено при сочетанном применении двух названных олигопептидных комплексов. Наиболее безопасными с точки зрения воздействия на целый ряд биохимических, иммунных показателей и на клиническое состояние пациентов оказались лечебный массаж и олигопептидные препараты. Применение сухих углекислых ванн и гипербарической оксигенации, при несомненно позитивном влиянии на показатели биологического возраста, имеет ряд ограничений и противопоказаний.

Ключевые слова: биологический возраст, геропротекция, сравнительный анализ, Везуген, Пинеалон

Как известно, основной задачей современной геронтологии является продление человеческой жизни при сохранении ее высокого качества в любом возрасте. Отсюда — попытки разработать и внедрить все новые и новые методики геропротекции при получении научных доказательств их эффективности именно в человеческой популяции [3, 8, 9]. Проследить результаты применения указанных технологий в плане сравнения продолжительности жизни лиц, использующих или же, наоборот, не использующих методы геропротекции, очень сложно. Поэтому подавляющее большинство проводимых исследований ориентировано на изменения биологического возраста (БВ), происходящие из-за целого ряда воздействий на человеческий организм. Именно при сравнении этих изменений БВ можно судить об эффективности некоторых геропротекторных методик. При этом другой сложностью является безопасность проведения разных способов геропротекции, минимизация возможных

неблагоприятных эффектов использования той или иной технологии. Это, в определенной степени, можно решить сравнительными исследованиями некоторых лабораторных и биохимических показателей при проведении геропротекторных методик.

Цель исследования — разработка комплекса показаний и противопоказаний при использовании некоторых методов геропротекции на основе их сравнительного анализа.

Материалы и методы

При проведении семи вариантов геропротекторных методик наблюдали 110 человек разного календарного и БВ. Средний календарный возраст составил $44,14 \pm 0,6$ года, средний БВ — $52,5 \pm 0,5$ года. Все пациенты страдали хронической органической патологией головного мозга травматического и сосудистого происхождения с умеренными когнитивными нарушениями. В качестве сопутствующей патологии выступали некоторые хронические соматические и/или психоневрологические заболевания в стадии стойкой ремиссии. Критерии исключения: наличие при проведении геропротекторных методик и за последние 12 мес любых заболеваний острой и подострой стадии, травм, хирургических вмешательств, диагностированных опухолей, выраженной недостаточности органов или систем. Все исследования и воздействия на организм испытуемых проводили с их информированного согласия.

Пациенты были распределены на группы по использованной методике геропротекторного воздействия следующим образом: воздействие сухими углекислыми ваннами (СУВ) — 14 пациентов в возрасте $38,6 \pm 1,4$ года (БВ — $52,3 \pm 1,84$ года), гипербарическая оксигенация (ГБО) — 12 пациентов в возрасте $36,6 \pm 1,3$ года (БВ — $49,2 \pm 2,64$ года), сочетание СУВ и ГБО — 13 пациентов в возрасте $41,3 \pm 2,1$ года (БВ — $48,9 \pm 1,8$ года).

Условия СУВ были созданы с помощью установки «РЕАБОКС» («ПРИМА-XXI», Москва) по классической методике [16]. Воздействие углекислым газом осуществляли чрескожно на туловище и конечности пациента. Концентрация CO_2 в камере — 16–32 %, температура газовой смеси — 25–35 °С при влажности 98 % и нормальном атмосферном давлении. Продолжительность воздействия — 20–30 мин, ежедневно в течение 8–12 дней.

Условия ГБО создавали с помощью установок «БЛКС-301М» и «ОКА-МТ-С» («Бароцентр», Москва). Каждый пациент получил по восемь сеансов ГБО, которые проводили ежедневно. Режим воздействия — 40 мин изопрессии при давлении внутри камеры 0,5–0,7 АТИ (1,5–1,7 АТА) [4].

У 59 пациентов 41–75 лет (средний возраст $55,6 \pm 0,1$ года) использовали медикаментозные препараты группы олигопептидов (производитель — химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита», Санкт-Петербург), состоящие каждый из трех аминокислот. Из них у 17 пациентов в возрасте $62,3 \pm 1,8$ года (БВ — $62,3 \pm 2,3$ года) применяли препарат «Везуген» (лизил-глутамил-аспарагин) по 200 мг энтерально во время еды 2 раза в сут в течение 20 дней; у 19 пациентов в возрасте $49,8 \pm 1,6$ года (БВ — $50,6 \pm 1,7$ года) — препарат «Пинеалон» (глутамил-аспаригил-аргинин) в той же дозе и по той же схеме; у 23 пациентов в возрасте $54,8 \pm 1$ год (БВ — $54,8 \pm 1,62$ года) — оба препарата «Везуген» и «Пинеалон» по 200 мг 2 раза в сут поочередно.

У 12 пациентов в возрасте $48,6 \pm 2,2$ года (БВ — $49,5 \pm 3,9$ года) в качестве геропротекторного средства использовали курс лечебного массажа, который проводили по стандартной методике, но с усилением приемов разминания и дополнительными методами ручной вибрации. Массировали область спины, шейный, грудной и поясничный отделы позвоночника. Каждому пациенту проведено по 10 сеансов массажа, ежедневно или через день, по 3,5 стандартных массажных единицы за сеанс.

Наиболее значительная разница календарного и БВ у 39 пациентов, получавших СУВ и ГБО, (13,7 года; 35,5 %), объяснялась тем, что все эти лица являлись бывшими участниками боевых действий на территории Афганистана и Северного Кавказа и страдали посттравматическим стрессовым расстройством в сочетании с последствиями боевой черепно-мозговой травмы, что практически

всегда предполагает развитие ускоренного, патологического старения [11, 12].

Для определения БВ использовали комплекс функциональных и психологических показателей [1, 9]. Для выявления степени безопасности той или иной методики геропротекции и возможности возникновения разного рода побочных эффектов применяли разные биохимические и иммунологические исследования. У лиц, получавших СУВ и ГБО, исследовали состояние ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) системы крови, а также состояние липидного спектра в динамике, стандартными методами [18] с использованием люминометра-фотометра «Lucy 3» («Anthos Labtec Instruments», Австрия). У пациентов, получавших олигопептидные препараты, для оценки изменений метаболизма в процессе геропротекторного воздействия дополнительно исследовали периферическую кровь на содержание основных биохимических маркеров при помощи наборов стандартизированных реактивов «Spinreact» (Испания) на биохимическом анализаторе «Chem Well 2910 Combi» («Awareness Technology», США). Этим же пациентам проводили определение гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток в периферической крови методом пятицветной проточной цитометрии на приборе «FACS Canto II» («Becton & Dickinson», США) [25] с выделением на полученных точечных графиках маркеров гемопоэтических полипотентных стволовых клеток $CD34+$, $CD45+$, $CD105+$, $CD166+$, $CD90+$, $CD73+$, $CD29+$ в соответствии с международными рекомендациями и стандартами [20, 21, 26]. Активность синтетических процессов в ядрах соматических клеток измеряли по уровню конденсации гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия после окрашивания мазка 2 % раствором орсеина в 45 % уксусной кислоте в течение 40 мин [28]. Пациентам, получавшим курс лечебного массажа, в процессе лечения определяли биохимические показатели, отражающие обмен белков и компонентов остаточного азота, связанного с состоянием мышечной ткани, активность некоторых ферментов как показателей состояния мембран и цитолиза.

Результаты и обсуждение

В таблице приведены сравнительные результаты динамики БВ, полученные при использовании разных методик геропротекции.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что все методики изменяли БВ в среднем на

Динамика биологического возраста (БВ) после воздействия разных геропротекторных методик, $M \pm m$

Геропротекторная методика	БВ до курса воздействия, лет	БВ после курса воздействия, лет	Уменьшение БВ, %	p
СУВ, $n=14$	52,3±1,84	46,8±1,29	10,5	<0,001
ГБО, $n=12$	49,2±2,64	45,3±3,02	8,1	<0,001
СУВ+ГБО, $n=13$	48,9±1,8	44,3±1,9	9,4	<0,05
Везуген, $n=17$	62,3±2,3	54,9±2,1	10,7	<0,001
Пинеалон, $n=19$	50,6±1,7	48,3±1,5	4,6	>0,05
Везуген + Пинеалон, $n=23$	54,8±1,62	43,4±1,13	20,7	<0,001
Лечебный массаж, $n=12$	49,5±3,9	44,1±3,6	10,3	<0,001
Все методы, $n=110$	52,5±0,5	46,7±0,4	11	<0,001

11 % ($p < 0,001$), несколько больше — у пациентов, принимавших одновременно Везуген и Пинеалон ($p < 0,001$). Во всех исследованиях отметили увеличение содержания белка и его фракций в плазме крови. При использовании лечебного массажа показатели содержания общего белка, альбуминов и глобулинов увеличились, соответственно, с $64,9 \pm 1,3$ до $69,2 \pm 1,5$ г/л (6,6 %), с $47,2 \pm 1,02$ до $47,9 \pm 1,21$ г/л (1,4 %) и с $17,7 \pm 0,78$ до $21,1 \pm 1,14$ г/л (19,2 %), $p < 0,01$. При использовании олигопептидных препаратов содержание общего белка и его фракций не достигло таких значений, и только при применении Пинеалона зарегистрировано увеличение содержания глобулинов с $20,3 \pm 0,61$ до $22,0 \pm 0,63$ г/л (8,5 %). Применение СУВ и ГБО практически не повлияло на показатели содержания белковых фракций в сыворотке крови.

Применение олигопептидов и лечебного массажа благотворно воздействовало на ферментные показатели крови, в частности на АСТ и АЛТ. Но при этом наибольшая благоприятная динамика отмечена все же при использовании лечебного массажа: значения АСТ возросли с $18,3 \pm 0,43$ до $24,4 \pm 0,38$ Е/л (на 33,3 %), АЛТ — с $10,9 \pm 0,3$ до $14,75 \pm 0,37$ (на 29,2 %). Кроме того, в процессе лечебного массажа отмечено увеличение содержания креатинина с $66,0 \pm 1,04$ до $91,5 \pm 1,23$ мкмоль/л, то есть на 38,6 % ($p < 0,001$). После воздействия Везугена, наоборот, наблюдали снижение уровня АСТ на 13,9 %, что может свидетельствовать о повышении стойкости клеточных мембран. При этом повышение уровня хемолюминесценции плазмы крови указывало на прооксидантный эффект препарата, сопровождающийся торможением процесса пролиферации стволовых клеток [8, 9]. Аналогичная ситуация отмечена при воздействии Пинеалона, хотя снижение уровня АСТ здесь не превышало 8,5 %. А вот при сочетанном использовании двух препаратов отмечено уже повышение уровня АСТ с $25,36 \pm 2,13$ до $28,84 \pm 2,21$ Е/л, то

есть на 13,7 %, что вполне соответствовало лучшим результатам в отношении динамики БВ, полученной при использовании одновременно двух препаратов.

Но, с другой стороны, использование Пинеалона и одновременно двух препаратов — Везугена и Пинеалона — несколько негативно отразилось на состоянии липидного спектра крови, и в особенности это было заметно по отношению к показателям триглицеридов и ЛПОНП при использовании Пинеалона, рис. 1. При этом содержание триглицеридов увеличилось на 79,5 %, а ЛПОНП — на 41,4 % ($p < 0,001$).

Вероятно, увеличение содержания данных липопротеидов (триглицеридов — на 12,2 %, ЛПОНП — на 11,76 %) при сочетанном использовании двух олигопептидных препаратов происходило как раз за счет воздействия Пинеалона, так как при изолированном применении Везугена, наоборот, на 16,7 % снижались значения триглицеридов и на 16,3 % — ЛПОНП. Но, с другой стороны, одновременное использование двух препаратов сопровождалось приростом концентрации общего холестерина на 15,2 % (с $4,34 \pm 0,22$ до $5,0 \pm 0,22$ ммоль/л), ЛПНП — на 17,4 % (с $2,75 \pm 0,15$ до $3,23 \pm 0,16$ ммоль/л), мочевой кислоты — на 15,9 % (с $238,4 \pm 12,5$ до $276,3 \pm 18,2$ мкмоль/л), повышением коэффициента атерогенности на 18,4 % (с $4,24 \pm 0,44$ до $5,02 \pm 0,44$), $p < 0,05$. И хотя имеются данные о том, что подобного рода изменения имеют транзитный характер и свидетельствуют более о метаболической мобилизации организма [9], их следует иметь в виду при решении вопроса об использовании олигопептидных препаратов, в частности Пинеалона, у лиц с дислипидемическими проявлениями. Складывается впечатление, что именно данный олигопептидный комплекс обладает отчетливым липидно-белковым анаболическим эффектом, а геропротективное действие олигопеп-

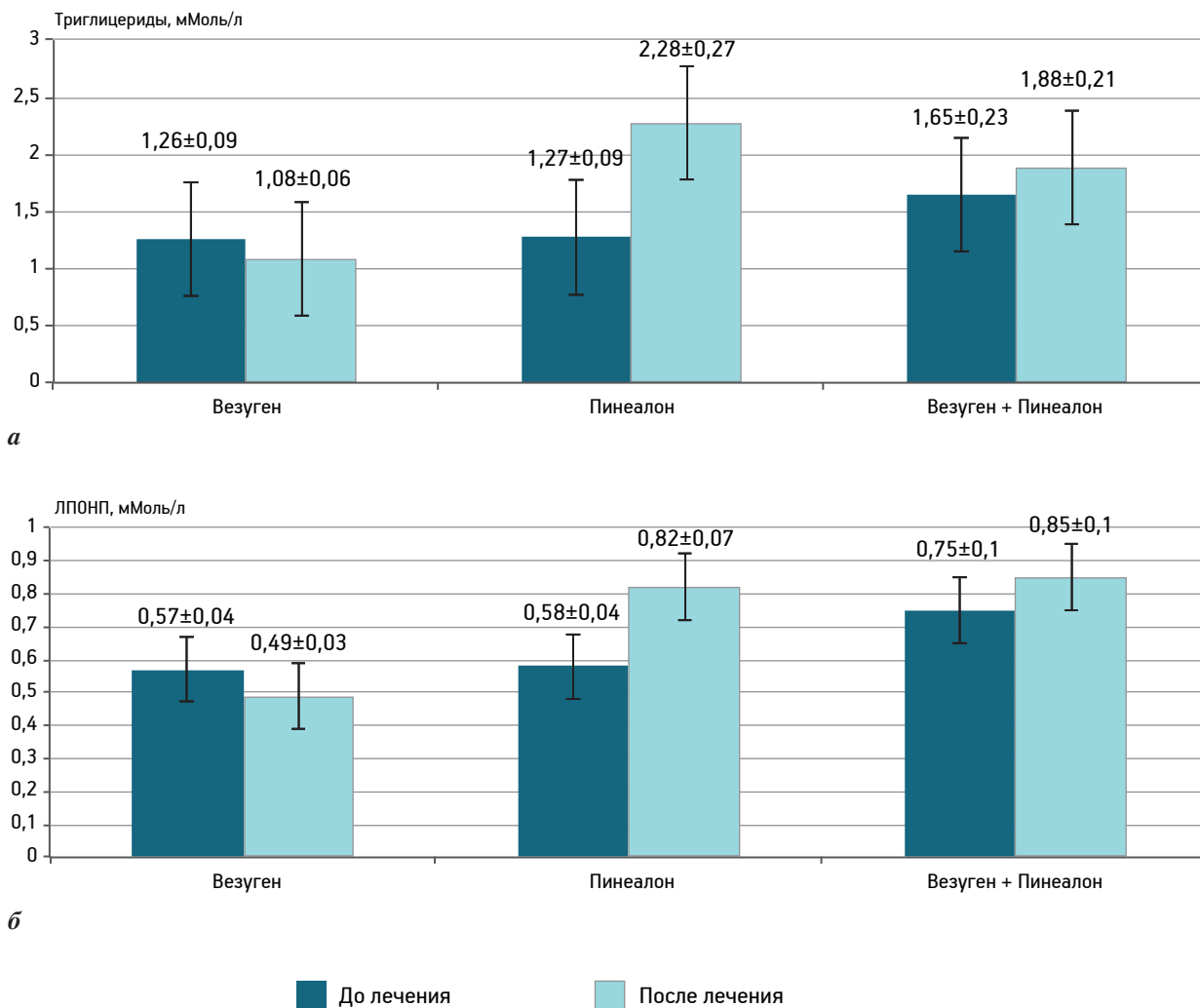


Рис. 1. Динамика содержания триглицеридов (а) и ЛПОНП (б) в сыворотке крови у пациентов исследованных групп при использовании олигопептидных препаратов

тидов в целом реализуется опосредованным транс-гематоэнцефалическим ангиоклеточным, нейроклеточным воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС [8]. А вот достаточно быстрый геропротективный эффект лечебного массажа может быть опосредован стимуляцией белкового анаболизма, повышением проницаемости клеточных мембран в физиологических пределах [3].

Положительное действие СУВ и ГБО на показатели БВ заключается, скорее, в позитивном воздействии на сердечно-сосудистую систему в виде вазодилатации, уменьшении агрегации тромбоцитов, повышении парциального давления кислорода в крови [2]. Тем не менее, при воздействии данных методик отмечено некоторое снижение показателей красной крови. При использовании СУВ содержание гемоглобина, например, снизилось с $143,0 \pm 2,5$ до $141,0 \pm 6,0$ г/л (1,4%), СУВ+ГБО —

с $148,6 \pm 3,4$ до $139,5 \pm 4,0$ г/л (6,1%). С другой стороны, в значительной степени снижались показатели общих липидов в сыворотке крови: на фоне использования СУВ — с $5,6 \pm 0,6$ до $4,1 \pm 0,4$ г/л (36,6%), ГБО — с $6,2 \pm 0,8$ до $4,8 \pm 0,4$ г/л (29,2%), $p < 0,05$, при одновременном использовании СУВ и ГБО — с $9,6 \pm 1,4$ до $8,4 \pm 0,8$ г/л (12,8%). Это сопровождалось снижением содержания в крови атерогенных фракций липидов, что было особенно заметным при использовании СУВ ($p < 0,05$), после проведения курса которых показатели триглицеридов в крови снизились на 16,7%, ЛПНП — на 16,9%, ЛПОНП — на 26,8% (рис. 2), а динамика БВ оказалась наиболее позитивной в сравнении с использованием ГБО или же ГБО+СУВ.

Подобного рода изменения коснулись и показателей ПОЛ — хемолуминесценции и, в особенности, диеновой конъюгации высших ненасы-

сыщенных жирных кислот, значения которой в значительной степени снизились ($p < 0,05 - 0,01$) при воздействии СУВ, ГБО, СУВ+ГБО (рис. 3). Это может свидетельствовать о том, что геропротекторный эффект СУВ и ГБО связан также с подавлением процессов свободнорадикального окисления, что сопровождается гиполипидемическим эффектом.

В процессе курса лечебного массажа не выявлено особых изменений показателей красной крови, отмеченных при воздействии СУВ и ГБО, но зато наблюдали повышение содержания лейкоцитов на 15,3% ($p < 0,001$), в основном за счет лимфоцитов — на 20,8% ($p < 0,05$) и гранулоцитов — на 34,3% ($p < 0,001$). Также было обнаружено значи-

тельное повышение — на 34,7% (с $0,025 \pm 0,005$ до $0,034 \pm 0,004$ при подсчете 1/1000 кардиоцитов) содержания маркера гемопоэтических полипотентных стволовых клеток CD34+ в крови ($p < 0,05$). Все это может свидетельствовать о том, что лечебный массаж приводит к позитивным изменениям уровня содержания в крови гемопоэтических полипотентных стволовых клеток. Это связано, скорее всего, с мобилизирующим воздействием лечебного массажа на костный мозг как источник или депо стволовых клеток. Вероятно, механическое воздействие массажа на мягкие ткани, надкостницу, вибрация, сопровождающая выполнение процедур, местное улучшение крово- и лимфообращения —

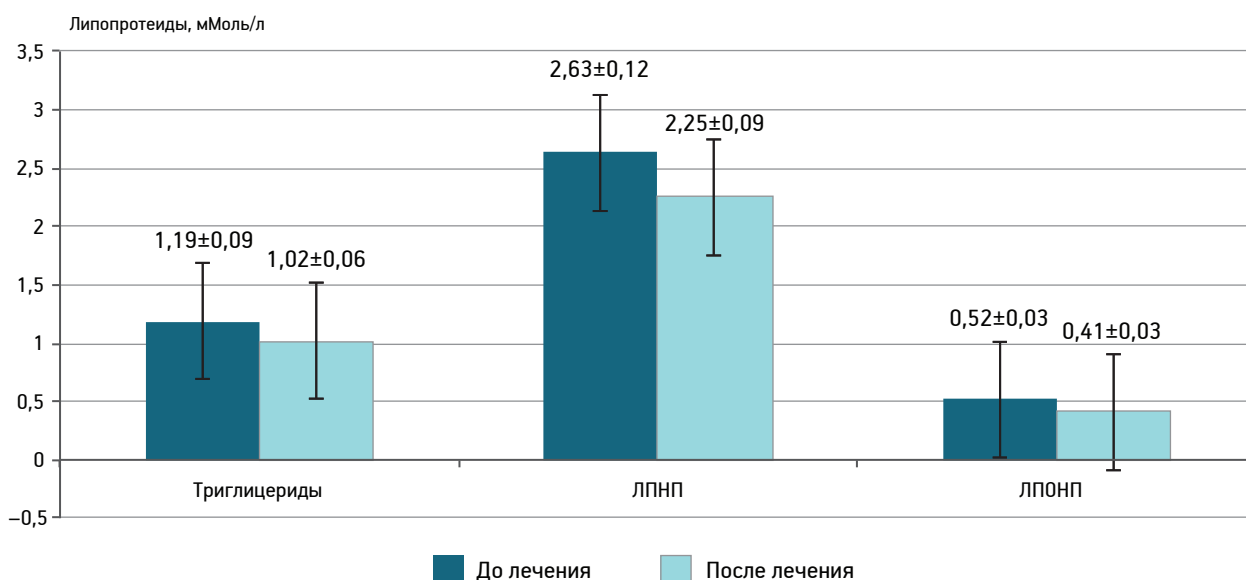


Рис. 2. Динамика содержания атерогенных фракций липопротеидов в крови у пациентов исследованных групп при воздействии сухих углекислых ванн

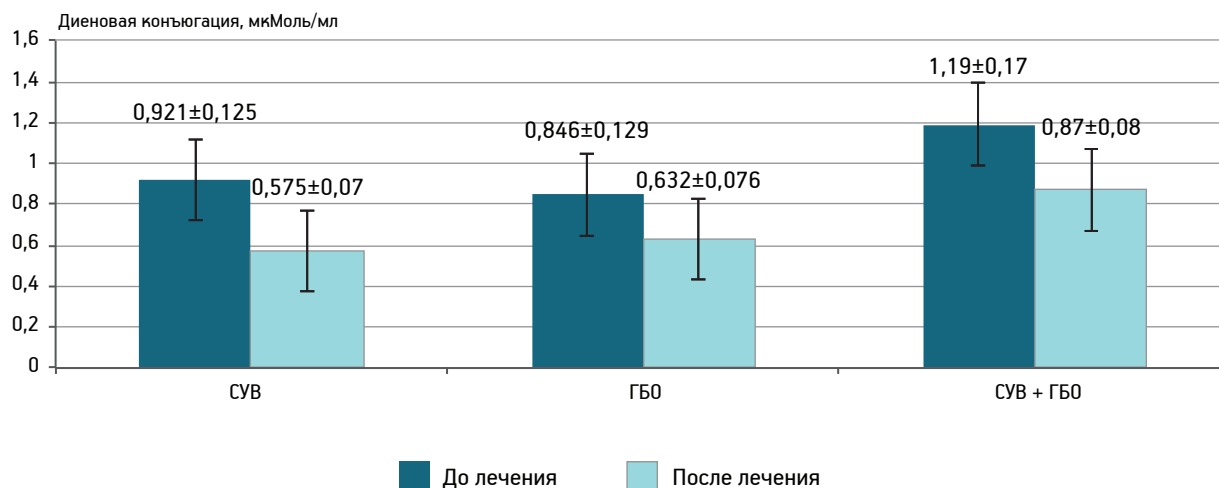


Рис. 3. Динамика содержания диеновой конъюгации в сыворотке крови у пациентов исследованных групп на фоне воздействия сухих углекислых ванн (СУВ) и гипербарической оксигенации (ГБО)

возможные факторы, стимулирующие производство стволовых клеток и их выход в кровь [3, 22].

После курса приема олигопептидных препаратов величина маркера гемопоэтических полипотентных стволовых клеток $CD34+$ в периферической крови снижалась, а величины остальных маркеров ($CD45+$, $CD105+$, $CD166+$, $CD90+$, $CD73+$, $CD29+$) до и после курсового воздействия олигопептидами соответствовали нулевым значениям. Наибольшее снижение показателя $CD34+$ — на 23,8% (с $0,021 \pm 0,004$ до $0,016 \pm 0,003$ при подсчете 1/1000 кариоцитов) выявлено при использовании Пинеалона, наименьшее — на 4,6% (с $0,026 \pm 0,005$ до $0,025 \pm 0,005$) — в процессе одновременного применения Везугена и Пинеалона. Это может свидетельствовать об уровне стимуляции адаптивных систем организма, которые для достижения геропротективного эффекта реализовались метаболическим и психофизиологическим путями, чего оказалось достаточно для достижения данного эффекта в виде уменьшения БВ. Данному предположению в какой-то мере соответствует отсутствие существенных различий в содержании гетерохроматина как показателя состояния покоя генетического материала в ядрах клеток базального эпителия [27, 28] до и после воздействия олигопептидами. Только после курса сочетанного воздействия двумя олигопептидными комплексами данные различия достигли 4,2% в сторону повышения степени конденсации хроматина с $0,660 \pm 0,025$ до $0,689 \pm 0,025$ усл. ед. ($p > 0,05$). Не исключена также возможность миграции стволовых клеток через гематоэнцефалический барьер в головной мозг под действием использованных олигопептидов, что и сопровождалось снижением значений маркера $CD34+$, отражающих их уровень в периферической крови. Такая возможность подтверждается данными литературы [5, 14, 19, 24].

Обобщая полученные сравнительные данные, можно утверждать, что каждая из представленных геропротекторных технологий, несмотря на различия в возможных механизмах воздействия, показала значимые результаты в снижении показателей БВ. Обращает на себя внимание весьма интересный факт: применение СУВ и ГБО позволило в значительной степени «приблизить» показатели БВ у ветеранов боевых действий к значениям их календарного возраста, что представляется очень важной составляющей процесса реабилитации данной категории лиц. Но, с другой стороны, использование лечебного массажа, и особенно курсового применения олигопептидных препаратов, значи-

тельно снизило показатели БВ по отношению к календарному, создав, по существу, омолаживающий эффект в отношении организма, практически не подверженного ускоренному старению. Последнее представляется нам даже более результативным, чем названное «приближение» к календарному возрасту, произошедшее у лиц, стареющих ускоренным, патологическим образом. И это тем более очевидно в связи с тем, что совместное применение двух олигопептидных комплексов показало вдвое более значимые результаты по отношению к иным методикам. Кроме того, применение выбранных олигопептидных препаратов практически не имеет ограничений, хотя при решении вопроса об их назначении, на наш взгляд, необходимо учитывать состояние липидного спектра и наличие заболеваний, патогенез которых связан с атеросклерозом. Возможно, применение олигопептидов у лиц с признаками дислипидемии должно сопровождаться соблюдением диеты, назначением препаратов, влияющих на липидный обмен, динамическим контролем состояния липидного спектра.

Но есть еще одна сторона вопроса, о которой нельзя не сказать, учитывая наш многолетний клинический опыт наблюдения и лечения разных категорий пациентов — как пожилого и старческого возраста, так и ускоренно, патологически стареющих. Это, скорее, психологический аспект проблемы, и связан он не с саногенетическим вариантом самого геропротекторного воздействия, а с предлагаемой формой данного воздействия. До настоящего времени существует очень распространенное у пациентов лечебно-профилактических учреждений мнение о том, что лечебный эффект инъекций, капельниц, разного рода аппаратных процедур, массажа значительно выше, чем приема препаратов в форме таблеток или капсул. И с учетом такого рода мнения, ожидаемая результативность использования СУВ, ГБО, даже массажа в отношении общего самочувствия пациентов, а не только динамики значений БВ, может оказаться выше, чем при использовании олигопептидных препаратов. Речь идет о так называемом плацебо-эффекте, который, как известно, играет немалую роль в процессе лечения многих заболеваний. Данный плацебо-эффект бывает особенно заметным у невротизированных, психопатизированных, эмоционально неустойчивых лиц. Именно такого рода пациенты представляют значительную часть страдающих посттравматическим стрессовым расстройством, тем более в сочетании с последствиями боевых черепно-мозговых травм. Результатом

посттравматического стрессового расстройства являются также так называемые «вторичные» проблемы физического, психического и эмоционального страдания — хронические боли, агрессивность, аддиктивное поведение, алкогольная и наркотическая зависимость [11, 12]. Именно такие пациенты зачастую даже не просят, а требуют самого активного лечения, к которому, по их мнению, никак не относятся лекарства перорального применения. И здесь, возможно, выход видится в том, чтобы в процессе курса восстановительного лечения последовательно или параллельно использовать сразу несколько геропротекторных технологий. Такого рода клинический опыт есть в области применения СУВ, ГБО и массажа и нарабатывается в отношении одновременного с ними использования олигопептидных препаратов.

Конечно же, в каждом конкретном случае требуется учитывать индивидуальную переносимость или же непереносимость той или иной методики геропротекции, и это в первую очередь относится к СУВ и ГБО. Так, целесообразность применения СУВ, несмотря на положительный эффект воздействия, ограничивается самой методикой проведения. Не все пациенты хорошо переносят применяемый температурный режим, при вынужденном положении тела в процессе проведения процедуры может усилиться болевой синдром, который нередко является хроническим и присутствует в виде основной жалобы [12]. При ряде клинических вариантов последствий боевой черепно-мозговой травмы, сопровождающихся повышенным внутричерепным давлением, наступающая в процессе использования СУВ и ГБО вазодилатация может спровоцировать повышение внутричерепного давления и, как следствие, усиление выраженности симптоматики. То же самое можно сказать и о возможности провокации эпилептических припадков травматического генеза. ГБО в меньшей степени изменяет БВ, но зато ее назначение более оправдано у лиц с заболеваниями бронхолегочной системы, компенсированными заболеваниями печени [13]. С другой стороны, кроме эпилептических припадков и повышенного внутричерепного давления, противопоказаниями к использованию ГБО являются клаустрофобия и, иногда, истощение антиоксидантной системы организма [4, 13]. В подобных случаях более показанным является лечебный массаж — одна из самых востребованных процедур, практически не имеющая противопоказаний и вполне сочетаемая с использованием олигопептидных препаратов. Безусловно, широкий спектр

показаний к использованию данных препаратов и безопасность их применения, позиционируемые производителями и доказанные в целом ряде исследований [7, 15], делают олигопептиды весьма востребованными при самой различной патологии, тем более сопровождающейся ускоренным старением. Установлена, например, их эффективность в комплексной профилактике и лечении пациентов с нарушением функций головного мозга, в том числе после черепно-мозговых травм, инсульта, хирургических вмешательств на головном мозге, при воздействии на организм экстремальных психоэмоциональных факторов, а также для поддержания умственной работоспособности у лиц пожилого и старческого возраста [6, 10, 17, 23].

Выводы

В процессе сравнительного анализа эффективности и безопасности использования нескольких геропротекторных технологий получены данные, свидетельствующие о наиболее отчетливом позитивном влиянии на показатели биологического возраста сочетанного применения двух олигопептидных комплексов — лизил-глутамил-аспарагина и глутамил-аспаригил-аргинина, содержащихся в препаратах «Везуген» и «Пинеалон». Вдвое меньшие результаты снижения биологического возраста показало использование с геропротекторной целью иных сравниваемых методик, а эффективность изолированного применения олигопептидного препарата «Пинеалон» оказалась наименьшей.

Наиболее благоприятные в плане безопасности результаты получены в отношении использования как лечебного массажа, так и олигопептидных комплексов, хотя применение Пинеалона и, в меньшей степени, — его сочетание с Везугеном может спровоцировать транзиторное увеличение содержания атерогенных фракций липопротеидов в сыворотке крови. Это необходимо учитывать при выборе показаний, противопоказаний и ограничений к использованию указанных методов воздействия.

Использование сухих углекислых ванн и гипербарической оксигенации для позитивного влияния на показатели биологического возраста вполне оправдано с точки зрения эффективности данных технологий, в особенности сухих углекислых ванн, но имеет целый ряд ограничений и противопоказаний.

Литература

1. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Леонтьев С.Л. и др. Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom»: Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2012613817. 2012.
2. Герасименко Е.Н., Мещанинов В.Н., Звездина Е.М. и др. Сравнительный анализ геропротективной эффективности и мембранотропного действия разных видов газовой терапии // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 3. С. 477–483.
3. Егорин К.В., Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л. и др. Лечебный массаж как биохимическая цитопротекторная геропротектика у пациентов с полиморбидной патологией // В сб.: Материалы Всерос. науч.-практич. конф. студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А.Строева». Рязань, 2016. С. 95–99.
4. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М.: Медицина, 1986.
5. Зинькова Н.Н., Гилерович Е.Г., Соколова И.Б. и др. Терапия ишемического инсульта у крыс с помощью мезенхимальных стволовых клеток // Цитология. 2007. Т. 49. № 7. С. 566–575.
6. Карантыш Г.В., Абрамчук В.А., Рыжак Г.А., Менджевицкий А.М. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. Р. 1406–1410.
7. Линькова Н.С., Тарновская С.И., Костылев А.В. и др. Стволовые клетки и короткие пептиды: перспективы применения в геронтологии // Геронтология. 2013. Т. 1. № 2. С. 124–134.
8. Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В. и др. Влияние синтетических пептидов на темпы старения пациентов с хроническими полиморбидными и психоорганическими нарушениями центральной нервной системы в стадии ремиссии // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 1. С. 62–67.
9. Мещанинов В.Н., Хавинсон В.Х., Ткаченко Е.Л. и др. Использование олигопептидов в клеточно-ориентированных технологиях превентивной гериатрии // Вестн. уральск. мед. акад. науки. 2015. № 4. С. 116–122.
10. Морозов В.Г., Рыжак Г.А., Малинин В.В. и др. Цитогены. Биологически активные добавки к пище: Метод. рекомендации / Под ред. В.Н.Хавинсона. СПб., 2006.
11. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: УГМА, 2009.
12. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные расстройства. СПб.: Моби Дик, 2015.
13. Полушин Ю.С. Руководство по анестезиологии и реанимации / Под ред. Ю.С.Полушина. СПб.: ВМА, 2004.
14. Пыко И.В., Федулов А.С., Квачева З.Б. и др. Изучение возможностей применения клеточной терапии при экспериментальных очаговых травматических повреждениях головного мозга // Новости мед.-биол. наук. 2011. № 1. С. 57–63.
15. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 108–114.
16. Царфис П.Г., Френкель И.Д. Биохимические основы физической терапии. М.: Высш. шк., 1991.
17. Чалисова Н.И., Лопатина Н.Г., Камышев Н.Г. и др. Влияние трипептида Lys-Glu-Asp на физиологическую активность клеток нейроиммуноэндокринной системы // Клеточные технологии в биол. и мед. 2012. № 2. С. 98–101.
18. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Урал. следопыт, 2005.
19. Bang O.Y., Lee J.S., Lee P.H., Lee G.A. Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Stroke Patients // Ann. Neurology. 2005. Vol. 57. P. 874–882.
20. Bernardo M.E., Avanzini M.A., Perotti C. et al. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute // J. cell Physiol. 2007. Vol. 211. № 1. P. 121–130.
21. Bernardo M.E., Zaffaroni N., Novara F. et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms // Cancer Res. 2007. Vol. 67. № 19. P. 9142–9149.
22. Best T., Gharaibeh B., Huard J. et al. Stem cells, angiogenesis and muscle healing: a potential role in massage therapies? // Brit. J. Sports Med. 2013. Vol. 47. № 9. P. 556–560.
23. Borlongan C.V., Hadman M., Sanberg C.D., Sanberg P.R. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke // Stroke. 2004. № 35. P. 2385–2389.
24. Chen J., Sanberg P.R., Li Y. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats // Stroke. 2001. Vol. 32. № 11. P. 2682–2688.
25. Dauber K., Becker D., Odendahl M. et al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit // Cytotherapy. 2011. Vol. 13. № 4. P. 449–458.
26. Gratama J.W., Sutherland D.R., Keeney M., Papa S. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2001. Vol. 15. № 1. P. 14–22.
27. Pantic J., Paunovic M., Perovic M. et al. Time-dependent reduction of structural complexity of the buccal epithelial cell nuclei after treatment with silver nanoparticles // J. Microscopy. 2013. Vol. 251. P. 286–294.
28. Shchokorbatov Y.G. He-Ne laser light induced changes in the state of the chromatin in human cells // Naturwissenschaften. 1999. Vol. 86. № 9. P. 450–453.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 594–601

V.S. Myakotnykh¹, M.N. Torgashov¹, K.V. Egorin¹, V.N. Meshchaninov^{1,2}, V.I. Gavrilov^{1,2},
T.A. Borovkova¹, E.M. Zvezdina¹, T.Y. Verzhbitskaya², E.L. Tkachenko²

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS OF GEROPROTECTIVE

¹ Ural state medical University, 3, ul. Repina, Ekaterinburg 620028; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru;

² Institute of medical cell technologies, 22 a, ul. Karla Marksa, Ekaterinburg 620026

In the monitoring process 110 representatives of different age groups held a comparative analysis of the efficacy and safety of several geroprotective techniques, including the use of dry carbon dioxide baths, hyperbaric oxygen therapy, therapeutic massage and receiving Oligopeptide preparations containing complexes lysyl-glutamyl-asparagin and glutamyl-asparagin-arginine (Vezugen and Pinealon). The most pronounced positive impact on indicators of biological age were detected during the combined use of these two Oligopeptide complexes. The most safe from the point of view of influence on a number of biochemical, immunological parameters, clinical condition of the patients were therapeutic massage and Oligopeptide drugs. The use of dry carbon dioxide baths and hyperbaric oxygenation with an undoubtedly positive influence on the indices of biological age has a number of limitations and contraindications regarding its security.

Key words: biological age, geroprotective, comparative analysis, Vezugen, Pinealon

И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин

ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ В АСПЕКТЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: zolotovskay@list.ru

На сегодняшний день, по данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, одним из параметров, отражающих степень повреждения сосудистой стенки, является жесткость артерий, существенным образом влияющая на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общую сердечно-сосудистую смертность, особенно у лиц пожилого возраста. Следует обратить внимание на пациентов с нарушением ритма, в частности с фибрилляцией предсердий (ФП), так как именно они находятся в группе высокого риска развития первичных и повторных тромбоэмболических событий. С учетом возрастного фактора и коморбидности патологии, у данной категории больных крайне велики риски смертности и инвалидизации. Необходим анализ факторов, влияющих не только на развитие самой ФП, но и ее осложнений, для совершенствования технологий, направленных на их коррекцию. В этом аспекте рассмотрение жесткости сосудистой стенки как одного из механизмов, участвующих в поддержании ФП и являющегося фактором риска развития острых тромбоэмболических осложнений, в первую очередь инсульта, представляется крайне актуальным. Цель обзора — обсуждение материалов исследований, касающихся изучения жесткости артерий у пациентов с ФП, а также вопросов риска развития тромбоэмболических осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, инсульт, жесткость артерий, артериальная гипертензия

Фибрилляция предсердий (ФП) — чаще всего встречающаяся аритмия у лиц пожилого и старческого возраста. Данный вид аритмии, характеризующийся отсутствием электрической и механической систолы предсердий, сопровождается нерегулярными сокращениями желудочков сердца [16]. Одним из значимых факторов в генезе заболевания является возраст, так как у пожилых больных он имеет не только существенное значение с точки зрения временных морфофункциональных изменений в рамках сердечно-сосудистого континуума, но и определяет коморбидность патологии,

что требует определенных подходов к коррекции факторов риска.

У лиц пожилого и старческого возраста подходы к фармакоррекции должны быть четко выверенными, с учетом возможностей влияния лекарственных средств на продолжительность и качество жизни [2].

Являясь некорректируемым фактором риска, именно возраст вносит существенный вклад в развитие тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [3]. Структурные патоморфологические преобразования, которые приводят к изменениям в сосудистой стенке, со снижением и/или потерей ее эластичности, снижением эластичности стенки миокарда, аорты и других артерий негативным образом влияют на выживаемость больных при ФП [17].

Концептуальная модель сердечно-сосудистого континуума, сформулированная в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, предполагает последовательность развития событий от момента влияния факторов риска до реализации серьезных кардио- и цереброваскулярных осложнений [23]. Рассмотрение вопроса предотвращения осложнений у пациентов с ФП в рамках сердечно-сосудистого континуума — это необходимость дальнейших научных исследований с изучением вклада отдельных его компонентов и многомерное моделирование факторов, реализация которых оказывает серьезное влияние на этапность непрерывного развития событий, вплоть до летального исхода. Безусловно, патогенез формирования тромбоэмболических осложнений представляет собой многофакторный процесс, включая изменения в системе гемостаза, ремоделирование ЛЖ и левого предсердия, атеросклероз и артериосклероз.

В данном обзоре представлены к обсуждению наиболее актуальные, с нашей точки зрения, моменты, касающиеся вклада жесткости артерий в риск развития тромбоэмболических событий у

пациентов с ФП в аспекте сердечно-сосудистого континуума. Число исследований, представляющих жесткость артерий у пациентов с ФП как фактор риска тромбоэмболических осложнений в рамках сердечно-сосудистого континуума, крайне ограничено. Как правило, тяжелые пациенты с ФП, особенно лица, уже перенесшие кардиоэмболический инсульт, в исследования не включаются. В доступных источниках ограничено число исследований, предоставляющих данные по выявлению взаимосвязи параметров жесткости артерий и потенциального риска развития осложнений ФП, в частности инсульта. Тем не менее, данный вопрос крайне актуален, так как сохраняющиеся высокие показатели смертности от ОНМК у пациентов пожилого возраста с ФП — это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема. Цель данного обзора — обсуждение материалов исследований, касающихся изучения жесткости артерий у лиц пожилого возраста с ФП неклапанного генеза и ее влияния на риск развития тромбоэмболических событий.

