

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 5 2016
Том
Vol. 29

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Демография старения

Молекулярные механизмы старения

Вопросы клинической геронтологии

Качество жизни пожилых



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° 5

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, № 5

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. № 5. 164 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. 20,5.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p>Шляфер С.И., Иванова М.А. Госпитализированная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации</p>	690	<p><i>Shlyfer S.I., Ivanova M.A.</i> The hospitalized morbidity of the population older than working age of the Russian Federation</p>
<p>Сукнёва С.А., Барашкова А.С. Тенденции старения населения Республики Саха (Якутия): социально-демографический аспект</p>	695	<p><i>Sukneva S.A., Barashkova A.S.</i> Trends of population aging in the Republic of Sakha (Yakutia): socio-demographic aspect</p>
<p>Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С., Иванощук Д.Е., Воропаева Е.Н., Бобак М., Воевода М.И. Длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возрастзависимых заболеваний у человека</p>	702	<p><i>Maximov V.N., Maljutina S.K., Orlov P.S., Ivanoschuk D.E., Voropaeva E.N., Bobak M., Voevoda M.I.</i> Length telomere leukocytes as aging markers and risk factors for age-related diseases in humans</p>
<p>Эрдман В.В., Каримов Д. Д., Насибуллин Т.Р., Тимашева Я.Р., Туктарова И.А., Мустафина О.Е. Роль <i>Alu</i>-полиморфизма генов <i>PLAT</i>, <i>PKHD1L1</i>, <i>STK38L</i> и <i>TEAD1</i> в формировании признака долгожительства</p>	709	<p><i>Erdman V.V., Karimov D.D., Nasibullin T.R., Timasheva I.R., Tuktarova I.A., Mustafina O.E.</i> Role of <i>PLAT</i>, <i>PKHD1L1</i>, <i>STK38L</i> and <i>TEAD1</i> genes <i>Alu</i>-polymorphism for longevity</p>
<p>Алтухова О.Б., Сиротина С.С., Пономаренко И.В., Процаев К.И., Аничков Н.М., Чурносос М.И., Шагинян Г.Г. Биоинформатическое исследование вовлеченности генов-кандидатов цитокинов в формирование больших миоматозных узлов у женщин старших возрастных групп с миомой матки</p>	717	<p><i>Altuhova O.B., Sirovina S.S., Ponomarenko I.V., Prashchayeu K.I., Anichkov N.M., Churnosov M.I., Shaginian G.G.</i> Bioinformatic investigation of the involvement of candidate genes of cytokines in the formation of large myomatous nodes in women with uterine cancer in older age groups</p>
<p>Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Линькова Н.С., Козина Л.С., Салль Т.С. «Белок старости» <i>CCL11</i>, «белок молодости» <i>GDF11</i> и их роль в возрастной патологии</p>	722	<p><i>Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A., Linkova N.S., Kozina L.S., Sall' T.S.</i> «Protein of senility» <i>CCL11</i>, «protein of juvenility» <i>GDF11</i> and their role in age-related pathology</p>
<p>Никель В.В., Ефремова В.П. Возрастные изменения индекса Керногана венозных сосудов полых и паренхиматозных органов на этапах постнатального онтогенеза</p>	732	<p><i>Nickel' V.V., Efremova V.P.</i> Age-related changes Kernogan's index of venous vessels hollow and parenchymatous organs at stages of a postnatal ontogenesis</p>
<p>Азиева А.З., Дуданов И.П., Козлов К.Л., Ордынец С.В., Абузаб Б.С., Стафеева И.В., Шахгириева М.Р. Двухсторонние стенозы сонных артерий. Результаты хирургического лечения в остром периоде ишемического инсульта у пациентов разных возрастных групп</p>	737	<p><i>Azieva A.Z., Dudanov I.P., Kozlov K.L., Ordynets S.V., Abuazab B.S., Stafeyeva I.V., Shakhgirieva M.R.</i> Bilateral stenoses of carotids. The surgical treatment in acute period of ischemic stroke in patients of different age groups</p>
<p>Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Широлапов И.В. Современные медицинские технологии восстановления поврежденных периферических нервных волокон: клинико-физиологические преимущества метода искусственных нервных туннелей</p>	742	<p><i>Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V.</i> Recent medical techniques for peripheral nerve repair: nerve guidance conduits update</p>
<p>Москалец О.В., Русанова Е.В., Ковалькова Д.А. Особенности воспалительного ответа у больных, оперированных по поводу возрастной катаракты</p>	751	<p><i>Moskalets O.V., Rusanova E.V., Koval'kova D.A.</i> Characteristics of inflammatory response in patients after senile cataract surgery</p>
<p>Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н. Возрастные особенности цитогенетических последствий весенне-летнего клещевого энцефалита у жителей севера Западной Сибири в связи с полиморфизмом по генам глутатион-S-трансферазы</p>	756	<p><i>Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh E.N.</i> Age features of cytogenetic effects of spring-summer encephalitis among residents of northern western Siberia in connection with polymorphism for genes of glutathione-S-transferase</p>
<p>Пonomаренко И.В., Алтухова О.Б., Процаев К.И., Полоников А.В., Аничков Н.М., Чурносос М.И., Шагинян Г.Г. Клинические особенности у пациенток старших возрастных групп с миомой матки</p>	760	<p><i>Ponomarenko I.V., Altuhova O.B., Prashchayeu K.I., Polonikov A.V., Anichkov N.M., Churnosov M.I., Shaginian G.G.</i> Clinical features of patients of older age groups with uterine myoma</p>