Распространенность фибрилляции предсердий

Основная проблема ФП — это высокий риск тромбоэмболических осложнений, и в первую очередь кардиоэмболического инсульта, с высокой степенью инвалидизации и летальности. Ежегодный риск ОНМК составляет 5 % у больных с ФП без клапанной патологии сердца, и он значительно повышается у больных старше 70 лет [29]. В опубликованном отчете Американской ассоциации сердца за 2015 г. также подтверждается, что ФП остается одним из приоритетных факторов риска развития острых тромбоэмболических событий у лиц старше 65 лет [18]. В проведенном более 30 лет назад Фрамингемском наблюдении показаны не только основные факторы риска ФП, такие как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, но и увеличение их распространенности у лиц пожилого возраста с удвоением с каждым десятилетием [24]. Именно в этом исследовании с высокой степенью достоверности был продемонстрирован кардиогенный риск развития инсульта у больных с ФП. Неклапанная ФП признана глобальной проблемой общественного здравоохранения с точки зрения риска развития инсульта. Необходимо признать, что системе здравоохранения требуются реальные технологии, предусматривающие возможность влияния на многокомпонентность и многофакторность причин, вызывающих как первичные, так и

повторные кардиоэмболические инсульты у пациентов с ФП.

Патогенез неклапанной фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста

В аспекте сердечно-сосудистого континуума, в развитии ФП, с одной стороны, имеет место накопление факторов риска, негативно влияющих на миокард, проводящую систему, сосуды, с другой — инволютивные структурные изменения в данных анатомических структурах. С возрастом прогрессирует фиброз, усиливаются процессы апоптоза кардиомиоцитов предсердий. У пациентов с ФП с помощью электронной микроскопии выявлены митохондриальные изменения, накопление гликогена, дефицит миофибрилл, перераспределение ядерного хроматина и уменьшение саркоплазматического ретикулула в структурах миокардиоцитов [27, 32]. Отложение амилоида, в том числе в структурах синоатриального узла, изменение чувствительности рецепторного аппарата сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции — все это является субстратом развития и поддержания ФП [28]. При ФП более 90 % всех тромбов формируется в ушке левого предсердия, которое представляет собой узкую клиновидную структуру с множеством трабекул. При ФП активная систола предсердий отсутствует, это приводит к застою крови в ушке левого предсердия, развитию тромбов с дальнейшей эмболизацией ими церебральных сосудов [4].

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ФП существенным образом изменяются биофизические параметры сердца. Цикличность сокращений миокарда и состояние элементов сосудистой стенки определяют необходимые гемодинамические параметры организма. Важнейшим параметром является скорость распространения пульсовой волны, отражающая степень ригидности сосудистой стенки [16]. В условиях несинхронности сокращений предсердий и желудочков при ФП значимым образом изменяется геометрия сосудистой стенки, а следовательно, и скорость пульсовой волны. Следует иметь в виду, что работа, совершаемая сердцем, затрачивается на преодоление силы давления и сообщение крови кинетической энергии. В нормальных условиях это обеспечивается скоростью распространения пульсовой волны — более чем 5–10 м/с. Следовательно, за время систолы (около 0,3 с) она должна распространиться на расстояние 1,5–3 м, что больше расстояния от серд-

ца к конечностям, то есть фронт пульсовой волны достигнет конечностей раньше, чем начнется спад давления в аорте [8]. В случае изменения/повышения жесткости сосудистой стенки скорость пульсовой волны возрастает, что еще более усугубляется ее асимметрией распространения у пациентов с ФП. Эти параметры в совокупности являются крайне неблагоприятными прогностическими признаками риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и АГ [20].

Ряд исследователей указывают на наличие тесной патогенетической связи ФП и процесса воспаления [40]. На сегодняшний день крайне перспективным представляется вопрос изучения ФП в аспекте влияния автономной нервной системы с активацией ее симпатического отдела и вагусной модуляцией [21, 39]. В работах А. Е. Покушалова представлены данные о возможностях хирургической коррекции этих изменений [5, 35]. В исследовании В. J. Scherlag и соавт. показано влияние автономной нервной системы на инициацию и поддержание ФП [37]. По современным представлениям, именно нейромедиаторным системам отводится важнейшая роль в качестве «драйверов» для возникновения ФП [43]. Мы можем говорить лишь о вероятных патофизиологических механизмах, приводящих к развитию ФП. И в этом аспекте риск развития инсульта при ФП рассматривать только лишь с позиций механизма тромбообразования в ушке левого предсердия недостаточно. В ряде исследований показано, что риск развития инсульта связан с таким независимым фактором риска, как жесткость артерий [26]. Нам представляется, что оценка данного показателя и вклад его в тяжесть состояния больного с ФП требует, безусловно, дальнейших исследований.

Жесткость артерий — фактор риска кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

В 2015 г. на сайте <http://scardio.ru/> опубликован документ «Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике» (конгресс РКО, 2015). В данном документе определены основные современные представления о жесткости артерий как факторе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, описаны наиболее востребованные в реальной клинической практике диагностические методики, их особенности и клиническое применение. В документе детально обсуждены методики

по оценке скорости пульсовой волны (СПВ, м/с) и ее вариаций, таких как каротидно-фemorальная СПВ (м/с), *CAVI* (*cardio-ankle vascular index* — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), с учетом полученных результатов их диагностической значимости на основе проведенных ранее исследований [6, 10, 13, 15]. Определены возможности использования *CAVI* у больных атеросклерозом, в том числе для оценки тяжести неврологического дефицита и прогноза у больных с инсультом и оценки эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ИБС и заболеваниями сосудов головного мозга. Несмотря на то, что в данном документе не ставится вопрос об изучении и возможностях интерпретации показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с ФП, мы считаем представленные материалы очень актуальными, дающими возможность в будущем расширить спектр исследований для данной категории больных.

Прогностическая ценность методов оценки жесткости сосудистой стенки, в том числе *CAVI*, показана рядом отечественных исследователей [7, 12, 14]. Изучение данного показателя крайне важно при выборе тактики лечения для минимизации случаев первичного и повторного ОНМК. В ряде работ показано, что увеличенная СПВ есть независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и ОНМК у больных АГ, сахарным диабетом 2-го типа, ХГН, а также лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции [1, 9].

Жесткость артерий, как патофизиологический процесс, — это каскад патоморфологических преобразований сосудистой стенки, происходящий непрерывно во времени под влиянием ряда факторов. Недавние данные А. Н. Рогоза и соавт. в рамках проведенного популяционного исследования подтвердили высокую частоту выявления повышенной жесткости артериальной стенки у пациентов с АГ, в том числе у лиц старшей возрастной группы этот показатель составил 56 % [11]. Повышенное пульсовое АД было выявлено у 25 % обследованных 51–64 лет. Представленные в работе данные о снижении значений лодыжечно-плечевого импульса и повышенных значениях алСПВ, *CAVI* подтверждают поражение сосудистой стенки у лиц старших возрастных групп. Сегодняшняя популяционная тенденция такова, что ФП — это заболевание высоко ассоциированное с возрастом, поэтому есть необходимость дальнейших работ по

изучению вклада фактора жесткости стенки артерий у лиц старше 65 лет.

У пациентов пожилого возраста с ФП процесс повреждения сосудистой стенки развивается стремительно, как правило, быстро приводя к структурным изменениям артерий стенки. В случае параллельного формирования атероматозной бляшки в бассейне сонных артерий у пациентов с ФП на фоне нестабильной гемодинамики, риски развития инсульта возрастают многократно [19, 41]. Считаю актуальным изучение у пациентов с ФП всех участков артериальной системы, в том числе на уровне микроциркуляторного русла, так как сосуды характеризуются различной гемодинамической нагрузкой, отличными друг от друга не только биофизическими свойствами, но также показателями локальной вязкости и возможностями тромбообразования.

Важно отметить, что изменение геометрической конфигурации сосудистой стенки у пациентов с ФП на фоне жесткости артериальной стенки есть важнейший механизм для формирования возможного тромбоэмболического события, особенно в условиях некорригированной АГ. Процесс патоморфологического моделирования жесткости сосудистой стенки у больных с ФП сложен и зависит от ряда факторов. В любом варианте развития первоначально изменяется и фрагментируется эластичная ткань сосуда с последующим процессом коллагенизации, кальцификации и пространственной организации этих субстратов [26]. На этом фоне в случае формирования атеротромботической бляшки, в результате дисметаболических атеросклеротических нарушений и повышенной тромбоцитарной адгезии, в условиях высокого АД развивается ее нестабильность и эмболизация, чаще всего церебральных артерий. Этот механизм, наряду с формированием эмбола в ушке левого предсердия, следует рассматривать как неблагоприятный у пациентов с ФП и наличием АГ.

Высокая вероятность эмболизации в условиях ФП обусловлена, на наш взгляд, асимметрией пульсовой волны и повышением гемодинамического «удара» на фоне жесткости сосудистой стенки, неспособной скомпенсировать эти патологические механизмы за счет потери эластичности. Также следует отметить, что ремоделирование ЛЖ является мощным фактором дальнейшего изменения размеров левого предсердия, в том числе под влиянием повышенной жесткости сосудистой стенки [34].

Ряд исследователей отмечают, что процесс ремоделирования возможен в левом предсердии без индукции ЛЖ, когда за счет жесткости сосудистой стенки в механизме формирования ФП минует так называемый «желудочковый эффект». Вопрос неоднозначный, следует отметить, что в некоторых работах показана возможность ряда генов с возрастом индуцировать матричные металлопротеазы, являющиеся субстратами для развития процесса ремоделирования стенки левого предсердия [31, 33]. Одновременно жесткость сосудистой стенки — это процесс, неразрывно связанный с эндотелиальной дисфункцией, повышением ее основных маркеров, в том числе *C-РБ*, *IL-6*, *TNF*, а также активацией адгезивных белков (фактора Виллебранда, фибриногена, тромбоспондина, фибронектина и других), которые включаются в механизмы формирования сосудисто-тромбоцитарного тромба, а затем в процессы повышения гемокоагуляции в целом [30].

*Прогностическая значимость и оценка
жесткости сосудистой стенки
в реальной клинической практике*

В работе Y. Sato и соавт. (2016) представлены данные о возможности использования в клинической практике *САVI*. Несмотря на то, что в исследование не вошли пациенты с ФП, оно представляет интерес, так как на большой когорте больных ($n=1\ 080$) с сахарным диабетом, АГ и дислипидемией показана прогностическая ценность индекса *САVI* и сделан вывод о возможности его использования в клинической практике как прогностического маркера вне зависимости от уровня АД [36]. В Российской Федерации данные популяционного исследования, проведенного под руководством проф. А. Н. Рогоза (2014) также продемонстрировали прогностическую значимость *САVI* [11]. Полученные результаты дают основание для использования *САVI* в практическом здравоохранении как показателя, не только отражающего факт наличия жесткости артериальной стенки, но и степень ее выраженности.

В опубликованном исследовании F. Kizilirmak и соавт. (2015) оценивали параметры, влияющие на частоту развития пароксизмов у больных с ФП, в том числе жесткость сосудистой стенки [25]. Включены пациенты ($n=103$), имевшие пароксизмальную форму ФП (из которых 51 подвергли катетерной абляции), и сопоставимые по основным демографическим параметрам пациенты контрольной группы. Жесткость сосудистой стенки изме-

ряли с помощью осциллометрического прибора. Оценивали частоту рецидивов ФП. Авторы делают вывод, что у пациентов с ФП такие показатели, как центральное САД, центральное ДАД, индекс аугментации и скорость распространения пульсовой волны, были значительно выше, чем в контрольной группе (для каждого из перечисленных параметров $p < 0,05$), и они могут быть использованы как прогностические маркеры для расчета риска развития пароксизмов у больных с ФП. Также в проведенном многомерном анализе показано, что размер левого предсердия являлся мощным независимым предиктором развития пароксизмов у пациента с ФП после абляции (О: 2,30; $P=0,02$; ОР: 9,97; 95 % ДИ [1,28–77,48]). Считаем, что проведенное исследование позволит учесть в прогностических моделях риска развития тромбоэмболических событий у пациентов с ФП данные параметры.

Известно, что АГ и старение являются независимыми и значимыми факторами риска развития ФП, и они оба ассоциированы с повышением жесткости сосудистой стенки. В работе А. Срегер и соавт. (2015) с помощью многофакторной модели Кокса были получены данные, что жесткость артерий является сильным предиктором риска развития ФП у больных АГ независимо от возраста, профиля суточного мониторирования АД и размера левого предсердия [22]. В исследование были включены 853 больных, что делает полученные результаты высоко значимыми для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у больных АГ. В другом исследовании, проведенном D. Shi и соавт. (2016), были включены 132 больных с ФП и 136 пациентов — с АГ [38]. В работе проведен множественный регрессионный анализ для определения корреляции между жесткостью артерий и наличием ФП. Сделан вывод, что у пациентов с АГ наличие ФП связано с высокими показателями жесткости артерий, а также отмечено, что уровни сывороточного гомоцистеина и мочевой кислоты могут отражать механизмы этой ассоциации. Этот факт, на наш взгляд, интересен, так как для реальной клинической практики необходимо использовать и биохимические маркеры, позволяющие прогнозировать степень выраженности жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ и ФП.

Опубликованное в 2014 г. исследование, проведенное японскими учеными, привлекает особое внимание, так как они изучали взаимосвязь САVI и риска развития пароксизмов ФП [42]. Описано амбулаторное наблюдение за группой лиц ($n=181$), из них 91 пациент — с ФП и 90 человек — конт-

рольная группа, они были сопоставимы по основным демографическим показателям. Индекс САVI был значительно выше у пациентов с ФП, чем у лиц с синусовым ритмом ($9,0 \pm 1,0$ против $8,7 \pm 0,8$, $p < 0,01$). У пациентов обеих групп индекс САVI коррелировал с индексом массы ЛЖ ($r=0,30$, $p < 0,01$), диаметром левого предсердия ($r=0,22$, $p < 0,01$) и индексом аугментации, параметрами отраженной пульсовой волны ($r=0,32$, $p < 0,01$). В дополнение была установлена статистически достоверная корреляционная связь с возрастом и показателями САД. Регрессионный анализ показал, что индекс САVI независимо связан с риском увеличения частоты пароксизмов ФП даже после коррективы на сопутствующие факторы. Авторы делают вывод, что повышенная жесткость артерий может быть причиной поддержания увеличения частоты пароксизмов у больных с ФП.

Заключение

Рассмотренные нами данные проведенных исследований и наблюдений позволяют сделать предположение, что жесткие артерии можно рассматривать как один из факторов риска и механизма развития осложнений у больных пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. В условиях измененной гемодинамики, обусловленной нарушением ритма, возрастом и высоким индексом коморбидности, у пациентов с фибрилляцией предсердий риск развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь инсульта, крайне высок. Следует подчеркнуть, что простые неинвазивные методы оценки жесткости сосудов, внедренные в клиническую практику, позволят рассматривать изменения данного параметра как потенциально эффективную мишень терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако необходимо отметить, что данный обзор оставляет открытым вопрос прогнозирования ОНМК у пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого возраста в аспекте изучения жесткости артерий.

Литература

1. Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А. Возможности ультразвуковой оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов // Ультразвук. и функц. диагностика. 2009. № 2. С. 91–99.
2. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. *Благова О.В., Гиляров М.Ю., Недоступ А.В. и др.* Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца: Рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
5. *Заманов Д.А., Дмитриев А.Ю., Шильников Н.В. и др.* Модуляция автономной нервной системы с помощью денервации почечных артерий для лечения фибрилляции предсердий // Патология кровообращ. и кардиохир. 2014. № 4. С. 113–122.
6. *Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др.* Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск, 2008.
7. *Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В., Томашевская Ю.А.* Диагностическая ценность и клиническая значимость метода оценки артерий жесткости — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса // Тер. арх. 2010. Т. 82. № 9. С. 68–72.
8. *Ремизов А.Н.* Медицинская и биологическая физика: Учеб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
9. *Рогоза А.Н.* Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий // Функци. диагностика. 2007. № 3. С. 17–32.
10. *Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М.* Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях // Cons. Med. 2009. Т. 11. № 10. С. 66–71.
11. *Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубочёва И.А. и др.* Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ // Системные гипертензии. 2014. Т. 11. № 4. С. 42–48.
12. *Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л.* Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2012. Т. 94. № 2. С. 27–33.
13. *Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др.* Можно ли с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца? // Сибир. мед. журн. 2014. № 1. С. 45–49.
14. *Сумин А.Н., Щеглова А.В., Барбараш О.Л.* Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с распространенностью коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология серд.-сосуд. хир. 2013. № 2. С. 24–29.
15. *Трифонов С.С., Гайсёнок О.В., Сидоренко Б.А.* Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) // Кардиология. 2015. № 4. С. 55–61.
16. *Шляхто Е.В.* Кардиология: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
17. *Ярыгин В.Н., Мелентьева А.С.* Руководство по геронтологии и гериатрии. Т. 3. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
18. *American Heart Association, Inc.* Circulation is available at 2015 // Circulation. 2015. Vol. 132. P. 001–008.
19. *Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P. et al.* Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling // Circulation. 1999. № 100. P. 1387–1393.
20. *Cioffi G., Mureddu G.F., Stefanelli C., Simine G.* Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension // J. Hypertens. 2004. № 22. P. 1589–1596.
21. *Chou C.C., Chen P.S.* New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics // Cardiol. Clin. 2009. № 27. P. 35–43.
22. *Cremer A., Lainé M., Papaioannou G. et al.* Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients // J. Hypertens. 2015. Vol. 33. № 1. P. 2150–2155.
23. *Dzau V.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // Amer. Heart J. 1991. Vol. 121. P. 1244–1263.
24. *Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D. et al.* Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study // Amer. Heart J. 1983. Vol. 106. P. 389–396.
25. *Kizilirmak F., Guler G.B., Guler E. et al.* Impact of aortic stiffness on the frequency of paroxysmal atrial fibrillation recurrences // Acta Cardiol. 2015. Vol. 70. № 4. P. 414–421.
26. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 1203–1206.
27. *Levy S., Sbragia P.* Remodelling in atrial fibrillation // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2005. № 98. P. 308–312.
28. *Lie J.T., Hammond P.I.* Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90–105 years old // Mayo Clin. Proc. 1998. № 63. P. 552–564.
29. *Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R. et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137. P. 263–272.
30. *Mahmud A., Feely J.* Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. 2005. № 46. P. 1118–1122.
31. *Medley T.L., Cole T.J., Dart A.M. et al.* Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. № 24. P. 1479–1484.
32. *Mukherjee R., Herron A.R., Lowry A.S. et al.* Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. 2006. № 15. P. 532–537.
33. *Nakano Y., Niida S., Dote K. et al.* Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. № 43. P. 818–825.
34. *Parkash R., Green M.S., Kerr C.R. et al.* The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // Amer. Heart J. 2004. № 148. P. 649–654.
35. *Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G. et al.* A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. 2012. № 60. P. 1163–1170.
36. *Sato Y., Nagayama D., Saiki A. et al.* Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders // J. Atheroscler. Thromb. 2016. № 23. P. 596–605.
37. *Scherlag B.J., Yamanashi W.S., Patel U. et al.* Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. № 45. 1878–1886.
38. *Shi D., Meng Q., Zhou X. et al.* Factors influencing the relationship between atrial fibrillation and artery stiffness in elderly Chinese patients with hypertension // Aging Clin. Exp. Res. 2016. № 28. P. 653–638.
39. *Shen M.J., Choi E.K., Tan A.Y. et al.* Neural mechanisms of atrial arrhythmias // Nat. Rev. Cardiol. 2012. № 9. P. 30–39.
40. *Tabata T., Oki T., Yamada H.* Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide // Europ. J. Echocardiogr. 2000. Vol. 1. P. 130–137.
41. *Tomonori T., Keiko S., Shinkichi H. et al.* Carotid atherosclerosis and arterial peripheral pulse wave velocity in cerebral thrombosis // J. clin. Neurosci. 2006. № 13. P. 45–49.
42. *Toru M., Masayuki D., Yoko N. et al.* Arterial stiffness determined according to the cardio-ankle vascular index is associated with paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study // Heart Asia. 2014. № 6. P. 59–63.
43. *Zhou J., Scherlag B., Edwards J. et al.* Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2007. № 18. P. 83–90.

I. A. Zolotovskaia, I. L. Davydkin

**ARTERIAL STIFFNESS IN TERMS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS
IN THE ELDERLY WITH ATRIAL FIBRILLATION**

Samara State Medical University, 89, ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: zolotovskay@list.ru

To date, according to numerous national and international research, vascular stiffness has programmed the aging process significantly influences the risk of developing cardiovascular disease and total cardiovascular mortality in the elderly. Attention should be paid to patients with cardiac arrhythmias, especially atrial fibrillation (AF), as they are in a high risk of developing primary and recurrent thromboembolic events. Taking into account the age factor and comorbidity disease among these patients is extremely high risk of death and disability. It should be the consideration of factors that affect not only the development of the OP itself, but also its complications, to improve technologies to their correction. In this respect, consideration vascular stiffness as one of the mechanisms involved in the maintenance of AF and a risk factor for acute thromboembolic complications, especially stroke, is extremely important. Objective — discussion of studies on the study of arterial stiffness among patients with atrial fibrillation (AF), as well as issues of the risk of thromboembolic complications in these patients.

Key words: *atrial fibrillation, thromboembolism, cardioembolic stroke, arterial stiffness, hypertension*

А. С. Петров^{1,2}, К. Л. Козлов¹, В. Н. Федоренко¹, Д. А. Коротков²

СОВРЕМЕННЫЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В СОПРОВОЖДЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРО- КАРДИОГРАММЕ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
² Кардиологический диспансер, 167981 Сыктывкар, ул. Маркова, 1; e-mail: alexpetrov85@inbox.ru

В обзоре приведены литературные данные о том, какие современные антитромботические препараты применяют для сопровождения чрескожного коронарного вмешательства при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST на ЭКГ у лиц старших возрастных групп. Показана эффективность и безопасность новых фармакологических комбинаций с использованием как антикоагулянтов, так и антиагрегантов у больных пожилого и старческого возраста с ОКС. Также выявлена необходимость поиска новых комбинаций антикоагулянтов и антиагрегантов для улучшения прогноза у лиц пожилого и старческого возраста, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству при ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбозитов, бивалирудин, пожилой и старческий возраст

С начала 90-х гг. XX в. в клиническую практику прочно вошел термин «острый коронарный синдром» (ОКС) — период обострения ИБС. Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов приняли следующее определение: «ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию; включает понятия ОИМ, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на ЭКГ, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) на ЭКГ, инфаркт миокарда (ИМ), диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и нестабильную стенокардию» [1].

Многочисленные клинико-статистические исследования свидетельствуют, что ИБС, в том числе и ее острые формы, наиболее распространены в

среднем, пожилом и старческом возрасте [5, 8, 11, 15]. Вместе с тем, за последние десятилетия отмечают увеличение доли людей пожилого и старческого возраста среди больных ИБС, что, наряду с возрастной предрасположенностью, в определенной мере связано с увеличением численности лиц пенсионного возраста в демографической структуре общества [11, 16]. По международным данным, доля больных ИБС среди лиц 45–64 лет составляет 2,7%, 65–74 лет — 11%, 75 лет и старше — 14,8% [3]. Из поступивших в стационар с ИМ более 1/3 — пациенты старше 75 лет [7]. Исследования отечественных специалистов подтверждают эти цифры [3].

В то же время, диагностика и лечение ОКС у людей старших возрастных групп нередко сопряжены с трудностями, обусловленными наличием сопутствующей органной патологии и существованием ряда возрастных особенностей течения ИБС, вследствие сложного комплекса физиологических и патологических изменений, возникающих в процессе старения [4, 5]. Несмотря на то, что в течение последних трех десятилетий смертность от ИБС в целом имеет тенденцию к снижению, у лиц старше 60 лет она остается ведущей причиной смерти [3].

Тактика лечения острых форм ИБС

Широкое распространение эндоваскулярных вмешательств во многом изменило тактику лечения ИБС. Хорошо известно, что своевременно выполненная реваскуляризация миокарда является предиктором более низкой смертности у больных с ОКС.

Внедрение в повседневную клиническую практику тромболитической терапии, методов рева-

скуляризации миокарда, новых антикоагулянтов позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с острой коронарной патологией, а также снизить число осложнений и улучшить прогноз у пациентов с высоким риском [5, 15]. В настоящее время реперфузии миокарда достигаются, преимущественно, с помощью фибринолитических препаратов и посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4, 13].

Основными недостатками системного тромболизиса являются высокий риск серьезных геморрагических осложнений и высокая частота неполноценного восстановления кровотока в бассейне пораженной артерии. В случае выполнения ЧКВ достичь полного восстановления кровотока удается у 95 % пациентов. При этом о максимальной пользе эндоваскулярных вмешательств следует говорить лишь при условии наличия хорошо подготовленного медицинского персонала, а также оснащенной рентгенооперационной, работающей круглосуточно [6, 9, 10].

С позиции современных знаний, «золотым стандартом» лечения пациентов с ОКС стало сочетанное использование возможностей рентгеноэндоваскулярной хирургии и современной фармакологической поддержки как в предоперационном периоде, так и во время ЧКВ.

Медикаментозное обеспечение эндоваскулярных вмешательств у больных с острым коронарным синдромом

Тромбоз, определяющий этапы развития ОКС, может быть предотвращен или эффективно купирован с использованием трех классов фармакологических средств — антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков. Препараты первых двух классов предотвращают формирование и рост тромба, тогда как последние лизируют уже образовавшийся тромб.

В представленном нами обзоре рассмотрены основные качества, безопасность и эффективность двух больших групп антитромботических средств (антиагреганты и антикоагулянты), используемых при первичном ЧКВ у больных с ОКС. Подробно описаны препараты, относящиеся к антиагрегантам: антагонисты гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, монафрам, эптифибатид), а также антикоагулянты. По механизму действия антикоагулянты препараты бывают прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного ингибирования тромбина и других факторов свертывания,

вторые нарушают синтез факторов свертывания. К группе прямых антикоагулянтов относятся нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и препараты избирательного действия, блокирующие тромбин или фактор Ха. К последней группе препаратов относятся прямые ингибиторы тромбина — бивалирудин; не прямые или селективные ингибиторы фактора Ха — фондапаринукс, индрапаринукс, идрабиотапаринукс и другие; прямые ингибиторы фактора Ха (НОАК) — ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и др. [9].

Агрессивные режимы антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ у больных с ОКС, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным различных авторов, встречаются у 3–20 % пациентов. Эти осложнения могут возникать как в первые часы, так и через несколько дней после операции [7, 14, 21].

В реальной практике, кровотечения у больных с ОКС возникают довольно часто и являются независимым прогностическим фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, смерть, инсульт) [14, 16, 21].

Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Внедрение в клиническую практику антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов помогло существенно улучшить результаты ЧКВ у больных с ОКС [18]. Первым антагонистом ГП IIb/IIIa тромбоцитов, разрешенным к применению в клинической практике, стал абциксимаб, который был создан на основе моноклонального антитела против этого рецептора. Для блокирования рецепторной функции ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов были использованы Fab-фрагменты рекомбинантного химерного иммуноглобулина, состоящего из переменных участков мышиных моноклональных антител 7E3 и константных участков человеческого иммуноглобулина G [23].

Исследования эффективности антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов начали проводить с 1991 г. В крупные многоцентровые рандомизированные исследования EPIC, EPICLOG, CAPTURE были включены более 10 тыс. пациентов. Установлено, что абциксимаб существенно (на 35 %) снижает риск развития тромботических осложнений после ангиопластики коронарных артерий высокого риска (исследование EPIC) [12]. Доказана высокая эффективность абциксима-

ба и при экстренной ангиопластике, выполненной на фоне ОКС, — снижение частоты смерти от так называемых сердечных причин, развития ОИМ, необходимости в экстренной реваскуляризации в течение 30 дней на 23 % (исследование CAPTURE) [14]. После того, как широкое распространение получило стентирование коронарных артерий, началось изучение эффективности антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при этом виде эндоваскулярного вмешательства. Однако было установлено, что абциксимаб, значительно снижающий частоту ишемических событий, имеет существенный недостаток — значительно повышает риск возникновения кровотечений. Так, в исследовании EPIC они зарегистрированы у 14 % пациентов. После этого были внесены коррективы в режим дозирования — снижена интенсивность инфузии абциксимаба. Такая мера оказалась эффективной и позволила снизить частоту геморрагических осложнений, которая, тем не менее, оставалась высокой: около 5 % в исследованиях EPICLOG, CAPTURE, EPICENT [12, 22].

Абциксимаб — не единственный препарат из антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, созданный на основе моноклональных антител. В Российском кардиологическом научно-производственном комплексе был разработан препарат «Монафрам» (прежнее название «Фрамон») — первый отечественный антитромбоцитарный препарат, относящийся к классу антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Монафрам, так же как и абциксимаб, представляет собой фрагмент моноклонального антитела против гликопротеина IIb/IIIa, блокирующий его рецепторную активность [14, 22].

При клинических испытаниях монафрам назначали пациентам, которым выполняли ангиопластику коронарных артерий с высоким риском тромботических осложнений, при этом критериями его назначения были ангиопластика на фоне развития ОКС, наличие множественных и/или осложненных поражений коронарных артерий, сахарный диабет и некоторые другие факторы. Установлено, что монафрам снижал число неблагоприятных исходов в течение первого месяца после оперативного вмешательства более чем в 3 раза (с 11 до 3 %) по сравнению с таковым в контрольной группе. Положительный эффект монафрама сохранялся и спустя 6 мес после вмешательства. Таким образом, результаты клинических испытаний свидетельствуют, что монафрам по клинической эффективности

и безопасности сходен с зарубежным аналогом — абциксимабом [12].

Для создания антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применяли и другие подходы, в результате чего появились тирофибан и эптифибатид, которые имеют низкомолекулярную структуру и, связываясь с активным центром рецептора-мишени, конкурируют с фибриногеном за взаимодействие с ГП IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов. Эптифибатид на сегодняшний день является одним из чаще всего используемых препаратов из группы антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в России [14, 17].

Активное изучение эптифибатида началось в 1993 г., когда было проведено исследование IMPACT II, которое являлось третьей фазой клинических испытаний препарата [12]. В него были включены 4 010 пациентов, перенесших экстренную или плановую ангиопластику либо атерэктомии. Конечными точками исследования были смерть, ОИМ, экстренная реваскуляризация в течение 30 дней с момента операции. В результате, применение эптифибатида позволило уменьшить число ишемических осложнений на 22 % при инфузии 0,75 мкг/кг в 1 мин и на 14 % при инфузии 0,5 мкг/кг в 1 мин. Однако при сравнении абсолютных показателей результаты выглядели не столь впечатляюще: через 30 дней — 9 % в группах больных, получавших эптифибатид, и 11,5 % — в группе больных, получавших плацебо, а через 6 мес различия между группами стали статистически недостоверными. В данном исследовании была доказана безопасность эптифибатида: не выявлено никаких различий в частоте геморрагических осложнений, вынужденного переливания крови, а также выраженной тромбоцитопении между группами больных, получавших эптифибатид и плацебо.

Следующее крупное исследование по изучению эффективности эптифибатида — PURSUIT (Platelet GP IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) [12]. В него вошли более 10 тыс. пациентов с ОКС и ИМ без зубца Q, критериями включения которых были ишемические изменения на ЭКГ или повышение активности в крови креатинфосфокиназы и ее изофермента MB. В результате, было зарегистрировано снижение частоты развития осложнений (смерть, ОИМ или необходимость экстренной реваскуляризации) в группах больных, получавших эптифибатид (14 %), по сравнению с больными, получавшими плацебо (15,7 %). Эптифибатид был

эффективен как у пациентов, которым проводили консервативную терапию, так и у тех, кто подвергался различным интервенционным вмешательствам.

Для изучения эффективности эптифибатида при стентировании коронарных артерий выполнено исследование ESPRIT, в него были включены более 2 тыс. пациентов, которым стентирование выполнено в плановом порядке. Больных с ОКС из исследования исключали. Конечными точками исследования, как и всех других, были смерть, ОИМ, экстренная реваскуляризация. Польза от применения антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов была очевидна: частота ишемических осложнений в течение месяца после стентирования снизилась на 38% — с 10,5% в группе больных, получавших плацебо, до 6,6% в группе больных, принимавших эптифибатид. Эта тенденция сохранялась и через полгода — 11,5 и 7,5%, соответственно, причем наиболее выраженный эффект блокады ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов отмечен в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — снижение частоты осложнений на 49%. Осложнения — кровотечения, для устранения которых требовалось медицинское вмешательство, отмечены у сходного числа больных: 1,9% в группе, получавших эптифибатид, и 1,6% в группе, принимавших плацебо [12].

Эффективность подавления агрегации тромбоцитов эптифибатидом была подтверждена и в сравнении с другими препаратами этого класса в рандомизированном исследовании COMPARE. В нем пациенты с ОКС, которым производили интервенционные вмешательства, получали инфузии абциксимаба, эптифибатида и тирофибана. Установлено, что эптифибатид и абциксимаб обуславливают большее подавление агрегации (менее 20% от исходной), чем тирофибан [12].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов достаточно безопасны и их можно считать наиболее эффективными препаратами из группы антиагрегантов. Однако в этих же исследованиях установлено, что добиться желаемого снижения агрегации тромбоцитов с помощью антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов удастся далеко не у всех пациентов [12]. Это объясняется, прежде всего, полиморфизмом мишеней. Также особенностью этих препаратов является длительное, порой, необратимое угнетение функции тромбоцитов, сохраняющееся на протяжении нескольких дней после прекращения их введения,

что чрезвычайно повышает риск развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде и свидетельствует о сложной управляемости указанных препаратов [12, 17].

Важной особенностью применения антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов во время ЧКВ при ИМпST на ЭКГ у больных пожилого и старческого возраста является высокий риск кровотечений при расчетах по шкале CRUSADE и полиморбидность, что требует коррекции сопутствующей лекарственной терапии и учета лекарственного взаимодействия.

Согласно Руководству ACC/AHA, больные 70 лет при промежуточном риске кровотечения, а также пациенты 75 лет имеют высокий риск для краткосрочного прогноза смертельного исхода или нефатального ИМ. Частота осложнения у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST также увеличивается с возрастом. Повторный ИМ, кровотечение и острая сердечная недостаточность обычно возникают одновременно. В регистре CRUSADE повторный ИМ наблюдали чаще у пациентов 75 лет и старше в сравнении с лицами моложе 75 лет (4 и 2,8%, соответственно), острую сердечную недостаточность — у 15 и 6,3%, соответственно. Пациенты 60–75 лет чаще имели повторный ИМ, но реже острую сердечную недостаточность в сравнении с лицами старческого возраста. Частота встречаемости кровотечений увеличивается с возрастом, на это оказывает влияние целый ряд факторов: риск кровотечения, анемия, применение препаратов, необходимых для лечения сопутствующей патологии, интервенционное вмешательство. Наиболее высок риск кровотечений после ЧКВ, а также у пациентов 85 лет и старше.

Среди многочисленных факторов, имеющих место у пациентов пожилого и старческого возраста и способствующих неблагоприятному течению заболевания, связанному с риском кровотечения как во время процедуры, так и в послеоперационном периоде, следует рассматривать следующие: 1) увеличенный риск ишемического события (связан с возрастом, наличием распространенного коронарного атеросклероза, сахарного диабета, хронической болезни почек); 2) факт предшествующего кровотечения; 3) прием антикоагулянтов. Риск кровотечений выше у женщин, он связан с возрастом, малой массой тела, хроническими болезнями почек, сахарным диабетом, анемией [2, 7].

Полиморбидность (наличие нескольких заболеваний у одного пациента) является одним из частых проявлений возрастных изменений. Начало

заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизация приходится на молодой (30–45 лет) и средний (40–60 лет) возраст, а результат их суммарного накопления проявляется, соответственно, в пожилом возрасте (61–75 лет). С возрастом увеличивается число заболеваний у лиц пожилого возраста. В среднем у одного больного 60–70 лет диагностируют 2–3 самостоятельных заболевания, после 75 лет — уже 4–6. При анализе нескольких крупных исследований (VIGOUR, GRACE, NRM1), полиморбидность проявлялась в том, что пациенты пожилого возраста часто имели артериальную гипертензию, преимущественно систолическую форму, повышенную ЧСС, сердечную и почечную недостаточность, перенесенные инсульт и остановку сердца. Все эти показатели используют в шкалах для оценки рисков неблагоприятных событий и кровотечений (GRACE, CRUSADE), они влияют на уровень риска [4].

Почечная дисфункция, особенно если она не была вовремя диагностирована, может значительно увеличить риск возникновения неблагоприятных исходов и развития кровотечений. Данная патология почек, диагностическим критерием которой является концентрация креатинина в сыворотке крови ≥ 2 мг/дл, согласно результатам исследования CRUSADE, присутствует у 9% пациентов. При анализе большинства исследований, в которых изучали ОКС, умеренную почечную дисфункцию (клиренс креатинина ≤ 60 мл/мин) наблюдали у пациентов 75–84 лет, однако, по данным больших популяционных исследований, эти нарушения встречали уже десятью годами ранее. Эта патология имеет большое значение, поскольку многие лекарственные средства, применяемые в лечении ОКС, имеют почечный путь выведения, и на это следует обращать внимание при планировании лечения пожилых людей [7].

Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов можно использовать у больных с нарушением функции почек, однако скорость их введения зависит от клиренса креатинина. Так, для эптифибатиды требуется снижение скорости инфузии поддерживающей дозы до 1 мкг/кг в мин у больных со снижением клиренса креатинина в пределах 30–50 мл/мин. При снижении клиренса креатинина < 30 мл/мин введение эптифибатиды противопоказано. Введение абциксимаба и монофрама при нарушении функции почек не противопоказано, однако необходимо принимать во внимание более высокий риск развития геморрагических осложне-

ний, ассоциированный с наличием почечной недостаточности.

Прямые ингибиторы тромбина

Другой группой антитромботических препаратов, используемых при ЧКВ у пациентов с ОКС, являются прямые ингибиторы тромбина. К этой группе относится бивалирудин, который зарегистрирован в России с 2010 г. Бивалирудин является полусинтетическим полипептидом, состоящим из 20 аминокислот, и представляет собой производное гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию V, VIII и XIII факторов свертывания, активацию протеина C и агрегацию тромбоцитов, специфически инактивирует как свободный тромбин, так и тромбин, связанный с тромбом в соотношении 1:1, не инактивируется тромбоцитарным фактором IV и не нуждается в кофакторах для активации [17].

Однако в зарубежных странах его широко изучают с 1993 г. Одним из первых серьезных клинических испытаний было исследование HAS/BAT (Hirulog Angioplasty Study—Bivalirudin Angioplasty Trial), в которое вошли 4 312 больных с нестабильной постинфарктной стенокардией. Начальные этапы данного исследования показали отсутствие преимущества бивалирудина перед гепарином по неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям, что фактически способствовало приостановлению дальнейшего продвижения нового для того времени препарата. Тем не менее, в 2005 г. был проведен повторный анализ результатов исследования. Прицельное внимание было уделено развитию геморрагических осложнений после ЧКВ, которые долгое время оставались в стороне от внимания исследователей. Однако уже тогда было показано, что группа больных, у которых использовали гепарин, достоверно превосходит группу больных, принимающих бивалирудин, по числу послеоперационных кровотечений. В связи с этим, было также доказано, что бивалирудин не уступал НФГ в предотвращении смерти, ИМ и повторных вмешательств [24].

Широкое применение бивалирудина началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUITY (The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных с ОКС. Изучали

комбинации гепарина и антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, бивалирудина и ингибиторов антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, а также бивалирудин в монотерапии. По сравнению с комбинацией гепарина и антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, применение бивалирудина в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. Было показано, что бивалирудин, по крайней мере, был не хуже комбинации гепарина и антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов низкого, среднего и высокого риска развития смерти, которых подвергали ЧКВ при ОКС. Авторы сделали вывод, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [26].

Возможность использования бивалирудина у наиболее тяжелых больных с ОИМ появилась после обнародования результатов исследования HORIZONS-AMI. Это исследование посвящено оценке эффективности и безопасности применения бивалирудина у больных с ОИМ, для которых была выбрана интервенционная стратегия реперфузии с помощью ЧКВ. Для сравнения монотерапии бивалирудином (основная группа) и комбинации НФГ + антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (контрольная группа) в исследование были включены 3 006 пациентов, подвергшихся первичной ЧКВ в первые 12 ч от начала ангинозных болей [27].

В исследовании показано, что сердечно-сосудистая и общая смертность к 30-му дню наблюдения у больных, получавших бивалирудин, была ниже, чем в группе пациентов, получавших НФГ (1,8 против 3,1%, соответственно, $OR=0,62$, $p=0,03$, и 2,1 против 3,1%, соответственно, $OR=0,66$, $p=0,047$). В значительной мере влияние бивалирудина на смертность обеспечивалось его геморрагической безопасностью. Крупные кровотечения встречали у 4,9% больных, получавших бивалирудин, и у 8,3% больных, получавших НФГ и антагонисты ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов ($p<0,001$) [27].

Данные трехлетних наблюдений свидетельствуют о превосходстве бивалирудина в монотерапии у больных с ОИМ перед комбинацией НФГ с антагонистами ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на 25 и 44%, соответственно, риска

повторного развития ИМ — на 24% и частоты тяжелых кровотечений — на 36% [27, 28].

В более поздних исследованиях были получены противоречивые результаты. В исследовании HEAT-PPCI результаты лечения бивалирудином в отношении профилактики общей смертности, цереброваскулярных катастроф, повторного ИМ или незапланированных операций реваскуляризации оказались хуже, чем на фоне лечения НФГ, при равной частоте кровотечений [28]. В исследовании EUROMAX, напротив, бивалирудин обеспечил достижение достоверного снижения частоты комбинированной конечной точки по сравнению с терапией на основе гепарина (как НФГ, так и НМГ), но, в основном, за счет уменьшения частоты больших кровотечений [29]. Это привело к понижению класса рекомендаций для применения бивалирудина в 2014 г. с I до IIa у больных с ИМпST на ЭКГ [19].

Прогностическое значение кровотечения после ЧКВ у пациентов старше 75 лет изучали G. Ndrepera, F.-J. Neumann и др. Они хотели исследовать частоту встречаемости, предрасполагающие факторы и влияние кровотечения на исходы (один год) у пациентов старше 75 лет после ЧКВ. В исследование были включены 3 255 пациентов 75 лет и старше. Кровотечения были оценены с использованием шкалы BARC. Было использовано четыре антитромботических схемы лекарственного лечения: абциксимаб (болюс 0,25 мг/кг массы с последующим вливанием 0,125 мкг/кг в мин [максимум 10 мкг/мин] в течение 12 ч в комбинации с 70 ед/кг болюсно НФГ) был использован в ISAR-REACT, ISAR-REACT-2 исследованиях; НФГ (140 U внутривенный болюс) использовали в ISAR-REACT, ISAR-SMART, ISAR-REACT-2 и ISAR-REACT-3 исследованиях; НФГ (100 U внутривенный болюс) использовали в исследовании 3A ISAR-REACT; бивалирудин (болюс 0,75 мг/кг с последующим вливанием 1,75 мг/кг в час на время процедуры) был использован в ISAR-REACT-3 и ISAR-REACT-4 исследованиях. В целом, абциксимаб был использован у 820 больных, гепарин 100 ед/кг — у 586, гепарин 140U/кг — у 1 127 больных, бивалирудин — у 722 [29]. Основные выводы настоящего исследования следующие: 1) у пациентов старше 75 лет геморрагические осложнения, наступившие в течение первого месяца после проведенного ЧКВ, были связаны со значительным увеличением риска смерти или ИМ; 2) среди всех потенциальных предрасполагающих факторов, женский пол, нарушения

функции почек и вид антитромботической терапии были связаны с повышенным риском кровотечения; 3) бивалирудин эффективнее снижал риск кровотечения по сравнению с НФГ (на 24 %) или его комбинации с абциксимабом (на 33 %).