<p>Платицына Н. Г., Болотнова Т. В., Оконечникова Н. С., Куимова Ж. В. Проблема остеопороза у больных с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями</p>	764	<p><i>Platitsyna N. G., Bolotnova T. V., Okonechnikova N. S., Kuimova J. V.</i> The problem of osteoporosis in patients with cardiovascular and broncho-obstructive disease</p>
<p>Дубинина Е. А., Новикова Ю. Г. Компенсаторные перестройки корковой регуляции движений в пожилом возрасте при хроническом нарушении мозгового кровообращения</p>	770	<p><i>Dubinia E. A., Novikova Y. G.</i> Compensate restructuring of high cortical regulation of movement in aging at chronic cerebral ischemia</p>
<p>Празднова Е. В., Мазанко М. С., Золотухин П. В., Харченко Е. Ю., Чистяков В. А., Арутюнов В. А., Козина Л. С. Роль остатка лизина в антиоксидантной и ДНК-протекторной активности олигопептидов</p>	776	<p><i>Prazdnova E. V., Mazanko M. S., Zolotukhin P. V., Kharchenko E. Y., Chistyakov V. A., Arutiunov V. A., Kozina L. S.</i> The role of a lysine residue in the antioxidant and DNA-protective activity of oligopeptides</p>
<p>Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Виткина Т. И. Окислительное повреждение ДНК в патогенезе хронической обструктивной болезни легких у больных старшего возраста</p>	784	<p><i>Kytikova O. Yu., Gvozdenko T. A., Vitkina T. I.</i> Oxidative DNA damage in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in older patients</p>
<p>Блаженко А. Н., Дубров В. Э., Муханов М. Л., Лысых Е. Г., Кацко И. А., Блаженко А. А. Прогнозирование исходов лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой</p>	788	<p><i>Blazhenko A. N., Dubrov V. E., Mukhanov M. L., Lysyh E. G., Katsko I. A., Blazhenko A. A.</i> Objectification feasibility stage dynamic control damage in patients elderly and senile with polytrauma</p>
<p>Бобошко М. Ю., Жилинская Е. В., Голованова Л. Е., Легостаева Т. В., Ди Берардино Ф., Цезарани А. Речевая аудиометрия в практике работы гериатрического центра</p>	795	<p><i>Boboshko M. Yu., Zhilinskaya E. V., Golovanova L. E., Legostaeva T. V., Di Berardino F., Cesarani A.</i> The use of speech audiometry in the practice of the geriatric center</p>
<p>Рерих В. В., Гуди С. М., Байдарбеков М. У., Аникин К. А. Восстановление формы тела позвонка в условиях транспедикулярной фиксации при остеопоротических переломах позвоночника</p>	800	<p><i>Rerikh V. V., Gudi S. M., Baidarbekov M. U., Anikin K. A.</i> Recovery form of the vertebral body in a transpedicular fixation at spine fractures associated with osteoporosis</p>
<p>Кузнецова Е. В., Ткаченко С. Б., Снарская Е. С. Оценка выраженности дерматогелиоза у пациентов разного возраста со злокачественными эпителиальными опухолями кожи</p>	806	<p><i>Kuznetsova E. V., Tkachenko S. B., Snarskaya E. S.</i> Assessment of skin photoaging in middle-aged and elder patients with non-melanoma skin cancers</p>
<p>Захаров К. И., Парфенов С. А., Белов В. Г., Парфенов Ю. А., Еришов Е. В., Сапожников К. В., Коваленко А. Л., Харитонова Т. В., Скрипко В. Д. Бихевиоральная терапия и Цитофлавин в лечении деформирующего коксартроза у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	816	<p><i>Zakharov K. I., Parfyenov S. A., Belov V. G., Parfyenov U. A., Ershov E. V., Sapozhnikov K. V., Kovalenko A. L., Haritonova T. V., Skripko V. D.</i> Behavioral psychotherapy and Citoftavin in the treatment of deforming coxarthrosis in elderly patients</p>
<p>Долгова В. И., Чиглинцев А. Ю. Психофизиологические детерминанты восприятия качества жизни геронтологическими пациентами с мочекаменной болезнью</p>	822	<p><i>Dolgova V. I., Chiglintsev A. Y.</i> Psychophysiological determinants of perception of quality of life of gerontological patients with urolithiasis</p>
<p>Соловьёв А. Г., Мордовский Э. А., Вязьмин А. М. Демографические и социальные предикторы места наступления смерти у лиц пожилого возраста</p>	829	<p><i>Soloviev A. G., Mordovsky E. A., Vyazmin A. M.</i> Demographic and social predictors of place of death in the group of elderly</p>
<p>Соловьёв А. Г., Ичетовкина Е. Г., Злоказова М. В. Анализ катамнеза комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел с психическими расстройствами</p>	836	<p><i>Soloviev A. G., Ichetovkina E. G., Zlokazova M. V.</i> Analysis of catamnesis combatants and pensioners of the Ministry of internal Affairs with mental disorders</p>
<p>Авторский указатель к тому 29 (№ 1–5)</p>	839	<p>Author's index Vol. 29 (№ 1–5)</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 вставлять 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 рукописи 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>