Увеличение в мире числа больных, принимающих новые оральные антикоагулянты (НОАК) при неклапанной фибрилляции предсердий, создает новую проблему выбора тактики антитромботической терапии при развитии у таких пациентов ОКС. Общеизвестно, что пожилые пациенты часто принимают препараты этой группы в связи с имеющимися у них сопутствующими заболеваниями — фибрилляцией предсердий и тромбозами. Специальных исследований, посвященных данному вопросу, не проводили, известны лишь результаты плацебо-контролируемых сравнительных исследований, в одном из которых оценивали эффективность и безопасность ривароксабана при ОКС и синусовом ритме.

Современная позиция такова, что при ОКС, развившемся у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне приема НОАК, их необходимо отменить [18]. Относительно небольшой период полувыведения (до 12 ч) этих препаратов позволяет осуществить быстрый переход на лечение низкомолекулярными гепаринами и начать двойную антитромбоциттарную терапию. У больных, не имеющих фибрилляции предсердий, комбинированная дезагрегантная терапия должна быть продолжена в течение 1 года. При наличии фибрилляции предсердий к комбинированной антитромбоциттарной терапии после окончания лечения гепаринами должен быть присоединен варфарин, однако тройная терапия дополнительно увеличивает риск кровотечений по сравнению с одним антиагрегантом в сочетании с антагонистами витамина К и не сопровождается добавочной редукцией риска ишемических церебральных осложнений [23]. Поэтому при ОКС и фибрилляции предсердий целесообразно начать терапию антагонистами витамина К либо возобновить терапию ривароксабаном (с учетом его показанной эффективности при ОКС) в комбинации с одним из тромбоциттарных антиагрегантов. Через 12 мес после ОКС больных продолжают лечить как при стабильных формах ИБС. При этом лечение ривароксабаном у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий может быть продолжено, в том числе и в виде монотерапии с учетом степени риска атеротромботических и геморрагических осложнений.

Новые оральные антикоагулянты и их место при чрескожном коронарном вмешательстве

После коронарного стентирования, независимо от ОКС, больным с фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоза стента и системных тромбоэмболических осложнений должны проводить тройную антитромботическую терапию с использованием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и варфарина с целевым МНО 2–2,5 [20]. Однако на фоне тройной антитромботической терапии частота крупных кровотечений кумулятивно прогрессирует, составляя 2,6–4,6 % в первые 30 дней и увеличиваясь до 7,4–10,3 % в последующие 11 мес [24]. Следовательно, период тройной терапии после стентирования, по возможности, должен быть максимально уменьшен, что для голометаллического стента составляет 1 мес, тогда как для стента с лекарственным покрытием — 3–6 мес [25]. Поэтому больным с высоким риском кровотечений, к которым относят лиц пожилого и старческого возраста, рекомендуют имплантировать голометаллические стенты, что позволит уменьшить продолжительность использования одновременно трех антитромботических препаратов до 2–4 нед [20]. По прошествии периода тройной антитромботической терапии может быть продолжена монотерапия антагонистами витамина К либо ривароксабаном. При необходимости продолжения лечения антиагрегантами на фоне высокого риска атеротромботических осложнений может быть продолжено лечение одним из дезагрегантов (ацетилсалициловой кислотой либо клопидогрелом) в комбинации с пероральным антикоагулянтом. Если препаратом выбора явился ривароксабан, то его доза, особенно при повышенном риске кровотечений, может быть уменьшена до 15 мг/сут. Через 1 год после ОКС антитромботическую терапию осуществляют в соответствии с принципами ведения больных со стабильными формами ИБС. Средний и медианный возраст участников клинических исследований НОАК составил меньше 75 лет, поэтому безопасность этих препаратов для пожилого населения в настоящее время неизвестна [5].

Ривароксабан имеет хорошие перспективы широкого применения в ангионеврологической практике. Дальнейшие запланированные исследования ривароксабана призваны аргументированно, с учетом данных доказательной медицины, расширить возможности его персонализированного клинического применения, в том числе и у лиц пожилого

и старческого возраста, которым было проведено ЧКВ.

Заключение

Таким образом, лечение больных пожилого и старческого возраста является неотъемлемой частью общей стратегии ведения пациентов с острым коронарным синдромом. Необходимость поддержания баланса между профилактикой рецидивов тромботических осложнений и риском развития возможных кровотечений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки во время чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом и инициирует поиск новых фармакологических комбинаций с использованием как антикоагулянтов, так и антиагрегантов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз у больных пожилого и старческого возраста. До сих пор отсутствуют алгоритмы диагностики и лечения острого коронарного синдрома, разработанные специально для данной категории пациентов.

Следует отметить о возможной необходимости применения бивалирудина в качестве антикоагулянта в стратегии фармакологического сопровождения, связанной с уменьшением риска кровотечений, чрескожного коронарного вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Литература

1. *Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации.* М.: Кардиол. вестн., 2014. № 4.
2. *Абрамович С.Т., Михалевич И.М.* Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения // *Клин. мед.* 2001. № 5. С. 30–32.
3. *Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г.* Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2013.
4. *Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С. и др.* Острый коронарный синдром: возможности диагностики и лечения. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.
5. *Воробьев П.А., Горохова С.Г.* Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте // *Клин. геронтол.* 2002. Т. 8. № 7. С. 28–33.
6. *Гогин Е.Е.* Острый коронарный синдром: этапы диагностики, определяющие тактику оказания помощи // *Тер. арх.* 2001. Т. 73. № 4. С. 5–11.
7. *Долженко М.Н.* Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц старших возрастных групп // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* 2007. Т. 6. № 8. С. 16–21.
8. *Долбикова Н.В., Петровский В.И.* Клинические варианты ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте // *Клин. геронтол.* 2002. Т. 8. № 7. С. 46–47.
9. *Козлов К.Л.* Интервенционная пластика венечных артерий. СПб.: Элби, 2000. С. 3.
10. *Козлов К.Л.* Ангиография и интервенционная пластика венечных артерий у больных пожилого и старческого возраста. СПб.: Науч.-практич. центр интервенц. радиологии Сев.-Зап. региона России МЗ РФ, 2000.
11. *Латфуллин И.А., Подольская А.А., Аглуллина Э.И.* Инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста // *Клин. геронтол.* 2002. Т. 8. № 7. С. 40–45.
12. *Мазуров А.В.* Антагонисты гликопротеинов IIb–IIIa при остром коронарном синдроме // *Актуальные вопр. болезней сердечно-сосудистой системы.* 2008. № 4. С. 24–30.
13. *Марков В.А., Демьянов С.В., Вышков Е.В.* Фармакоинвазивная стратегия лечения больших инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске // *Сибир. мед. журн. (Томск).* 2011. Т. 26. № 4. Вып. 1. С. 126–129.
14. *Новикова А.В., Тесакова Э.И.* Лечение острого коронарного синдрома: Практич. рекомендации по ведению больных в стационаре / Под ред. Ю.А.Бунина. М.: МАКС Пресс, 2005.
15. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // *Кардиология.* 2007. Т. 47. № 1. С. 4–7.
16. *Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Тесля А.Н. и др.* Острые коронарные синдромы у пациентов старших возрастных групп: особенности клинического течения, диагностики и профилактики рецидивов // *Воен.-мед. журн.* 2004. № 9. С. 67–68.
17. *Черная М.А., Морозов Ю.А.* Современные антиагрегантные препараты и их применение в клинике (обзор литературы) // *Кардиол. и серд.-сосуд. хир.* 2009. № 1. С. 34–40.
18. *Aasa M., Dellborg M., Herlitz J. et al.* Risk reduction for cardiac events after primary coronary intervention compared with thrombolysis for acute ST elevation myocardial infarction (five year results of the Swedish early decision reperfusion strategy [SWEDES] trial) // *Amer. J. Cardiol.* 2010. Vol. 106. № 12. P. 1685–1691.
19. *ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary* // *Circulation.* 2013. № 127. P. 529–555.
20. *The Direct thrombin inhibitor trialists' collaborative group.* Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data // *Lancet.* 2002. Vol. 359. P. 294–302.
21. *Doyle B. J., Rihal C. S., Gattineau D. A., Holmes D. R. Jr.* Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 2019–2027.
22. *Kastrati A., Neumann F. J., Schulz S., Massberg S. et al.* Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 21. P. 1980–1989.
23. *Kessler D. P., Kroch E., Hlatky M. A. et al.* The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction // *Amer. Heart J.* 2011. Vol. 162. P. 494–500.
24. *Mehran R., Pocock S., Nikolsky E. et al.* Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention: results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (Randomized evaluation of PCI linking angiogram to reduced clinical events), ACUITY (Acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) Trials // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011. Vol. 4. № 6. P. 654–664.
25. *Rao S. V., Eikelboom J., Steg P. G. et al.* Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in

acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group // *Amer. Heart J.* 2009. Vol. 158. P. 881–886.

26. Stone G.W., Ware J.H., Bertrand M.E. et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: One-year results from the ACUTY trial // *J.A.M.A.* 2007. Vol. 298. № 21. P. 2497–2506.

27. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from

a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9784. P. 2193–2204.

28. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Europ. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2909–2945.

29. Vidi V.D., Matheny M.E., Agarwal V. et al. Validation of long-term benefits of bivalirudin vs. unfractionated heparin in routine clinical practice after percutaneous coronary intervention // *Amer. J. Cardiol.* 2010. Vol. 106. № 9. P. 1234–1240.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 609–617

A.S. Petrov^{1,2}, K.L. Kozlov¹, V.N. Fedorets¹, D.A. Korotkov²

MODERN ANTI-THROMBOTIC DRUGS, ACCOMPANIED BY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST SEGMENT ELEVATION ON THE ELECTROCARDIOGRAM IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;

² Cardiology Dispensary, 1, ul. Markova, Syktyvkar 1167981; e-mail: alexpetrov85@inbox.ru

In the review published data on what modern antithrombotic drugs are used to support percutaneous coronary intervention in the treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation on the electrocardiogram in patients of older age groups. It was shown the effectiveness and safety of new pharmacological combinations using both anticoagulants and antiplatelet agents as in patients with acute coronary syndrome in elderly. It was highlighted also the need to find new combinations of anticoagulants and antiplatelet agents, to improve the prognosis in elderly persons subjected to percutaneous coronary intervention in patients with ACS.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, antagonists of glukoprotein IIb/IIIa platelet receptors, bivalirudin, elderly and senile age

К. А. Киреев^{1,2}, А. А. Фокин^{1,2}, А. В. Краснопеов¹, Т. С. Киреева²

КЛИНИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСТРЕННЫЕ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

¹ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск, 454048 Челябинск, ул. Доватора, 23; e-mail: kireev83@mail.ru;

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

В работу вошло 85 случаев эндоваскулярного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов 75–96 лет (средний возраст $82,6 \pm 1,3$ года). По гендерному признаку пациенты были разделены на две группы: мужчины — 37 (43,5%) и женщины — 48 (56,5%). Определяли исходный статус больных, анализировали технические аспекты лечебно-диагностического чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), сравнивали результаты. Независимо от гендерной принадлежности, получены следующие данные ($p > 0,05$): высокая распространённость заболеваний сердечно-сосудистой системы и основных соматических нозологических форм; в 25,8% наблюдений зарегистрированы явления острой сердечной недостаточности (отёк лёгких, кардиогенный шок); доля пациентов, поступивших спустя 6 ч от начала заболевания, составила 37,5%, что обуславливало позднее проведение реперфузионной терапии; значительное улучшение коронарного кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии (по классификации TIMI) со среднего показателя $1,4 \pm 0,2$ перед коронарными стентированиями до $2,7 \pm 0,1$ после вмешательства; эндоваскулярные операции проводили на фоне множественной патологии венечных артерий при протяжённых окклюзионно-стентотических поражениях; высокая эффективность применения аспирационных катетеров для удаления тромботических масс при острых окклюзиях, а также специальных устройств для закрытия пункционных отверстий в бедренных артериях. Снижение летальности при ОИМ у пациентов старше 75 лет обоих полов связано с увеличением доли экстренного ЧКВ. В обеих гендерных группах рентгеноэндоваскулярные вмешательства характеризовались клинически значимым восстановлением коронарного кровообращения. Специфические осложнения ЧКВ редки, что говорит о безопасности данного метода реперфузионной терапии в исследуемой возрастной группе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, пациенты старше 75 лет, гендерные различия

Старение представляет собой генетически запрограммированный процесс, сопровождающий-

ся определёнными возрастными изменениями [1]. В Европейском союзе ожидаемая продолжительность жизни при рождении устойчиво возрастает, достигнув 79,2 года в 2012 г., что на 5,1 года больше, чем в 1990 г. [3]. По данным VII Всероссийской переписи населения (2010), доля пациентов старше 75 лет среди всех возрастных групп составила 5,4%; аналогичный показатель в 2002 г. — 4,5%. Абсолютное число лиц старше 75 лет увеличилось более чем на 1 млн человек — с 6,5 млн в 2002 г. до 7,7 млн в 2010 г. При этом численность населения страны сократилась на 2,3 млн.

Прогрессирующее старение населения будет иметь всё возрастающее значение во всём мире из-за острого инфаркта миокарда (ОИМ), ощутимо влияющего на смертность и качество жизни людей пожилого и старческого возраста. В исследовании EURHOBOP (European Hospital Benchmarking by Outcomes in ACS Process) [9], которое проводили в шести странах Евросоюза (Финляндия, Франция, Германия, Греция, Португалия и Испания), среди 12 231 пациента с ОИМ доля больных в подгруппах «старше 70 лет, но меньше 80 лет» и «старше 80 лет» составила 27,9 и 17,5%, соответственно. Общая доля больных старше 70 лет — 45,4%, то есть фактически каждый второй пациент с ОИМ в Европе относился к старшей возрастной группы.

Лечение острой коронарной патологии у данной категории больных является важным вопросом и для Челябинской области как частного российского регионального примера. По данным Челябинскстата, смертность от ОИМ в группе пациентов старше 75 лет в несколько раз превышает аналогичный показатель у больных среднего возраста [6].

Цель работы — клиничко-хирургическое сравнение непосредственных результатов лечения

ОИМ у пациентов старше 75 лет с применением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе регионального сосудистого центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО „РЖД”». Проведён ретроспективный анализ историй болезни у пациентов старше 75 лет с ОИМ, проходивших специализированное лечение в период 2013–2014 гг.

В исследование вошло 85 случаев эндоваскулярного лечения ОИМ у пациентов 75–96 лет (средний возраст $82,6 \pm 1,3$ года), то есть старческого возраста и долгожителей. По гендерному признаку пациенты были разделены на две группы: мужчины — 37 (43,5 %) и женщины — 48 (56,5 %).

Все эндоваскулярные операции были выполнены сертифицированными рентгеноэндоваскулярными специалистами равной квалификационной категории. Рутинно применяли интродьюсеры и катетеры диаметром 6Fr по шкале Шарьера (1Fr = 0,34 мм). Во всех случаях использовали феморальный артериальный доступ, пункционные дефекты в бедренных артериях закрывали посредством специальных устройств (Cordis Exoseal и St. Jude Angio-Seal).

Исследование проводили по следующим направлениям: определение исходного статуса больных, анализ технических аспектов лечебно-диагностического ЧКВ, а также сравнение результатов. В работе применяли аналитический и статистический методы. Из учётных форм использовали форму 003/у «Медицинская карта стационарного больного», а также отчеты отделений кардиологии и рентгенохирургии НУЗ ДКБ за 2013–2014 гг. Статистические расчёты проводили с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistica 8.0. При сравнительном анализе различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 61,2 % случаев пациенты данной группы поступали с рабочим диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) с подъёмом сегмента ST (мужчины — 56,8 %, женщины — 64,6 %, $p > 0,05$). ОКС без подъёма сегмента ST был установлен в 38,8 % наблюдений (мужчины — 43,2 %, женщины — 35,4 %, $p > 0,05$). При выписке Q-образующий ОИМ был выставлен в 70,6 % случаев (мужчины — 67,6 %, женщины —

72,9 %, $p > 0,05$), не-Q-ОИМ зарегистрирован в 29,4 % наблюдений (мужчины — 32,4 %, женщины — 27,1 %, $p > 0,05$).

В исследуемой группе артериальная гипертензия носила облигатный характер, её выявляли в 9 из 10 случаев (90,6 %). Также высокую распространённость имела стенокардия напряжения II–III ФК — у каждого второго пациента (50,6 %). Эти данные в равнозначной степени относились и к мужчинам, и к женщинам ($p > 0,05$).

Каждый третий пациент старше 75 лет со стентом перенёс ранее ОИМ — 32,9 % больных. Данный показатель сложился из статистически разнородных показателей у 43,2 и 25 % у мужчин и женщин, соответственно ($p < 0,05$). Хроническая аневризма ЛЖ была доказана инструментально в предшествующие госпитализации в 8,2 % случаев. Несмотря на доминирующие показатели по перенесённому ОИМ у мужчин, статистически значимых различий по хронической аневризме не получено (мужчины — 10,8 %, женщины — 6,3 %, $p > 0,05$).

ХСН (II ФК и выше по NYHA) была зарегистрирована в 45,9 % наблюдений, что легко можно было бы объяснить высокой частотой перенесённого ОИМ. Однако в отношении данной нозологической формы получена обратная гендерная закономерность: у мужчин и женщин выявлено 29,7 и 58,3 % случаев ХСН. Эти результаты были статистически разнородными ($p < 0,05$).

Проявления атеросклеротического процесса в других артериальных бассейнах в виде сосудисто-мозговой недостаточности (перенесённые нарушения мозгового кровообращения или оперативные вмешательства на брахиоцефальных артериях) и гемодинамически значимой патологии аортоподвздошной зоны и/или артерий нижних конечностей встречали у каждого 10-го и 20-го пациента, соответственно (11,8 и 5,9 % случаев в группе коронарного стентирования). При этом данные клинические состояния статистически значимо пришлось на мужчин ($p < 0,05$). Также у мужчин отмечали значительно большее число случаев ХОБЛ ($p < 0,05$).

В исследуемой группе нарушения ритма и проводимости сердца зарегистрированы в 20 % случаев со значительным превосходством ($p < 0,05$) этого показателя у женщин — 27,1 против 10,8 %. Сахарный диабет 2-го типа (17,6 %) и прочие нозологические формы были равномерно распределены и не имели значимых различий ($p > 0,05$). Чуть более $1/2$ больных данной исследуемой группы находились на диспансерном учёте по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (51,8 %). Данный

показатель оказался несколько лучше у женщин (56,3 %) в сравнении с пациентами-мужчинами — 45,9 ($p > 0,05$).

При анализе выполненных ранее операций на сердечно-сосудистой системе у пациентов старше 75 лет с ОИМ со стентами не получено значимых различий ($p > 0,05$), за исключением реконструкций брахиоцефальных артерий, а также аортоподвздошной зоны и/или артерий нижних конечностей. Последние встречались только у мужчин — 10,8 и 21,6 %, соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 1 представлены данные о характере острой сердечной недостаточности. По данному признаку обе гендерные категории были идентичными ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что по 12,9 % случаев пришлось на urgentные состояния с отёком лёгких и кардиогенным шоком.

В первые 6 ч от начала заболевания госпитализированы 63,5 % пациентов. 10,6 % больных поступили во временном интервале 7–12 ч. Каждый четвёртый пациент (25,9 %) был госпитализирован через 12 ч после манифестации данного ОИМ. Полученные результаты были равнозначно характерны для обеих гендерных категорий ($p > 0,05$) и отразились на среднем времени госпитализации от начала болезни — $8,5 \pm 1,3$ ч (у мужчин — $8,8 \pm 1,9$ ч, у женщин — $8,4 \pm 1,7$ ч).

Исследуемым пациентам было выполнено 85 неотложных коронароангиографий (КАГ): 79 — экстренные КАГ (в первые 2 ч от госпитализации), 6 — отсроченные КАГ (в первые 6 ч от поступления). Основным показанием для ангиографических исследований являлась элевация сегмента ST более 2 мм при ЭКГ-диагностике — у 61,2 % пациентов. У 49,4 % больных данные патологические изменения регистрировали при поступлении, у 11,8 % — в процессе динамического наблюдения.

В 16,5 % случаев проведение КАГ было обусловлено наличием ангинозного болевого синдрома, сохраняющегося с догоспитального этапа или рецидивирующего в процессе динамического мони-

торинга. В 14,1 % наблюдений, касающихся, главным образом, клинических ситуаций, связанных с ОКС без подъёма сегмента ST, показанием для КАГ явился высокий риск ишемических событий, оценённый по шкале GRACE. У 8,2 % больных регистрировали факторы очень высокого риска ишемических событий, обусловившие проведение ангиографической диагностики коронарных артерий: депрессия сегмента в отведениях V2–V4 — 7,1 %, нестабильность гемодинамики — 1,1 %. Статистически значимой разницы ($p > 0,05$) у мужчин и женщин в отношении показаний к КАГ не получено.

При анализе коронарограмм чаще всего встречали патологию двух (31,8 %) и трех (49,4 %) коронарных артерий диаметром 2,5 мм и более. Однососудистые поражения встречались в 7,1 % наблюдений, чуть чаще у мужчин ($p > 0,05$). Достоверные различия ($p < 0,05$) определяли только по пункту «патология четырех коронарных артерий и более», которая выявлена у 11,7 % больных данной группы, преимущественно у женщин.

Средний балл патологии коронарных артерий, оценённый по шкале SYNTAX, составил 23 ± 1 (мужчины — $24,3 \pm 1,5$, женщины — $22,0 \pm 1,4$). У $1/2$ пациентов старше 75 лет с ОИМ, перенесших коронарное стентирование, наблюдали среднюю степень (23–32 балла) поражения коронарных артерий — 55,3 %. Такой вариант патологии венечных сосудов достоверно чаще встречали у мужчин — 67,6 и 45,8 %, соответственно ($p < 0,05$). Умеренные поражения (до 22 баллов) регистрировали у 35,3 % больных исследуемой группы со значимым преобладанием у женщин — 45,8 и 21,6 %, соответственно ($p < 0,05$). В каждом 10-м наблюдении (9,4 % пациентов) у больных старше 75 лет отмечали выраженную патологию коронарных артерий (более 33 баллов) без существенных гендерных различий ($p > 0,05$).

Острая окклюзия в инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИЮКА) определена у 52,9 % больных старше 75 лет с ОИМ, которым проводили ЧКВ. Данную ангиографическую картину чаще встречали у мужчин без статистических различий ($p > 0,05$) — 62,2 % против 45,8 % у женщин. Обратную ситуацию наблюдали в случаях, когда при контрастировании коронарной артерии определяли множественные гемодинамически значимые стенозы (всего 37,7 % больных), — 41,7 и 32,4 % у женщин и мужчин, соответственно ($p > 0,05$). ЧКВ при хронических окклюзиях и локальных стенозах в ИЮКА выполняли в единичных случаях — 5,9 %.

Таблица 1

Распространенность острой сердечной недостаточности (ОСН) по Т. Killip

Класс ОСН по Т. Killip	Количество больных, %			$p >$
	всего в группе	мужчины	женщины	
1	62,4	59,5	64,6	0,05
2	11,8	13,5	10,4	
3	12,9	10,8	14,6	
4	12,9	16,2	10,4	

Таблица 2

Число имплантированных стентов у пациентов старше 75 лет с острым инфарктом миокарда

Число стентов	Количество больных, %			p
	всего в группе	мужчины	женщины	
Один	22,4	13,5	29,2	<0,05
Два	40	51,4	31,3	<0,05
Три	28,2	27	29,2	>0,05
Четыре	7,1	5,4	8,3	>0,05
Пять	2,3	2,7	2	>0,05

Таблица 3

Длина стентов, имплантированных пациентам старше 75 лет с острым инфарктом миокарда

Длина стента, мм	Количество больных, %			p
	всего в группе	мужчины	женщины	
10–20	11,8	5,4	16,7	<0,05
21–30	10,6	10,8	10,4	>0,05
31–40	17,6	21,6	14,5	>0,05
41–50	17,6	18,9	16,7	>0,05
51–60	11,8	13,5	10,4	>0,05
61–70	17,6	18,9	16,7	>0,05
71–80	7,1	2,7	10,4	>0,05
81–90	3,5	5,4	2,1	>0,05
Более 90	2,4	2,7	2,1	>0,05

В исследуемой группе при КАГ оценивали коронарный кровоток в ИЮКА по классификации TIMI: до стентирования — $1,4 \pm 0,2$ (у мужчин — $1,2 \pm 0,4$, у женщин — $1,5 \pm 0,3$, $p > 0,05$), после стентирования — $2,7 \pm 0,1$ (у мужчин — $2,8 \pm 0,2$, у женщин — $2,6 \pm 0,2$, $p > 0,05$).

Среднее число имплантируемых стентов составило $2,3 \pm 0,2$ с равным показателем у мужчин и женщин — $2,3 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Чаще всего больным устанавливали по два коронарных стента (40 % случаев), в основном мужчинам ($p < 0,05$), табл. 2. В 22,4 и 28,2 % наблюдений отмечали имплантацию одного и трех коронарных стентов, соответственно, в первом случае достоверно чаще женщинам ($p < 0,05$). У 9,4 % больных для восстановления коронарного кровообращения было необходимо выполнять эндоваскулярную операцию с применением четырех и более стентов.

Средняя длина стентированного сегмента составила $48,2 \pm 4,3$ мм: у мужчин — $49,3 \pm 6,1$, у женщин — $47,4 \pm 6,1$ мм ($p > 0,05$). Чаще всего встречались имплантаты общей длиной 31–50 и 61–70 мм, табл. 3. Стентированный сегмент протяженностью более 70 мм наблюдали в 13 % случаев, то есть у каждого восьмого пациента. С гендерных позиций, распределения по длине стентов мало различались друг от друга, за исключением того, что имплантаты длиной 10–20 мм у женщин встречались чаще ($p < 0,05$).

В 24 (28,2 %) случаях во время коронарных интервенций применяли аспирационные катетеры (в основном, при острых окклюзиях). У мужчин этот этап ЧКВ использовали достоверно чаще в сравнении с женщинами — 37,8 против 20,8 % ($p < 0,05$). Эффективность данной эндоваскулярной технологии для восстановления коронарного кровообращения (улучшение кровотока по классификации TIMI хотя бы на одну позицию) наблюдали в 17 случаях (70,8 %), в равной степени у мужчин и женщин — 10 (71,4 %) и 7 (70 %), соответственно ($p > 0,05$).

У 7,1 % пациентов для дополнительной антитромбоцитарной поддержки применяли блокатор Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид), причём в равной степени у мужчин и женщин — 8,1 и 6,3 % случаев, соответственно ($p > 0,05$). Показаниями к применению являлись все случаи синдрома *slow/no-reflow* (4 больных) и рецидивирующего пристеночного тромбоза в стентированном сегменте во время ЧКВ (2 пациента). В первом варианте назначений в двух из четырех случаев разрешить синдром *slow/no-reflow* не удалось. Ситуации, когда было отмечено пролабирование

тромботических масс через ячейки стента(-ов), были разрешены в обоих из двух наблюдениях.

Летальность составила 12,9 % — умерли 11 больных, из них 5 (13,5 %) мужчин и 6 (12,5 %) женщин ($p > 0,05$). Во всех случаях непосредственная причина смерти связана с прогрессирующим течением острой сердечной недостаточности. В 10 из 12 наблюдений проводили аутопсии, показавшие проходимость стентированных сегментов. У двух больных клинических данных о тромбозе стентов не получено.

Распространённость осложнений у пациентов старше 75 лет с ОИМ представлена в табл. 4.

В ходе лечебно-диагностической деятельности в отношении любого гериатрического пациента с ОИМ необходимо учитывать три принципиальных особенности: 1) естественные многочисленные изменения функционального состояния организма, которые характеризуются гармоничным снижением функций органов и систем, метаболизма, а также реактивности [10]; 2) полиморбидность, которая не только затрудняет диагностику, но и приводит к взаимоотношающему течению заболеваний [11]; 3) течение ОКС с рядом клинических проявлений, отличных от группы более молодых

Осложнения у стентированных пациентов старше 75 лет с острым инфарктом миокарда

Осложнение	Количество больных			p
	всего в группе, абс. число (%)	мужчины, %	женщины, %	
Летальный исход	11 (12,9)	13,5	12,5	>0,05
Нарушения сердечного ритма, потребовавшие коррекции	6 (7,1)	8,1	6,2	>0,05
Нарушения сердечной проводимости	4 (4,7)	5,4	4,2	>0,05
ОНМК	–	–	–	
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (1,2)	2,7	–	>0,05
Острый психоз	2 (2,4)	2,7	2,1	>0,05
Тромбоз стента	1 (1,2)	2,7	–	>0,05
Пульсирующая гематома	3 (3,5)	2,7	4,2	>0,05
Ушивание дефекта бедренной артерии	–	–	–	
Феномен <i>slow reflow</i>	3 (3,5)	5,4	2,1	>0,05
Феномен <i>no reflow</i>	1 (1,2)	–	2,1	>0,05

пациентов (атипичные и безболевого формы, поздние обращения) [7, 8]. Есть мнение, что пациенты старшей возрастной группы часто не получают современного лечения, так как клиницисты, ориентируясь на собственный опыт, относят их к группе неблагоприятного прогноза, полагая, что ЧКВ больше вредит, чем приносит пользу [4].

Наибольшее число работ, посвящённых ЧКВ у пациентов старшей возрастной группы, относится к хронической ИБС. В отношении ОКС у геронтологических пациентов информация, доступная в литературных источниках, весьма скудна. Кроме того, в крупных рандомизированных исследованиях, заложенных в основу современных рекомендаций, данная возрастная категория представлена ограниченно в сравнении с их долей в общей популяции, что не позволяет сделать окончательный вывод о преимуществе той или иной стратегии лечения [2]. Подтверждением этого обстоятельства является более высокая летальность у пациентов старшей возрастной группы с ИМ в отдельных работах и регистрах в сравнении с рандомизированными исследованиями [5].

Когда речь заходит о категории больных 75 лет и старше, при таком ургентном состоянии, как ОИМ, вероятность неблагоприятных результатов резко возрастает. Отсутствие клинического материала по применению эндоваскулярных технологий в отношении самой возрастной группы пациентов препятствует формированию единого мнения относительно оптимальной стратегии ведения таких больных.

Данное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность ЧКВ — при лечении ОИМ у пациентов старше 75 лет независимо от гендерной принадлежности.

В отношении летальности и значимых осложнений, ассоциированных с ЧКВ, получена равнозначная клиническая эффективность у мужчин и женщин ($p > 0,05$). При этом исходный статус больных старше 75 лет (мужчин и женщин) характеризовался высокой распространённостью заболеваний сердечно-сосудистой системы и основных соматических нозологических форм. В 25,8% наблюдений зарегистрированы явления острой сердечной недостаточности (отёк лёгких, кардиогенный шок). Доля пациентов, поступивших спустя 6 ч от начала заболевания, составила 37,5%, что обуславливало позднее проведение реперфузионной терапии.

Независимо от гендерной принадлежности, с точки зрения технической составляющей, рентгеноэндоваскулярные операции у пациентов старше 75 лет с ОИМ характеризовались следующими клиническими особенностями:

- в подавляющем большинстве случаев показаниями для неотложной КАГ были острые ишемические нарушения коронарного кровообращения;
- значительное улучшение коронарного кровотока в ИОКА (по классификации TIMI) со среднего показателя $1,4 \pm 0,2$ перед коронарным стентированием до $2,7 \pm 0,1$ после вмешательства;
- эндоваскулярные операции проводили на фоне множественной патологии венечных артерий при протяжённых окклюзионно-стентотических поражениях ИОКА;
- отмечена высокая эффективность применения аспирационных катетеров для удаления тромботических масс при острых окклюзиях в ИОКА, а также специальных устройств для закрытия пункционных отверстий в бедренных артериях.

Заключение

Снижение летальности при остром инфаркте миокарда у пациентов старше 75 лет — как мужчин, так и женщин — связано с увеличением доли экстренных чрескожных коронарных вмешательств. Пациенту данной возрастной группы, поступившему с острым коронарным синдромом, при наличии эндоваскулярных технических особенностей даже при многососудистом и протяжённом поражении необходимо выполнять коронарное стентирование инфаркт(ишемия)-ответственной коронарной артерии. Особенно это касается клинических ситуаций, осложнённых острой сердечной недостаточностью.

В обеих гендерных группах рентгеноэндоваскулярные вмешательства при остром инфаркте миокарда у пациентов старше 75 лет характеризуются клинически значимым восстановлением коронарного кровообращения. Специфические осложнения чрескожного коронарного вмешательства редки, что говорит о безопасности данного метода реперфузионной терапии в исследуемой возрастной группе.

Литература

1. Абрамова Г.С. Возрастная психология (4-е изд.). М.: Академ. проект, 2003.
2. Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных вмешательств

при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у больных 70 лет и старше // Сибир. мед. журн. 2014. Т. 29. № 1. С. 25–30.

3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2012 год: курс на благополучие [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012.-Charting-the-way-to-well-being-Rus.pdf (дата обращения 23.03.2015).

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

5. Марков В.А., Демьянов С.В., Вышлов Е.В. Фармакоинвазивная стратегия в лечении больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске // Сибир. мед. журн. 2011. Т. 26. № 4. С. 126–129.

6. Смертность населения Челябинской области: Стат. сб. Челябинск: Челябинкстат, 2014.

7. Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. et al. Acute coronary care in the elderly, part 1: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology // Circulation. 2007. Vol. 115. № 19. P. 2549–2569.

8. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part 2. ST-segment-elevation myocardial infarction. A Scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology // Circulation. 2007. Vol. 115. № 19. P. 2570–2589.

9. André R., Bongard V., Elosua R. et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study // Heart. 2014. Vol. 100. № 15. P. 1201–1207.

10. Robinson T.N., Eiseman B., Wallace J.I. et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and comorbidity // Ann. Surg. 2009. Vol. 250. № 3. P. 449–455.

11. Simms A.D., Batin P.D., Kurain J. et al. Acute coronary syndromes: an old age problem // J. Geriatr. Cardiol. 2012. Vol. 9. № 2. P. 192–196.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 618–623

K.A. Kireev^{1,2}, A.A. Fokin^{1,2}, A.V. Krasnopeev¹, T.S. Kireeva²

CLINICAL AND SURGICAL GENDER DIFFERENCES IN PATIENTS OLDER THAN 75 YEARS WHO UNDERWENT EMERGENCY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Railway clinical hospital on the station of Chelyabinsk, 23, ul. Dovatora, Chelyabinsk 454048; e-mail: kireev83@mail.ru; ² South-Ural State Medical University, 64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk 454092

There were 85 cases of endovascular treatment of acute myocardial infarct (AMI) in patients older than 75 years old in our investigation. The age of patients was from 75 to 96 years, the average age — 82,6±1,3 years. As for gender, all patients were divided into 2 groups: men — 37 (43,5%) and female — 48 (56,5%). The study was conducted in the following areas: determination of the baseline status of patients, analysis of technical aspects of diagnostic and medical percutaneous coronary interventions (PCI), as well as the comparison of results. Results: apart from gender identities, the following results were obtained ($p>0,05$): high prevalence of cardiac diseases and basic somatic diseases; the acute cardiac failure (pulmonary edema, cardiogenic shock) was registered in 25,8% of cases; the proportion of patients who were admitted 6 hours later from the onset of disease and who have had delayed reperfusion therapy, was 37,5%; significant improvement of coronary blood flow in infarct-related coronary artery (TIMI classification), from an average index 1,4±0,2 before coronary stenting to 2,7±0,1 after interventions; endovascular operations were conducted in patients with multiple pathology of coronary arteries in the setting of extended occlusive lesions of infarct-related coronary artery; high efficiency of application of aspiration catheters for the removal of thrombotic masses in acute occlusion, as well as special devices for closing a puncture hole in the femoral arteries. Reduction of mortality in AMI patients over 75 years old of both sexes is associated with an increase in the proportion of emergency PCI. In both gender groups endovascular intervention was characterized by a clinically significant restoration of coronary circulation. Specific complications of PCI are rare, and it proves the safety of reperfusion therapy in the studied age group.

Key words: acute myocardial infarction, reperfusion therapy, percutaneous coronary intervention, patient older than 75 years old, gender differences

В. В. Петров

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОЛОСТИ НОСА У ЧЕЛОВЕКА

Южно-Российский гуманитарный институт, 414045 Астрахань, ул. Н. Островского, 56а; e-mail: glavlordmn@rambler.ru

Сосудистая система полости носа имеет сложную структурную организацию и широкий диапазон функциональных возможностей. С возрастом гемодинамика полости носа претерпевает специфические изменения, выявление которых имеет важное практическое значение для геронтологии и медицины в целом. В данной работе представлены результаты исследования гемодинамики полости носа в зрелом, пожилом и старческом возрасте методом реоринографии. Выявлены критические периоды функциональных изменений кровотока полости носа: пожилой возраст (выход из дефинитивного состояния) и старческий возраст (инволюция гемодинамической функции и снижение ее компенсаторных возможностей).

Ключевые слова: геронтология, постнатальный онтогенез, полость носа, реоринография, эндоназальный кровоток, гемодинамический потенциал

Важнейшим функциональным показателем полости носа, обуславливающим ее резистентность, является гемодинамический потенциал слизистой оболочки [1, 6, 8]. Специфика сосудистого тонуса и кровотока полости носа обеспечивает ее приспособляемость к различным физиологическим стимулам путем изменения линейного и объемного кровотока в сосудах мукоперихондрия [7, 8]. Важнейшей особенностью сосудистого русла полости носа у человека является не только его лабильность [2] и высокая гемодинамическая напряженность, но и сложная, многоуровневая организация артериального и венозного компонентов, наличие кавернозных (депонирующих) образований со специфической иннервацией [4, 3, 7]. Современные научные данные свидетельствуют о достаточной изученности анатомических и гистологических особенностей сосудистой системы полости носа [5], однако функциональные исследования данного аспекта с учетом возрастных изменений [2] единичные. Цель исследования — комплексная оценка гемодинамического потенциала полости носа у человека в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Исследования проведены в период 2007–2015 гг. в рамках плановых медицинских осмотров жителей Астрахани. Комплексная оценка гемодинамики полости носа выполнена методом экстраназальной реоринографии на аппарате «Reanpoly» (USA). Учитывали такие показатели, как диастолический, диастолический и систолический индексы, индекс венозного оттока и периферическое сопротивление сосудов. Исследования проводили в правой и левой половине полости носа в норме, а также при вазоконстрикторной пробе с 0,1% оксиметазолином. Основную группу исследования составили лица пожилого и старческого возраста 62–80 лет ($n=110$). В группу сравнения включили лиц молодого и среднего возраста 30–55 лет ($n=55$). Статистическая обработка данных проведена с использованием современного программного обеспечения. Все исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Результаты и обсуждение

В молодом и среднем возрасте гемодинамические показатели полости носа находятся в дефинитивном состоянии. При дифференцированном исследовании гемодинамического потенциала в молодом и среднем периодах онтогенеза достоверных различий в показателях нами не выявлено ($p>0,05$), гендерных отличий данных на реоринограмме также не наблюдали ($p=0,05$). Показатели характеризовались признаками умеренно выраженной правосторонней функциональной асимметрии гемодинамического потенциала 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 ($p>0,05$) у нормо-, гипо- и гиперстеников ни в молодом, ни в среднем возрасте. Правомочно предположить, что отсутствие динамики гемодинамических по-

казателей правой и левой половин полости носа в молодом и в среднем периодах соотносятся с отсутствием ростовых тенденций в данном возрасте и формированием дефинитивного состояния всех систем организма.

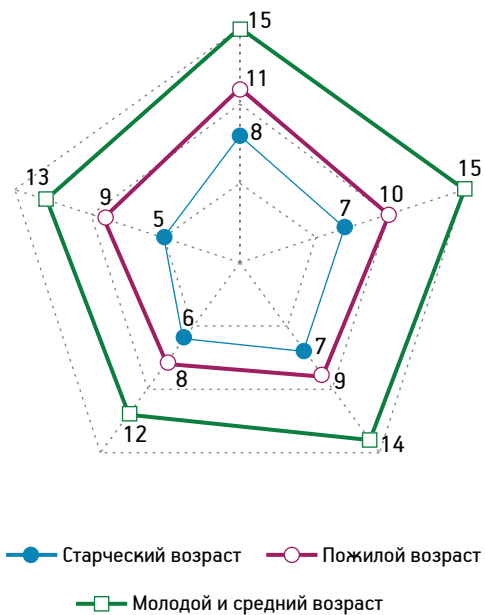
При проведении вазоконстрикторного теста в зрелом возрасте имело место достоверное ($p < 0,01$) увеличение параметров гемодинамического потенциала полости носа, при этом значимых различий в показателях ринодоплерограммы по половому признаку нами не зарегистрировано ($p > 0,05$). Признаки гемодинамической асимметрии правой и левой половин полости носа после оксиметазолинового теста нивелировались, что, с нашей точки зрения, свидетельствует о достаточных адаптационных (компенсаторных) способностях сосудистой системы полости носа в зрелом возрасте.

При сравнительной оценке критериев ринодоплерограммы в зависимости от типа телосложения (конституции), как в молодом, так и в среднем возрасте прослеживали тенденцию к дифференцированному гемодинамическому ответу с преобладанием эукинетической реакции ($p < 0,05$). При этом нормотоническая реакция была равномерно распределена между нормо-, гипер- и гипостениками в обеих гендерных категориях, различия составили $p > 0,05$. Максимальные показатели ринодоплерограммы по эукинетическому типу были зафиксированы у нормостеников (67,2%). Симпатотонический ответ отмечен в значительно меньшей степени (23,6%) по сравнению с нормотонической реакцией и преобладал у нормостеников с пропорциональным распределением между мужчинами и женщинами. Ваготонический тип сосудистого ответа наблюдали у нормостеников, он был пропорционально распределен между мужчинами и женщинами, но встречаемость его была крайне низкой (9,2%) по сравнению с гиперкинетической (симпатотонической) и эукинетической реакцией сосудов полости носа.