С. И. Шляфер, М. А. Иванова

ГОСПИТАЛИЗИРОВАННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,
127254 Москва, ул. Добролюбова, 11; e-mail: sofuy@yandex.ru

В статье представлено распределение пациентов старше трудоспособного возраста, выбывших из медицинских организаций, которые оказывают помощь в стационарных условиях, проанализирована госпитализированная заболеваемость по классам болезней и отдельным нозологическим формам в РФ за 2010–2014 гг. (по данным формы федерального статистического наблюдения № 14). За изучаемый период количество лиц пенсионного возраста, выбывших из стационара, увеличилось на 13,45%, отмечен незначительный рост показателя госпитализированной заболеваемости на 0,14%. Основными причинами лечения в больничных организациях являются болезни системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения, дыхания, глаза и его придаточного аппарата и др. Проанализирована средняя длительность пребывания на койке пациентов старше трудоспособного возраста в стационарах по классам болезней. За 5 лет показатель снизился на 1,3 дня (с 14,2 до 12,9 дня).

Ключевые слова: *пациент старше трудоспособного возраста, госпитализированная заболеваемость, класс болезни, средняя длительность пребывания пациента на койке*

Население РФ на начало 2015 г. составило 146 267 288 человек, из них лица старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше) — 35 163 326 человек, или 24% от всего населения. За 2010–2015 гг. численность людей старше трудоспособного возраста увеличилась на 10,87% (с 31 714 230 до 35 163 326). За 6 лет доля лиц пенсионного возраста возросла с 22,2 до 24% [6, 7].

Стационарную помощь населению старше трудоспособного возраста оказывает общая сеть больничных организаций.

Данные о составе пациентов старше трудоспособного возраста, выбывших (выписанных и умерших) из стационаров, начиная с 2010 г., вносятся в форму федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подраз-

делений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» [1–4].