В пожилом и старческом возрасте (основная группа) также имели место специфические изменения гемодинамического потенциала полости носа. В данные возрастные периоды происходит постепенное развитие инволюционных изменений организма в целом, и сосудистой системы в частности. В пожилом возрасте данные тенденции, как правило, имеют характер начальных или приобретают субкомпенсированный характер. В целом изменения гемодинамического потенциала сосудов полости носа в пожилом и старческом возрасте характеризовались разбалансированностью сосуди-

стого тонуса артерий и вен и микроциркуляторного русла мукоперихондрия, склонностью к снижению показателей линейной и объемной скорости кровотока по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Наибольшие изменения отмечены нами в старческом возрасте ($p < 0,01$). Гендерных различий в показателях ринодоплерограммы в данных возрастных периодах, а также их отличий по конституциональному типу нами не выявлено. Кроме того, в пожилом возрасте нами зафиксирована тенденция к постепенному сглаживанию явлений асимметрии кровотока в правой и левой половинах полости носа, полное отсутствие которой четко прослеживалось в старческом периоде ($p > 0,05$). Убыль функциональных показателей гемодинамического потенциала сосудов полости носа носила линейный характер и коррелировала (в целом) с процессами «отрицательного роста» (рисунок).

При выполнении нагрузочных тестов в пожилом и старческом возрасте сосуды полости носа сохраняли свою реактивность в ответ на действие вазоконстриктора. Достоверное (в отличие от исходного значения) и более выраженное ($p < 0,01$) повышение показателей ринодоплерограммы преобладало в пожилом возрасте, а в старческом возрасте было выражено в меньшей степени ($p < 0,05$). Более того, в обеих возрастных категориях нами зафиксировано появление признаков артериовенозного и микроциркуляторного дисбаланса в мукоперихондрии полости носа, с наибольшими про-



Градиент изменения гемодинамического потенциала полости носа у человека в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте

явлениями в старческом возрасте. Качественные изменения эндоназальной гемодинамики в обеих исследованных группах характеризовались постепенным уменьшением ($p < 0,05$) объемной скорости кровотока при сохранении его линейной скорости в резистивных сосудах (артериях, артериолах), а также склонностью емкостных сосудов (вен, венул) и сосудов микроциркуляторного русла к дилатации и дистонусу, преобладающих в старческом возрасте ($p = 0,01$).

При дифференцированном анализе показателей гемодинамического потенциала полости носа у исследованных лиц после вазоконстрикторной пробы, в зависимости от телосложения, были выявлены различные типы «сосудистого ответа».

Гемодинамический ответ после вазоконстрикции у лиц пожилого возраста характеризовался преобладанием эукинетического типа, наиболее выраженного у нормостеников обоих полов. Ваготоническая реакция сосудов в группе практически отсутствовала. Симпатотонический тип гемодинамического ответа зафиксирован в небольшой доле наблюдений (по 5,5 %) у женщин гипо- и гиперстеников.

Гемодинамические ответы после нагрузочного теста (вазоконстрикции) у лиц старческого возраста имели более разнообразный характер по сравнению с таковыми в пожилом возрасте. Эукинетический (нормотонический) тип сосудистого ответа полости носа был преобладающим, но в значительно меньшей степени ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте. Нормотоническую реакцию регистрировали, преимущественно, у нормостеников ($p < 0,05$), а также в единичных наблюдениях у гипостеников. У гиперстеников данный тип сосудистого ответа отсутствовал. Симпатотоническую реакцию сосудов полости носа наблюдали реже (13,3 %), но зафиксировали в обеих гендерных категориях и у лиц всех типов телосложения (за исключением мужчин-гиперстеников). Ваготоническая реакция (6,2 %) была равномерно распределена у нормо-, гипо- и гиперстеников в обеих половых группах, с несколько большей выраженностью у женщин нормостенического типа телосложения.

Кроме того, нами отмечены некоторые качественные различия в показателях ринодоплерограммы сосудов полости носа в исследуемых возрастных категориях.

• У пожилых после вазоконстрикторной пробы на фоне сохранения тонуса артерий или их незначительного дисбаланса (револна) имело место некоторое снижение венозного тонуса и тонуса веноз-

ного компонента микроциркуляторного русла. Это в целом сопровождалось достоверным ($p < 0,01$) снижением индекса венозного оттока и уменьшением периферического сосудистого сопротивления. Изменения носили либо компенсированный, либо субкомпенсированный характер, без ($p = 0,05$) снижения объемной скорости кровотока.

• У лиц старческого возраста данные изменения носили более значимый характер ($p < 0,001$), с выраженным дистонусом артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла. Изменения были декомпенсированного характера, их сопровождало выраженное уменьшение показателей линейной ($p < 0,01$) и объемной скорости ($p < 0,001$) эндоназального кровотока.

При исследовании показателей гемодинамики в полости носа мы проводили анализ возможной ее зависимости от типов строения черепа, однако доказательных данных о различиях эндоназального кровотока у людей с разными вариантами формы головы в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте нами не выявлено ($p > 0,05$).

Разнонаправленное изменение показателей гемодинамического потенциала полости носа в пожилом и, особенно, старческом возрасте (после нагрузочного теста) свидетельствует, по нашему мнению, о дисбалансе нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса артериального, венозного и микроциркуляторного звеньев микоперихондрия, с определенным лимитом компенсаторных возможностей сосудов.

В целом наши исследования показали, что гемодинамический потенциал сосудистого русла полости носа в молодом и среднем возрасте находится в дефинитивном состоянии и сохраняет достаточную реактивность. В пожилом и старческом возрасте эндоназальное сосудистое русло претерпевает ряд функциональных изменений, сопровождающихся снижением количественных показателей артериовенозного и микроциркуляторного компонентов, а также их качественными нарушениями по типу дистонуса сосудов и лимитом компенсаторной реактивности. Данные нарушения имеют определенную гендерную зависимость и наиболее выражены в старческом возрасте. Глубокие нарушения функционального состояния сосудистой системы полости носа в старческом возрасте можно считать одним из критических периодов ее функционирования.

Заключение

При рассмотрении гемодинамического потенциала полости носа в пожилом и старческом возрасте, мы попытались выявить закономерности ее функциональных преобразований с позиции теории функциональных систем П.К. Анохина. В молодом, среднем возрасте показатели гемодинамического потенциала приближены к определенному оптимуму. Функциональный оптимум системы определяется стремлением к устойчивости, в нашем случае — это обеспечение адаптации сосудистого русла полости носа к определенным условиям. В пожилом возрасте появляются признаки динамических изменений сосудистого русла полости носа, которые на переходном этапе от пожилого к старческому периоду онтогенеза характеризуются циклическими колебаниями, то есть они нелинейны (одна из общих закономерностей изменения биосистемы). Максимальную выраженность их нелинейности отмечают в старческом возрасте. При провокационных тестах (вазоконстрикция) наблюдают максимальную способность эндоназального кровотока к отклонению показателей (нелинейности). Без отклонения нет процесса возвращения к норме, нет процесса адаптации, нет развития системы. В нашем случае отклонения гемодинамического потенциала и специфика ге-

модинамического ответа — это постоянно возникающая разница между необходимым и реальным уровнем адаптации сосудистого русла полости носа на этапах онтогенеза. Однако данные отклонения в старческом возрасте нестабильны и дисгармоничны. В конечном счете, все выявленные нами закономерности и особенности гемодинамики полости носа в старческом возрасте — это стремление к компенсации нарушений эндоназального кровотока и выполнению сосудистым руслом своих функций для поддержания адекватной резистентности.

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. Edind. 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. № 4. P. 624–627

V. V. Petrov

AGE-RELATED CHANGES OF HEMODYNAMIC POTENTIAL OF THE NASAL CAVITY OF A HUMAN

South-Russian humanitarian Institute, 56a, ul. N. Ostroskogo, Astrakhan 414045; e-mail: glavlordmn@rambler.ru

Vascular system of the nasal cavity has a complex structural organization and a wide range of functionality. However, with age, the hemodynamics of the nasal cavity undergoes specific changes, detection of which is of practical importance for gerontology and medicine. This paper presents the results of the study of hemodynamics of the nasal cavity in Mature, elderly and senile age by the method of rheorinography. Identified critical periods of functional changes of blood flow of the nasal cavity: the elderly (exit definitivno state) and old age (involution hemodynamic function and the reduction of its compensatory capacity).

Key words: gerontology, postnatal ontogenesis, the nasal cavity, rheorinography, endonasal blood flow, hemodynamic potential

Е. В. Болотова¹, А. В. Дудникова^{1, 2}

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ВКЛАД В КОМОРБИДНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: bolotowa_e@mail.ru;² Краевая клиническая больница № 2, 350001 Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2

Целью работы являлось определение частоты хронической болезни почек (ХБП) и распространенности ее основных факторов риска у больных пожилого возраста с ХОБЛ. В исследование были включены 300 пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ I–IV степени тяжести. Выявлена высокая распространенность факторов риска ХБП, тесные корреляционные взаимосвязи факторов риска с возрастом пациентов, а также с тяжестью обструктивных нарушений. Диагноз ХБП I–IIIБ стадии установлен у 47,6% пациентов. Полученные данные показывают необходимость тщательного изучения со стороны клиницистов функции почек у пожилых пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиоваскулярный риск, факторы риска

ХОБЛ является патологией «второй половины жизни», занимая одно из ведущих мест в структуре заболеваний лиц пожилого возраста [7, 13]. Кроме того, ХОБЛ, как ни одно другое заболевание, известна своими многочисленными системными эффектами, формирующими широчайший спектр коморбидной патологии, представленной, прежде всего, сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом, анемией, высоким уровнем тревоги и депрессии, мультифокальным атеросклерозом, развитием нутритивной недостаточности [7, 10, 11, 13]. Очевидно, что системное воспаление при ХОБЛ утяжеляет течение любого заболевания, особенно у лиц пожилого возраста [10, 11, 13]. Между тем, имеются публикации о высокой распространенности хронической болезни почек (ХБП) у лиц данной категории, объясняющейся, с одной стороны, возрастным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а с другой стороны, суммарным действием накопленных факторов риска ХБП, одним из которых является пожилой возраст [6, 8, 15]. Согласно современным представлениям, при прочих равных условиях пожилые имеют худший прогноз в отношении кардиоваску-

лярного риска и развития терминальной почечной недостаточности [4, 6, 14]. На сегодняшний день имеются работы, посвященные вопросам изучения факторов риска ХБП у пожилых пациентов, а также особенностям течения ХОБЛ у пожилых, однако малоизученным остается вопрос о сочетании ХОБЛ и ХБП у лиц пожилого возраста [8, 15].

Цель исследования — определение частоты ХБП у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ на основе расчета СКФ, данных лабораторных и визуализирующих методов исследования, изучение распространенности основных факторов риска ХБП в данной группе пациентов.

Материалы и методы

Обследованы 300 пациентов Краевой клинической больницы № 2 Краснодара с диагнозом ХОБЛ I–IV степени тяжести, установленным в соответствии с рекомендациями GOLD (2011). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ, пациенты были разделены на четыре сопоставимых по возрасту группы; таким образом, номер группы совпадает со степенью тяжести заболевания. Для определения распространенности снижения СКФ, для всех пациентов 2 раза и более в течение полугода выполнен расчет по формуле СКД-ЕРІ (2009 г. в модификации 2011 г.) [9]. Исследование протеинурии проводили полуколичественным методом с помощью тест-полосок, в рамках стандартного общеклинического анализа мочи, дважды в течение полугода. Всем пациентам проведено комплексное УЗИ почек на аппарате «Toshiba Xario». Проанализирована распространенность следующих факторов риска ХБП: артериальной гипертензии, курения (расчет индекса курящего человека), гипергликемии — сахарного

диабета, нарушения толерантности к глюкозе, повышения уровня С-РБ, избыточной массы тела, включая ожирение (ИМТ > 25 кг/м²; ВОЗ, 2004), длительного (более года) приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Критерии исключения: наличие у пациента клинических признаков обострения хронического заболевания, отказ от участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7.0 for Windows. Оценку значимости отличий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального использовали критерий Манна–Уитни. Разницу считали достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней арифметической (M) ± стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице.

Снижение ρ СКФ ниже 89 мл/мин в 1,73 м² выявлено у 67,3% больных, из них начальную

степень снижения ρ СКФ_{CKD-EPI} (89–60 мл/мин в 1,73 м²) имели 37,3% пациентов (средний возраст — 64,7±6,7 года). Учитывая, что при таком уровне снижения ρ СКФ диагноз ХБП устанавливается при наличии маркеров повреждения почек, мы проанализировали данные лабораторных и визуализирующих методов исследования и установили наличие протеинурии у 13,4% больных, кисты почек — у 8,9%, мочекаменную болезнь — у 4,5%. Таким образом, у 10% пациентов может быть установлен диагноз ХБП II стадии. Умеренно сниженная ρ СКФ (45–59 мл/мин в 1,73 м²), соответствующая ХБП IIIA, при которой диагноз ХБП устанавливают без учета наличия/отсутствия других маркеров повреждения почечной ткани, в нашем исследовании составила 30%. Доля лиц с существенно сниженной ρ СКФ (44–30 мл/мин в 1,73 м²), соответствующей ХБП IIIB стадии, составила 3,3%. Уровень ρ СКФ_{CKD-EPI} в пределах 90–110 мл/мин в 1,73 м² имели только 10,7% пациентов, гиперфльтрация выявлена у 22% больных. У лиц с уровнем ρ СКФ > 90 мл/мин в 1,73 м², включая «оптимальный уровень» и гиперфльтрацию, маркеры повреждения почек выявлены у 4,3% пациентов, что соответствует ХБП I стадии. При этом гиперкреатининемия обнаружена лишь у 28,6% пациентов. Выявлена обратная корреляция уровня сывороточного креатинина с ИМТ пациентов ($r = -0,301$, $p < 0,05$) и тяжестью ХОБЛ ($r = -0,298$, $p < 0,05$). Таким образом, согласно лабораторным данным, диагноз ХБП

Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследованных групп

Показатель	I группа, n=30	II группа, n=64	III группа, n=135	IV группа, n=71	Всего, n=300
Пол, м/ж	16/14	42/22	110/25	61/10	229/71
Возраст, лет	62,2±8,1	65,1±9,9	68,2±9,2	69,2±9,9	67,3±10,3
Курение, абс. число (%)	26 (86)	57 (89,1)*	125 (92,6)**	68 (95,7)***	276 (92)
Индекс курящего человека, пачек–лет	15,3±7,2	28,2±12,3	44,3±9,8**	48,5±12,7***	44,8±19,8
Объем форсированного выдоха (ОФВ ₁), % от должного	85,3±4,3	66,7±6,2	46,1±4,5	26,5±3,7***	51,5±11,4
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	21 (70)	36 (56,3)	42 (31,1)**	15 (21,1)	114 (38)
С-РБ, мг/л	9,4±4,7	14,6±2,6	19,9±7,9**	23,8±16,2***	20,7±18,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин в 1,73 м ²	61,8±18,1	62,9±12,4	69,2±4,3	88,1±6,9	70,2±12,1
Сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе, абс. число (%)	3 (10)	8 (12,5)*	22 (16,3)**	22 (26,7)***	55 (18,3)
Артериальная гипертензия I–III стадии, абс. число (%)	12 (40)	36 (56,2)*	97 (71,8)**	52 (73,2)***	197 (65,6)

* Достоверность различий между 1-й и 2-й группой; ** достоверность различий между 1-й и 3-й группой; *** достоверность различий между 1-й и 4-й группой

I–IIIБ стадии был установлен у 47,6 % больных. Хотелось бы отметить, что, по данным амбулаторных карт, диагноз ХБП ранее был установлен лишь у 6 % пациентов.

Согласно полученным нами данным, 100 % больных с ХОБЛ имели факторы риска ХБП, причем сочетание трех и более факторов риска — 92,6 % пациентов. На первом месте по частоте — повышение уровня С-РБ, как неспецифического маркера хронического воспаления, зарегистрировано у 100 % пациентов, средний уровень С-РБ составил $22,7 \pm 18,1$ мг/л. Наибольшие средние значения С-РБ отмечали у пациентов 4-й группы ($23,8 \pm 16,2$ мг/л, $\rho < 0,05$). Уровень С-РБ достоверно коррелировал с тяжестью ХОБЛ ($r = 0,356$, $\rho < 0,05$) и показателями объема форсированного выдоха ($r = 0,269$, $\rho < 0,05$). На втором месте — курение, как фактор риска ХБП, зарегистрировано у 92 % больных с ХОБЛ. Среднее значение индекса курящего человека составило $39,9 \pm 6,5$ «пачки–лет» и достоверно коррелировало с тяжестью ХОБЛ ($r = 0,262$, $\rho < 0,05$). Третье ранговое место среди факторов риска ХБП у больных с ХОБЛ занимала артериальная гипертензия — 65,6 %. Наибольшая доля больных с артериальной гипертензией зарегистрирована в 4-й группе (73,2 %); степень артериальной гипертензии положительно коррелировала со степенью тяжести ХОБЛ ($r = 0,387$, $\rho < 0,05$), отрицательно — с показателем объема форсированного выдоха ($r = -0,362$, $\rho < 0,05$).

На четвертом месте — болезни мочевыделительной системы выявлены более чем у $1/2$ пациентов (53,3 %), в том числе мочекаменная болезнь — у 9,3 %. Кисты почек, по данным УЗИ, выявлены у 10,1 % больных. Хронический цистит зарегистрирован у 17,8 % обследованных (42,3 % женщин, 57,7 % мужчин); доброкачественная гиперплазия предстательной железы — у 18,2 % мужчин, хронический простатит — у 17 % мужчин; выявлена прямая корреляция частоты доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита с возрастом ($r = 0,289$, $\rho < 0,05$; $r = 0,305$, $\rho < 0,05$, соответственно). Изменение мочевого осадка в виде протеинурии 0,1 г/л и более зарегистрировано у 23,7 % пациентов (41,3 % женщин и 58,7 % мужчин), достоверно чаще встречали у больных с ХОБЛ III и IV степени тяжести (26,7 и 40 %, соответственно; $\rho < 0,05$), оно имело прямую корреляцию с возрастом пациентов ($r = 0,301$, $\rho < 0,05$). В структуре патологии мочевыделительной системы у мужчин

преобладали доброкачественная гиперплазия предстательной железы — 31,7 % и кисты почек — 18,3 %, а у женщин — хронический пиелонефрит — 10 %, хронический цистит — 8 %.

Пятое ранговое место среди факторов риска ХБП у больных с ХОБЛ занимала избыточная масса тела, включая ожирение ($\text{ИМТ} > 25$ кг/м²), и длительный прием НПВС как фактор риска развития анальгетической нефропатии, их частота составила по 36 %. Выявлена обратная корреляция между ИМТ и тяжестью ХОБЛ ($r = -0,324$, $\rho < 0,05$). Частота избыточной массы тела оказалась достоверно выше ($\rho < 0,05$) у больных с ХОБЛ I степени. Отмечена положительная корреляция между возрастом и частотой приема НПВС ($r = 0,514$, $\rho < 0,05$). Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе заняли шестое ранговое место по распространенности у больных с ХОБЛ — 17,6 % по всей выборке. Выявлены достоверные различия по уровню глюкозы крови между анализируемыми группами, максимальные средние значения которой зарегистрированы у больных с крайне тяжелой степенью ХОБЛ (4-я группа), составив $7,5 \pm 2,3$ ммоль/л. Выявлена положительная корреляция между возрастом пациентов и уровнем гликемии ($r = 0,268$, $\rho < 0,05$).

Более высокая доля мужчин среди пожилых пациентов с ХОБЛ согласуется с современными представлениями о ХОБЛ как о заболевании «второй половины жизни», где мужской пол и возраст являются факторами риска [7, 13]. Так, по данным исследователей из США, частота ХОБЛ увеличивается с возрастом, это заболевание регистрируют в 3 раза чаще у пациентов старше 65 лет по сравнению с лицами среднего возраста [13].

Полученные нами данные о высокой распространенности курения, составившей 92 %, достоверно выше общепопуляционных показателей — 25,7 % (Росстат, 2011) и 29,1 % в исследовании GATS (Global Adult Tobacco Survey, 2009) [7, 13]. Вместе с тем, нельзя забывать, что курение является этиологическим фактором ХОБЛ, поэтому наши данные согласуются с частотой курения у пожилых больных с хроническими заболеваниями легких, составляющей, по некоторым данным, 90 % [5].

Зарегистрированное повышение уровня С-РБ с максимальными средними значениями в 4-й группе объясняется наличием хронического воспаления при ХОБЛ и его системными эффектами, нарастающими с увеличением тяжести данного заболевания [7, 13].

Высокая распространенность заболеваний мочевыделительной системы (53,3%) несколько выше общепопуляционных данных [1]. Это объясняется возрастной категорией больных и тем фактом, что ХОБЛ определяет более раннее развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ассоциированных с ней заболеваний вследствие раннего андрогенного дефицита [1, 7, 13].

Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ, согласно нашим данным достигающая 65,6%, сопоставима с результатами других исследователей (34–76%), что объясняется влиянием системных проявлений ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему [4, 7, 12].

Минимальные значения ИМТ у больных 4-й группы ($21,2 \pm 4,1$ кг/м²) обусловлены нарастанием белково-энергетической недостаточности у больных с крайне тяжелым течением ХОБЛ, вплоть до развития легочной кахексии [10, 13].

Наибольшее число пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом также выявлено в группе с ХОБЛ IV степени (26,7%), здесь же зарегистрирован максимальный средний уровень гликемии ($7,5 \pm 2,3$ ммоль/л), что ниже литературных данных (46–57%) [11].

Высокая доля больных с ХОБЛ со снижением рСКФ < 89 мл/мин в 1,73 м² (67,3%) значительно превышает аналогичные показатели у трудоспособного населения Краснодара (46,1%), что объясняется более молодым и относительно здоровым контингентом [2]. Диагноз ХБП I–III стадии установлен нами у 47,6% пожилых больных с ХОБЛ. Этот показатель более чем в 4 раза превышает общепопуляционный, составляющий, по результатам других исследований, около 10%, и в 2 раза выше (20%) данных, полученных у пациентов старше 65 лет без ХОБЛ [6, 14]. Вместе с тем, имеющиеся результаты исследований о распространенности ХБП у лиц более молодого возраста с ХОБЛ несколько ниже — 29% [15].

Вышеизложенное, вероятно, обусловлено наличием совместного влияния факторов риска ХБП, широко распространенных у данной группы пациентов, влияния на функцию почек естественных процессов старения и системного воспаления при ХОБЛ. Отдельным аспектом развития нефропатии в пожилом возрасте является неконтролируемый прием НПВС, чаще всего по поводу головных и суставных болей. В нашем исследовании у 36% пациентов имелся высокий риск развития НПВС-нефропатии и острой почечной недостаточности.

Полученные нами результаты сопоставимы с зарубежными, где злоупотребление НПВС у лиц старше 65 лет составляет около 40% [3].

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют необходимость контроля функции почек у пожилых пациентов, что, возможно, может улучшить прогноз и снизить кардиоваскулярные риски у больных ХОБЛ.

Выводы

У пожилых пациентов с ХОБЛ выявлена высокая распространенность хронической болезни почек I–III стадии, составившая 47,6%. У 100% пациентов обнаружены факторы риска хронической болезни почек, коррелирующие с возрастом и тяжестью ХОБЛ. Высокий риск развития НПВС-нефропатии имеют 36% пациентов пожилого возраста с ХОБЛ. Полученные нами данные доказывают необходимость исследования функции почек у пожилых пациентов с ХОБЛ для улучшения прогноза и снижения кардиоваскулярного риска, для коррекции модифицируемых факторов риска хронической болезни почек.

Литература

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспер. клин. урол. 2010. № 1. С. 4–11.
2. Болотова Е.В., Самородская И.В., Дудникова А.В. и др. Распространенность снижения клубочковой фильтрации среди трудоспособного населения г. Краснодара // Клин. нефрол. 2014. № 3. С. 14–18.
3. Дударева Л.А., Батюшин М.М. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики // Нефрология. 2013. Т. 5. № 17. С. 22–26.
4. Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции // Клин. нефрол. 2014. № 2. С. 4–29.
5. Малыгин Ф.Т. Изучение значения распространенности курения среди пожилых больных хроническими заболеваниями легких для показателей функции внешнего дыхания // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2012. № 5. С. 561–563.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: Национальные рекомендации // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 89–115.
7. ХОБЛ. Российское респираторное общество. 2014 <http://www.pulmonology.ru/download/ COPD May 2 2014>.
8. Divay Chandra, Jason A. Stamm, Paul M. et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers // Chest. 2012. Vol. 142. № 3. С. 655–662.
9. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. intern. Med. 2009. № 150. P. 604–612.

10. *Man W.D., Kemp P., Moxham J. et al.* Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2010. Vol. 117. № 7. P. 251–264.

11. *Mirrahimov A.E.* Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony // *Cardiovasc. Diabet.* 2012. № 11. P. 132–134.

12. *Report ESH/ESC: Guidelines for the management of arterial hypertension* - www.esh2013.org (update 2013).

13. *Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease* - <http://www.goldcopd.org>. January 2015.

14. *Tonelli M., Riella M.* Chronic kidney disease and the aging population // *Nephrol. Transplant.* 2014. Vol. 7. № 1. P. 7–11.

15. *Van Gestel Y.R., Chonchol M., Hoeks S.E. et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 24. № 9. P. 2763–2767.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 628–632

E. V. Bolotova¹, A. V. Dudnikova^{1,2}

CHRONIC KIDNEY DISEASE: CONTRIBUTION TO COMORBIDITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹ Kuban State Medical University, 4, ul. Sedina, Krasnodar 350063; e-mail: bolotowa_e@mail.ru;

² Regional clinical hospital № 2, 6/2, ul. Krasnyh partizan, Krasnodar 350012

The aim was to study the prevalence of risk factors for chronic kidney disease (CKD) and frequency of CKD in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 300 patients with a diagnosis of COPD I–IV were examined. A high prevalence of risk factors CKD was revealed, there are close correlations between the risk factors and the age of patients and severity of obstructive disorders and the spectrum of comorbid pathology. The diagnosis of CKD 1–3B stage is set for 47,6% of the patients. The obtained data determine the necessity of close attention by clinicians to the study of renal function in elderly patients with COPD.

Key words: *chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular risk, risk factors*

И. Н. Медведев

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

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

Приведены результаты исследования агрегационной активности тромбоцитов у 121 тщательно отобранного клинически здорового лица пожилого возраста, ведущего здоровый образ жизни и не имеющего обменных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. У обследованных людей между 61 и 74 годами отмечено достоверное ослабление антиоксидантной защиты тромбоцитов и нарастание уровня ПОЛ в них. Агрегация тромбоцитов *in vitro* с целым рядом индукторов у пожилых лиц проявила зависимое от возраста усиление. С возрастом у клинически здоровых обследованных *in vivo* также отмечено постепенное повышение агрегационной активности тромбоцитов. Это вело у них к увеличению содержания в крови активных форм кровяных пластинок и числа циркулирующих агрегатов разных размеров. Есть основания полагать, что выявленное в пожилом возрасте усиление активности тромбоцитов на фоне нарастания субклинической патологии, прогрессирующего процесса старения и влияний негативных факторов среды имеет большое значение в процессе формирования условий для повышения риска манифестации сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, внутрисосудистая активность тромбоцитов, онтогенез, пожилой возраст

Увеличение хронологического возраста живых организмов, в том числе человека, сопровождается неизбежными изменениями их морфологических [1, 9] и функциональных особенностей [5, 11], имея в основе генетическую и средовую причинную компоненту [16]. Достигая своего расцвета в юности, большинство функций сохраняются на достаточно высоком уровне до конца зрелости, а затем начинают ослабевать с разной скоростью в пожилом и старческом возрасте [2, 5]. Не является исключением и система гемостаза, играющая не последнюю роль в адаптации и геронтогенезе [6, 7]. Есть мнение, что ее возрастные особенности оказывают воздействие на физиологические характеристики большинства тканей и органов и, порой, ее механизмы способны либо ускорить процесс старения, либо его затормозить [4, 12].

Весьма важное место в гемостазе занимают тромбоциты, агрегационные свойства которых в онтогенезе представляют достаточно большой практический интерес [12, 20] из-за участия в формировании различных функциональных состояний человека [8]. Велика их роль и в развитии патологии [10], которую все чаще встречают в пожилом возрасте — этапе индивидуального развития, напрямую связанном с процессами явного увядания организма [13, 15]. В этой связи, выяснение функциональных особенностей тромбоцитов у клинически здоровых пожилых лиц дает возможность проследить их возрастную динамику на данном этапе онтогенеза. Полученные сведения помогут верно оценить активность кровяных пластинок у различных категорий пожилых, в том числе имеющих патологию сердечно-сосудистой системы или обмена веществ, угрозу по развитию тромботических проявлений любой локализации, испытывающих выраженные неблагоприятные воздействия окружающей среды. Полученные данные о тромбоцитарной активности в возрасте 61–74 лет при отсутствии явной патологии позволят адекватно проводить коррекционные воздействия на гемостаз пожилых лиц. Цель работы — определение особенностей функциональной активности тромбоцитов у клинически здоровых людей в пожилом возрасте.

Материалы и методы

Исследование проведено на 121 клинически здоровом человеке пожилого возраста: 28 человек — 61 года, 33 человека — 65 лет, 31 человек — 70 лет и 29 человек — 74 лет. Все они вели здоровый образ жизни и не имели обменных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, постоянно проживали в Курске и Курской области. У наблюдаемых лиц все общие физиологические показатели (уровень АД, ИМТ, ЭКГ), результаты общего и биохимического анализов

крови (уровень липидов, общего белка, глюкозы, билирубина) находились в границах общепринятой нормы. У обследованных регистрировали внутритромбоцитарное ПОЛ по количеству МДА в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой и по уровню в них ацилгидропероксидов [3]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали путем выяснения активности каталазы и СОД кровяных пластинок [17]. У всех обследованных производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегацию тромбоцитов (АГ) исследовали визуальным микрометодом [19] со стандартным количеством тромбоцитов в плазме $200 \cdot 10^9$ тр./л с применением в качестве индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомидина (0,8 мг/мл, НПО «Ренам»), адреналина ($5 \cdot 10^{-6}$ М, завод «Гедеон Рихтер»), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена в аналогичных дозах. Внутрисосудистую активность тромбоцитов (ВАТ) определяли визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [18]. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Невысокая активность процессов ПОЛ в тромбоцитах в начале пожилого возрастного периода постепенно нарастала по мере старения обследованных лиц. Так, содержание в тромбоцитах у здоровых лиц 61 года первичных продуктов ПОЛ — ацилгидропероксидов равнялось $2,78 \pm 0,019 D_{233}/10^9$ тр., тогда как у более старших лиц оно постепенно увеличивалось, достигнув у 74-летних $3,65 \pm 0,026 D_{233}/10^9$ тр. ($p < 0,01$). При этом уровень МДА (конечного продукта ПОЛ) в тромбоцитах у лиц 61 года составил $0,78 \pm 0,010$ нмоль/ 10^9 тр., также постепенно увеличивался с возрастом и достигал у 74-летних $0,99 \pm 0,009$ нмоль/ 10^9 тр. ($p < 0,01$).

Уровень антиоксидантной защиты тромбоцитов у клинически здоровых лиц в течение пожилого возрастного периода постепенно снижался. Это подтверждало постепенное снижение у обследованных с возрастом активности тромбоцитарных каталазы и СОД с уровня $8420 \pm 61,3$ и 1390 ± 14 МЕ/ 10^9 тр., соответственно, до более низких значений у лиц 61 года. Так, у более старших обследованных отмечены следующие величины их актив-

ности: в 65 лет — $8200 \pm 52,3$; $1305 \pm 10,3$ МЕ/ 10^9 тр., в 70 лет — $7820 \pm 52,7$; $1171 \pm 9,6$ МЕ/ 10^9 тр., в 74 года — $7100,2 \pm 45,1$; $1021,7 \pm 11$ МЕ/ 10^9 тр., соответственно.

Выявленная динамика биохимических показателей тромбоцитов сопровождалась прогрессивным усилением агрегации кровяных пластинок в течение пожилого возрастного периода. Исходное отсутствие различий АГ *in vitro* у пожилых с общепринятыми нормативными величинами сменялось тенденцией к ее ускорению у 65-летних, достигающей уровня достоверности у 70- и 74-летних. Так, в начале пожилого возрастного периода время наступления АГ в ответ на коллаген составляло $25,8 \pm 0,12$ с, постепенно ускоряясь у более старших обследованных, несмотря на отсутствие у них явной патологии (табл. 1). Сходная возрастная динамика длительности АГ у обследованных отмечена под действием АДФ и ристомидина. Позднее у них развивалась тромбиновая и адреналиновая АГ, которая у лиц 61 года составляла $45,9 \pm 0,16$ и $88 \pm 0,20$ с, соответственно. К 65 годам отмечали ее тенденцию к ускорению, а затем, по мере старения, она достоверно наступала раньше, чем в норме. При этом у клинически здоровых пожилых лиц установлено достоверное сокращение времени наступления АГ к 70 годам и старше в ответ на применение сочетаний индукторов. Так, в течение пожилого возрастного периода, по отношению к нормативным значениям, выявлена сначала тенденция, а с 70 лет — достоверное уменьшение времени наступления АГ с сочетаниями агонистов, оказавшееся наименьшим у лиц 74 лет: с АДФ и адреналином — $19,2 \pm 0,11$ с, с АДФ и коллагеном — $12,1 \pm 0,11$ с, с адреналином и коллагеном — $15,9 \pm 0,08$ с (см. табл. 1).

При оценке показателей ВАТ у пожилых отмечено их раннее отличие от нормативных значений. Так, уже у лиц 61 года была отмечена тенденция к снижению дискоцитов и тенденция к росту суммы активных форм тромбоцитов при достоверных отличиях остальных показателей ВАТ от общепринятых нормативов. У клинически здоровых лиц между 61 и 65 годами выявлена тенденция к постепенному уменьшению количества дискоцитов в крови, которое достоверно уступало общепринятым нормативным показателям к 70 годам и составляло у наиболее старших обследованных $66,4 \pm 0,19\%$ (табл. 2). Исходно достоверно повышенное число сфероэритроцитарных и сфероцитарных форм кровяных пластинок в их крови с возрастом постепенно возрастало, достигая к 74 годам максимальных

Агрегационная активность тромбоцитов у клинически здоровых людей пожилого возраста

Параметр, с	Обследованные лица пожилого возраста, n=121 (M±m)				Нормативные значения [19], n=32
	61 год, n=28	65 лет, n=33	70 лет, n=31	74 года, n=29	
Агрегация с АДФ	32,6±0,12	31,2±0,14	26,4±0,11 p<0,01 p ₁ <0,05	23±0,15 p<0,01 p ₁ <0,01	36±0,35
Агрегация с коллагеном	25,8±0,12	23,3±0,15	20±0,10 p<0,05 p ₁ <0,05	17,5±0,12 p<0,01 p ₁ <0,05	27±0,28
Агрегация с тромбином	45,9±0,16	43,6±0,14	38,5±0,17 p<0,01 p ₁ <0,05	31,7±0,20 p<0,01 p ₁ <0,05	48±0,31
Агрегация с ристомидином	38,6±0,13	37,1±0,09	33,1±0,11 p<0,05 p ₁ <0,05	28,8±0,14 p<0,01 p ₁ <0,05	38±0,29
Агрегация с H ₂ O ₂	40,1±0,15	38,5±0,11	34±0,16 p<0,01 p ₁ <0,05	30,1±0,18 p<0,01 p ₁ <0,05	43±0,36
Агрегация с адреналином	88±0,20	85,3±0,24	78,4±0,19 p<0,05 p ₁ <0,05	73,0±0,23 p<0,01 p ₁ <0,05	84±0,42
Агрегация с АДФ + + адреналином	27,8±0,10	26,2±0,12	23,1±0,13 p<0,05	19,2±0,11 p<0,01 p ₁ <0,05	30±0,23
Агрегация с АДФ + + коллагеном	20,1±0,08	19,5±0,10	15,7±0,09 p<0,05 p ₁ <0,05	12,1±0,11 p<0,01 p ₁ <0,05	22±0,15
Агрегация с адреналином + + коллагеном	24,5±0,10	23,2±0,09	19±0,12 p<0,05 p ₁ <0,05	15,9±0,08 p<0,01 p ₁ <0,05	25±0,12

Примечание. Здесь в табл. 2: p — достоверность различий оцениваемых показателей с нормативами; p₁ — достоверность различий оцениваемых показателей между лицами разного возраста.

значений. Это привело к аналогичной динамике их суммарного значения, достоверно отличавшегося от нормативных значений уже с 65 лет и составившего в группе 74 лет 33,6±0,14%. По этой причине в крови обследованных людей уровни свободно перемещающихся малых и больших агрегатов тромбоцитов уже в 61 год были достоверно выше нормативных значений и в течение пожилого возрастного периода достоверно росли, достигая к 74 годам 10,2±0,05 и 1,24±0,009 на 100 свободно лежащих тромбоцитов (p<0,01), соответственно. Исходно повышенное количество кровяных пластинок, вовлеченных в процессы агрегатообразования, у пожилых также постепенно возрастало, составляя в группе 74-летних 14,7±0,06%.

Таким образом, для клинически здоровых лиц в течение пожилого возрастного периода свойственно постепенное усиление исходно несколько повышенной тромбоцитарной активности.

Структурные и функциональные характеристики отдельных органов [11] и организма в целом [9], поддерживающие его жизнеспособность, в большой степени зависят от его генетической программы [1, 9], а также от воздействия факторов внешней и внутренней среды [2]. Их совокупное действие определяет гомеостаз, который в значительной мере связан с состоянием гемостатических и реологических свойств крови [14, 18]. Их особенности во многом определяют объем поступления питательных веществ и кислорода в различные ткани, неизбежно меняясь в онтогенезе в ответ на массу внутренних и внешних факторов [2, 5]. Видную роль в возрастной динамике микроциркуляции играет активность кровяных пластинок, находящаяся под серьезным влиянием со стороны сосудистой стенки [13] и процессов ПОЛ в их мембранах и плазме крови [14, 16].

Настоящее исследование выполнено на тщательно обследованных лицах пожилого

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у клинически здоровых людей пожилого возраста

Параметр, %	Обследованные лица пожилого возраста, n=121 (M±m)				Нормативные значения [18], n=33
	61 год, n=28	65 лет, n=33	70 лет, n=31	74 года, n=29	
Дискоциты	75,6±0,18	74±0,16	70,2±0,22 p<0,05 p ₁ <0,05	66,4±0,19 p<0,01 p ₁ <0,05	81,5±0,67
Дискоэхиноциты	11,6±0,06	11,9±0,08	13,7±0,12	15,9±0,07 p<0,01 p ₁ <0,05	12±0,45
Сфероциты	6,9±0,05 p<0,01	7,5±0,04 p<0,01	8,9±0,05 p<0,01 p ₁ <0,05	9,8±0,03 p<0,01 p ₁ <0,05	3±0,15
Сфероэхиноциты	4,9±0,07 p<0,01	5,4±0,06 p<0,01	6,1±0,04 p<0,01	6,8±0,04 p<0,01	2,6±0,11
Биполярные формы	1±0,02	1,2±0,03	1,1±0,01	1,1±0,02	0,9±0,03
Сумма активных форм	24,4±0,15	26±0,13 p<0,05	29,8±0,12 p<0,01 p ₁ <0,05	33,6±0,14 p<0,01 p ₁ <0,05	18,5±0,50
Количество тромбоцитов в агрегатах	9,1±0,07 p<0,05	10,2±0,09 p<0,01	12,4±0,08 p<0,01 p ₁ <0,05	14,7±0,06 p<0,01 p ₁ <0,05	6,7±0,37
Количество малых агрегатов по 2–3 тромбоцита на 100 свободных тромбоцитов	6,7±0,04 p<0,01	7,5±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05	8,9±0,03 p<0,01 p ₁ <0,05	10,2±0,05 p<0,01 p ₁ <0,05	3,1±0,020
Количество средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита на 100 свободнолежащих тромбоцитов	0,70±0,008 p<0,01	0,83±0,005 p<0,01 p ₁ <0,05	0,97±0,010 p<0,01 p ₁ <0,05	1,24±0,009 p<0,01 p ₁ <0,05	0,13±0,006

возраста, не имевших явных признаков нарушений любых видов обмена веществ, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, при отсутствии у них отклонений в результатах общих лабораторных и функциональных методов обследования. Это обеспечивало максимальную возможность доказать, что приводимые в статье результаты исследований активности тромбоцитов вызваны только проявлениями старения в течение пожилого возрастного периода, не связаны с наличием у обследованных какой-либо патологии.

В проведенном исследовании у клинически здоровых пожилых людей отмечено достоверное ослабление антиоксидантной защиты тромбоцитов и нарастание в них уровня ПОЛ, что во многом способствовало постепенному повышению агрегационной активности кровяных пластинок [20]. Так, увеличение с возрастом активности ПОЛ сопровождалось у обследованных все более и более высокой функциональной готовностью механизмов тромбоцитарной агрегации, максимально выраженной в 74-летнем возрасте. Без сомнения, большую роль в этом играет увеличение нагруженности тромбоцитарных мембран холестерином, ведущим к росту чувствительности тромбоцитарных рецеп-

торов к экзогенным воздействиям. Это отягощается с возрастом повышением в крови концентрации фактора Виллебранда — кофактора адгезии с одновременным увеличением числа рецепторов к нему — (GPIIb) на поверхности кровяных пластинок [21]. Рецепторные перестройки на мембранах кровяных пластинок, входящих в комплекс реакций системы гемостаза на функциональные изменения во всем организме, следует расценивать как результат весьма сложных приспособительных реакций и мембранных перестроек тромбоцитов, призванных, в конечном счете, обеспечить их адаптацию к наступающим с возрастом изменениям в тканях и органах [6].

Результаты оценки АТ со всеми примененными индукторами у пожилых лиц указали на возраст-зависимое, не связанное с наличием какой-либо патологии, неуклонное ее усиление после 70 лет. При этом ускорение к 74-летнему возрасту АТ в ответ на сильные агонисты агрегации (коллаген и тромбин) связано с нарастающей активацией соответствующих рецепторов на мембране тромбоцитов и все более усиливающейся активностью фосфолипазы С, стимулирующей фосфоинозитольный путь через диацилглицерол и протеинкиназу С.

Эти механизмы неизбежно подкрепляются постепенным ускорением фосфорилирования белков сократительной системы. Постепенно нарастающее в тромбоцитах у пожилых лиц количество инозитолтрифосфата способствует по мере старения все более активному выходу Ca^{2+} из внутритромбоцитарных депо [20]. Возрастная активация данных механизмов обуславливает в пожилом возрасте прогрессивно интенсифицирующееся в ходе АТ сокращение тромбоцитарного актомиозина.

Найденное к 70 годам ускорение АТ в ответ на ее слабые агонисты — АДФ и адреналин — также имело в своей основе нарастающую активность их собственных рецепторов на тромбоцитарной мембране и повышающуюся экспрессию на ней рецепторов к фибриногену (GPIIb-IIIa) [18]. Очевидно, это сочеталось с ростом в кровяных пластинках активности фосфолипазы A_2 , выселяющей из фосфолипидов арахидоновую кислоту. Также видная роль в ускорении АТ принадлежит сопряженному с возрастом усилению активности тромбоцитарной ферментной системы тромбоксанообразования, вызывающему все более раннюю реакцию кровяных пластинок на стимул.

Регистрация АТ в ответ на одновременное присутствие в среде двух индукторов показала их взаимопотенцирующее действие, подтвердив закономерности, выявленные при оценке АТ с отдельными агонистами.

Выявленную по большинству показателей у обследованных исходно увеличенную ВАТ следует расценивать как маркер повышения в крови уже в начале пожилого возрастного периода уровня постоянно действующих на тромбоциты растворимых индукторов агрегации (тромбина, АДФ, адреналина). Это сопровождалось постепенным увеличением чувствительности к ним тромбоцитов. Неуклонное уменьшение с возрастом в крови у клинически здоровых пожилых лиц количества интактных тромбоцитов дискоидной формы подтверждает увеличение активности рецепторов на их мембранах [5, 21].

Исходно повышенное в крови пожилых, не имеющих клинически проявленной патологии, число различных активных форм тромбоцитов можно расценивать как проявление старения в системе тромбоцитарного гемостаза. По всей видимости, данные явления функционально тесно сопряжены с ростом экзогенных влияний на кровяные пластинки и повышением активности их механизмов, реализующих агрегацию. В этой связи, несмотря на отсутствие явной патологии, уже в начале пожил

го возрастного периода закономерными являются высокое количество в крови агрегатов разного размера и повышенная вовлеченность в них тромбоцитов, которые нарастают с возрастом. Постепенное увеличение в крови пожилых людей числа тромбоцитарных агрегатов любых размеров ведет к увеличению эпизодов повреждения эндотелиальной выстилки, создавая условия для формирования тромбофилии и ускорения течения атеросклероза, что негативно сказывается на общем прогнозе.

Заключение

У клинически здоровых пожилых людей, постоянно проживающих в Курском регионе, несмотря на отсутствие явной патологии, постепенно нарастает агрегационная активность тромбоцитов. Повышенное количество в их крови активных форм кровяных пластинок, неизбежно вызывающее повышение числа беспрепятственно циркулирующих по крови агрегатов различных размеров, следует рассматривать как следствие нарастания стимулирующих влияний на тромбоциты у пожилых в условиях кровотока. Достоверное повышение после 70 лет оцениваемой *in vitro* агрегации тромбоцитов позволяет считать, что к этому возрасту в значительной степени повышается активность тромбоцитарных механизмов, обеспечивающих этот процесс. Данные обстоятельства весьма отрицательно дополняют нарастающие в общей популяции с возрастом явления старения и морбидную отягощенность, усиливая негативные влияния факторов среды на организм пожилых, способствуя манифестации различных, в первую очередь сердечно-сосудистых, заболеваний.

Литература

1. Амелина И.В., Медведев И.Н. Взаимосвязь активности ядрышкообразующих районов хромосом и соматометрических показателей у человека // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 147. № 1. С. 82–85.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина антистарения: фундаментальные основы. М.: Красанд, 2010.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. № 3. С. 33–36.
4. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Клин. мед. 2003. Т. 81. № 4. С. 31–34.
5. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. 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.

7. 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.
8. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривлениями позвоночника // Бюл. экспер. биол. 2010. № 5. С. 579–580.
9. Медведев И.Н., Амелина И.В. Связь морфологических признаков фенотипа с активностью ядрышкообразующих районов хромосом в популяции коренных жителей Курского региона // Морфология. 2012. Т. 142. № 4. С. 87–91.
10. Медведев И.Н., Скорятина И.А. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией // Рос. кардиол. журн. 2015. № 4 (120). С. 18–22.
11. Медведев И.Н. Нейропсихологические изменения когнитивных функций при переходе из пожилого возраста в старческий // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 479–483.
12. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Сравнительная оценка влияния сульфгидрильных и фосфатных ингибиторов АПФ на агрегацию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме // Клин. мед. 2007. Т. 85. № 4. С. 24–27.
13. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Мезенцева Н.И., Толмачев В.В. Антиагрегационная активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме // Клин. мед. 2007. Т. 85. № 7. С. 28–30.
14. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Воен.-мед. журн. 2010. Т. 331. № 9. С. 41–44.
15. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Гамолина О.В. Активность первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе на фоне трандолаприла // Клин. мед. 2011. № 2. С. 29–31.
16. Хавинсон В.Х., Коновалов С.С. Избранные лекции по геронтологии. СПб.: Прайм-Еврознак, 2008.
17. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. 1991. № 10. С. 9–13.
18. Шитикова А.С., Беязо О.Е., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активности тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клин. лаб. диагностика. 1997. № 2. С. 23–35.
19. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // В кн.: Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 1999. С. 49–52.
20. Epel E. S., Lin J., Wilhelm F. H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. № 3. P. 277–287.
21. Seehuus S. C., Norberg K., Gimsa U. et al. Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 4. P. 962–967.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 633–638

I. N. Medvedev

PLATELET FUNCTIONAL ACTIVITY IN CLINICALLY HEALTHY ELDERLY

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

The article contains the results of a study platelet aggregation in carefully selected clinically healthy elderly. The study was performed on 121 clinically healthy elderly people, leading a healthy lifestyle, and do not have metabolic, cancer and cardiovascular disease. We surveyed people between 61 and 74 years showed a significant weakening of antioxidant protection and increasing in platelet levels in their lipid peroxidation. Platelet aggregation *in vitro* with a variety of inducers in the elderly showed age-dependent gain. With increasing age in clinically healthy studied *in vivo* also noted a gradual increase in platelet aggregation. This led them to increase the blood levels of the active forms of platelets and the number of circulating aggregates of different sizes. There is reason to believe that revealed for the elderly increased activity of platelets in combination with the increase of subclinical disease, the progression of the aging process throughout the body and the effects of adverse environmental factors are important in the formation of conditions for increasing the risk of manifestation of cardiovascular disease.

Key words: platelets, aggregation, intravascular platelet activity, ontogenesis, old age

Р. А. Гайфулин¹, А. Н. Сумин¹, О. Г. Архипов²

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: rus_gayf@mail.ru; ² Центр реабилитации Фонда социального страхования РФ «Топаз», 652840 Мыски, Кемеровская обл., ул. Лесхозная, 1

Целью исследования было изучение эхокардиографических показателей правых отделов сердца у больных разных возрастных групп с ИБС. Включены 678 больных 38–85 лет, проходивших эхокардиографическое исследование, в том числе с использованием спектральной тканевой доплерометрии. Выделены две возрастные группы: 1-я — больные до 60 лет ($n=282$) и 2-я — больные 60 лет и старше ($n=396$). При анализе результатов выявлено увеличение толщины стенки правого желудочка (ПЖ), повышение систолического и среднего давления в легочной артерии. Эти изменения сопровождались ухудшением диастолической функции ЛЖ, в то время как систолические функции ЛЖ и ПЖ не зависели от возраста. Таким образом, полученные результаты можно рекомендовать для оценки дисфункции ПЖ у больных старших возрастных групп.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, правый желудочек, пожилой возраст

Диагностика систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) имеет большое значение у больных с кардиальной патологией. Так, ее наличие позволяет выявлять пациентов с ХСН с крайне неблагоприятным прогнозом — продолжительностью жизни менее двух лет [11]. В исследованиях последних лет показано, что одной из ведущих причин дисфункции ПЖ являются ИБС, ишемия и инфаркт миокарда (ИМ) ПЖ. Так, патология ПЖ встречается у 41,1% больных ИБС с нижним ИМ, она является предиктором смертности в поздние сроки после перенесенного ИМ и ассоциирована с развитием повторных ИМ и тромбозов стентов [14]. В целом, правожелудочковая дисфункция — один из самых мощных независимых предикторов исхода после ИМ, даже в отсутствие ИМ ПЖ [4]. Также снижение ФВ ПЖ менее 35% являлось независимым предиктором кардиоваскулярной смертности после операции

коронарного шунтирования у больных с систолической дисфункцией ЛЖ [15].

В то же время, известно влияние возраста на структурное и функциональное состояние камер сердца, в частности ПЖ. С возрастом отмечают повышение давления в легочной артерии и сосудистое сопротивление в малом круге за счет повышения жесткости артериальной стенки. Также отмечают снижение раннего диастолического наполнения ПЖ, повышение его позднего наполнения и снижение миокардиальной диастолической скорости [9]. Кроме того, в старших возрастных группах повышается систолическое давление в ПЖ [6] и снижается систолический резерв ПЖ при нагрузках [9]. Эти изменения имеют и клинические последствия. Так, снижение ФВ ПЖ у больных старших возрастных групп с ХСН связано с повышенной смертностью, но не с частотой госпитализаций, в отличие от более молодых пациентов [12]. Соответственно, представляется интересным вопрос, есть ли взаимосвязь с возрастом изменений ПЖ при наличии той или иной кардиологической патологии. Цель работы — изучение эхокардиографических показателей правых отделов сердца у больных разных возрастных групп с ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 678 больных 38–85 лет (средний возраст 61 ± 11 лет) с ИБС, проходивших эхокардиографическое обследование в кабинете ультразвуковой диагностики. Критерии включения: наличие ИБС, задокументированный перенесенный ИМ, наличие клинической картины стенокардии и/или положительные данные нагрузочных тестов. Критерии исключения: патология легких, в том числе и профессиональная, ХОБЛ с признаками дыхательной недостаточности, стаж

работы в угольной и металлургической промышленности более 7 лет, декомпенсация основного или сопутствующего заболевания, порок сердца, онкологические заболевания.

Больные были разделены на две группы соответственно возрасту: 1-я — больные до 60 лет ($n=282$); 2-я — больные 60 лет и старше ($n=396$). Группы были сопоставимы по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторных и инструментальных обследований.

Всем исследуемым проводили эхо-КГ на ультразвуковых системах «Medison Sonace 8000» и «Vivid S5». Из показателей левых отделов сердца оценивали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО), а также ударный выброс (УВ) и массу ЛЖ. ФВ ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона. Исходя из значений КДО и УВ, по упрощенному методу оценивали сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) по формуле: $ССС=КДО/УВ$. Из параметров левого предсердия (ЛП) в фазу диастолы оценивали его максимальный поперечный диаметр, объем (ВЛП), а также индекс левого предсердия (ИЛП) по формуле: $ИЛП=ВЛП/ППТ$ (площадь поверхности тела). В доплеровском режиме изучали параметры трансмитрального потока: время изоволюметрической релаксации ЛЖ, скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E и A , соответственно) и их отношение (E/A), время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (ВЗЕ).

Из показателей правых отделов сердца оценивали конечный диастолический размер правого предсердия, его площадь, конечный диастолический размер ПЖ, толщину его стенки в диастолу, систолическое движение кольца трикуспидального клапана от конца диастолы до конца систолы ($TAPSE$). ФВ ПЖ определяли по методу Kaul — $ФВ ПЖ=3,2 \cdot TAPSE$.

Среднее давление в легочной артерии измеряли по методу Kitabataki: оценивали отношение времени ускорения (AT) и времени изгнания в выносящем тракте ПЖ. При наличии трикуспидальной регургитации измеряли градиент давления между ПЖ и правым предсердием, на основании которого рассчитывали систолическое давление в легочной артерии.

При оценке диастолической функции ЛЖ использовали режимы импульсно-волновой доп-

плерометрии атриовентрикулярных потоков и спектральной тканевой доплерометрии кольца митрального клапана и цветного- M -модального сканирования. Измеряли скорости раннего и позднего диастолического движения кольца митрального клапана и их отношение (e' , a' , e'/a'), отношение скоростей раннего митрального потока и раннего движения кольца митрального клапана (E/e'), скорость систолического движения кольца митрального клапана (s'), скорость раннего диастолического движения септальной части кольца митрального клапана (e' септ). Дополнительно оценивали скорость систолического движения стенки ПЖ в районе кольца трикуспидального клапана ($s't$). В режиме импульсно-волновой тканевой доплерометрии дополнительно определяли Тей-индекс ЛЖ и ПЖ как отношение сумм времени изоволюметрической релаксации и времени изометрического их наполнения к времени их изгнания. В комбинированном цветном M -режиме измеряли скорость распространения раннего диастолического митрального потока. При этом исследовании M -линию устанавливали в зоне раскрытия створок митрального клапана, в цветном M -режиме записывали не менее пяти циклов. Скорость распространения атриовентрикулярного потока определяли с помощью измерения линии наклона ранней диастолической волны цветного доплеровского спектра, вычисляли среднее значение из пяти последовательных циклов.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 10. Для принятия решения о виде распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. При распределении количественных переменных, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м %о ($Me[Q_{25}; Q_{75}]$). При сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Корреляционные взаимосвязи возраста с показателями ПЖ были исследованы при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Подробная характеристика больных представлена в табл. 1. По половому составу и количеству курящих группы были однородны. При отсутствии достоверной разницы по ИМТ, больные различались по показателю площади поверхности тела, который был больше в 1-й группе ($p=0,003$). Группы были однородны по количеству пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией, артериальной гипертензией, ХСН, фибрилляцией предсердий, инсультом и сахарным диабетом 2-го типа.

Однако с возрастом обращает на себя внимание значимое увеличение количества больных с мультифокальным атеросклерозом ($p=0,005$). В старшей возрастной группе также выявлено достоверное увеличение показателя комплекса интима-медиа

как в общей сонной артерии ($p=0,001$), так и при измерении в общей бедренной артерии ($p=0,049$). При этом по лодыжечно-плечевому индексу группы между собой не различались. Не выявлено достоверных межгрупповых различий по приему бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловой кислоты, статинов и диуретиков. Отсутствовала статистическая разница по уровню общего холестерина и глюкозы.

Анализ полученных структурных и функциональных показателей ЛЖ не выявил статистических различий между группами (табл. 2). При этом отмечено некоторое увеличение ВЛП у пожилых ($p=0,166$), что, вероятно, сказалось на значительном возрастании ИЛП в старшей возрастной группе ($p=0,006$).

Таблица 1

Характеристика больных обеих групп

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=282	2-я группа (≥60 лет), n=396	p
Возраст, лет ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	55 [52;57]	65 [62;71]	0,001
Мужчины, n (%)	176 (62,4)	219 (55,3)	0,114
Женщины, n (%)	106 (37,6)	177 (44,7)	0,114
Курение, n (%)	60 (21,3)	94 (23,7)	0,585
ИМТ ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	29,40 [26,10;32,90]	28,90 [25,60;31,90]	0,279
Площадь поверхности тела, м ² ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	2 [1,80;2,10]	1,90 [1,80;2,10]	0,001
Комплекс интима-медиа общей сонной артерии, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	0,90 [0,90;1,10]	1,10 [0,90;1,20]	0,001
Комплекс интима-медиа общей бедренной артерии, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1,20 [1;1,80]	1,40 [1,10;2,00]	0,001
Лодыжечно-плечевой индекс правый ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1,10 [0,90;1,10]	0,90 [0,50;1,10]	0,526
Лодыжечно-плечевой индекс левый ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1 [0,90;1,10]	0,90 [0,50;1,10]	0,120
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	104 (36,9)	118 (29,8)	0,116
Стенокардия, n (%)	237 (84)	344 (86,9)	0,530
Артериальная гипертензия, n (%)	165 (58,5)	248 (62,6)	0,361
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (13,8)	65 (16,4)	0,579
ХСН, n (%)	170 (60,3)	256 (64,6)	0,333
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	81 (28,7)	164 (41,4)	0,001
ОНМК, n (%)	2 (0,7)	8 (2)	0,772
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (2,8)	23 (5,8)	0,509
Коронарное шунтирование, n (%)	23 (8,2)	30 (7,6)	0,783
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	109 (38,7)	166 (41,9)	0,314
Бета-блокаторы, n (%)	98 (34,8)	107 (27)	0,039
Статины, n (%)	70 (24,8)	110 (27,8)	0,334
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	60 (21,3)	111 (28)	0,035
Диуретики, n (%)	32 (11,3)	35 (8,8)	0,306
Глюкоза, ммоль/л ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	4,80 [4,50;5,40]	4,80 [4,60;5,40]	0,761
Общий холестерин, ммоль/л ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	6,50 [5,90;7,30]	6,70 [5,40;7,30]	0,684

Структурные и функциональные показатели отделов сердца и легочной артерии у пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=282	2-я группа (≥60 лет), n=396	p
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	123,50 [105;150]	124 [102;144]	0,271
Конечный систолический объем ЛЖ, мл ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	47 [37;64]	45 [35;63]	0,411
Ударный выброс ЛЖ, мл ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	74 [61;87]	73 [62;87]	0,273
ФВ ЛЖ, % ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	61 [53;66]	62 [52;67]	0,659
Сердечно-сосудистое сопряжение ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1,65 [1,51;1,89]	1,62 [1,47;1,90]	0,356
Масса ЛЖ, г ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	178,50 [148;212]	176 [154;205]	0,673
Диаметр левого предсердия, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	38 [34;41]	38 [34;43]	0,128
Объем левого предсердия, см ³ ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	76 [44;92]	78 [44;98]	0,166
Индекс левого предсердия, см ³ /м ² ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	36,11 [23,41;45,52]	38,72 [24,32;49,86]	0,006
Конечный диастолический размер ПЖ, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	30 [28;32]	30 [28;32]	0,788
Толщина стенки ПЖ в диастолу, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	4,90 [4;5]	5 [5;6]	0,002
Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	21,50 [19;25]	21 [19;25]	0,226
ФВ ПЖ, % ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	61 [57;65]	61 [57;65]	0,267
Конечный диастолический размер правого предсердия, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	34 [31;36]	34 [32;36]	0,054
Площадь правого предсердия, см ² ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	13 [9,80;15,40]	13,10 [10,50;16]	0,294
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст. ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	13,80 [9;20]	17,25 [9;24,75]	0,001
Градиент давления между правым желудочком и правым предсердием, мм рт. ст. ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	16 [12;21,50]	18,60 [14;25]	0,004
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	21 [18;30]	24 [19;33]	0,013
Диаметр легочной артерии, мм ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	21 [20;22]	21 [20,10;22]	0,616

Из структурных параметров ПЖ обращает на себя внимание лишь достоверное утолщение его стенки в диастолу во 2-й группе больных ($\rho=0,002$). Стандартные параметры систолической функции ПЖ, отраженные в показателях конечного диастолического размера, TAPSE и ФВ ПЖ, между группами существенно не различались. Не выявлено достоверной межгрупповой разницы по параметрам систолической функции ПЖ, полученным с помощью спектральной тканевой доплерометрии (табл. 3), таких как Тей-индекс ($\rho=0,397$) и скорость систолического движения дистальной части стенки ПЖ $s't$ ($\rho=0,868$).

Статистические различия получены по ряду показателей в легочной артерии (см. табл. 2). Отмечено достоверное возрастание среднего и систолического давления в ней ($\rho=0,001$ и $\rho=0,013$, соответственно), а также градиента давления между ПЖ и правым предсердием при наличии трикуспидальной регургитации ($\rho=0,004$) у пожилых больных по сравнению с 1-й группой.

По данным спектральной тканевой доплерометрии (см. табл. 3), в старшей возрастной

группе было отмечено достоверное снижение скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана e' ($\rho=0,002$), в том числе и ее септальной части $e'_{\text{септ}}$ ($\rho=0,001$), а также отношение скоростей раннего и позднего диастолического движения кольца митрального клапана e'/a' ($\rho=0,001$). По остальным показателям различия были недостоверными.

Результаты импульсно-волновой доплерометрии трансмитральных потоков у пациентов обеих групп представлены в табл. 4. Так, время изоволюмической релаксации было значимо большим во 2-й группе по сравнению с 1-й ($\rho=0,004$). В старшей возрастной группе также достоверно выше была скорость позднего диастолического наполнения A ($\rho=0,001$), а отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения E/A было статистически больше в 1-й группе больных (1,05 против 0,83, $\rho=0,001$). По показателям скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) и времени замедления раннего диастолического потока (ВЗЕ) достоверных различий получено не было. По количеству больных с диастолической

дисфункцией ЛЖ, группы также не различались (55 и 60,6 %, $p=0,210$).

При корреляционном анализе (табл. 5) выявлена наибольшая связь возраста с конечным диастолическим размером правого предсердия, градиентом давления в правом предсердии и параметрами в легочной артерии. Менее выраженная корреляция отмечена между возрастом и толщиной стенки ПЖ.

У больных старших возрастных групп с ИБС по сравнению с более молодыми пациентами отмечено увеличение толщины стенки ПЖ, повышение систолического и среднего давления в легочной артерии, а также тенденция к возрастанию конечного диастолического размера правого предсердия.

При изучении возрастных изменений правых отделов сердца у здоровых лиц, с возрастом отмечено 5 % снижение массы ПЖ на каждое деся-

Таблица 3

Показатели спектральной тканевой доплерометрии ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) у пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=282	2-я группа (≥60 лет), n=396	p
e' , см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	11 [9;13]	10 [8;12]	0,2
a' , см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	9,35 [7,14;12]	10 [7,69;12,50]	0,271
e'/a' ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1,20 [0,86;1,56]	0,96 [0,72;1,36]	0,1
s' , см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	9,30 [8;11]	9 [7;10]	0,117
$e'_{септ}$, см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	9 [8;11]	8 [7;10]	0,1
Тей-индекс ЛЖ ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	0,51 [0,40;0,65]	0,51 [0,42;0,67]	0,279
E/e' ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	6,24 [5;8,13]	6,43 [5,36;8,50]	0,089
s'_r , см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	14 [12;17]	14 [11;17]	0,868
Тей-индекс ПЖ ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	0,40 [0,31;0,49]	0,39 [0,31;0,51]	0,397

Таблица 4

Показатели импульсно-волновой доплерометрии и скорости распространения потоков наполнения ЛЖ у пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа (<60 лет), n=282	2-я группа (≥60 лет), n=396	p
Время изоволюметрической релаксации ЛЖ, мс ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	79,50 [67;92]	84,50 [70,0;100]	0,4
Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E), см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	70 [58;78]	67 [53;77]	0,509
Скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (A), см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	66,37 [55,42;74,68]	73,97 [59;83,95]	0,1
Отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока (E/A) ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	1,05 [0,82;1,30]	0,83 [0,69;1,16]	0,1
Время замедления раннего диастолического трансмитрального потока, мс ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	177 [148;207]	177 [146;207]	0,667
Скорость распространения раннего митрального потока, см/с ($Me[Q_{25};Q_{75}]$)	41 [33;51]	41 [32;49]	0,098
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	155 (55)	240 (60,6)	0,210

Таблица 5

Корреляционная связь между возрастом и показателями правого желудочка (ПЖ) у пациентов обеих групп

Показатель	R	p
Толщина стенки ПЖ в диастолу, мм	0,20	0,001
Конечный диастолический размер правого предсердия, мм	0,38	0,001
Площадь правого предсердия, см ²	0,40	0,001
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,34	0,001
Градиент давления между ПЖ и правым предсердием, мм рт. ст.	0,47	0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,44	0,001

тилетие, уменьшение конечного диастолического объема ПЖ (у мужчин и женщин — 6,6 и 3,8 мл на десятилетие, соответственно). Это сопровождалось несущественным повышением ФВ ЛЖ (0,2 % на десятилетие). Считается, что причиной таких изменений является «возрастная кардиомиопатия», характеризующаяся потерей миоцитов и изменением их качества [10]. Эти данные получены при МРТ сердца и подтверждены в недавно опубликованном исследовании [8]. При оценке эхо-КГ-показателей у больных старше 30 лет не отмечено существенных изменений конечного диастолического размера ПЖ и его толщины, но выявлено значимое снижение ФВ ПЖ у лиц старше 50 лет [5]. В настоящем исследовании только толщина ПЖ была выше у больных старших возрастных групп, по остальным параметрам достоверных возрастных различий не отмечено. По-видимому, при наличии ИБС ишемическое поражение миокарда ЛЖ и ПЖ, постинфарктные изменения с развитием систолической и диастолической дисфункции накладываются на возрастные изменения, нивелируя их влияние.

Действительно, поражение правых отделов сердца является частой находкой у больных ИБС. Так, при обследовании больных ИБС в кардиохирургической клинике, дилатация ПЖ выявлена у больных с нормальной ФВ ЛЖ в 20 % случаев, при ФВ ЛЖ в пределах 40–50 % — в 38 % случаев, а при ФВ ЛЖ менее 40 % — у 64 % больных [1].

Дилатация ПЖ у больных ИБС, независимо от наличия постинфарктного кардиосклероза, была связана с мужским полом, снижением функционального состояния ЛЖ и увеличением ИМТ [2, 3], но корреляции с возрастом не найдено. Это не согласуется с результатами настоящего исследования, в котором отмечена положительная корреляционная связь с возрастом больных для толщины стенки ПЖ, но не для его размеров. Данные ассоциации сопровождаются возрастными изменениями диастолической функции ЛЖ и достоверно большим давлением в легочной артерии в старшей возрастной группе, которые сопровождаются изменениями показателей, характеризующих наполнение и функцию ПЖ [7].

Ограничением настоящего исследования является то, что мы не учитывали локализацию поражения коронарных стенозов, что потенциально могло оказывать влияние на эхо-КГ-показатели ПЖ. Например, дисфункцию ПЖ чаще выявляли у больных в остром периоде с нижним ИМ при

субоптимальных результатах чрескожного коронарного вмешательства правой коронарной артерии [14], а после планового чрескожного коронарного вмешательства в правой коронарной артерии отмечали улучшение как систолической, так и диастолической функции ПЖ [13]. Однако в исследованиях В. А. Кузнецова и соавт. [2] было показано, что дилатация ПЖ не связана с топикой поражения коронарных артерий как после перенесенного крупноочагового ИМ, так и у больных ИБС без ИМ в анамнезе [3]. Следовательно, ввиду наличия противоречивых литературных данных мы не можем однозначно подтвердить или опровергнуть влияние данного фактора на полученные результаты в нашем исследовании.

Клиническое значение настоящего исследования состоит в том, что в нем подчеркивается роль основной патологии в развитии нарушений систолической функции ПЖ у больных ИБС с минимальным влиянием возрастных изменений. Поэтому схожие подходы к трактовке показателей эхо-КГ ПЖ можно использовать как у больных ИБС среднего возраста, так и в старших возрастных группах.

Заключение

У больных старших возрастных групп с ИБС отмечено увеличение толщины стенки правого желудочка, повышение систолического и среднего давления в легочной артерии. Эти изменения сопровождались ухудшением диастолической функции ЛЖ. Не выявлено связи между возрастом и изменениями систолической функции ЛЖ и правого желудочка. Результаты настоящего исследования целесообразно использовать для оценки функции правого желудочка у больных старших возрастных групп.

Литература

1. Бусленко Н.С., Бузашвили Ю.И., Кокшенева И.В. и др. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клиничко-патофизиологические корреляции // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2005. № 4 (5). С. 23–31.
2. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Горбатенко Е.А. Факторы, ассоциированные с дилатацией правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 1. С. 37–41.
3. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Дилатация правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда (по данным «Регистра проведенных операций коронарографии») // Тер. арх. 2015. № 9. С. 34–38.

4. Нарциссова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 1. С. 32–36.
5. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Показатели наполнения правого желудочка в различных возрастных группах // Сердечная недостаточность. 2012. № 2. С. 73–78.
6. Armstrong D.W.J., Tsimiklis G., Matangi MF. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age // Canad. J. Cardiol. 2010. Vol. 26. № 2. P. 35–39.
7. Bourji K.I., Hassoun P.M. Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and modes of detection // Curr. Opin. Pulm. Med. 2015. Vol. № 21. № 5. P. 446–453.
8. Foppa M., Arora G., Gona P. et al. Right ventricular volumes and systolic function by cardiac magnetic resonance and the impact of sex, age, and obesity in a longitudinally followed cohort free of pulmonary and cardiovascular disease: the framingham heart study // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016. Vol. 9. № 3. P.: e003810.
9. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle // Circulation. 2008. Vol. 117. № 11. P. 1436–1448.
10. Kawut S.M., Lima J.A., Barr R.G. et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study // Circulation. 2011. Vol. 123 (22). P. 2542–2551.
11. McDonald M.A., Ross H.J. Trying to succeed when the right ventricle fails // Curr. Opin. Cardiol. 2009. Vol. 24. № 3. P. 239–245.
12. Meyer P., Desai R.V., Mujib M. et al. Right ventricular ejection fraction <20% is an independent predictor of mortality but not of hospitalization in older systolic heart failure patients // Int. J. Cardiol. 2012. Vol. 155. № 1. P. 120–125.
13. Nikdoust F., Tabatabaei S.A., Shafiee A. et al. The effect of elective percutaneous coronary intervention of the right coronary artery on right ventricular function // Int. Cardiovasc. Res. J. 2014. Vol. 8. № 4. P. 148–151.
14. Piccolo R., Niglio T., Spinelli L. et al. Reperfusion correlates and clinical outcomes of right ventricular dysfunction in patients with inferior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention // Amer. J. Cardiol. 2014. Vol. 114. № 2. P. 243–249.
15. Pouleur A.M., Rousseau M.F., Ahn S.A. et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death After Coronary Bypass Grafting // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol. 22. P. 2176–2184.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 639–645

R. A. Gajfulin¹, A. N. Sumin¹, O. G. Arhipov²

ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES OF THE RIGHT HEART IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN DIFFERENT AGE GROUPS

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, 6, Sosnovy bulvar, Kemerovo 650002;

e-mail: rus_gayf@mail.ru; ² Rehabilitation Center of the Social Insurance Fund of the RF «Topaz»;

1, ul. Lekhoznaya, Myski 652840, Kemerovskaya obl.

The aim of study was to examine echocardiographic indices of right heart chambers in patients with coronary artery disease in different age groups. On 678 patients aged 38–85 years, who underwent echocardiography, are including with the use of spectral tissue Doppler. Obtained 2 age groups: 1st — patients up to 60 years ($n=282$) and group 2nd — patients 60 years and older ($n=396$). In the analysis the obtained results in patients with coronary heart disease in older age groups showed an increase in right ventricular wall thickness, systolic and average pressure in the pulmonary artery. These changes were accompanied by deterioration in left ventricular diastolic function, while the systolic function of the left and right ventricle were independent of age. Thus, the results can be recommended for assessment of right ventricular dysfunction in patients of older age groups.

Key words: coronary heart disease, echocardiography, right ventricle, old age

К. Л. Козлов¹, И. И. Болотов¹, Н. С. Линькова^{1,2}, А. О. Дробинцева¹, В. Х. Хавинсон^{1,3,4},
М. М. Дьяконов¹, Л. С. Козина¹

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРОТЕКТОРНОГО ПЕПТИДА *KED* ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И РЕСТЕНОЗЕ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Пептид *KED* (*Lys-Glu-Asp*) обладает выраженными вазопротекторными свойствами и является эффективным средством в терапии атеросклероза и другой патологии сердечно-сосудистой системы у людей пожилого возраста. Одним из возможных механизмов действия пептида *KED* является эпигенетическая регуляция экспрессии генов, кодирующих белки-маркеры функциональной активности эндотелия. Целью работы явилось изучение влияния пептида *KED* на экспрессию сигнальных молекул в эндотелии сосудов *in vitro* в норме, при атеросклерозе и рестенозе. Установлено, что пептид *KED* нормализует повышенную при атеросклерозе экспрессию эндотелина-1 и восстанавливает клеточные взаимодействия эндотелиоцитов, осуществляемые коннексинами. Геропротекторное влияние пептида *KED* на эндотелий реализуется в повышении экспрессии сиртуина-1, белка, участвующего в репарации ДНК.

Ключевые слова: пептид *KED*, эндотелий, старение, атеросклероз, рестеноз

Одной из важных задач геронтологии и гериатрии является поиск новых, эффективных и безопасных способов лечения сердечно-сосудистой патологии у лиц старших возрастных групп. Одним из перспективных вазопротекторов является пептид «Везуген» (*KED*, *Lys-Glu-Asp*) [9].

Эффективность пептида *KED* оценивали у больных пожилого и старческого возраста, прооперированных по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей. Везуген при пероральном применении способствовал увеличению дистанции безболевого ходьбы на 40 % по сравнению с контрольной группой [1]. Кроме того, у этих же пациентов Везуген был эффективен в терапии васкулогенной эректильной дисфункции. После применения Везугена, по сравнению с контрольной группой, систолическая скорость кровотока по *aa*.

dorsalis и *dorsalis profunda penis* возрастала на 61 % [2].

В экспериментах было установлено, что пептид *KED* нормализует микроциркуляцию у крыс с индуцированным пародонтитом. Применение этого пептида оказывает нормализующее влияние на состояние стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость, а также на состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки десны и пародонта [7]. В органотипических культурах клеток, полученных от молодых и старых животных, и в диссоциированных культурах эндотелиоцитов сосудов при их старении пептид *KED* стимулировал синтез пролиферотропного белка *Ki67*, экспрессия которого при старении клеток снижалась. Методами молекулярного докинга выявлена возможность связывания пептида *KED* с промоторными участками гена *MKI67* (гена белка *Ki67*). Найден сайт связывания *CATC* для пептида, локализованный в корковом промоторе 5'-*agcctcaaccatcaggaacaagagt-3'*, находящемся в диапазоне от 14 до +12 пар нуклеотидов относительно стартовой точки транскрипции гена *MKI67* (*ENSG00000148773*) [10]. Пептид *KED* снижает синтез *E*-селектина — молекулы адгезии, участвующей в формировании атеросклеротических бляшек, при старении эндотелия сосудов *in vitro* [8].

Целью работы явилось изучение влияния пептида *KED* на экспрессию сигнальных молекул в эндотелии сосудов *in vitro* в норме, при атеросклерозе и рестенозе.

Материалы и методы

Для создания культур клеток материал аорты без патологических изменений был получен от эмбриона человека (21-я неделя гестации) в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта. Ткань атеросклеротической аорты человека (диаметр 0,2 см, четыре фрагмента) была получена при операции аортокоронарного шунтирования у пациента пожилого возраста (68 лет). Ткань аорты человека при рестенозе (диаметр 0,2 см, четыре фрагмента) была получена при операции аортокоронарного шунтирования у пациента пожилого возраста (71 год). Операции проводили в клинике сердечно-сосудистой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург).

Культуры эндотелиоцитов выращивали в среде, содержащей 87,5 % M199, 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, 1,5 % HEPES, 1% PES, L-глутамин. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри («Sarstedt»), обработанных раствором фибриногена («Gibco»), последующее культивирование проводили во флаконах с обработанной поверхностью объемом 50 мл. Пассирование производили через 3 дня на 4-й, когда культура достигала состояния монослоя. Клетки культивировали до 3-го пассажа. Все культуры было разделены на две группы: 1-я — контрольная (добавление физраствора в культуральную среду), 2-я — с добавлением пептида KED в концентрации 20 нг/мл.

Для оценки функциональной активности эндотелия нами были выбраны сигнальные молекулы, наиболее полно отражающие функциональное состояние эндотелия, — коннексин-37 (*Connexin-37*, *Cx37* — маркер межклеточных контактов в эндотелии), эндотелин-1 (*Endothelin-1*), сиртуин-1 (*Sirt-1*). Коннексины представляют собой мембранные белки, образующие канал, который осуществляет молекулярные взаимодействия клеток. Ген белка *Cx37* выбран среди недавно обсуждаемых генов-кандидатов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14]. Установлено, что у больных с рестенозом коронарных артерий в периферической крови повышается концентрация *Endothelin-1*, поскольку известно, что именно это вещество ингибирует высвобождение NO гладкомышечными клетками сосудов после их стимуляции [15]. Выявлено, что снижение концентрации эндотелина-1, индуцированной инфузией L-аргинина, приводило к возобновлению

инсулин-индуцированного высвобождения NO у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом [5, 17]. Необходимо отметить, что сиртуины (Silent Information Regulator proteins) представляют собой семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью [11, 16]. Сиртуины не только регулируют экспрессию различных генов, используя эпигенетические механизмы (меняя степень конденсации хроматина), но и непосредственно участвуют в устранении повреждений ДНК [12]. Исследование экспрессии указанных молекул проводили методом иммунофлюоресцентной микроскопии.

Для иммунофлюоресцентного окрашивания клетки помещали в 24-луночный планшет («Биолот»). В работе использовали первичные моноклональные антитела к *Connexin-37* («Dako», 1:200), *Endothelin-1* («Abcam», 1:300), *Sirt-1* («Abcam», 1:200). Для пермеабиллизации использовали 0,1% Triton X-100 («Биолот»), растворенный в PBS. Далее культуры клеток инкубировали в 1% FBS ($\rho H=7,5$) в течение 30 мин для блокировки неспецифического связывания. Инкубацию с первыми антителами проводили в течение 60 мин. Конфокальную микроскопию клеток проводили в инвертированном конфокальном микроскопе «Olympus Fluoview CM FV300-IX70» с использованием апохроматического объектива «60B UPlan». Для спецификации флюоресценции исследуемых маркеров использовали волну возбуждения аргонового лазера 488 нм. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 («Sigma»), в результате чего они флюоресцировали синим цветом, красная флюоресценция показывала экспрессию исследуемых маркеров (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флюорохромом Alexa Fluor 568 (1:1000, «Abcam») в течение 30 мин при комнатной температуре, в темноте).

Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Olympus BX40», цифровой камеры «Olympus», персонального компьютера на базе Intel Pentium 5 и программного обеспечения Videotest Morphology 5.2. В каждом случае анализировали пять полей зрения при ув. 200. Измеряли площадь экспрессии, ее рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в

поле зрения и выражали в процентах для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием, и как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными ядрами, к общей площади ядер в поле зрения для маркеров с ядерной экспрессией.

Статистическая обработка всех экспериментальных данных включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки, ее проводили в Statistica 7.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро—Уилка (*W*-test). Было установлено, что все выборки соответствуют нормальному распределению. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала—Уоллиса). Во всех выборках, кроме «рестеноз, контроль, экспрессия *Sirt-1*» и «рестеноз, пептид, экспрессия *Sirt-1*», разброс значений был невелик. Для двух выборок, где разброс был значительным, применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна—Уитни. Для групп с незначительным разбросом применяли *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

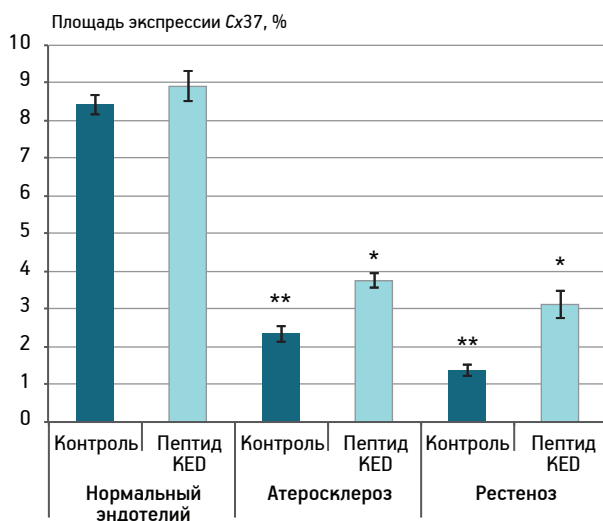


Рис. 1. Площадь экспрессии Connexin-37 в культуре эндотелия в норме, при атеросклерозе и рестенозе.

Здесь и на рис. 3: * $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим контролем; ** $p < 0,01$ по сравнению с выборкой «контроль, нормальный эндотелий, без добавления пептида» (сравнение между группами проведено по *t*-критерию Стьюдента)

Результаты и обсуждение

В культуре нормального эндотелия экспрессия *Connexin-37* под действием пептида *KED* не изменялась. При этом в контрольной культуре эндотелия, полученной от пациентов с атеросклерозом, площадь экспрессии *Connexin-37* была в 3,6 раза ниже, чем в нормальном эндотелии. Пептид *KED* способствовал повышению в 1,6 раза экспрессии *Connexin-37* в культуре, пораженной атеросклерозом. В контрольной культуре эндотелия, взятого у пациента с рестенозом, площадь экспрессии *Connexin-37* была в 6,2 раза ниже, чем в нормальном эндотелии. Под действием пептида *KED* этот показатель возрастал в 2,3 раза (рис. 1).

В культуре нормального эндотелия экспрессия фактора транскрипции *Sirt-1* под действием пептида *KED* не изменялась. При этом в контрольной культуре эндотелия, полученной от пациентов с атеросклерозом, площадь экспрессии *Sirt-1* была в 2 раза ниже, чем в нормальном эндотелии. Пептид *KED* способствовал повышению в 1,5 раза экспрессии *Sirt-1* в культуре, пораженной атеросклерозом. В контрольной культуре эндотелия, взятого у пациентов с рестенозом, площадь экспрессии *Sirt-1* была в 2 раза ниже, чем в нормальном эндотелии. Под действием пептида *KED* этот показатель возрастал в 1,5 раза (рис. 2).

В культуре эндотелия в норме экспрессия *Endothelin-1* под действием пептида *KED* не из-

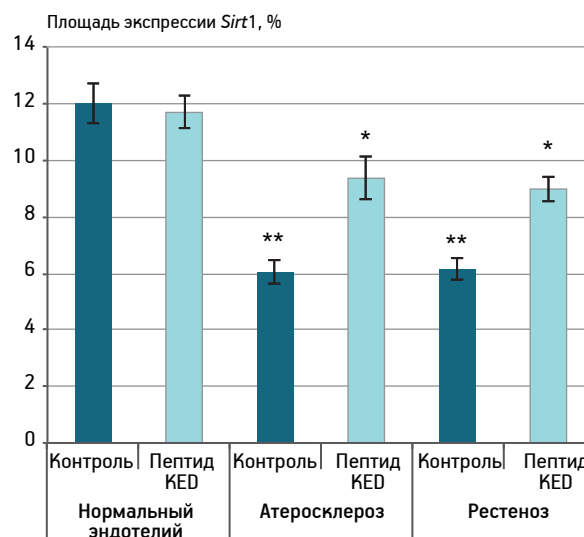


Рис. 2. Площадь экспрессии Sirt-1 в культуре эндотелия в норме, при атеросклерозе и рестенозе.

* $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим контролем; ** $p < 0,01$ по сравнению с выборкой «контроль, нормальный эндотелий, без добавления пептида» (сравнение между группами проведено по критерию Манна—Уитни)

менялась. В контрольных культурах эндотелия, полученных от пациентов с атеросклерозом и рестенозом, площадь экспрессии *Endothelin-1* была, соответственно, в 2,2 и 2,7 раза выше, чем в нормальном эндотелии. Пептид *KED* способствовал восстановлению экспрессии *Endothelin-1* в культурах, пораженных атеросклерозом и рестенозом, до уровня нормы (рис. 3).