Форму федерального статистического наблюдения № 14 составляют в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. В неё включают сведения о числе койко-дней, проведенных пациентами в круглосуточном стационаре, о числе и составе пациентов, исходах их лечения по классам болезней и отдельным нозологическим формам, об объеме хирургической помощи (экстренной и плановой). Отражается число вскрытий умерших и число расхождений диагнозов [4]. Данные заполняют по взрослым (18 лет и старше), взрослым старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше), детям (от 0 до 17 лет включительно).

В 2014 г. из больничных организаций страны вышло 9 731 489 пациентов старше трудоспособного возраста, или почти каждый третий (31,56%) от общего числа выписанных и умерших в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях (в 2010 г. — 27,39%).

Из числа выбывших из стационаров, более $\frac{1}{3}$ (38,1%) составили пациенты с болезнями системы кровообращения, каждый десятый (10,99%) — с новообразованиями, 9,61% — с болезнями органов пищеварения, 6,57% — с болезнями органов дыхания, 6,45% — с болезнями глаза и его придаточного аппарата, 6,15% — с болезнями мочеполовой системы, 6,06% — с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани и другие (табл. 1).

В структуре выписанных и умерших пациентов пенсионного возраста по поводу болезней системы кровообращения каждый третий (38,84%) имел ИБС, из них 18,88% — стенокардию, 14,66% — хроническую ИБС; каждый четвер-

тый (25,95 %) — цереброваскулярные болезни; каждый шестой (15,66 %) — болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, и др.

Из пациентов, проходивших лечение в стационаре в связи с новообразованиями, больше всего было лиц со злокачественными новообразованиями (82,42 %) и др.

В классе болезней органов пищеварения почти каждый четвертый (24,82 %) выбывший пациент старше трудоспособного возраста был с болезнями желчного пузыря, желчевыводящих путей; каждый пятый (19,31 %) — с болезнями поджелудочной железы; 13,4 % — с грыжами; 10,79 % — с другими болезнями кишечника и др.

В числе лиц, выбывших из стационара в связи с болезнями органов дыхания, 27,37 % имели пневмонию, 27,3 % — другую ХОБЛ, 12,32 % — астму, астматический статус и др.

Большинство лиц пенсионного возраста, которые проходили лечение в больничной организации по поводу болезней глаза и его придаточного аппарата, имели катаракту (54,24 %), глаукому (16,08 %) и др.

За 2010—2014 гг. число лиц старше трудоспособного возраста, выбывших из стационаров, увеличилось на 13,45 % (с 8 578 097 до 9 731 489), число выбывших взрослых трудоспособного возраста уменьшилось на 9,1 % (с 16 516 850 до 15 015 035).

Госпитализированная заболеваемость¹ пожилых в 2014 г. составила 279,8 на 1 000 населения старше трудоспособного возраста и была выше, чем у взрослого населения трудоспособного возраста (180,38 на 1 000 соответствующего населения).

Госпитализированная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста распределилась следующим образом: болезни системы кровообращения (106,58 на 1 000 населения соответствующего возраста), новообразования (30,76), болезни органов пищеварения (26,88), болезни органов дыхания (18,37), болезни глаза и его придаточного аппарата (18,04), болезни мочеполовой системы (17,2), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (16,96) и др. (см. табл. 1).

За 5 лет показатель госпитализированной заболеваемости у лиц пенсионного возраста вырос незначительно — с 279,4 до 279,8 на 1 000 населения соответствующего возраста (на 0,14 %),

у взрослого населения трудоспособного возраста снизился с 193,78 до 180,38 на 1 000 населения соответствующего возраста (на 6,91 %).

За изучаемый период госпитализированная заболеваемость пациентов старше трудоспособного возраста увеличилась (на 1 000 населения старше трудоспособного возраста): по поводу болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, — с 1,32 до 1,69 (на 28 %), новообразований — с 26,79 до 30,76 (на 14,8 %), болезней нервной системы — с 5,63 до 6,28 (на 11,55 %), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани — с 15,48 до 16,96 (на 9,56 %), психических расстройств и расстройств поведения — с 5,6 до 5,88 (на 5 %), болезней мочеполовой системы — с 16,47 до 17,2 (на 4,43 %), болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ — с 8,67 до 8,88 (на 2,42 %). По остальным классам болезней отмечено незначительное снижение госпитализированной заболеваемости пожилых (см. табл. 1).