Заключение

Ранее было выдвинуто предположение, что возрастное снижение экспрессии сиртуинов *Sirt-1* и *Sirt-6* может служить маркером старения сердечно-сосудистой системы и предиктором развития атеросклероза [6]. Полученные нами данные подтверждают эту гипотезу, так как нами выявлено снижение экспрессии *Sirt-1* в эндотелии, пораженном атеросклерозом. Кроме того, восстановление синтеза этого белка, участвующего в репарации ДНК, под действием пептида *KED*, подтверждает ранее показанную эффективность его применения у пожилых пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. В другой работе было установлено, что атеросклеротическое поражение аорты человека характеризуется нарушением межклеточных контактов, что выражается в снижении экспрессии *Cx37* [4]. Полученные нами результаты полностью согласуются с этими данными и указывают на роль пептида *KED* в восстановлении межклеточных контактов эндотелиоцитов.

Однако наибольший эффект пептид *KED* оказывал на экспрессию *Endothelin-1*, снижая ее до нормы. Вероятно, одним из основных механизмов действия пептида *KED* является регуляция экспрессии гена *Endothelin-1*, что приводит к реализации каскада реакций, предотвращающих развитие атеросклероза и рестеноза. Так, в норме в низких концентрациях *Endothelin-1* действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя вазоконстрикцию [3]. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции, вызываемые различными механизмами. Высокие уровни *Endothelin-1* в плазме крови наблюдают при атеросклерозе, ишемии и гипертензии, следовательно, пептид *KED*, способствующий снижению синтеза этой молекулы, будет способствовать профилактике развития этой сердечно-сосудистой патологии.

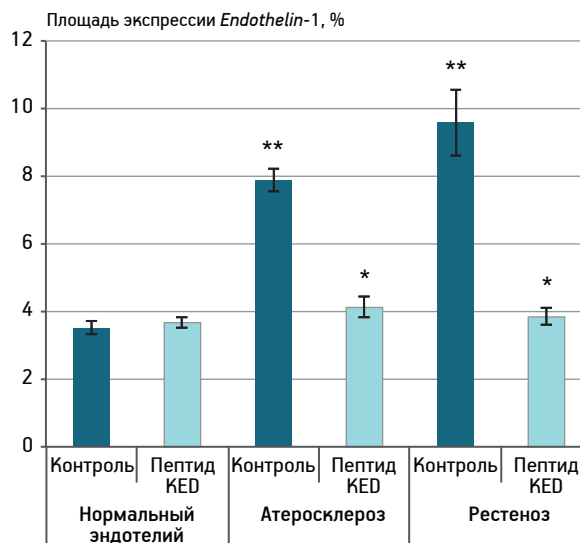


Рис. 3. Площадь экспрессии *Endothelin-1* в культуре эндотелия в норме, при атеросклерозе и рестенозе

Литература

1. Китачев К.В., Сазонов А.Б., Козлов К.Л. и др. Роль вазоактивного пептида в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 292–296.
2. Китачев К.В., Сазонов А.Б., Козлов К.Л. и др. Эффективность пептидного биорегулятора сосудов в комплексной терапии васкулогенной эректильной дисфункции у лиц старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 156–159.
3. Козлов К.Л., Солдатов В.М., Полякова В.О. и др. Молекулярные аспекты старения сосудов *in vitro* // Молекулярная мед. 2015. № 3. С. 53–56.
4. Пальцев М.А., Солдатов В.М., Козлов К.Л. и др. Экспрессия сигнальных молекул в эндотелии аорты при старении и атеросклерозе // Молекулярная мед. 2015. № 5. С. 12–15.
5. Савченко А.П., Чазова И.Е., Данилов Н.М. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2007. № 2. С. 71–74.
6. Солдатов В.М., Козлов К.Л., Линькова Н.С. Возрастные особенности экспрессии сигнальных молекул в эндотелии сосудов человека и их роль в развитии сердечно-сосудистой патологии // Молекулярная мед. 2015. № 6. С. 33–37.
7. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, повышающий резистентность капилляров, фармацевтическая композиция на его основе и способ его применения: Патент РФ № 2295970, 2006.
8. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Елашкина Е.В. и др. Молекулярные аспекты антиатеросклеротического действия коротких пептидов // Клеточные технологии в биол. и мед. 2014. № 3. С. 185–189.
9. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Морозова Е.А. и др. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 57–63.
10. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 108–114.
11. Chen J., Xavier S., Moskowitz-Kassai E. et al. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence // Amer. J. Pathol. 2012. Vol. 180. № 3. P. 973–983.

12. Donato A.J., Magerko K.A., Lawson B.R. et al. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans // *J. Physiol.* 2011. Vol. 589. (Pt. 18). P. 4545–4554.
13. Pitha J., Hubacek J.A., Pithova P. The connexin 37 (1019C>T) gene polymorphism is associated with subclinical atherosclerosis in women with type 1 and 2 diabetes and in women with central obesity // *Physiol. Res.* 2010. Vol. 59. № 6. P. 1029–1032.
14. Pitha J., Kralova Lesna I., Hubacek J.A. et al. Smoking impairs and circulating stem cells favour the protective effect of the T allele of the connexin 37 gene in ischemic heart disease — A multinational study // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 244. P. 73–78.
15. Pogoda K., Füller M., Pohl U. et al. NO, via its target Cx37, modulates calcium signal propagation selectively at myoendothelial gap junctions // *Cell Commun. Signal.* 2014. Vol. 12. P. 33.
16. Ruan Y., Dong C., Patel J. et al. SIRT-1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways // *Cell. Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 35. № 3. P. 1116–1124.
17. Yang Y., Guo S.X., Yang Z.Y. et al. Association between 1019C/T polymorphism of Connexin 37 gene and restenosis after coronary stenting // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013. Vol. 30. № 4. P. 456–460.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 646–650

K. L. Kozlov¹, I. I. Bolotov¹, N. S. Linkova^{1,2}, A. O. Drobintseva¹, V. Kh. Khavinson^{1,3,4},
M. M. Dyakonov¹, L. S. Kozina¹

**MOLECULAR ASPECTS OF VASOPROTECTIVE PEPTIDE KED ACTIVITY
DURING ATHEROSCLEROSIS AND RESTENOSIS**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytehnicheskaya, St. Petersburg 195251; ³ Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ⁴ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015

Peptide *KED* (*Lys-Glu-Asp*) has vasoprotective effects and is effective substance in treatment of atherosclerosis and other cardio-vascular disorders in elderly people. One of the probable mechanisms of biological activity of this peptide is epigenetic genes regulation. These genes can coding proteins, which are markers of endothelium functional activity. The goal of investigation was to study the *KED* peptide effect on signal molecules expression in normal, atherosclerotic and restenotic endothelium *in vitro*. It was shown, that *KED* peptide has normalized endothelin-1 expression, which increased during atherosclerosis and restenosis. *KED* peptide also restores cells interactions by connexin expression. Geroprotective effect of *KED* peptide is realized by increasing of sirtuin1 expression, which has took part in DNA reparation.

Key words: *KED* peptide, endothelium, aging, atherosclerosis, restenosis

А. А. Кулеш, В. Е. Дробаха, В. В. Шестаков

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;
e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

В остром периоде ишемического инсульта 73 пациентам 61–86 лет и 47 пациентам 36–60 лет проводили комплексное нейропсихологическое тестирование, оценку содержания 6-сульфатоксимелатонина в ночной моче, а также магнитно-резонансную морфометрию головного мозга у части больных. Контрольную группу составили 14 лиц без цереброваскулярных заболеваний. Пациенты молодого и среднего возраста имели более высокий уровень 6-сульфатоксимелатонина по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами пожилого и старческого возраста. Концентрация метаболита у пациентов старше 60 лет и в контрольной группе не отличалась. У пациентов старше 60 лет выявлена прямая взаимосвязь тяжести инсульта и концентрации 6-сульфатоксимелатонина. Обнаружена обратная корреляционная связь между концентрацией метаболита с результатами краткой шкалы оценки психических функций, батареи лобных тестов, семантической вербальной беглости, теста рисования часов и прямая корреляционная связь со временем выполнения упражнений таблиц Шульте. Высокая концентрация 6-сульфатоксимелатонина была также ассоциирована с большим размером острого ишемического очага и объемом гиппокампа. Наибольшую концентрацию метаболита отмечали у больных с дисрегуляторными когнитивными нарушениями, а наименьшую — у пациентов с нормальным когнитивным статусом и дисмнестическим дефицитом. Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста высокая концентрация 6-сульфатоксимелатонина является маркером «чистых» постинсультных когнитивных нарушений, тогда как низкая концентрация при наличии познавательного дефицита может свидетельствовать о его смешанном, отчасти гиппокамповом, типе.

Ключевые слова: инсульт, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, когнитивные нарушения

Эпифизарный гормон мелатонин обладает плейотропным свойством, заключающимся в модуляции циркадианного ритма, связывании свободных радикалов, влиянии на иммунитет и воспаление, а также в подавлении окисления био-

молекул. Значительное число исследований посвящено роли мелатонина и светового режима в развитии онкологических заболеваний, старении и возраст-ассоциированной патологии [1, 8, 9, 19]. Доказано, что изменение циркадианной выработки мелатонина участвует в развитии дегенеративных изменений мозга, которые имеют место уже при нормальном старении, но усиливаются при возраст-ассоциированных заболеваниях, в частности болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистой патологии [2, 3, 11].

В экспериментальных исследованиях показаны нейропротекторные свойства мелатонина при инфаркте мозга, которые связаны с уменьшением окислительного повреждения, регуляцией уровня ионов кальция, антиапоптозной активностью, защитой глиальных клеток и противовоспалительным эффектом [7, 10, 13, 17, 18, 25]. Кроме того, выявлено, что количественные и качественные изменения секреции мелатонина связаны с когнитивными нарушениями (КН) [11, 23]. Учитывая вышесказанное, актуальным представляется изучение роли мелатонина в развитии постинсультных КН у пациентов пожилого возраста.

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи секреции мелатонина и когнитивного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследованы 120 пациентов 36–86 лет в остром периоде ишемического инсульта (76 мужчин и 44 женщины). Для сравнительного анализа основную группу разделили на две — пациентов пожилого и старческого возраста 61–86 лет (средний возраст $69,6 \pm 6,2$ года) и пациентов молодого и

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту

Возраст, лет	Абс. число	%	Мужчины	Женщины
36–44	3	2	2	1
45–60	44	37	31	13
61–75	60	50	33	27
76–86	13	11	10	3

среднего возраста 36–60 лет (средний возраст $54,1 \pm 5,4$ года), табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в группе старше 60 лет преобладали больные пожилого возраста (82%), а в группе моложе 60 лет — пациенты среднего возраста (93%). Пациентам проводили комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование. Стандартизацию оценки неврологического статуса выполняли с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Глобальный когнитивный статус оценивали при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) на 2–3-й неделе заболевания. Отдельные познавательные функции оценивали при помощи батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов (ТРЧ), теста на семантическую вербальную беглость (СВБ), таблиц Шульце (ТШ) и теста пяти слов (ТПС).

У всех пациентов определена ночная секреция мелатонина в различные сроки от 3-го до 23-го дня заболевания. Забор мочи проводили с 22:00 до 08:00 в специальный мочеприемник. Освещение в палате при необходимости поддерживали только при помощи низко расположенных дежурных светильников (менее 50 люкс). Собранную мочу перемешивали, после чего 2 мл мочи собирали в две идентичные стерильные пробирки. Хранили образцы мочи при температуре от -22 до -28 °С. Оценивали содержание в моче основного метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) методом трехфазного конкурентного ИФА с использованием тест-системы «Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Швейцария). В качестве контрольных значений использовали данные у 14 лиц без цереброваскулярной патологии (средний возраст $62,2 \pm 2,1$ года).

Специальный метод исследования — магнитно-резонансная морфометрия — был применен у 53 пациентов, ее выполняли с использованием последовательности высокого разрешения сильно

взвешенной по $T1$ — Ax 3D $T1$ FSPGR BRAVO (256x256, Slice thickness 1,2mm, NEX1, FOV24.0, FA 12) с измерением объема головного мозга, объема желудочковой системы головного мозга, площади лейкоареоза, максимального размера очага инфаркта и объема гиппокампа.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполняли с помощью U -критерия Манна—Уитни, трех и более групп — при помощи критерия Краскелла—Уоллиса. Корреляционный анализ изученных показателей осуществляли с использованием непараметрического метода Спирмана. Для изучения независимости взаимосвязей концентрации 6-COMT с показателями когнитивного статуса проводили мультивариантный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

Пожилые пациенты имели следующие особенности инсульта. 57 (78%) пациентов перенесли первый инсульт, 16 (22%) — повторный. У 60 (82%) пациентов ишемический очаг располагался в каротидном бассейне, у 13 (18%) больных — в вертебробазилярном бассейне. У 47 (64%) пациентов диагностирован атеротромботический, у 14 (19%) — лакунарный, у 12 (17%) — кардиоэмболический инсульт. У 38 (52%) пациентов на момент обследования отмечали минимальный неврологический дефицит (<3 баллов по NIHSS), у 24 (33%) — результат NIHSS находился в диапазоне 3–4 балла, у 11 (15%) — результат шкалы инсульта был >4 баллов. По результатам MMSE, у 32 (44%) пациентов КН не выявлено, у 29 (40%) наблюдали умеренные КН (25–27 баллов) и у 12 (16%) — выраженные познавательные нарушения (<25 баллов). По результатам комплексного анализа результатов FAB, ТПС и ТШ, согласно разработанной нами методике [5], у 60 пациентов был определен нейропсихологический тип КН. Нормальный когнитивный статус выявлен у 8 (13%) пациентов, дисрегуляторные КН — у 18 (30%) пациентов, дисмнестические КН — у 7 (12%) и смешанный когнитивный дефицит — у 27 (45%).

Различия в содержании 6-COMT у обследованных лиц и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Зависимость концентрации 6-COMT от возраста у обследованных пациентов и в контрольной группе

Возраст	6-COMT, нг/мл						p_1	p_2
	Основная группа			Контрольная группа				
	n	Me	25;75	n	Me	25;75		
Пациенты молодого и среднего возраста	47	34,26	8,69;44,76	14	7,40	3;97;18,91	0,011	0,001
Пациенты пожилого и старческого возраста	73	7,54	3,10;16,56				0,844	

Примечание. Здесь и табл. 3: курсивом выделены значения $p < 0,05$; p_1 — статистическая значимость различий между пациентами каждой возрастной группы и контрольной группой; p_2 — статистическая значимость различий между пациентами молодого и среднего возраста и пациентами пожилого и старческого возраста.

Как видно из данных табл. 2, пациенты молодого и среднего возраста, перенесшие инсульт, имели более высокий уровень 6-COMT по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами пожилого и старческого возраста. При этом концентрация метаболита у пациентов старше 60 лет и в контрольной группе практически не отличалась.

В основной группе была выявлена зависимость концентрации 6-COMT от срока забора мочи (с 3-го по 23-й день заболевания), $r = 0,27$, $\rho = 0,031$, которая на уровне тенденции сохранялась в каждой возрастной группе (табл. 3).

Зависимости концентрации 6-COMT от возраста у пожилых пациентов выявлено не было, тогда как тенденция к наличию прямой взаимосвязи

данных показателей была определена у молодых пациентов. В целом у пациентов, перенесших инсульт, отмечали обратную взаимосвязь содержания 6-COMT и возраста ($r = -0,25$; $\rho = 0,006$). Различий концентрации 6-COMT в зависимости от пола пациентов ни в общей группе, ни в возрастных группах выявлено не было. Однако следует отметить, что проведенное нами исследование имеет определенное ограничение, которое заключается в том, что концентрацию 6-COMT в изученных возрастных группах сравнивали лишь с одной контрольной группой.

Для пациентов старше 60 лет с более тяжелым инсультом по шкале NIHSS была характерна более высокая концентрация 6-COMT в моче

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с клиническими данными, показателями познавательной сферы и данными МРТ

Показатель	6-COMT			
	Пациенты пожилого и старческого возраста		Пациенты молодого и среднего возраста	
	r	p	r	p
Срок забора мочи	0,26	0,094	0,39	0,089
Возраст	0,18	0,13	-0,27	0,068
Шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS)	0,20	0,086	0,20	0,18
<i>Показатели когнитивного статуса</i>				
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	-0,42	0,0004	-0,13	0,40
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)	-0,23	0,080	0,06	0,72
Батарея лобных тестов (FAB)	-0,29	0,018	0,05	0,77
Таблица Шульце	0,30	0,021	0,04	0,81
Семантическая вербальная беглость	-0,19	0,14	0,02	0,88
Тест рисования часов	-0,26	0,047	-0,23	0,14
Тест пяти слов	0,06	0,63	0,21	0,22
<i>Показатели МРТ</i>				
Максимальный размер очага	0,46	0,002	0,22	0,30
Степень лейкоареоза по Fazekas	0,08	0,66	-0,45	0,045
Объем гиппокампа	0,45	0,009	-0,10	0,67

($\rho=0,029$), что отражено на *рис. 1*. У пациентов моложе 60 лет данной взаимосвязи не отмечали (см. табл. 3). Различий содержания метаболита в зависимости от локализации и патогенетического типа инсульта выявлено не было. Результаты корреляционного анализа концентрации 6-COMT с показателями познавательной сферы и данными МРТ представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, у пациентов пожилого и старческого возраста была установлена обратная корреляционная связь концентрации 6-COMT с результатами MMSE, FAB, СВБ и ТРЧ, а также прямая ассоциация уровня метаболита со временем выполнения ТШ. Различия концентрации метаболита в зависимости от результата MMSE отражены на *рис. 2* ($\rho=0,0018$). У пациентов молодого и среднего возраста взаимосвязи содержания метаболита и состояния когнитивного статуса не обнаружено.

Высокая концентрация метаболита у пациентов старше 60 лет была также ассоциирована с большим размером острого ишемического очага. Концентрация 6-COMT у пациентов моложе 60 лет находилась в обратной зависимости от выраженности лейкоареоза по шкале Fazekas.

Для оценки взаимосвязи содержания 6-COMT с когнитивным статусом у пациентов старше 60 лет было проанализировано влияние ряда других фак-

торов, основными из которых, согласно данным табл. 3, являются степень неврологического дефицита, максимальный размер очага и объем гиппокампа. Путем одномерного корреляционного анализа было выявлено, что результат NIHSS достоверно связан с результатом FAB ($r=-0,26$; $\rho=0,037$), ТШ ($r=0,31$; $\rho=0,018$) и на уровне тенденции с результатом ТРЧ ($r=-0,25$; $\rho=0,054$), а максимальный размер очага — с результатом ТШ ($r=0,43$; $\rho=0,013$). Объем гиппокампа не коррелировал с результатами когнитивных тестов, однако была обнаружена связь между результатом NIHSS и максимальным размером очага ($r=0,36$; $\rho=0,019$).

При построении модели множественной регрессии с использованием прямого пошагового алгоритма отбора переменных (результат NIHSS и концентрация 6-COMT) было показано, что достоверное влияние на балл FAB остается только у результата NIHSS ($\rho=0,043$). Аналогичную картину обнаружили и при построении модели для результата ТШ.

Анализ взаимосвязи концентрации метаболита мелатонина с видом КН показал, что данные различия имеются только у пациентов пожилого и старческого возраста ($\rho=0,016$), что отражено на *рис. 3*.

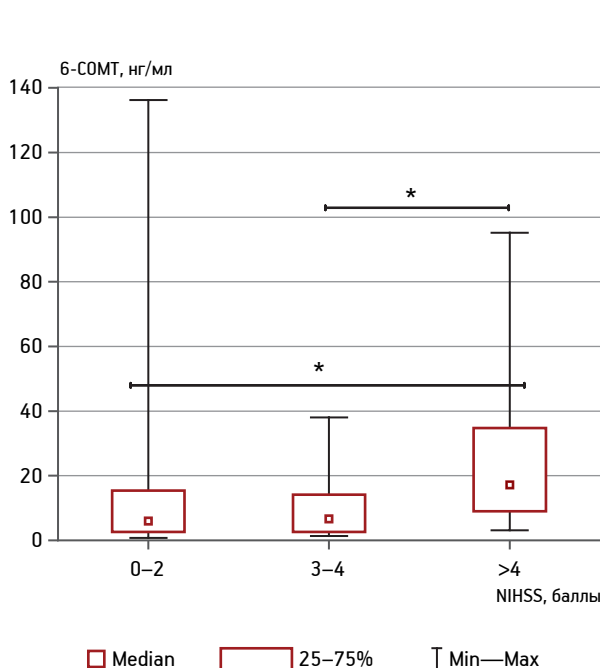


Рис. 1. Концентрация 6-COMT в моче у пациентов старше 60 лет с разной степенью тяжести инсульта. Здесь и на *рис. 2, 3*: * $\rho < 0,05$; ** $\rho < 0,01$; *** $\rho < 0,001$

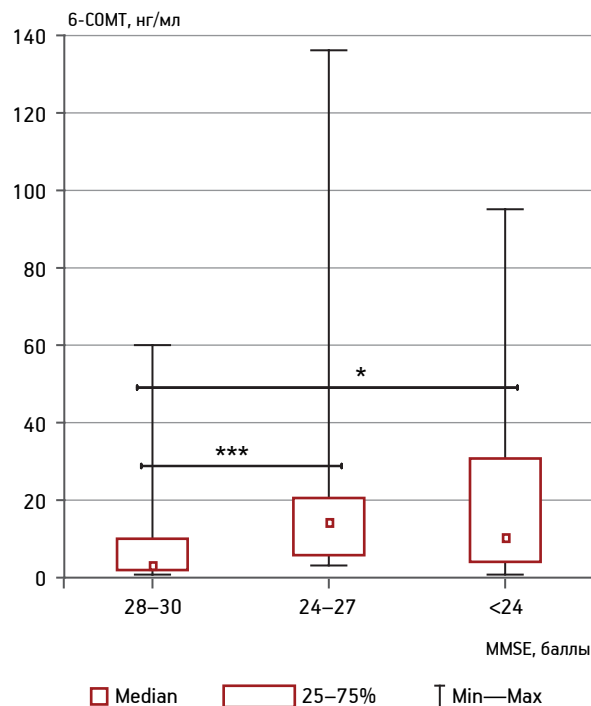


Рис. 2. Концентрация 6-COMT в моче у пациентов старше 60 лет в зависимости от результата MMSE

Наибольшую концентрацию метаболита отмечали у больных с дисрегуляторными КН, а наименьшую — у пациентов с нормальным когнитивным статусом и дисмнестическими КН. У больных со смешанными КН определяли средние значения концентрации 6-СОМТ. Различий в содержании 6-СОМТ в зависимости от вида КН у пациентов моложе 60 лет не выявлено. Взаимосвязи концентрации 6-СОМТ и результата ТПС, а также результата ТПС с объемом гиппокампа у пациентов старше 60 лет также не выявили. При этом в общей группе пациенты с результатом ТПС < 5 баллов имели достоверно более низкий уровень метаболита в моче ($p=0,035$). Обнаружили также прямую ассоциацию между объемом гиппокампа и эффективностью подсказки множественным выбором МоСА ($r=0,44$; $p=0,041$), тогда как в общей группе объем гиппокампа был связан с количеством слов, воспроизведенных без подсказки в ТПС ($r=0,39$; $p=0,012$).

Таким образом, в настоящем исследовании изучена взаимосвязь содержания 6-СОМТ в ночной порции мочи с когнитивным статусом и МР-показателями раздельно у пациентов, преимущественно, пожилого и среднего возраста. Содержание метаболита сравнивали также с данными, полученными у 14 лиц без цереброваскулярной патологии. Было выявлено, что концентрация метаболита у пожилых пациентов не отличается от контрольных значений, но достоверно ниже его содержания у пациентов среднего возраста. Приведенные результаты несколько отличаются от полученных нами ранее сведений об изменении концентрации 6-СОМТ в суточной моче при ишемическом инсульте [6].

В контексте выявленных различий представляется также интересной обнаруженная прямая взаимосвязь концентрации метаболита и срока забора мочи. Так, в единственном крупном исследовании секреции мелатонина при инсульте Т. Ritzenthaler и соавт. (2009) ночное содержание гормона в крови и 6-СОМТ в моче определяли в 1-й день заболевания в палате интенсивной терапии. Примечательно, что в данной работе было показано только уменьшение содержания мелатонина в крови, тогда как уровень 6-СОМТ был ниже лишь в подгруппе пациентов старше 70 лет. Авторы связали снижение уровня мелатонина с повышением его утилизации как соединения, являющегося «ловушкой» свободных радикалов [21]. В другом исследовании Т. Ritzenthaler и соавт. (2013) показали низкую концентрацию как мелатонина, так и 6-СОМТ в

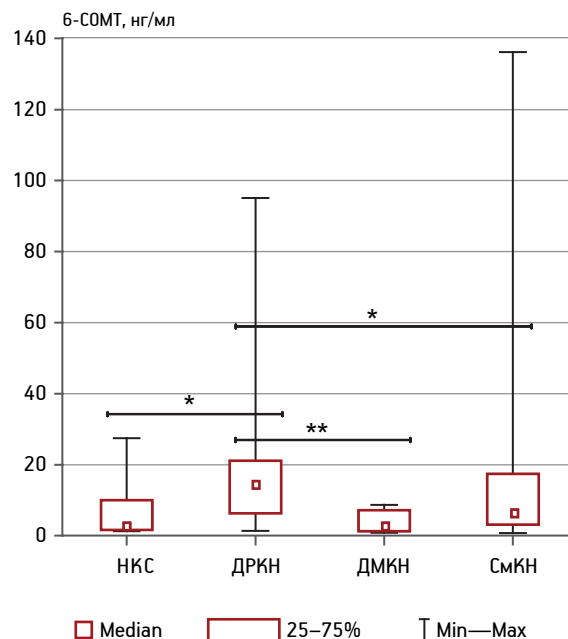


Рис. 3. Концентрация 6-СОМТ в моче у пациентов старше 60 лет в зависимости от вида когнитивного дефицита.

По оси абсцисс: НКС — нормальный когнитивный статус, ДРКН — дисрегуляторные когнитивные нарушения, ДМКН — дисмнестические когнитивные нарушения, СмКН — смешанные когнитивные нарушения

первые 5 сут заболевания (без разницы между 1-м и 5-м днем) на фоне снижения общей антиоксидантной емкости сыворотки. Авторами была высказана гипотеза о том, что данное снижение связано с повышенным катаболизмом мелатонина вследствие гиперпродукции свободных радикалов в острейшем периоде заболевания [20]. Выявленное нами более высокое содержание метаболита гормона в моче к концу острого периода, согласно гипотезе Т. Ritzenthaler и соавт., может свидетельствовать о снижении его утилизации из-за отсутствия необходимости обеспечения мощного антиоксидантного ответа, характерного для ранних сроков инсульта.

У пожилых больных содержание 6-СОМТ не зависит от возраста, хотя данную взаимосвязь наблюдали в общей группе, она была подтверждена в наших предыдущих работах [4–6], а также известна для популяции в целом [14].

С другой стороны, в настоящем исследовании показано, что высокая концентрация метаболита мелатонина сопряжена с большей степенью тяжести инсульта, что может являться компенсаторным феноменом, отражающим способность антиоксидантного и нейропротекторного действия мелатонина выраженности поражения [7]. Именно в данном аспекте возможно интерпретировать вы-

явленные обратные взаимосвязи концентрации метаболита с показателями глобального когнитивного статуса, а также с отдельными познавательными сферами (внимания, регуляторных функций, речи и зрительно-пространственных функций).

Исходя из результатов регрессионного анализа, можно заключить, что истинными следует считать взаимосвязи концентрации 6-COMT с результатами MMSE и СВБ. Ассоциации же с результатами FAB, ТШ и ТРЧ, отражающими состояние нейродинамических и регуляторных процессов, которые, преимущественно, нарушаются в остром периоде инсульта [5], вероятно, опосредованы тяжестью инсульта и размером ишемического очага. То есть, с одной стороны, высокое содержание 6-COMT у пожилых пациентов является маркером тяжести инсульта и вызванных им сосудистых КН, с другой, независимо ассоциировано с низким глобальным когнитивным статусом и беглостью речи. Последний механизм остается не вполне ясным, учитывая популяционные данные о взаимосвязи высокого физиологического уровня 6-COMT и низкой распространенности КН по результатам MMSE у пожилых лиц [16], и требует дальнейшего уточнения.

Выявленная прямая зависимость между концентрацией 6-COMT и объемом гиппокампа соответствует имеющимся в литературе данным о роли гормона в развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе на доклинической стадии [24, 26], а также о значимости гиппокампа в ограничении стресс-ассоциированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [12]. Данные феномены могут объяснить низкий уровень метаболита в подгруппе пациентов с дисмнестическими КН, а также более низкий, по сравнению с пациентами с сосудистыми КН, уровень 6-COMT у больных со смешанными КН.

Заключение

Обобщая полученные данные, можно заключить, что высокая концентрация 6-COMT является маркером «чистых» постинсультных когнитивных нарушений, тогда как его низкая концентрация при наличии последних может свидетельствовать об их смешанном, то есть, отчасти, гиппокамповом типе, что развивает представление о связи секреции мелатонина с постишемическими когнитивными нарушениями, описанной в наших предыдущих исследованиях [4, 6]. Вышеописанная роль мелатонина актуальна лишь для пациентов пожилого и

старческого возраста, что полностью соотносится с участием гормона в процессе старения [22], а также с рассмотрением сердечно-сосудистой патологии как возраст-ассоциированной [15].

Литература

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Рос. мед. журн. 2006. № 4. С. 269.
2. Арушанян Э.Б. Мелатонин и болезнь Альцгеймера // Журн. неврол. и психиатр. 2010. Т.110. № 1. С. 100–106.
3. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковин. мед. вісн. 2009. Т. 13. № 4. С. 10–16.
4. Кулеш А.А., Лапаева Т.В., Шестаков В.В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений // Журн. неврол. и психиатр. 2014. Т. 114. № 11. С. 31–34.
5. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Когнитивный статус пациентов с различными патогенетическими типами ишемического инсульта: хронобиологический подход // Перм. мед. журн. 2015. Т. 32. № 1. С. 43–50.
6. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Секреция мелатонина и холинэстеразная активность сыворотки крови как биологические маркеры когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. 2012. Т. 112. № 12. С. 11–14.
7. Andrabi S. S., Parvez S., Tabassum H. Melatonin and ischemic stroke: mechanistic roles and action // Adv. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 2015. Article ID: 384750. doi:10.1155/2015/384750.
8. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging // Curr. Aging Sci. 2012. Vol. 5. № 3. P. 170–177.
9. Arendt J. Melatonin // Clin. Endocr. 1988. № 29. P. 205–229.
10. Borlongan C.V., Yamaoto M., Takei N. et al. Glial cell survival is enhanced during melatonin-induced neuroprotection against cerebral ischemia // FASEB J. 2000. № 14. P. 1307–1317.
11. Ferrari E., Magri F. Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging // Ageing Res. Rev. 2008. № 7. P. 225–233.
12. Herman J.P., Figueiredo H., Mueller N.K. et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness // Front. Neuroendocr. 2003. № 24. P. 151–180.
13. Hu X., Li P., Guo Y. et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia // Stroke. 2012. Vol. 43. № 11. P. 3063–3070.
14. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // J. Pineal Res. 2004. № 36. P. 256–261.
15. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease // Circ. Res. 2012. Vol. 110. № 8. P. 1097–1108.
16. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J. et al. physiological levels of melatonin relate to cognitive function and depressive symptoms: The HEIJO-KYO cohort // J. clin. Endocr. Metab. 2015. Vol. 100. № 8. P. 3090–3096.
17. Pandi-Perumal S. R., Bahammam A. S., Brown G. M. et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes // Neurotoxicity Res. 2013. Vol.23. № 3. P. 267–300.
18. Pei Z., Cheung R. T. Pretreatment with melatonin exerts anti-inflammatory effects against ischemia/reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model // J. Pineal Res. 2004. Vol. 37. № 2. P. 85–91.

19. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy // *Endocrine*. 2005. № 27. P. 201–212.

20. Ritzenthaler T., Lhommeau I., Douillard S. *et al.* Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke // *Neurosci. Lett.* 2013. № 544. P. 1–4.

21. Ritzenthaler T., Nighoghossian N., Berthiller J. *et al.* Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke // *J. Pineal Res.* 2009. № 46. P. 349–352.

22. Sarlak G., Jenwitheesuk A., Chetsawang B., Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration // *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 123. № 1. P. 9–24.

23. Waller K.L., Mortensen E.L., Avlund K. *et al.* Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition // *Nat. Sci. Sleep.* 2016. Vol. 21. № 8. P. 47–53.

24. Wu Y.H., Swaab D.F. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease // *J. Pineal Res.* 2005. № 38. P. 145–152.

25. Yang Y., Jiang S., Dong Y. *et al.* Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice // *J. Pineal Res.* 2015. Vol. 58. № 1. P. 61–70.

26. Zhou J.N., Liu R.Y., Kamphorst W. *et al.* Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels // *J. Pineal Res.* 2003. № 35. P. 125–130.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 651–657

A. A. Kulesh, V. E. Drobakha, V. V. Shestakov

THE ROLE OF MELATONIN IN THE DEVELOPMENT OF POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY PATIENTS IN COMPARISON WITH MIDDLE-AGED PATIENTS

Perm' State Medical University named after acad. E. A. Wagner, 26, ul. Petropavlovskaya, Perm' 614990;
e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

In the acute phase of ischemic stroke 73 patients aged from 61 to 86 years and 47 patients aged 36 to 60 years underwent a comprehensive neuropsychological testing, evaluation of the concentration of 6-sulfatoxymelatonin in the night urine and brain MRI morphometry in some patients. The control group consisted of 14 persons without cerebrovascular disease. Younger and middle-aged patients had higher levels of 6-sulfatoxymelatonin compared to both controls and elderly patients. The level of the metabolite in patients older than 60 years and the control group did not differ. In the group of patients older than 60 years we revealed a direct correlation with the severity of the stroke and concentration of 6-sulfatoxymelatonin. Metabolite concentration was inversely correlated with the results of the Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, verbal fluency, clock drawing test and directly – with the Shulte tables result. High concentrations of 6-sulfatoxymelatonin was also associated with a large size of acute ischemic lesion and hippocampal volume. The highest concentration of the metabolite was observed in patients with dysexecutive cognitive impairment and the lowest in patients with normal cognitive status and amnesic deficit. Thus, in elderly patients a high concentration of 6-sulfatoxymelatonin is a marker «pure» post-stroke cognitive impairment, whereas a low concentration of metabolite in the presence of cognitive deficits may be indicative of its mixed, that is, in part, of hippocampal type.

Key words: *stroke, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, cognitive impairment*

В. Д. Косачев, Т. М. Алексеева, А. Н. Халмурзина

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИНЦИПЫ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МИАСТЕНИИ С ДЕБЮТОМ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067 Санкт-Петербург,
Пискаревский пр., 47; e-mail: vdkosachev@mail.ru

Представлены результаты ретроспективного клинико-эпидемиологического анализа 223 больных с началом миастении в возрасте 60 лет и старше, которые находились на обследовании и лечении в клинике нервных болезней в течение последних 25 лет. Выявлен динамический рост заболеваемости миастенией в старшей возрастной группе за последние десятилетия. Установлено преобладание генерализованной формы миастении (61,5%). Полная клиническая картина миастении развивалась в течение года в 76,7% случаев. Выявлен широкий спектр сопутствующей соматической патологии в данной группе больных (особенно сердечно-сосудистой — 93,3%), что существенно осложняло течение основного заболевания. Установлено, что комплекс терапевтических мер при миастении у лиц пожилого и старческого возраста определяется её тяжестью течения и сопутствующей соматической патологией. Разработана схема комплексной корригирующей терапии миастении у лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: миастения, пожилой возраст, терапия

Миастения — классическое аутоиммунное заболевание, главным клиническим проявлением которого является патологическая мышечная утомляемость, обусловленная явлениями аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке. В последние годы изучением миастении занимаются не только клиницисты, но и иммунологи, биохимики, патофизиологи, специалисты по функциональной диагностике, фармакологи. Это способствовало раскрытию отдельных механизмов патогенеза, усовершенствованию диагностики этого заболевания. Однако этиологические факторы миастении до сих пор остаются неизвестными [6, 7].

Актуальность исследования миастении у пожилых людей обусловлена тенденцией старения населения, отмечающейся во всем мире. Согласно докладу Департамента по народонаселению ООН «Population Ageing and Development 2012», число людей 60 лет и старше в 2012 г. составляло 810 млн человек, а к 2050 г. это число вырастет до 2 млрд [15]. Таким образом, доля пациентов старшей возрастной группы, обращающихся за помощью в лечебные учреждения, будет увеличиваться, что потребует более детального изучения особенностей дебюта, а также течения и лечения заболеваний, в том числе миастении.

Традиционно миастения считается заболеванием, преимущественно, молодого возраста (21–40 лет), в большинстве случаев возраст начала миастении составляет 26 лет у женщин и 30 лет у мужчин [2, 5, 8]. Однако средний возраст манифестации миастении неуклонно возрастает [11]. Факт увеличения количества пациентов с дебютом в пожилом возрасте был отмечен исследователями из России, Испании, Японии, Канады, Дании, Англии [3, 10, 12–14, 16].

Характеризуя гендерные особенности аутоиммунных заболеваний, можно констатировать, что в молодом возрасте они чаще встречаются у женщин, также для миастении половое соотношение заболевших (женщины: мужчины) составляет около 3,8:1. У пациентов старше 50 лет это соотношение меняется, становясь практически равным 1:0,85 [1].

Лечение миастении в настоящее время остается актуальной проблемой, так как существующие методы патогенетической терапии у части пациентов не оказывают должного эффекта. Терапия пациентов старшей возрастной группы имеет свои особенности и требует комплексного подхода [4].

Цель работы — изучение особенностей клинико-неврологического течения миастении и опре-

деление принципов корригирующей терапии при дебюте заболевания в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических данных (частота, соотношение по полу и возрасту), дана характеристика симптомов дебюта миастении и оценка тяжести заболевания, выявлены особенности её течения у лиц пожилого и старческого возраста. Для оценки состояния вилочковой железы проводили КТ и МРТ переднего средостения. За последние 25 лет (1991–2015 гг.) под нашим наблюдением находились 223 пациента с началом заболевания в возрасте 60 лет и старше, что составило 22,1% от всех обследованных больных миастенией (1 009 больных).

Результаты и обсуждение

В группе больных мужчин было 92 (41,3%), женщин — 131 (58,7%), соотношение — 1:1,42. Наши данные по соотношению мужчин и женщин не согласуются с результатами исследования некоторых авторов, которые утверждают, что в старшей возрастной группе мужчины болеют чаще.

Картина начала и особенности течения заболевания были достаточно разнообразны. У большинства пациентов (137; 61,5%) была выявлена генерализованная форма миастении, среди локальных форм преобладала глазная — у 47 (21,1%) больных, глоточно-лицевую встречали реже — у 32 (14,3%), а локальные скелетно-мышечные нарушения выявлены лишь у 7 (3,1%). У 39 (17,5%) пациентов наблюдали стационарное течение заболевания без отчётливых признаков прогрессирования, у 28 (12,6%) отмечали ремиттирующий характер течения заболевания с периодическим появлением миастенических симптомов. Злокачественное течение заболевания, характеризующееся интенсивным нарастанием миастенических симптомов и частыми кризами, было отмечено у 11 (4,9%) больных. Клиническая картина заболевания у остальных 145 (65%) пациентов характеризовалась прогрессирующим течением.

По тяжести течения заболевания чаще регистрировали формы средней степени — у 113 (50,6%) больных, реже — тяжелой степени — у 57 (25,7%) и легкой степени — у 53 (23,7%). У 155 (69,5%) пациентов симптомами дебюта

миастении явились глазные расстройства (птоз, диплопия), у 39 (17,4%) — бульбарные нарушения (расстройства жевания, глотания), слабость в конечностях (чаще в руках) — у 20 (9%), и лишь у 9 (4,1%) больных отмечали миастенические кризы и симптом недержания головы. Генерализация миастенического процесса в течение первых 2–3 мес от начала заболевания наступила у 90 (40,3%) больных. В течение первого года развернутая клиническая картина миастении была выявлена у 171 (76,7%) пациента. Прозериновая проба была расценена как положительная у 211 (94,6%) больных, у 12 (5,4%) пациентов зарегистрирована прозеринорезистентная форма миастении. По результатам данных обследования переднего средостения методами КТ и/или МРТ, тимомы была выявлена у 21 (9,4%) больного.

Течение миастении у пациентов старшей возрастной группы значительно отягощалось наличием широкого спектра сопутствующих соматических заболеваний. Так, у 208 (93,3%) больных были выявлены разнообразные клинические и морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у обследованных больных были выявлены и другие сопутствующие заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия (67,3%), заболевания щитовидной железы (19,7%), сахарный диабет (17%), последствия нарушений мозгового кровообращения (15,6%), онкологические заболевания (5,4%), бронхиальная астма (4,5%) и др.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на динамический рост заболеваемости миастенией у лиц пожилого и старческого возраста за последние десятилетия, что совпадает с данными отечественных и зарубежных авторов. Согласно нашим данным, миастения у лиц пожилого и старческого возраста в настоящее время встречается в 22,1% случаев от общего числа пациентов. Чаще болеют женщины, и лишь после 70 лет миастения развивается практически с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что у больных с поздним началом миастении преобладает генерализованная форма заболевания. В связи с наличием у лиц пожилого и старческого возраста широкого спектра сопутствующей соматической патологии, нередко генерализованная и глоточно-лицевая формы миастении приобретают тяжёлое течение.

Лечение миастении является сложным вопросом. Решение о том, будет ли достаточно применения антихолинэстеразных препаратов (АХЭП)

в качестве монотерапии или же необходима сочетанная иммуносупрессивная терапия, принимают в ходе наблюдения, это является сугубо индивидуальной особенностью в каждом конкретном случае. Подбор терапии мы строили с учетом наличия сочетанной соматической патологии, а также особенностей течения основного заболевания. АХЭП, как базисные средства лечения миастении, были назначены с первого дня установления диагноза всем 223 больным. Подбор дозы проводили сугубо индивидуально, основываясь на принципе максимальной компенсации миастенических симптомов при минимальных побочных эффектах.

При составлении схемы терапии мы учитывали возможность прогрессирования ИБС у наших пациентов, вплоть до развития инфаркта миокарда, а также возможность обострения бронхиальной астмы, что связано с мускариноподобным действием АХЭП. Адекватная доза препаратов позволяла достичь состояния терапевтической ремиссии, что обеспечивало переход к патогенетической радикальной терапии.

Наиболее эффективным методом патогенетической терапии миастении является хирургический — тимэктомия. Однако оперативное лечение проводили лишь при наличии опухоли вилочковой железы (тимомы) у 21 (9,4 %) больного старшего возраста и при отсутствии тяжелой сопутствующей соматической патологии. Такой подход согласуется с данными литературы [4, 15].

Лучевую терапию на область вилочковой железы проводили в качестве самостоятельного патогенетического вида лечения у части больных со средней степенью тяжести миастении (86; 38,5 %). При тяжелых формах заболевания с нарушениями дыхания, выраженным бульбарным синдромом приходилось воздерживаться от этого вида терапии, так как после 5–6-го сеанса наступало ухудшение состояния. Терапевтический эффект после первого курса наступал через 1,5–2 мес и сохранялся до 6–8 мес. Затем проводили второй курс, после которого, как правило, наступала стойкая ремиссия в течение года и более у 67 (78 %) из 86 больных.

Аутоиммунный характер заболевания определяет целесообразность иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими препаратами.

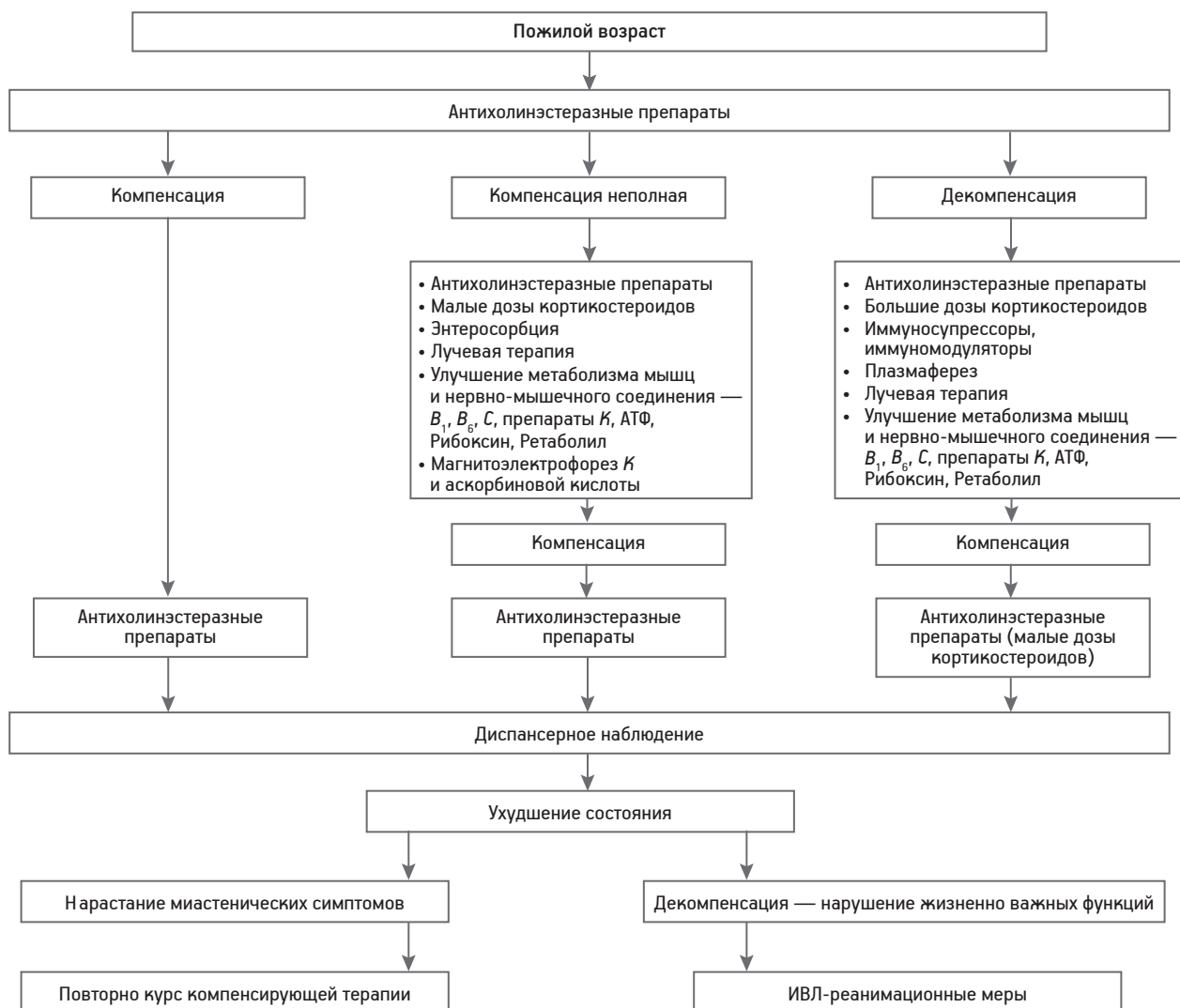
При неэффективности АХЭП лечение больных старшего возраста проводили преднизолоном в дозе 0,75–1 мг/кг массы тела в сутки в два приема (до и после завтрака) через день. ГКС были

назначены 163 (73 %) больным. При тяжелом состоянии больного, с нарушением функций жизненно важных органов, в течение первых 5–7 дней ГКС назначали ежедневно. Максимальную дозу в среднем назначали в течение 1–1,5 мес с последующим постепенным её снижением до отмены, но чаще до «поддерживающей» (10–20 мг преднизолона).

Поддерживающие дозы назначали в течение нескольких месяцев. На фоне ГКС-терапии необходимо предупреждение возможных осложнений, поэтому проводили контроль АД, уровня глюкозы, калия, кальция в крови, состояния ЖКТ (назначение антацидов или обволакивающих средств). Следует отметить, что в данной возрастной группе после курса лечения преднизолоном отмечали длительный положительный эффект. Так, нарастала сила скелетной мускулатуры, регрессировали бульбарные расстройства, снижалась суточная доза АХЭП у 140 (86 %) больных.

Иммунодепрессивную терапию (азатиоприн, циклофосфан, циклоспорин и другие) в старшей возрастной группе использовали реже — у 57 (25,5 %) больных, так как ее применение нередко сопровождается выраженными побочными эффектами (миелодепрессия, расстройство функции печени, присоединение вторичных инфекций) и требует регулярного лабораторного контроля показателей крови [9]. Мы использовали цитостатическую терапию у пациентов старшей возрастной группе лишь тогда, когда риск ухудшения течения миастении превышал риск развития побочных эффектов.

Наличие сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и гипертонических кризов у больных данной возрастной группы с миастенией нередко затрудняло патогенетическую терапию в полном объеме или являлось противопоказанием для ее применения. Так, использование альфа- и бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, противоаритмических средств I класса, статинов, лекарственных средств, содержащих магний, а также ряда других препаратов приводило к ухудшению течения миастении. Поэтому при наличии у больных миастенией сердечной патологии или гипертонической болезни мы считали целесообразным назначение соответствующих антигипертензивных и вазоактивных средств, коронаролитиков, сердечных гликозидов, антиагрегантов, но без увеличения дозы АХЭП. На фоне базисной терапии АХЭП для коррекции денервации мышечных волокон дополнительно проводили терапию вита-



Лечение миастении у пациентов пожилого возраста

мином B_1 , обладающим слабым АХЭ-свойством, а также препаратами калия, улучшающими синаптическую передачу. Для коррекции биоэнергетических нарушений тканевого дыхания в мышцах использовали АТФ, Рибоксин, Калия оротат, Ретаболил, витамин С и Бемитил.

Представленные особенности клинических проявлений миастении, их анализ и систематизация с учетом сопутствующей соматической патологии позволили разработать схему комплексного патогенетического лечения заболевания у лиц пожилого и старческого возраста (рисунк).

Выводы

Миастения в старшем возрасте в настоящее время встречается, согласно нашим данным, в 22,1% случаев от общего числа пациентов, что характеризует её как достаточно часто встречающуюся пато-

логию. За последние десятилетия наблюдается существенное увеличение заболеваемости миастенией с дебютом в старшем возрасте, её особенностью является интенсивная генерализация миастенического процесса в короткие сроки — от 2–3 мес до одного года. Течение миастении часто отягощается наличием широкого спектра сопутствующих соматических заболеваний, среди которых важная роль отводится сердечно-сосудистой патологии. Комплекс терапевтических мер при миастении у лиц пожилого и старческого возраста определяется тяжестью течения основного заболевания и наличием сочетанной соматической патологии.

Литература

1. Гладышев С.С., Гехт Б.М., Коломенская Е.А. Особенности клиники, течения и лечения миастении у лиц пожилого и старческого возраста // Журн. невропатол. и психиатр. 1986. № 11. С. 23–24.

2. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2007. С. 44.
3. Косачев В.Д., Жулев Н.М., Незговорова В.В. Особенности начала миастении у лиц пожилого и старческого возраста: Тез. докл. Всерос. конф. «Старение человека и качество жизни. Роль семейного врача» // Рос. семейный врач. 2010. Т. 14. № 3. С. 35–37.
4. Косачев В.Д., Жулев Н.М., Незговорова В.В. Корригирующая терапия миастении у больных старшей возрастной группы // В сб.: Труды V Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2010. С. 335.
5. Лайсек Р.П., Барчи Л. Миастения (пер. с англ.). М.: Медицина, 1984. С.13.
6. Миастения: диагностика и лечение / Под ред. С.В. Лобзина. СПб.: СпецЛит, 2015. С. 13–125.
7. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012. С.6.
8. Соматоневрология: Рук. для врачей / Под ред. А. А. Скромца. СПб.: СпецЛит, 2009. С. 275.
9. Alkhwajah N.M., Oger J. Treatment of myasthenia gravis in the aged // Drugs Aging. 2015. Vol. 32. № 9. P. 689–697.
10. Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly // Neurology. 2003. Vol. 60. № 6. P. 1024–1026.
11. Casetta I., Groppo E., De Gennaro R. et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence // J. Neurology. 2010. Vol. 257. P. 2015–2019.
12. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey // J. neurol. Sci. 2011. Vol. 305. № 1–2. P. 97–102.
13. Pakzad Z., Aziz T., Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada // Neurology. 2011. Vol. 76. № 17. P. 1526–1528.
14. Somnier F.E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis // Neurology. 2005. Vol. 65. № 6. P. 928–930.
15. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. Population Ageing and Development 2012 [Electronic resource]. Printed at the United Nations. New York. Sep. 2012.
URL: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/ageing/population-ageing-development-2012.shtml> (Date of request: 04.2016)
16. Vincent A., Clover L., Buckley C. et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2003. Vol. 74. № 8. P. 1105–1108.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 658–662

V.D. Kosachev, T.M. Alekseeva, A.N. Khalmurzina

CLINICAL AND NEUROLOGIC CHARACTERISTIC AND PRINCIPLES OF THERAPY OF LATE-ONSET MYASTHENIA GRAVIS

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky pr. St. Petersburg, 195067;
e-mail: vdkosachev@mail.ru

In the present work the results of the clinic-epidemiological analysis of 223 patients with the onset of the myasthenia at 60 y.o. and later, admitted and treated in the clinic of neurology for the passed 25 years are represented. A dynamic growth of incidence of the late-onset myasthenia through the passed 10 years was administered. We administered a prevalence of the generalized form of the myasthenia gravis (61,5%). The whole clinical table of the myasthenia was developed during an year in 76,7% of the cases. A wide range of the concomitant somatic pathology in this group of the patients (especially, with a cardio-vascular pathology — 93,3%) was found to worsen the course of the myasthenia itself. We found that the set of the therapeutic measures in myasthenia in the elderly is determined by the course of the myasthenia and the multiple organ failure due to the concomitant diseases. The scheme of complex corrective therapy of myasthenia gravis in elderly was developed.

Key words: *myasthenia gravis, elderly, therapy*

М. Ю. Бобошко¹, Л. Е. Голованова², Е. В. Жилинская¹, Е. А. Огородникова³

РАЗБОРЧИВОСТЬ РЕЧИ ПРИ ТУГОУХОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Лаборатория слуха и речи научно-исследовательского центра, I Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: boboshkom@gmail.com;

² Городской сурдологический центр, СПб ГБУЗ Городской гериатрический центр, 190103 Санкт-Петербург, Рижский пр., 21;

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Проведено исследование особенностей слухового восприятия речевых стимулов лицами пожилого и старческого возраста с тугоухостью. Обследованы 145 человек 52–90 лет с хронической тугоухостью II степени. Наряду с тональной пороговой аудиометрией, всем пациентам проводили комплекс тестов для оценки состояния центральных отделов слухового анализатора: тест обнаружения паузы, определение дифференциального порога по частоте и величины бинаурального освобождения от маскировки, дихотический числовой тест. При оценке разборчивости односложных слов в тишине и разносложных слов в тишине и на фоне шума выявлено достоверное ухудшение результатов у всех обследованных пациентов по сравнению с нормально слышащими лицами, отмечена тенденция к ухудшению показателей распознавания речи с возрастом. Снижение разборчивости речи максимально выражено у лиц старческого возраста при предъявлении речевого сигнала на фоне шума. Установлена прямая зависимость нарушений разборчивости речи от степени тугоухости, ее продолжительности и наличия центральных слуховых расстройств.

Ключевые слова: пресбиакузис, центральные слуховые расстройства, разборчивость речи

Речь играет важнейшую роль в социальной жизни человека. В этой связи установление нарушений ее восприятия и различения занимает существенное место в экспертизе и диагностике слуховых расстройств различного происхождения.

Известно, что для большинства людей характерно постепенное ухудшение слуха по мере старения [1, 4, 6]. По данным статистики, сенсоневральная тугоухость занимает 3-е место по распространенности среди хронических заболеваний у лиц старше 65 лет после артериальной гипертензии и артрита [25]. Разборчивость речи также ухудшается с возрастом, являясь одним из симптомов возрастной тугоухости (пресбиакузиса) [6, 18]. Однако периферическая сенсоневральная тугоухость, связанная с возрастными изменениями

во внутреннем ухе, может лишь отчасти объяснить ухудшение понимания речи пожилыми людьми. Нарушения разборчивости речи, не зависящие от потери слуха на речевые частоты, называют тонально-речевой диссоциацией (синдромом фонемической регрессии) [6]. Доказано, что пожилые лица с тугоухостью выполняют речевую аудиометрию значительно хуже, чем молодые лица с аналогичной степенью тугоухости. Таким образом, по результатам тональной пороговой аудиограммы не всегда можно точно предсказать показатели разборчивости речи [17, 22].

С точки зрения акустики, речевые сигналы представляют собой совокупность элементов акустической энергии с быстро меняющимися амплитудами и частотами, что объясняет влияние на разборчивость речи способности слуховой системы обнаруживать и различать небольшие изменения громкости, частоты, длительности звуковых сигналов, а также определять их дискретность или непрерывность. Все эти механизмы в значительной степени определяются состоянием центральных отделов слухового анализатора, которые, как и рецепторный аппарат, подвержены возрастным изменениям. Частота встречаемости центральных слуховых расстройств у лиц пожилого и старческого возраста достигает 80 %, что, безусловно, влияет на процесс распознавания речевых сигналов [18].

Большое число исследований показало взаимосвязь снижения разборчивости речи и возраста, особенно при усложнении акустической обстановки путем добавления конкурирующего шума или введения каких-либо искажений речевого сигнала. В таких условиях пожилые лица даже с нормальными порогами слуха демонстрируют ухудшение разборчивости речи. Понимание речи требует вовлечения сложных процессов, которые начинаются

в улитке с анализа акустических компонентов стимула и переходят в семантический и синтаксический анализ, затрагивающий слуховую и когнитивную функции. В глобальном смысле, слушание — это процесс взаимодействия периферического слуха, центральной обработки слуховой информации и когнитивных способностей [20]. Дефицит на любой стадии обработки может отразиться на состоянии разборчивости речи. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей слухового восприятия речевых стимулов лицами пожилого и старческого возраста с тугоухостью.

Материалы и методы

В сурдологическом центре Санкт-Петербурга обследованы 145 пациентов (64 мужчины, 81 женщина), нуждавшихся в слухопротезировании (со II–IV степенью тугоухости на лучше слышащее ухо). По классификации ВОЗ, они были разделены на три возрастные группы: средний возраст (52–59 лет) — 18 пациентов, пожилой возраст (60–74 года) — 80 пациентов, старческий возраст (75–90 лет) — 47 пациентов.

При обследовании, наряду со сбором жалоб и анамнеза, производили осмотр ЛОР-органов, акуметрию, тональную пороговую аудиометрию в стандартном диапазоне частот. Степень тугоухости оценивали в соответствии с международной классификацией на основании пороговых величин по воздушной проводимости для частот 500, 1000, 2000 и 4000 Гц [8]. Также все пациенты проходили тестирование, направленное на оценку состояния центральных отделов слухового анализатора. Для этого выполняли как неречевые тесты — тест обнаружения паузы в модификации R. Keith [2], определение дифференциального порога по частоте и величины бинаурального освобождения от маскировки, так и речевые тесты — оценка разборчивости односложных слов на комфортном уровне громкости, дихотический числовой тест. Все эти исследования выполняли в условиях прослушивания через наушники с использованием клинического аудиометра АС40 («Interacoustics», Дания), аудиоплеера и дисков с записями теста обнаружения паузы, а также артикуляционных таблиц односложных слов и двузначных чисел. Кроме того, посредством установки, включающей персональный компьютер и две звуковые колонки, оценивали разборчивость разнотонных слов в свободном звуковом поле как в тишине, так и на фоне шума (многоголосие) с отношением сигнал/шум

0 дБ. Уровень предъявляемого сигнала контролировали с помощью шумомера SL-100 («Votcraft», Германия), который составлял 60 дБ УЗД.

Для анализа полученных результатов использовали стандартные средства статистической обработки данных. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показали данные тональной пороговой аудиометрии, с возрастом повышается степень тугоухости. Так, частота встречаемости II степени тугоухости была наибольшей у лиц среднего возраста (89% в группе), III степени — у лиц старческого возраста (37% в группе), IV степень тугоухости на лучше слышащее ухо выявлена только у лиц старческого возраста. В 55,2% случаев слух был лучше на правое ухо. В целом, различия по порогу слуха в зоне речевых частот разной степени достоверности проявились между лицами среднего и старческого возраста ($p < 0,05$), среднего и пожилого возраста ($p < 0,2$), пожилого и старческого возраста ($p < 0,3$), табл. 1.

У большинства пациентов имела место сенсоневральная тугоухость — 90,3% случаев для лучше слышащего и 82,1% — для второго уха; смешанный тип тугоухости наблюдали в 8,3 и 16,8% случаев, соответственно. Реже всего диагностировали кондуктивную форму тугоухости. У 73,8% пациентов снижение слуха было симметричным (в пределах одной степени тугоухости).

При выполнении неречевых тестов, направленных на оценку состояния центральных отделов слухового анализатора, во всех группах испытуемых имел место большой разброс индивидуальных показателей. Однако, как видно из данных табл. 1, наблюдали отклонение результатов большинства неречевых тестов от нормальных значений, а также отчетливую тенденцию к ухудшению результатов с возрастом.

Особенные затруднения у многих пациентов вызвал тест обнаружения паузы. 81% из числа всех обследованных пациентов вообще не сумели с ним справиться (тест считали непройденным, если все парные сигналы испытуемый воспринимал как одиночные или, наоборот, даже одиночные сигналы казались ему сдвоенными). Доля пациентов пожилого возраста, которые смогли пройти все этапы исследования с нормальными результатами (обнаружение паузы длительностью до 20 мс в тональных сигналах частотой 0,5; 1; 2; 4 кГц и в щелчках),

Результаты неречевых тестов у пациентов трех групп, $M \pm m$

Тест	Группы			Результаты тестов в норме	
	средний возраст, $n=18$	пожилой возраст, $n=80$	старческий возраст, $n=47$		
Порог слуха в зоне речевых частот, дБ НПС	47,9±1,41	50±1,04	52±1,24	≤25	
Порог обнаружения паузы, мс	тоны $n=4$	10±1,9 $n=4$	11,2±1,09 $n=19$	13,8±1,2 $n=5$	≤20
	щелчки $n=4$	12±1,8 $n=4$	12±1,77 $n=18$	13,1±2,5 $n=6$	
Дифференциальный порог по частоте, %	500 Гц	1,64±0,2	2,2±0,13	2,2±0,2	0,2–0,4
	1000 Гц	1,51±0,21	1,84±1,34	2,03±0,18	
	среднее	1,58±0,14	2,0±0,1	2,1±0,13	
Величина бинаурального освобождения от маскировки, дБ НП	8,1±1,0	9,4±0,4	8,4±0,6	10–15	

Примечание. Здесь и в табл. 2: M — среднее арифметическое, m — средняя ошибка среднего арифметического.

составила 18,8 %, а старческого возраста — лишь 8,5 %. По совокупности всех измерений значимые различия по порогам обнаружения паузы наблюдали между лицами пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$ для тонов и $p < 0,15$ для щелчков), среднего и старческого возраста ($p < 0,15$ для тонов и щелчков).

Дифференциальные пороги по частоте, в норме составляющие 0,2–0,4 % для частот 0,5 и 1 кГц [7], были повышены во всех трех возрастных группах испытуемых. Большинство полученных значений дифференциальных порогов относилось к диапазону 1–5 %. Разница между результатами у пациентов среднего возраста и у пациентов пожилого и старческого возраста была достоверной ($p < 0,05$ для 500 Гц и $p < 0,1$ для 1000 Гц). При этом прогрессивный характер ухудшения способности к частотному различению с возрастом был более выражен на частоте 1000 Гц.

Среднее значение величины бинаурального освобождения от маскировки во всех возрастных группах было ниже нормы, составляющей 10–15 дБ НПС [5]. В старческом возрасте показатели данного теста были хуже, чем в пожилом ($p < 0,2$):

доля пациентов, у которых величина бинаурального освобождения от маскировки была ниже нормы, составила 27,5 для пожилого и 40,4 % для старческого возраста.

По данным речевых тестов, представленным в табл. 2, также прослеживается тенденция к ухудшению показателей разборчивости с возрастом. Различия с разной степенью достоверности наблюдали при сравнении результатов следующих тестов: разборчивость односложных слов между лицами среднего и старческого возраста ($p < 0,05$), пожилого и старческого ($p < 0,05$); разносложных слов в тишине между лицами пожилого и старческого возраста ($p < 0,3$); разносложных слов в шуме между лицами пожилого и старческого возраста ($p < 0,1$), среднего и старческого ($p < 0,25$); дихотических стимулов между лицами среднего и старческого возраста ($p < 0,3$), пожилого и старческого ($p < 0,25$). Вместе с тем, обращает на себя внимание ухудшение показателей разборчивости одно- и разносложных слов у пациентов всех групп по сравнению с данными для нормально слышащих лиц (в норме эти значения составляют 90–100 %).

Результаты речевых тестов у пациентов трех групп, $M \pm m$

Тест	Группы		
	средний возраст, $n=18$	пожилой возраст, $n=80$	старческий возраст, $n=47$
Разборчивость односложных слов	79±3,4	78±1,8	69,2±2,98
Дихотический числовой тест	48,3±6,7	45,7±2,9	39,5±4,0
Разборчивость разносложных слов в тишине	59±5,3	59±3,4	53±4,4
Разборчивость разносложных слов в шуме	37,2±5,7	36,4±2,7	28,9±3,12

Достаточно высокие показатели разборчивости односложных слов в сравнении с разносложными объясняются тем, что односложные слова предъявляли в наушниках на комфортном для испытуемых уровне громкости, а разборчивость разносложных слов оценивали в свободном звуковом поле при фиксированной громкости, равной 60 дБ УЗД, что соответствовало интенсивности разговорной речи и позволяло моделировать условия повседневной жизни. Самые низкие показатели разборчивости разносложных слов были получены у пациентов старческого возраста при исследовании в шуме.

На основании дополнительного анализа результатов теста по оценке разборчивости односложных слов на лучше слышащем ухе были выделены две подгруппы пациентов: 1-я (25,5 %) — «неуспешные», у которых разборчивость односложных слов составила менее 70 %, 2-я (74,5 %) — «успешные», у которых разборчивость в данном тесте была равна или превышала 70 %. Средний показатель распознавания односложных слов составил в 1-й подгруппе 50,7 %, во 2-й — 83,9 %.

Выявлена статистически значимая зависимость «успешности» выполнения теста по оценке разборчивости односложных слов от возраста: чем старше возраст пациентов, тем большая их доля входит в 1-ю подгруппу («неуспешных») и меньшая — во 2-ю подгруппу (рис. 1).

Среди других факторов, вносящих вклад в «успешность» выполнения данного теста, — степень и продолжительность тугоухости, а также со-

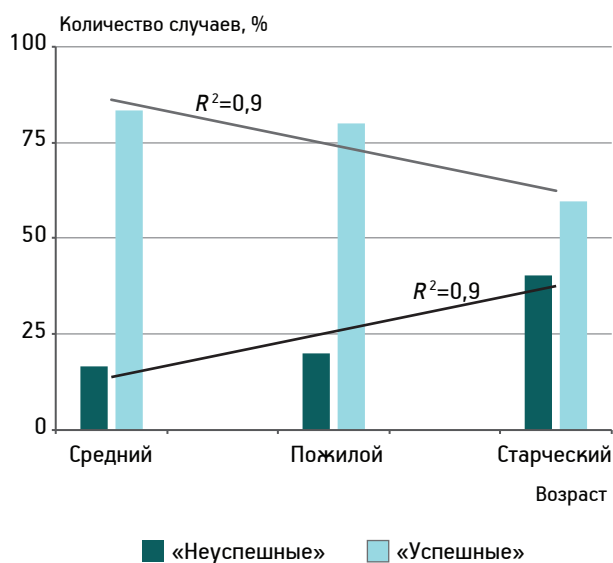


Рис. 1. Соотношение «неуспешных» и «успешных» пациентов разных возрастных групп по разборчивости односложных слов

стояние центральных отделов слухового анализатора.

Влияние степени тугоухости проявляется во всех возрастных группах. У «неуспешных» пациентов преобладает III степень тугоухости (73,3 и 56 % для пожилого и старческого возраста, соответственно), а среди «успешных» — II степень (93,3; 90,6 и 75 % для среднего, пожилого и старческого возраста, соответственно).

Продолжительность тугоухости менее 5 лет чаще отмечали в подгруппе «успешных» пациентов среднего и пожилого возраста, причем эта тенденция наиболее выражена у пожилых лиц (у 34,4 % «успешных» пациентов пожилого возраста давность тугоухости не превышала 5 лет). У лиц старческого возраста данная тенденция имеет противоположный характер, что может быть связано с возрастным замедлением процессов адаптации, а также с развитием центральных слуховых расстройств.

Изменения в состоянии центральных отделов слухового анализатора, преимущественно выраженные у пациентов 1-й подгруппы, проявились в результатах как речевых, так и неречевых тестов. Выполнение дихотического теста было достоверно лучше в подгруппе «успешных» пациентов как в пожилом ($p < 0,05$), так и в старческом возрасте ($p < 0,2$), где имела место тенденция к ухудшению межполушарного взаимодействия и у «успешных» испытуемых. С тестом обнаружения паузы также чаще не справлялись пациенты 1-й подгруппы. Но если в пожилом возрасте эти различия были незначительными (в среднем 4,5 %), то в старческом они увеличивались, и пациенты 1-й подгруппы (в среднем на 14,4 %) реже справлялись с тестом обнаружения паузы, чем «успешные». Среднее значение величины бинаурального освобождения от маскировки достоверно различалось между 1-й и 2-й подгруппой у пациентов среднего и пожилого возраста ($p < 0,05$). В старческом возрасте отмечено снижение и сближение этих показателей как у «неуспешных», так и у «успешных» пациентов (8,3 и 8,6 дБ, соответственно).

Разборчивость односложных слов хорошо коррелировала и с результатами распознавания разносложных слов в тишине: у пожилых пациентов 2-й подгруппы разборчивость разносложных слов была достоверно выше ($p < 0,01$), чем у «неуспешных» (66,2 и 31,2 %, соответственно). Аналогичная зависимость была установлена и при оценке разборчивости разносложных слов у «успешных» и «неуспешных» пожилых пациен-

тов в шуме ($p < 0,01$; 39,6 и 12,9 %, соответственно). Вместе с тем, обращает на себя внимание существенно лучшая разборчивость разнотелных слов у «неуспешных» пациентов старческого возраста (47,6 % в тишине и 21,9 % в шуме) по сравнению с пожилыми людьми (31,2 % в тишине и 12,9 % в шуме), рис. 2. Возможно, это связано с тем фактом, что в 1-й подгруппе старческого возраста преобладали люди с продолжительностью потери слуха менее 5 лет. Такая зависимость разборчивости разнотелных слов у лиц старческого возраста от продолжительности нарушения позволяет говорить о полезности поддержания у них слухоречевой функции и включенности в звуковую среду, несмотря на объективные трудности восприятия. В подгруппе «успешных» пациентов прослеживается тенденция к снижению показателей разборчивости разнотелных слов с возрастом (см. рис. 2).

Таким образом, у большинства обследованных пациентов пожилого и старческого возраста, помимо тенденции к повышению порогов слуха, наблюдали ухудшение разборчивости речи, максимально выраженное при предъявлении речевого сигнала на фоне шума и коррелирующее с проявлениями центральных слуховых расстройств.

Совокупность проведенных измерений позволяет говорить о том, что для большинства пациентов пожилого и старческого возраста со сниженным слухом характерно наличие в той или иной степени выраженных нарушений разборчивости

речи. По нашим результатам выявлено существенное влияние степени тугоухости на разборчивость речи. Многие исследователи считают, что периферическая тугоухость — это главный фактор, влияющий на распознавание речи пожилыми лицами, однако нарушения центральной обработки звуковых сигналов не менее важны для восприятия речи человеком [18].

У всех обследованных нами пациентов пожилого и старческого возраста имели место признаки центральных слуховых расстройств, которые проявлялись ухудшением различения временных характеристик звуковых сигналов (повышение порогов обнаружения паузы, неспособность выполнить тест), спектральных различий (увеличение дифференциальных порогов по частоте) и/или показателей бинаурального и межполушарного взаимодействия (ухудшение результатов дихотического числового теста, теста бинаурального освобождения от маскировки). Проведенное обследование подтверждает корреляцию результатов указанных тестов с качеством восприятия речи: проявления центральных нарушений слуха более выражены в подгруппе пациентов с низким уровнем распознавания односложных слов.

Нами обнаружено снижение частотной разрешающей способности у обследованных пациентов с возрастом, что согласуется с данными литературы о том, что возрастные изменения затрагивают способность к обработке частотных характеристик звукового сигнала [15]. Учитывая, что часто-

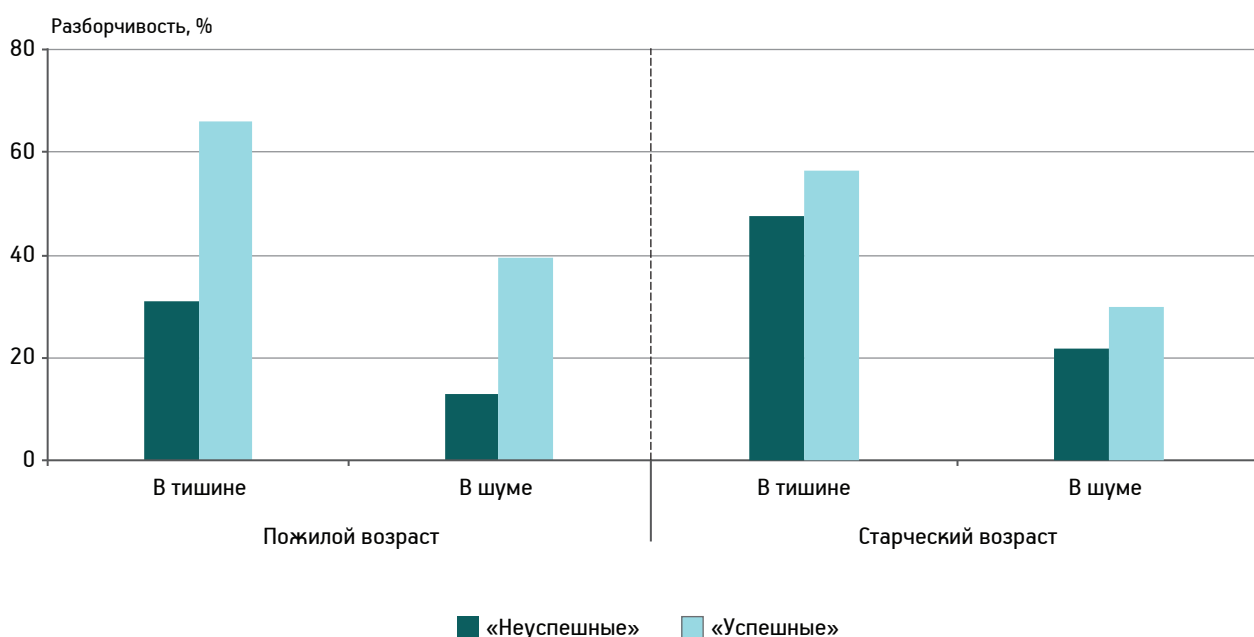


Рис. 2. Показатели разборчивости разнотелных слов в тишине и в шуме у «неуспешных» и «успешных» пациентов пожилого и старческого возраста

та звука — важный фактор для идентификации звуковой информации и формирования звукового образа, ухудшение ее распознавания нарушает способность человека к идентификации речевого сигнала, особенно в сложных акустических условиях [14, 16, 19, 21]. Как в наших предыдущих исследованиях [2, 3], так и в исследованиях других авторов [13, 23] отмечается снижение временной разрешающей способности с возрастом. При этом наблюдают корреляцию порогов обнаружения паузы с разборчивостью речи на фоне шума [10].

По данным литературы, возрастное снижение частотно-временной обработки наблюдают после 40 лет. Некоторые исследователи показывают, что начиная с 70 лет ухудшение функционирования центральных отделов слуховой системы происходит прогрессивнее, чем повышение порогов [3, 12]. Наряду с другими факторами, ухудшение точности временной обработки в центральных отделах слуховой системы вызвано и возрастным нарушением баланса возбуждающих и тормозных нейрональных факторов, регулирующих синхронность нервного ответа [18].

По нашим данным, продолжительность снижения слуха также влияет на разборчивость речи. Доказано, что длительно персистирующая сенсоневральная тугоухость приводит к нейропластическим изменениям в слуховых отделах головного мозга. Как показали результаты функциональной МРТ, даже умеренное снижение периферической чувствительности уменьшает степень, в которой центральные слуховые структуры (верхние височные извилины, таламус, ствол мозга) активируются при прослушивании сложных предложений. Длительное наличие сенсоневральной тугоухости действует как на анатомическую, так и на функциональную структуру центральных звеньев слуховой системы, изменяет нейрональную активность верхних уровней. Доказано, что слуховая депривация ведет к снижению объема слуховых нейронов в стволе мозга и объема серого вещества в первичной слуховой коре. Периферическая слуховая дисфункция вызывает транссинаптическую дегенерацию центральных слуховых структур [11]. Нарушение функции волосковых клеток лежит в основе сниженной стимуляции слухового нерва, что ухудшает точность синхронного возбуждения нейронов. С течением времени снижение входящей стимуляции от слухового нерва дестабилизирует точную регуляцию возбуждающих/тормозных нейротрансмиттеров, работающих в слуховой системе, что приводит к перманентным изменениям

областей головного мозга, отвечающих за частотно-временную обработку [24].

Ухудшение способности анализировать сложные звуковые сигналы, а также возрастная динамика центральных слуховых расстройств позволяют предположить возможность применения функционального тренинга в качестве дополнительного инструмента профилактики слуховых расстройств и поддержки стабильного уровня разборчивости речи в группах возрастного риска [9]. Слуховые тренировки могут также способствовать повышению эффективности последующего слухопротезирования и сокращению времени адаптации пациентов к использованию слуховых аппаратов. Кроме того, высокая степень риска ослабления слуха требует более широкого охвата пожилого населения диагностическими мерами, обеспечивающими раннее выявление тугоухости, и начало реабилитационных мер, позволяющих сохранить качество жизни большого числа лиц с нарушениями слуха.

Выводы

При оценке разборчивости односложных слов в тишине и разнорасложных слов в тишине и на фоне шума выявлено достоверное ухудшение результатов у всех обследованных пациентов по сравнению с нормально слышащими лицами.

Отмечена тенденция к ухудшению показателей распознавания речи с возрастом, подтвержденная значимыми различиями между данными у пациентов пожилого и старческого возраста, а также между лицами среднего и старческого возраста.

Снижение разборчивости речи максимально выражено у лиц старческого возраста при предъявлении речевого сигнала на фоне шума.

Установлена прямая зависимость нарушений разборчивости речи от степени тугоухости, ее продолжительности и наличия центральных слуховых расстройств.

Литература

1. Бобошко М.Ю., Ефимова М.В. Аспекты топической диагностики поражения слуха при пресбиакузисе // Рос. оторинолар. 2011. № 3. С. 23–26.
2. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Жилинская Е.В., Абу-Джама А.Х. Временная разрешающая способность слуховой системы при сенсоневральной тугоухости // Сенсорные системы. 2014. Т. 28. № 3. С. 10–15.
3. Бобошко М.Ю., Жилинская Е.В., Огородникова Е.А. и др. Анализ временных параметров звуковых сигналов в норме и при нарушениях слуха // Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir. 2015. Vol. 21. № 4. С. 47–54.

4. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Тахтаева Н.Ю., Жилинская Е.В. Слуховые нарушения у лиц старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 376–381.
5. Королёва И.В. Введение в аудиологию и слухопротезирование. СПб.: КАРО, 2012.
6. Лопотко А.И., Плужников М.С., Атамуратов М.А. Старческая тугоухость. Ашхабад: Ылым, 1986.
7. Слуховая система / Под ред. Я.А.Альтмана. Л.: Наука, 1990.
8. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина, 2013.
9. Chermak G.D., Musiek F.E. Handbook of central auditory processing disorder // In: Comprehensive intervention, 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2014. Vol. 2.
10. Feng Y., Yin S., Kieft M., Wang J. Temporal resolution in regions of normal hearing and speech perception in noise for adults with sloping high-frequency hearing loss // Ear Hear. 2010. № 31. P. 115–125.
11. Feng J.J., Bendiske J.J., Morest D.K. Degeneration in the ventral cochlear nucleus after severe noise damage in mice // J. Neurosci. Res. 2012. № 90. P. 831–841.
12. Gates G., Feeney M.P., Mills D. Cross-sectional age-changes of hearing in the elderly // Ear Hear. 2008. № 29. P. 865–874.
13. Harris K.C., Eckert M.A., Ahlstrom J.B. et al. Age-related differences in gap detection: Effects of task difficulty and cognitive ability // Hear Res. 2010. № 264. P. 21–29.
14. Helfer K., Freyman R. Aging and speech-on-speech masking // Ear Hear. 2008. № 29. P. 87–98.
15. Helfer K.S., Vargo M. Speech recognition and temporal processing in middle-aged women // J. Amer. Acad. Audiol. 2009. № 20. P. 264–271.
16. Huang Y., Xu L., Wu X., Li L. The effect of voice cuing on releasing speech from informational masking disappears in older adults // Ear Hear. 2010. № 31. P. 579–583.
17. Kim S., Frisina R.D., Mapes F.M. et al. Effect of age on binaural speech intelligibility in normal hearing adults // Speech Commun. 2006. № 48. P. 591–597.
18. Musiek F.E., Chermak G.D. Handbook of central auditory processing disorder // In: Auditory neuroscience and diagnosis, 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2014. Vol. 1.
19. Oxenham A.J. Pitch perception and auditory stream segregation: Implications for hearing loss and cochlear implants // Trends Amplif. 2008. № 12. P. 316–331.
20. Pichora-Fuller M.K. Cognitive aging and auditory information processing // Int. J. Audiol. 2003. № 42 (Suppl. 2). P. 2S26–2S32.
21. Shinn-Cunningham B.G., Best V. Selective attention in normal and impaired hearing // Trends Amplif. 2008. № 12. P. 283–299.
22. Souza P., Boike K., Witherell K. et al. Prediction of speech recognition from audibility in older listeners with hearing loss: Effects of age, amplification, and background noise // J. Amer. Acad. Audiol. 2007. № 18. P. 54–65.
23. Walton J.P. Timing is everything: Temporal processing deficits in the aged auditory brainstem // Hear Res. 2010. № 264. P. 63–69.
24. Wang H., Turner J., Ling L. et al. Age-related changes in glycine receptor subunit composition and binding in dorsal cochlear nucleus // J. Neurosci. 2009. № 160. P. 227–239.
25. Yueh B., Shapiro N., MacLean C. H. et al. Screening and management of adult hearing loss in primary care: Scientific review // J. Amer. Med. Ass. 2003. № 289. P. 1976–1985.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 663–669

M. Yu. Boboshko¹, L. E. Golovanova², E. V. Zhilinskaia¹, E. A. Ogorodnikova³

SPEECH INTELLIGIBILITY IN ELDERLY HEARING IMPAIRED PEOPLE

¹ Laboratory of hearing and speech of First Pavlov State Medical University, 6–8, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022; e-mail: boboshkom@gmail.com; ² Municipal Audiology Center, Saint-Petersburg Geriatric Medico-social center, 21, Rizhskij pr., St. Petersburg 190103; ³ Pavlov Institute of physiology RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg 199034

The results of studying the features of auditory perception of speech stimuli in aged patients with hearing loss are presented in the article. 145 patients with moderate to severe sensorineural hearing loss from 52 to 90 years old underwent the tonal threshold audiometry and the tests battery to evaluate central auditory pathways functioning: the gap detection test, frequency difference limens, masking level difference, dichotic digits test. After analyzing speech discrimination scores of monosyllable words in quiet and in noise significantly worse results of all listeners in comparison with listeners with normal hearing are revealed; the deterioration of speech discrimination scores depending on age is noted. The impairment of speech discrimination is maximal when the speech stimuli are presented in background noise. Direct correlation between the deterioration of speech discrimination and the degree of hearing loss, it's duration, the presence of central auditory pathways dysfunction was ascertained.

Key words: *presbycusis, central auditory processing disorders, speech intelligibility*

*И. А. Баландина¹, Л. М. Железнов², А. А. Баландин¹, П. В. Косарева¹,
Д. В. Бородулин¹, Д. Г. Амарантов¹*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОРЫ МОЗЖЕЧКА В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 414099 Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: balandina_ia@mail.ru; ² Оренбургский государственный медицинский университет, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6

Проведены органомерические, гистологические, иммуноморфологические и морфометрические исследования коры мозжечка у 219 трупов людей (108 мужчин и 111 женщин) молодого и старческого возраста. В результате сравнительного анализа параметров грушевидных нейронов выявлено уменьшение их высоты и ширины с возрастом. Установлено, что расстояние между телами нейронов ганглионарного слоя с возрастом увеличивается, что, очевидно, обусловлено прогрессирующей дезорганизацией и гибелью грушевидных нейронов. Отмечено увеличение числа иммунопозитивных к глиальному фибриллярному кислому белку, белку S-100 и виментину астроцитов в зернистом и молекулярном слоях коры мозжечка, а также уменьшение числа иммунопозитивных к нейронспецифической енолазе и иммунонегативных к белку S-100 и виментину грушевидных нейронов, что можно расценивать как проявление нейродегенерации. Использование в работе иммуногистохимических методик позволяет более дифференцированно подходить к вопросам морфологической оценки коры мозжечка у лиц старческого возраста и дает возможность получить более объективную и полную информацию о постнатальном морфогенезе.