Средняя длительность пребывания на койке лиц старше трудоспособного возраста в больничных организациях в 2014 г. составила 12,9 дня и была немного выше, чем у взрослых трудоспособного возраста, — 12 дней.

Наибольшая длительность пребывания на койке пациентов старше трудоспособного возраста отмечена по поводу психических расстройств и расстройств поведения (59,8 дня), некоторых инфекционных и паразитарных болезней (24,6 дня), болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (13,6 дня), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (13,2 дня), табл. 2.

За период наблюдения средняя длительность пребывания на койке лиц старше трудоспособного возраста в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, снизилась с 14,16 до 12,9 дня, взрослых трудоспособного возраста — с 12,82 до 12 дней (см. табл. 2).

Увеличение средней длительности пребывания на койке пациентов пенсионного возраста определено в связи с психическими расстройствами и расстройствами поведения (с 57,38 до 59,8 дня), некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями (с 24,05 до 24,6 дня). По остальным классам болезней средняя длительность пребывания на койке пожилых людей имела тенденцию к снижению.

¹ Госпитализированная заболеваемость — это частота всех случаев заболеваний, зарегистрированных у выбывших больных из стационара за данный год [5].

**Госпитализированная заболеваемость лиц старше трудоспособного возраста по классам болезней в РФ за 2010–2014 гг.
(на 1 000 населения старше трудоспособного возраста)**

Класс болезни	Код по МКБ 10-го пересмотра	На 1 000 лиц старше трудоспособного возраста, <i>n</i> (%)				
		2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
<i>Всего</i>	A00–T98	279,41 (100,0)	276,17 (100,0)	281,41 (100,0)	279,96 (100,0)	279,8 (100,0)
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00–B99	5,27 (1,89)	4,72 (1,71)	4,73 (1,68)	4,42 (1,58)	4,35 (1,55)
Новообразования	C00–D48	26,79 (9,59)	27,86 (10,09)	28,83 (10,24)	30,09 (10,75)	30,76 (10,99)
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	D50–D89	1,32 (0,47)	1,36 (0,49)	1,43 (0,51)	1,53 (0,55)	1,69 (0,6)
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	E00–E89	8,67 (3,1)	8,56 (3,1)	9,03 (3,21)	8,89 (3,17)	8,88 (3,17)
Психические расстройства и расстройства поведения	F01–F99	5,6 (2,01)	5,65 (2,04)	5,8 (2,06)	5,76 (2,06)	5,88 (2,1)
Болезни нервной системы	G00–G98	5,63 (2,02)	5,61 (2,03)	5,82 (2,07)	6,07 (2,17)	6,28 (2,24)
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00–H59	18,44 (6,6)	18,4 (6,66)	18,61 (6,61)	18,5 (6,61)	18,04 (6,45)
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60–H95	1,38 (0,49)	1,35 (0,49)	1,27 (0,45)	1,24 (0,44)	1,19 (0,43)
Болезни системы кровообращения	I00–I99	109,12 (39,05)	107,33 (38,86)	110,86 (39,4)	107,2 (38,29)	106,58 (38,1)
Болезни органов дыхания	J00–J98	19,92 (7,13)	19,29 (6,99)	19,26 (6,84)	19,54 (6,98)	18,37 (6,57)
Болезни органов пищеварения	K00–K92	27,55 (9,86)	27,34 (9,9)	26,81 (9,53)	26,72 (9,54)	26,88 (9,61)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00–L98	4,33 (1,55)	4,03 (1,46)	4,01 (1,43)	4,01 (1,43)	3,94 (1,41)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00–M99	15,48 (5,54)	15,34 (5,55)	15,63 (5,55)	16,31 (5,82)	16,96 (6,06)
Болезни мочеполовой системы	N00–N99	16,47 (5,89)	16,31 (5,91)	16,35 (5,81)	16,8 (6,0)	17,2 (6,15)
Беременность, роды и послеродовой период	O00–O99	0,09 (0,03)	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	0,004 (0,0014)	0,002 (0,0008)
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	Q00–Q99	0,21 (0,08)	0,21 (0,08)	0,21 (0,07)	0,21 (0,08)	0,21 (0,07)
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	R00–R99	0,42 (0,15)	0,42 (0,15)	0,41 (0,15)	0,36 (0,13)	0,25 (0,09)
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00–T98	12,72 (4,55)	12,36 (4,48)	12,32 (4,38)	12,31 (4,4)	12,34 (4,41)

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов старше трудоспособного возраста по классам болезней в РФ за 2010–2014 гг.