Ключевые слова: старческий возраст, кора мозжечка, грушевидные нейроны, глиальный фибриллярный кислый белок, белок S-100, нейронспецифическая енолаза, виментин

В последние десятилетия клинические специальности развиваются со стремлением строго учитывать анатомо-физиологические особенности возраста и дифференцировать соответствующие методы диагностики и лечения в соответствии с медико-экономическими стандартами. Период старческого возраста привлекает особое внимание геронтологов, терапевтов, хирургов, рентгенологов и врачей других специальностей, так как известно, что для людей данной возрастной категории в большей степени присущи свои особенности, начиная с диагностики заболеваний и завершая тактикой лечения и последующей реабилитацией пациентов.

Диапазон изменчивости того или иного морфологического признака в каждом конкретном органе в возрастном аспекте может быть неодинаков, при этом особенно высокий интерес, по нашему мнению, вызывают работы, изучающие закономерности возрастных изменений микроскопического строения органов и тканей. Это связано с тем, что пределы возрастных колебаний структурной организации органа оказываются иногда более выраженными, чем изменения его формы или топографии.

Нейродегенеративные изменения и гибель нейронов являются базой для развития старения нервной системы [4, 7]. Весьма существенный интерес для ученых и врачей различных специальностей представляют закономерности старения мозга и его отделов, в частности мозжечка, для определения способов активации его компенсаторных ресурсов [14]. Как показали последние исследования, мозжечок участвует в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, динамике эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма [3, 5, 11]. Изучение морфологических особенностей его коры в старческом возрасте имеет большое значение для понимания морфогенеза и разработки подходов к лечению и профилактике связанных с патологией мозжечка двигательных и недвигательных нарушений. Из анализа литературы можно сделать заключение, что исследование структурной организации мозжечка в старческом возрасте может представлять значительный теоретический интерес и большое практическое значение для определения закономерностей микроскопических параметров мозжечка с целью использования полученных знаний в дальнейшей клинической практике. Решению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — установление на секционном материале закономерностей возрастных изменений структурной организации коры мозжечка в старческом возрасте в сравнении с молодым возрастом.

Материалы и методы

Работа выполнена в танатологическом отделении Государственного казенного учреждения здравоохранения особого типа Пермского края «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» и основана на анализе результатов комплексного морфологического исследования, включающего гистологический, иммуноморфологический и микрометрический методы, 219 трупов мужчин и женщин 18–90 лет.

Критерии включения объектов в исследование: причина смерти людей — травмы или ранения груди и/или живота (отсутствие при этом каких-либо механических повреждений головы); анамнестические данные погибших, исключающие патологию центральной и периферической нервной системы, а также наркотическую и алкогольную зависимость; давность смерти, не превышающая 24–36 ч; хранение трупов погибших до исследования в одинаковых условиях при температуре +2 °С; отсутствие макроскопических признаков патологии мозжечка, выявляемых при заборе материала.

В 1-ю группу (группу сравнения) включили 114 объектов молодого возраста (56 трупов мужчин и 58 трупов женщин, погибших в 18–44 года); во 2-ю группу — 105 объектов старческого возраста (52 трупа мужчин и 53 трупа женщин, погибших в 75–90 лет).

В экспериментальных исследованиях, проведенных на лабораторных животных, установлено, что наиболее повреждаемым отделом мозжечка является его латеральная область, где процесс выпадения грушевидных нейронов начинается раньше и идет интенсивнее, чем в других отделах, а увеличение числа морфологически измененных нейронов выражено наиболее резко [1]. В этой связи забор аутопсийного материала мы осуществляли в верхней полулунной дольке на вершине извилины в обоих полушариях мозжечка. Кусочки фиксировали в 10 % растворе забуференного по Лилли формалина (рН 7,2) в течение 24 ч [13]. Материал промывали в проточной воде в течение 30 мин, а затем подвергали обезжизиванию и заливке в парафин по следующей схеме: спирт 60 % — 2 ч, спирт 70 % — 2 ч, спирт 96 % — 2 ч, спирт 96 % —

2 ч, спирт + ксилол (1:1) — 2 ч, ксилол + парафин (1:1) — 2 ч, парафин I 56° — 2 ч, парафин II 56° — 1 ч. После заливки кусочков в парафиновые блоки на ротационном микротоме изготавливали гистологические срезы толщиной 4–6 мкм. Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином; соединительную ткань выявляли окраской по Ван-Гизону; для исследования базофильного вещества, хроматина ядер, ядерных структур нейронов и глиальных клеток гистологические срезы окрашивали методом Ниссля (по Снесареву); миелиновые волокна и ядра олигодендроцитов окрашивали по Шпильмейеру. При иммуноморфологическом исследовании образцов использовали панель антител: глиальный фибриллярный кислый белок (*GFAP*), белок S-100, нейронспецифическая енолаза (*NSE*), виментин (*vimentin*).

Иммуногистохимические исследования выполняли по стандартным протоколам. Использовали концентрированные первичные моноклональные мышинные антитела к S-100 протеину, клон 4C4.9 («Lab Vision», США), рабочее разведение 1:100, система визуализации KP50L («Diagnostic BioSystems», USA). Парафиновые срезы наклеивали на предметные стекла с адгезивным полилизинным покрытием («Thermo Scientific», Menzel-Glaser Polysine® Slides 25×75×1,0 mm, Gerhard Menzel, GmbH).

Для восстановления антигенных детерминант после формалиновой фиксации депарафинизированные срезы подвергали нагреванию: срезы помещали в 0,01 М цитратный буфер (рН=6,0) и кипятили в течение 20–30 мин, затем — в трис-буфер (рН=7,5) на 5 мин, обрабатывали 0,3 % раствором пероксида водорода (пероксидазный блок), после чего проводили инкубацию с первичными антителами в течение 10–30 мин во влажной камере [11]. Перед использованием концентрированные антитела разводили растворителем антител (Primary Antibody Diluent, «Diagnostic BioSystems», USA) в титре 1:100 согласно инструкции фирмы-производителя антител. При иммуногистохимических исследованиях использовали позитивные контроли, рекомендованные фирмой-производителем. Затем срезы трехкратно промывали в трис-буфере, после чего подвергали экспозиции с вторичными антителами (мышинные и кроличьи биотинилированные антитела, «Diagnostic BioSystems», USA) в течение 10 мин, промывали в трис-буфере, обрабатывали конъюгированным с пероксидазой стрептавидином в течение 10 мин и подвергали окрашиванию DAB+

(3,3'-диаминобензидин, «Diagnostic BioSystems», USA) в течение 1–2 мин, не допуская появления фонового окрашивания. Промывали в 2–3 порциях дистиллированной воды в течение 10–15 мин и докрашивали гематоксилином Майера. Срезы заключали в канадский бальзам и исследовали в проходящем свете микроскопа при ув. 400. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антигенпозитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания цитоплазмы. Количественный (морфометрический) анализ исследуемых гистологических образцов проводили с использованием программного пакета BioVision, version 4,0 (Австрия). Захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа «СAM V200», («Vision», Австрия). Размеры гистологических объектов выражали в мкм. Морфометрический анализ включал измерение расстояния между грушевидными нейронами при расположении ганглионарного слоя по диаметру объектива (объектив $\times 10$), а также их высоту и ширину (объектив $\times 40$). В каждом препарате проводили 10 измерений, после чего вычисляли средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m) для каждого случая. Подсчитывали все иммунопозитивные к белку S-100 и к NSE грушевидные нейроны в срезе и определяли их процентное содержание.

Результаты и обсуждение

Динамика параметров грушевидных нейронов (или клеток Пуркинье), образующих в коре мозжечка однорядный ганглионарный слой, представляет особый интерес, так как эти клетки обеспечивают эфферентные связи мозжечка [11]. Как видно из таблицы, высота грушевидных нейронов у мужчин к старческому возрасту уменьшается на 24,6%, у женщин — на 28%, ширина грушевидных нейронов становится меньше у мужчин на 24,7%, у женщин — на 25,4%, а расстояние

между телами грушевидных нейронов увеличивается, в среднем, у мужчин на 25,1%, у женщин — на 25,8%. В некоторых грушевидных нейронах отмечены выраженные дистрофические изменения: ядра клеток бледные, имеют нечеткие контуры, в некоторых клетках не просматриваются.

Существенные изменения происходят не только в нейронах, но и в глиальных клетках коры мозжечка. Так, при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к GFAP, во всех слоях коры мозжечка в молодом возрасте визуализируются немногочисленные отростки астроцитов. Данный белок образует промежуточные филаменты (важнейший элемент цитоскелета) в элементах астроглии, тем не менее, функция его недостаточно изучена. В старческом возрасте при использовании антител к GFAP экспрессия выявляется в большом числе радиальных отростков астроцитов в молекулярном слое. Очевидно, эти отростки принадлежат клеткам, относящимся к астроцитарной глии, — клеткам Бергмана, волокна которых формируют в молекулярном слое сеть радиальных иммунопозитивных волокон. В зернистом и ганглионарном слоях видны многочисленные тела звездчатых астроцитов с отростками (рис. 1).

Экспрессия белка S-100 (маркера потенциального повреждения мозга) отмечена как в астроцитах (что достаточно характерно), так и в части нейронов; она преобладала в значительно большей степени у лиц старческого возраста, составляя $17,30 \pm 0,12\%$, в сравнении с молодым возрастом, когда экспрессия S-100 выявлена в $8 \pm 0,07\%$ нейронов (рис. 2).

В молодом возрасте экспрессия NSE (нейронспецифическая эналаза-маркер нейроэндокринных опухолей) выявлена в большинстве нейронов молекулярного и ганглионарного слоев. Повышение уровня NSE расценивают как неблагоприятный прогноз неврологического дефицита, тем не менее, нами установлено, что в старческом возрасте число

Высота, ширина грушевидных нейронов и расстояние между ними в молодом и старческом возрасте, $n=219$

Морфометрический показатель, мкм	Пол	Молодой возраст, $M \pm m$	Старческий возраст, $M \pm m$	$t (p)$
Высота грушевидных нейронов	муж.	$68,18 \pm 2,96$	$50,86 \pm 3,04$	4,08 (<0,001)
	жен.	$68 \pm 3,07$	$49,01 \pm 2,89$	4,50 (<0,001)
Ширина грушевидных нейронов	муж.	$40,18 \pm 0,98$	$30,26 \pm 1,14$	6,60 (<0,001)
	жен.	$39,83 \pm 0,98$	$29,75 \pm 1,36$	6,01 (<0,001)
Расстояние между грушевидными нейронами	муж.	$181 \pm 2,59$	$226,45 \pm 2,29$	13,15 (<0,001)
	жен.	$180,09 \pm 2,63$	$226,56 \pm 2,07$	13,88 (<0,001)

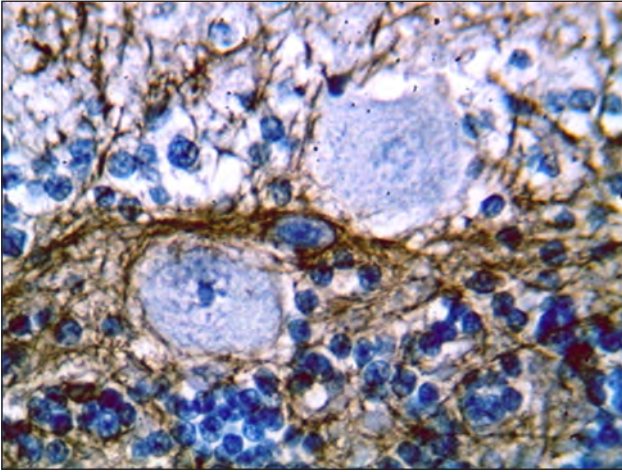


Рис. 1. Фрагмент коры мозжечка у мужчины 81 года, экспрессия GFAP в астроцитах и их отростках в ганглионарном и зернистом слоях коры мозжечка. Ув. 600

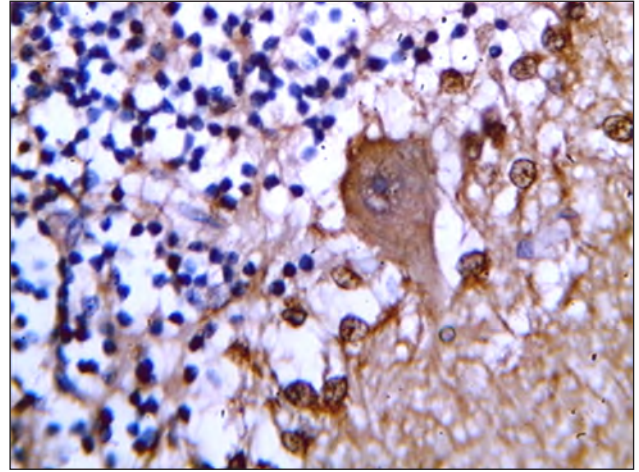


Рис. 2. Фрагмент коры мозжечка у женщины 79 лет, иммунопозитивная к белку S-100 цитоплазма грушевидного нейрона. Ув. 600

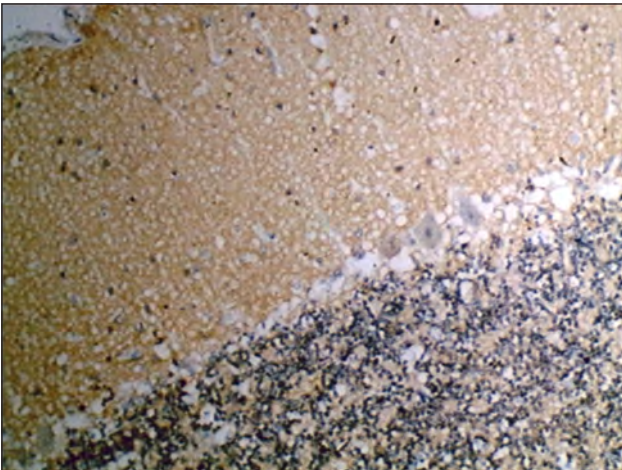


Рис. 3. Фрагмент коры мозжечка у мужчины 88 лет, иммунопозитивные к NSE нейроны в молекулярном и зернистом слоях коры мозжечка. Ув. 150

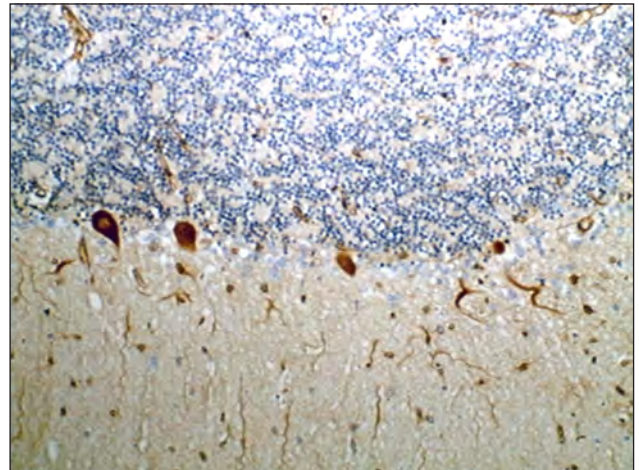


Рис. 4. Фрагмент коры мозжечка у женщины 86 лет, экспрессия vimentin в стенках кровеносных сосудов коры мозжечка, отдельных астроцитах и грушевидных нейронах. Ув. 150

иммунопозитивных к NSE нейронов в обоих слоях уменьшается. В зернистом слое коры мозжечка как в молодом, так и в старческом возрасте встречаются единичные нейроны с окрашенной цитоплазмой (рис. 3).

Экспрессия vimentin (белок промежуточных филаментов, фиксирующих органеллы внутри клетки) в обеих возрастных группах закономерно выявлена в эндотелии и субэндотелиальном слое кровеносных сосудов, включая капилляры, как элементах мезенхимного генеза. В старческом возрасте к виментину иммунопозитивна и цитоплазма отдельных астроцитов, находящихся в зернистом и молекулярном слоях коры мозжечка, а также некоторых грушевидных

нейронов, что можно расценивать как проявление нейродегенерации, поскольку данные элементы являются производными иного зародышевого листка [18] (рис. 4).

В ранее проведенных многочисленных исследованиях отмечено, что изменение морфологии человека с годами обуславливает как разбалансировку основных гомеостатических систем организма, так и возникновение соответствующих компенсаторных явлений. В конечном итоге, организм оказывается уже не в состоянии сохранять физиологическое равновесие, происходит ослабление противодействия старению. К факторам, предрасполагающим к нарушению равновесия и неожиданным падениям у пожилых пациентов, относятся изменения в нерв-

ной системе, нарушения в мышечно-скелетном аппарате, изменения в сердечно-сосудистой системе, изменения походки, нарушения зрения и слуха [10]. При изучении морфофункциональных особенностей коры полушарий большого мозга исследователи отмечают, что сохранность и функциональная активность ее нейронов имеют важное значение для организма на всех этапах онтогенеза. Однако старческие изменения, приводящие к возрастанию уровня апоптоза клеток, могут вызывать значительные повреждения функции коры мозга [3].

Диагностическая ценность нейроспецифических белков как маркеров деструктивных процессов вещества мозга отмечена в работах, в которых рассматривались самые разнообразные заболевания: эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, гидроцефалия, экстрапирамидные расстройства, психические заболевания, в том числе шизофрения, психозы и др. [2, 6, 8, 9, 12, 15–17, 19]. В данной работе представлены возможности иммуноморфологического исследования для определения изменений структурной организации коры мозжечка, её нейронов и глиальных элементов в старческом возрасте, что расширяет научные представления о возрастных особенностях данного отдела ЦНС.

Выводы

Установлены статистически значимые различия между параметрами грушевидных нейронов в исследуемых группах молодого и старческого возрастов, выражающиеся в уменьшении их высоты и ширины, а также в увеличении расстояния между данными клетками в старческом возрасте.

В старческом возрасте отмечают процессы перестройки глиальных астроцитов, что выражается в увеличении числа их клеточного пула, иммунопозитивного к *GFAP*, белку *S-100* и *vimentin*.

Число иммунопозитивных к *NSE* нейронов в молекулярном и ганглионарном слоях коры мозжечка в старческом возрасте уменьшается, а число нейронов, экспрессирующих белок *S-100*, напротив, увеличивается.

Литература

1. Аврущенко М.Ш., Афанасьева А.В. Изменения популяции клеток Пуркинью мозжечка в динамике постреанимационного периода, после остановки системного кровообращения // В сб.: Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии. М., 2009. С. 5–7.
2. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В. Постреанимационные изменения экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением

клеток Пуркинью мозжечка (экспериментальное исследование) // Общая реаниматол. 2014. Т. 10. № 5. С. 59–68.

3. Бажанова Е.Д., Анисимов В.Н., Суханов Д.С., Теплый Д.Л. Сравнительное исследование влияния препаратов, улучшающих метаболизм головного мозга (ангиоген, цитофлавин), на процессы апоптоза нейронов и функции коры мозга при старении в эксперименте // Экспер. и клин. фармакол. 2015. Т. 78. № 2. С. 3–9.

4. Бажанова Е.Д., Козлова Ю.О., Анисимов В.Н. и др. Фармакологическая коррекция уровня апоптоза нейронов коры у трансгенных мышей HER2/neu при старении // Журн. эволюц. биохим. 2016. Т. 52. № 1. С. 58–66.

5. Бархатова В.П. Нейротрансмиссерная организация и функциональное значение мозжечка // Анналы клин. и эксперим. неврол. 2010. Т. 4. № 3. С. 44–49.

6. Блинов Д.В., Терентьев А.А. Характеристика биохимических маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционирования центральной нервной системы // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 3. С. 179.

7. Гомазков О.А. Клеточные и молекулярные принципы старения мозга // Успехи соврем. биол. 2012. Т. 132. № 2. С. 141–154.

8. Дербенёва О.А. Клиническая значимость протеина S-100 как маркера острого церебрального повреждения // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 2. С. 14.

9. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // Бюл. сибир. мед. 2011. № 2. С. 15–21.

10. Зиновьева Г.А. Старение организма и нарушение равновесия // Клин. неврол. 2014. № 4. С. 37–45.

11. Калининченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005.

12. Кирик О.В. Белок S-100 // Морфология. 2007. № 5. С. 23–27.

13. Петров С.В., Киясов А.П. Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека: Рук. для врачей-морфологов. Казань: Дом печати, 1998.

14. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 3–16.

15. Чехонин В.П., Шепелева И.И., Гурина О.И. Нарушения экспрессии нейрональных белков клеточной адгезии NCAM: Клинические аспекты // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 4. С. 272–286.

16. Damodaran T.V., Bilski M.A., Rahman A.A., Abou-Donia M.B. Sarin causes early differential alteration and persistent overexpression in mRNAs coding for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and vimentin genes in the central nervous system of rats // Neurochem. Res. 2002. Т. 27. № 5. С. 407–415.

17. Guidotti A., Pesold Ch., Costa E. New neurochemical markers for psychosis: a working hypothesis of their operation // Neurochem. Res. 2000. Т. 25. № 9–10. С. 1207–1218.

18. Levin E.C., Acharya N.K., Sedeyn J.C. et al. Neuronal expression of vimentin in the Alzheimer's disease brain may be part of a generalized dendritic damage-response mechanism // Brain Res. 2009. Vol. 1298. № 10. P. 194–207.

19. Saleh A., Sallam K., Abadier M., Al-Kholy A. Serum S-100 B and neuron-specific enolase as predictors of the neurologic disability status after traumatic brain injury // Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg. 2007. Vol. 44. № 1. P. 143–156.

*I. A. Balandina¹, L. M. Zheleznov², A. A. Balandin¹, P. V. Kosareva¹, D. V. Borodulin¹,
D. G. Amarantov¹*

MORPHOLOGICAL FEATURES OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF CEREBELLAR CORTEX IN OLD AGE

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya ul., Perm 410099;

e-mail: balandina_ia@mail.ru; ² Orenburg State Medical University, 6, ul. Sovetskaya, Orenburg 460000

In this science work there were conducted such researches as organometric, histological, immunomorphologic and morphometric of cerebellar cortex of 219 corpses of people (108 man and 111 woman) of young and old age. A comparative analysis of the parameters of bulb-shaped neurons in these ages revealed decrease of their height and width. It is found that distance between interval nerve cell bodies of ganglionic layer increases with age that obviously associated with progressing disorganization and death of bulb-shaped neurons. It is marked an increment in the number of immunopositive for glial fibrillary acidic protein, protide S-100 and vimentin astrocytes in granular layer and molecular layer of cerebellar cortex, and decline in the number of immunopositive for neuron-specific enolase and immunonegative for protide S-100 and vimentin bulb-shaped neurons that can be regarded as manifestation of neurodegeneration. Using immunohistochemical methods in research allows approaching more differentially to the issues of morphological assessment cerebellar cortex of elderly people and gives an opportunity to receive more objective and full information of postnatal morphogenesis.

Key words: *senium, cerebellar cortex, bulb-shaped neurons, glial fibrillary acidic protein, protide S-100, neuron-specific enolase, vimentin*

*И. А. Баландина¹, Л. М. Железнов², А. А. Баландин¹, П. В. Косарева¹, Д. В. Бородулин¹,
Д. Г. Амарантов¹*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОРГАНОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЗЖЕЧКА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 414099 Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: balandina_ja@mail.ru; ² Оренбургский государственный медицинский университет, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6

Работа основана на морфологическом исследовании мозжечков у 219 трупов людей (108 мужчин и 111 женщин) молодого и старческого возраста. Применены органомерметрический, гистологический и морфометрический методы исследования. Был проведен сравнительный анализ массы, линейных размеров, толщины коры мозжечка в молодом и старческом возрасте. Выявлены закономерности возрастной изменчивости органомерметрических характеристик мозжечка, проявляющиеся в уменьшении его массы и линейных размеров у людей старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста. Установлено, что толщина молекулярного и зернистого слоев мозжечка характеризуется возрастным уменьшением параметров. Результаты данного морфологического исследования могут послужить основой для выявления отдельных закономерностей возрастной анатомии мозжечка и имеют практическую значимость в качестве показателей нормы, что позволит использовать эти данные в диагностической и лечебной работе.

Ключевые слова: старческий возраст, молодой возраст, масса мозжечка, линейные размеры, толщина коры мозжечка, мужчины, женщины

Интерес к морфологическим исследованиям мозжечка человека в разные периоды постнатального онтогенеза неуклонно возрастает. Острее всего недостаток данных возрастной анатомии ощущается при работе с пациентами старческого возраста. Стабильные показатели размера и массы органов и составляющих их частей, представленные в большинстве научных публикаций, характерны для молодого возраста, поэтому эти морфометрические показатели являются отправными (ориентирными), позволяющими не только объективно увидеть и правильно оценить выраженность изменений в постнатальном онтогенезе, но и проанализировать динамику возрастных структурных преобразований [2, 5, 14].

Поскольку сведения об особенностях строения мозжечка и его коры в старческом возрастном периоде жизни человека в доступной печати малочисленны и во многом противоречивы, мы посвятили этой проблеме наше исследование.

Цель исследования — выявление закономерностей возрастных изменений органомерметрических параметров мозжечка и структурной организации его коры в старческом возрасте в сравнении с молодым возрастом (на секционном материале).

Материалы и методы

Работа выполнена в танатологическом отделении Государственного казенного учреждения здравоохранения особого типа Пермского края «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» в период 2013–2015 гг. и основана на анализе результатов комплексного морфологического исследования, включающего краниомерметрический, органомерметрический, гистологический и морфометрический методы, 219 трупов мужчин и женщин 18–90 лет включительно. Критерии включения: причина смерти людей — травмы или ранения груди и/или живота (отсутствие при этом каких-либо механических повреждений головы); анамнестические данные погибших, исключающие патологию центральной и периферической нервной системы, а также наркотическую и алкогольную зависимость; давность смерти, не превышающая 24–36 ч; хранение трупов погибших до исследования в одинаковых условиях при температуре +2 °С; величина черепного указателя, равная 75–79,9; отсутствие макроскопических признаков патологии мозжечка, выявляемых при заборе материала.

Весь исследуемый материал разделили на две группы: 1-я (группа сравнения) — 114 объектов молодого возраста (56 трупов мужчин и 58 трупов

женщин, погибших в 18–44 года); 2-я — 105 объектов старческого возраста (52 трупа мужчин и 53 трупа женщин, погибших в 75–90 лет).

У всех трупов предварительно измеряли продольный и поперечный размеры черепа и определяли краниотип по величине поперечно-продольного указателя. Выборку исследования составили объекты-мезокраны, величина черепного указателя которых варьировала от 75 до 79,9. Морфометрию мозжечка проводили после его выделения из черепной коробки, рассечения ножек и отделения от ствола мозга. Массу мозжечков определяли на аналитических весах «Discovery» (модель DV215CD).

Линейные размеры устанавливали с помощью скользящего циркуля — прибора, представляющего собой штанговый циркуль с двумя ножками, одна из которых подвижная по отношению к линейке с миллиметровыми делениями.

Поперечный размер мозжечка определяли между наиболее удаленными точками его полушарий, лежащими на поверхности верхних полулунных долек; продольный размер мозжечка — от точек, наиболее выступающих кзади, относящихся к нижним полулунным долькам, до точек, наиболее выступающих кпереди, принадлежащих к квадратным долькам; вертикальный размер — от наиболее выступающих точек на передней поверхности до наиболее удаленных точек на задней поверхности мозжечка.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2014 и статистического приложения AtteStat 64. Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы и 25-го и 75-го %, вариационного коэффициента. Параметрический t -критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Забор аутопсийного материала осуществляли в верхней полулунной долке на вершине извилины в обоих полушариях мозжечка. Кусочки фиксировали в 10 % растворе забуференного по Лилли формалина ($pH 7,2$) в течение 24 ч. Материал промывали в проточной воде в течение 30 мин, а затем подвергали обезвоживанию и заливке в парафин по схеме: спирт 60 % — 2 ч, спирт 70 % — 2 ч, спирт 96 % — 2 ч, спирт 96 % — 2 ч, спирт + ксилол (1:1) — 2 ч, ксилол + парафин (1:1) — 2 ч, парафин I 56° — 2 ч, парафин II 56° — 1 ч. После заливки кусочков в парафиновые блоки на

ротационном микротоме изготавливали гистологические срезы толщиной 4–6 мк. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и методом Ниссля (по Снесареву).

Количественный (морфометрический) анализ исследуемых гистологических образцов проводили с использованием программного пакета BioVision, version 4,0 (Австрия). Захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа «СAM V200», («Vision», Австрия). Размеры гистологических объектов выражали в мкм.

Морфометрический анализ включал измерение толщины коры мозжечка, а также ее молекулярного и зернистого слоев при их расположении по диаметру объектива (объектив $\times 10$). В каждом препарате проводили 10 измерений, после чего вычисляли средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m) для каждого случая.

Результаты и обсуждение

Данные установленных органомерических параметров мозжечка представлены в *табл. 1*.

Анализ результатов свидетельствует о том, что все органомерические показатели мозжечка у мужчин выше в сравнении с показателями у женщин. В литературе имеются некоторые сведения о том, что мозжечок у мужчин в среднем имеет большие размеры в сравнении с мозжечком у женщин. Исследователи объясняют данный факт разницей размера черепа [4, 6].

Нами установлена тенденция к снижению всех исследуемых органомерических показателей мозжечка у людей старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста. Так, масса мозжечка у мужчин уменьшается на 17,6 %, у женщин — на 19,7 %.

Линейные параметры мозжечка также имеют тенденцию к уменьшению. Наиболее отчетливая динамика показателей прослеживается при анализе поперечного и продольных размеров полушарий. Так, поперечный размер мозжечка у мужчин уменьшается на 11,1 %, у женщин — на 11,6 %. Продольный размер правого и левого полушарий мозжечка у мужчин сокращается на 22,3 и 20,7 %, соответственно; у женщин в правом полушарии — на 22,1, в левом — на 21,3 %.

При оценке параметров вертикального размера полушарий мозжечка нами практически не выявлено статистически достоверных возрастных различий по данному признаку, однако в целом отмечена

Органометрические параметры мозжечка в молодом и старческом возрасте, $n=219$

Морфометрический показатель		Пол	Молодой возраст, $M \pm m$	Старческий возраст, $M \pm m$	$t (p)$
Масса, г		муж.	151,71 \pm 1,34	125,00 \pm 0,28	19,51 (<0,001)
		жен.	139,36 \pm 0,70	111,88 \pm 0,36	34,91 (<0,001)
Поперечный размер, мм		муж.	115,60 \pm 0,27	102,95 \pm 0,34	29,14 (<0,001)
		жен.	112,05 \pm 0,49	99,10 \pm 0,52	18,12 (<0,001)
Продольный размер, мм	правого полушария	муж.	70,01 \pm 0,88	54,39 \pm 0,22	17,22 (<0,001)
		жен.	68,31 \pm 0,72	53,22 \pm 0,29	14,29 (<0,001)
	левого полушария	муж.	68,82 \pm 0,49	54,11 \pm 0,24	33,01 (<0,001)
		жен.	67,44 \pm 0,15	53,07 \pm 0,30	55,54 (<0,001)
Вертикальный размер, мм	правого полушария	муж.	37,48 \pm 0,45	36,89 \pm 0,27	1,12 (>0,05)
		жен.	35,44 \pm 0,31	35,03 \pm 0,27	1 (>0,05)
	левого полушария	муж.	37,14 \pm 0,33	36,31 \pm 0,94	19,68 (<0,001)
		жен.	36,57 \pm 0,28	36,01 \pm 0,21	1,60 (>0,05)

тенденция к снижению показателей на протяжении жизни. Вертикальный размер правого и левого полушарий мозжечка у мужчин уменьшается на 1,6 и 2,3 %, соответственно, у женщин — на 1,2 и 1,6 %, соответственно.

Мы полагаем, что уменьшение органометрических параметров мозжечка обусловлено апоптозом клеток и нейродегенерацией волокон его коры, что отмечают исследователи, изучающие инволютивные изменения данного органа на аутопсийном материале трупов человека и лабораторных животных [3, 11].

Морфометрическое исследование показало, что с возрастом происходит уменьшение размеров толщины коры полушарий мозжечка и ее слоев (табл. 2).

У мужчин отмечали уменьшение данного показателя в правом полушарии на 19,2 %, в левом — на 19,4 %. У женщин толщина коры в правом и левом полушариях снижается на 20,2 и 20,5 %, соответственно. Во всех исследуемых возрастных периодах у лиц обоего пола нами выявлена межполушарная асимметрия толщины коры мозжечка с преобладанием средних значений в правом полушарии. Данную особенность отмечали исследователи, изучавшие индивидуальную вариабельность и латеральную асимметрию толщины коры мозжечка у человека от рождения до 20 лет. В своих исследованиях они пришли к выводу, что межполушарная асимметрия представляет собой фундаментальную закономерность работы всего головного мозга, и она обусловлена, прежде всего, разной толщиной слоев коры в его полушариях [2, 9, 10].

Нами установлено, что к старческому возрасту кора полушарий мозжечка становится тоньше, прежде всего за счет уменьшения толщины ее молекулярного слоя, состоящего, преимущественно, из корзинчатых и звездчатых нейронов. Так, молекулярный слой коры в правом полушарии у мужчин истончается на 27,9 %, в левом — на 28,1 %, рис. 1, 2. У женщин в правом и левом полушариях мозжечка молекулярный слой коры становится тоньше на 28,7 и 28,9 %, соответственно (см. рис. 1, 2).

Наименее отчетливые изменения, на наш взгляд, с возрастом претерпевает толщина зернистого слоя коры мозжечка, представленного зернистыми, большими и малыми звездчатыми, веретеновидными горизонтальными и щеточными нейронами. Нами не выявлено статистически достоверных возрастных различий по данному признаку, однако в целом отмечена тенденция к снижению данного показателя на протяжении жизни. Исследование показало, что с возрастом происходит уменьшение толщины зернистого слоя коры мозжечка в правом и левом полушариях у мужчин на 4,4 и 4,5 %, соответственно, у женщин — на 5,7 и 5,8 %, соответственно.

В литературе имеются сведения, что большинство измеряемых морфологических показателей меняется с возрастом постепенно, тогда как скачкообразные изменения характерны, скорее, для ассоциированной с возрастом патологии [1, 7, 12, 13].

Следует отметить, что приведенные в нашем исследовании макро- и микрометрические характеристики мозжечка соответствуют только представленной нами выборке наблюдений. Естественно,

Толщина коры полушарий мозжечка и ее слоев в молодом и старческом возрасте, $n=219$

Морфометрический показатель, мкм		Пол	Молодой возраст, $M \pm m$	Старческий возраст, $M \pm m$	$t (p)$
Кора	правого полушария	муж.	664,45±16,77	536,70±13,97	5,85 (<0,001)
		жен.	657,86±16,39	525,28±12,80	6,38 (<0,001)
	левого полушария	муж.	661,55±16,85	533,35±13,92	5,87 (<0,001)
		жен.	655,05±16,39	521,17±12,69	6,44 (<0,001)
Молекулярный слой коры	правого полушария	муж.	411,50±10,74	296,60±7,48	8,78 (<0,001)
		жен.	407,00±10,48	290,39±6,88	9,30 (<0,001)
	левого полушария	муж.	410,64±10,82	295,40±7,52	8,75 (<0,001)
		жен.	406,36±10,41	288,67±6,92	9,42 (<0,001)
Зернистый слой коры	правого полушария	муж.	250,95±6,08	240,10±6,53	1,22 (>0,05)
		жен.	248,86±5,94	234,89±5,94	1,66 (>0,05)
	левого полушария	муж.	248,91±6,10	237,95±6,49	1,23 (>0,05)
		жен.	246,68±6,07	232,50±5,67	1,71 (>0,05)

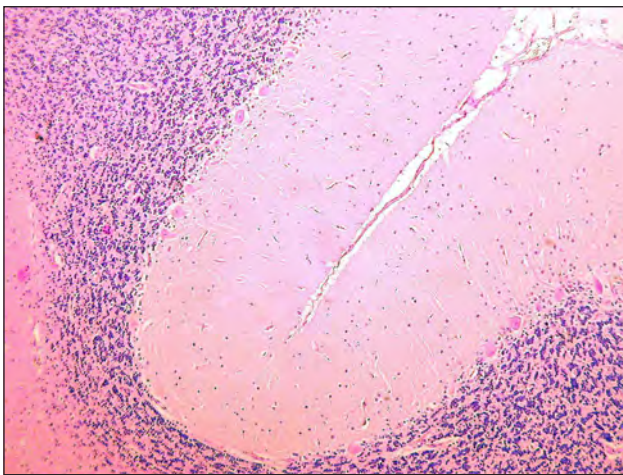


Рис. 1. Фрагмент коры мозжечка у мужчины 24 лет, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 150

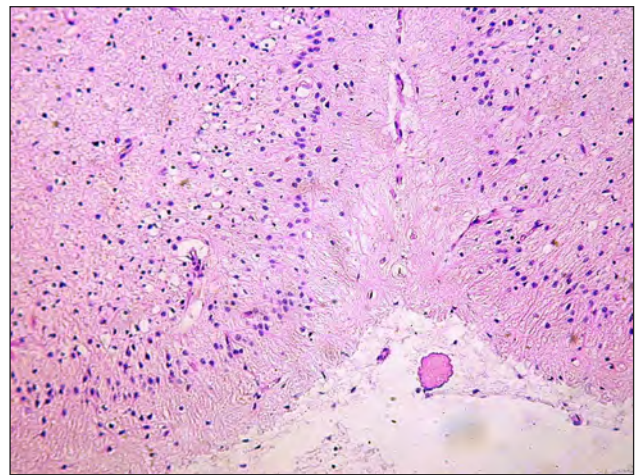


Рис. 2. Фрагмент коры мозжечка у мужчины 89 лет, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 150

для полной достоверности целесообразно было бы проследить изменения органомерических параметров и структурных компонентов мозжечка в разные возрастные периоды на одной и той же категории обследуемых. Однако такой анализ невозможен в силу большого временного периода для проведения исследований в одинаковых условиях. В этой связи можно лишь констатировать отчетливую тенденцию возрастных изменений мозжечка.

Таким образом, есть основания полагать, что представленная в сравнительном аспекте морфологическая характеристика мозжечка у человека в старческом возрасте и выявленные на ее основе критерии возрастной реорганизации мозжечка могут представлять интерес для специалистов в области возрастной нейроанатомии, гериатрии, нейрофизиологии и нейрохирургии, а для морфоло-

гов, патологоанатомов, врачей судебной медицины выступать в качестве эквивалента анатомической нормы.

Выводы

Полученные результаты сравнительного анализа морфологических характеристик мозжечка у человека в молодом и старческом возрасте расширяют научные представления о его возрастных особенностях и дополняют знания по возрастной анатомии, которая характеризуется уменьшением параметров его массы и линейных размеров у людей старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста.

Все исследуемые показатели у мужчин выше в сравнении с показателями, установленными у женщин.

Возрастная изменчивость коры полушарий мозжечка выражается в уменьшении толщины его коры, преимущественно за счет истончения молекулярного слоя.

Литература

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 52–60.
2. Байбаков С.Е., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии) // Вестн. СПбГУ. Серия 11 («Медицина»). 2009. № 4. С. 111–117.
3. Калининченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005.
4. Соловьёв С.В. Среднестатистические показатели мозжечка мужчин и женщин // Успехи соврем. естествознания. 2005. № 4. С. 68.
5. Степаненко А.Ю. Влияние антропометрических факторов на массу мозжечка человека и её возрастную динамику // Морфология. 2014. Т. 146. № 4. С. 15–20.
6. Степаненко А.Ю. Влияние линейных размеров мозгового черепа на величину мозжечка человека // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. 2014. Т. 13. № 2. С. 37–44.
7. Хубутя Б.И., Соловьёв С.В. Морфологические особенности мозжечка человека // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2000. № 1–2. С. 65–67.
8. Цехмистренко Т.А. Изменения цитоархитектоники коры в клочково-узловой доле мозжечка человека от рождения до 20 лет // Естествен. и техн. науки. 2012. № 1. С. 139–141.
9. Цехмистренко Т.А. Индивидуальная вариабельность и латеральная асимметрия толщины коры мозжечка человека от рождения до 20 лет // Морфология. 2008. № 4. С. 100.
10. Цехмистренко Т.А. Постнатальные изменения толщины коры и слоев в клочково-узловой доле мозжечка человека // Естествен. и техн. науки. 2011. № 6. С. 234–241.
11. Huang C.M., Brown N., Huang R.H. Age-related changes in the cerebellum: parallel fibers // Brain Res. 1999. Vol. 840. № 1–2. P. 148–152.
12. Luft A.R., Skalej M., Schulz J.B. et al. Patterns of age-related shrinkage in cerebellum and brainstem observed in vivo using three-dimensional MRI volumetry // Cerebral Cortex. 1999. Vol. 9. № 7. P. 712.
13. Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K.M. et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers // Cerebral Cortex. 2005. Vol. 15. № 11. P. 1676.
14. Vohra B.P.S., James T.J., Sharma S.P. et al. Dark neurons in the ageing cerebellum: their mode of formation and effect of maharishi amrit kalash // Biogerontology. 2002. Vol. 3. № 6. P. 347–354.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 4. P. 676–680

I. A. Balandina¹, L. M. Zheleznov², A. A. Balandin¹, P. V. Kosareva¹, D. V. Borodulin¹,
D. G. Amarantov¹

COMPARATIVE ORGANOMETRIC CHARACTERISTIC OF CEREBELLUM OF THE YOUNG AND OLD AGE

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya ul., Perm 410099;

e-mail: balandina_ia@mail.ru; ² Orenburg State Medical University, 6, ul. Sovetskaya, Orenburg 460000

The science work is based on morphological research of cerebellums of 219 corpses of people (108 man and 111 woman) of young and old age. There were used such research methods as organometric, histological and morphometric. During study a comparative analysis of the mass, linear dimensions, thickness of cerebellar cortex of young and old age was conducted. The regularities of age variability of organometric characteristic of cerebellum were revealed and they are found in the reduction of mass and linear dimensions of the people of senile age in comparison with younger people. It was determined that thickness of molecular and granular layers of cerebellum was characterized by aging changing parameters. The results of the morphological study can serve as a basis for the identification of certain regularities of age anatomy of the cerebellum and have practical significance as indicators of the norm that allows using these data in diagnostic and therapeutic work.

Key words: old age, young age, mass of cerebellum, linear dimensions, thickness of cerebellar cortex, male, female