Класс болезни	Код по МКБ 10-го пересмотра	Средняя длительность пребывания, дни				
		2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
<i>Всего</i>	<i>A00–T98</i>	14,16	14,0	13,73	13,32	12,9
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	<i>A00–B99</i>	24,05	24,05	25,13	24,26	24,6
Новообразования	<i>C00–D48</i>	13,58	13,1	12,64	12,23	11,8
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	<i>D50–D89</i>	15,56	15,18	14,9	14,29	13,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	<i>E00–E89</i>	14,44	14,09	13,79	13,25	12,8
Психические расстройства и расстройства поведения	<i>F01–F99</i>	57,38	59,47	57,56	59,0	59,8
Болезни нервной системы	<i>G00–G98</i>	14,23	13,95	13,49	13,24	12,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата	<i>H00–H59</i>	8,12	7,8	7,55	7,15	6,8
Болезни уха и сосцевидного отростка	<i>H60–H95</i>	10,96	11,03	11,03	10,72	10,2
Болезни системы кровообращения	<i>I00–I99</i>	14,13	13,88	13,62	13,21	12,7
Болезни органов дыхания	<i>J00–J98</i>	13,26	13,03	12,92	12,52	12,0
Болезни органов пищеварения	<i>K00–K92</i>	11,39	11,28	11,25	10,82	10,4
Болезни кожи и подкожной клетчатки	<i>L00–L98</i>	13,28	13,56	13,28	12,83	12,5
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	<i>M00–M99</i>	14,69	14,52	14,15	13,61	13,2
Болезни мочеполовой системы	<i>N00–N99</i>	10,28	10,13	9,86	9,5	9,1
Беременность, роды и послеродовой период	<i>O00–O99</i>	5,6	9,91	9,73	8,56	8,0
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	<i>Q00–Q99</i>	14,14	13,3	13,19	12,78	11,8
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	<i>R00–R99</i>	7,52	7,04	7,0	7,45	6,1
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	<i>S00–T98</i>	13,42	13,23	13,02	12,7	12,3

Заключение

Анализ госпитализированной заболеваемости у лиц старше трудоспособного возраста показал, что основными причинами лечения в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, являлись болезни системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения, дыхания, глаза и его придаточного аппарата.

За 5 лет в медицинских организациях РФ, оказывающих помощь в стационарных условиях, увеличилось количество выбывших пожилых людей на 13,45 %, выросла их доля в структуре выписанных и умерших на 4,2 % (с 27,4 до 31,56 %), госпитализированная заболеваемость — на 0,14 % (с 279,4 до 279,8 на 1 000 населения старше трудоспособного возраста), снизилась средняя длительность пребывания на койке с 14,2 до 12,9 дня.

Литература

1. Приказ Министерства экономического развития РФ, Федеральной службы государственной статистики (Росстат) № 483 от 31 декабря 2010 г. «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=109766&rnd=228224.827819412&dst=100895&fld=134#0> (дата обращения: 23.02.2011).
2. Приказ Росстата № 13 от 14 января 2013 г. «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=141412&rnd=228224.14023221&dst=101024&fld=134#0> (дата обращения: 16.03.2013).
3. Приказ Росстата № 520 от 29 декабря 2011 г. «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&>

base=LAW&n=124718&rnd=228224.1227828362&dst=101269&fld=134#0 (дата обращения: 01.08.2012).

4. Приказ Росстата № 723 от 25 декабря 2014 г. «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации статистического наблюдения в сфере здравоохранения» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=173929&rnd=228224.2738819092&dst=103131&fld=134#0> (дата обращения: 9.02.2015).

5. *Применение* методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учеб. пособие (4-е изд.) / Под ред. В.З.Кучеренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

6. *Распределение* населения по возрастным группам [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo14.xls (дата обращения: 11.01.2016).

7. *Численность* населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2015 г.: Стат. бюл. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2015.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 690–694

S. I. Shlyfer, M. A. Ivanova

THE HOSPITALIZED MORBIDITY OF THE POPULATION OLDER THAN WORKING AGE OF THE RUSSIAN FEDERATION

Federal research institute for health organization and informatics, 11, ul. Dobrolubova, Moscow 127254;
e-mail: sofy@yandex.ru

The article presents the distribution of patients older than working age, retired from the hospital, analyzed the hospitalized morbidity by classes of diseases and separate nosology in the Russian Federation for the period 2010–2014 years (according to the form of Federal statistical observation № 14). During the study period, the number of persons of retirement age, people released from hospital care, increased by 13,45% reported a slight increase in the rate of hospital morbidity by 0,14%. The main reasons for treatment in hospital organizations are diseases of the circulatory system, neoplasms, diseases of the digestive system, respiratory system, eye and adnexa, etc. The average duration of stay on the bed of patients older than working age in hospitals were analysed accordingly classes of diseases. Over 5 years the indicator decreased by 1,3 days (from 14,2 to 12,9 days).

Key words: *patient older than working age, the hospitalized morbidity, class disease, the average duration of stay of the patient on the bed*

С. А. Сукнёва, А. С. Барашкова

ТЕНДЕНЦИИ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ): СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АСПЕКТ*

Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, 677000 Якутск, пр. Ленина, 1; e-mail: sukneva@mail.ru

Определены масштаб и признаки старения населения Республики Саха (Якутия), имеющие выраженные гендерные отличия. В ходе анализа выявлено, что снижение смертности и рост продолжительности жизни, миграционный отток молодого населения, уменьшение числа детей вызывают рост численности лиц пожилого возраста. Показано, что последствием процесса старения выступают повышение и перераспределение демографической нагрузки на трудоспособное население в сторону пожилых людей. Результаты обследования трудового поведения пожилого населения республики показали, что основными мотивами трудовой активности пожилых являются инструментальный и социальный.

Ключевые слова: старение населения, возрастная структура, миграция, демографическая нагрузка, трудовая активность пожилых

Регионы Крайнего Севера на протяжении длительного периода отличались постоянным ростом численности населения и молодой возрастной структурой [1, 8, 10]. Однако и здесь в последние десятилетия наблюдают признаки старения населения [7]. Так, в Республике Саха (Якутия) за 1989–2015 гг. численность лиц старше трудоспособного возраста (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет) возросла более чем в 2 раза. В этих условиях, ввиду малонаселенности республики, перспектив ее экономического развития и особой стратегической значимости, возникает необходимость именно демографического изучения масштабов старения населения, интенсивности проявления его признаков, включая гендерный аспект.

Демографы при изучении факторов рассматриваемого феномена обращают внимание на старение «сверху» в результате увеличения продолжительности жизни или старение «снизу» при снижении рождаемости [9]. Представляется, что в Республике Саха (Якутия), в отличие, например, от западных регионов России, особую роль играет миграция, которая в значительной степени

затрагивает молодые возрастные группы населения. Исторически в Якутии сложилась специфическая структура населения. Подобно многим другим северным регионам России, вследствие активного хозяйственного освоения республики и связанным с этим большим притоком населения сформировалась «молодая» возрастная структура населения, явившаяся также результатом высокой рождаемости коренных жителей, проживающих, преимущественно, в сельской местности. Вместе с тем, Якутия традиционно славилась высокой долей долгожителей. Причинами этого, как отмечают исследователи, являются образ жизни, тесно связанный со средой обитания, здоровые поколения, прошедшие естественный отбор, благоприятный экологический фон, устойчивость человека к неблагоприятным социогенным условиям, натуральная пища и др. [4–6]. И хотя отмечается некоторая недостоверность данных о точных годах рождения долгожителей, признается, что феномен долголетия характерен для населения Якутии [11].

Смена вектора миграционных перемещений населения, снижение рождаемости, увеличение продолжительности жизни стали причинами изменения возрастного состава населения. Значительный миграционный отток населения активного трудоспособного возраста привел к увеличению абсолютной и относительной численности лиц пожилого возраста, что обусловило развитие процесса демографического старения населения республики. В условиях демографического старения населения, нарастания дефицита рабочей силы резервом пополнения численности трудовых ресурсов являются представители «третьего возраста», сохраняющие, несмотря на свой календарный возраст, трудоспособность [3, 12]. В этой связи изучение причин трудовой активности пожилых на конкретном материале представляется важным для понимания

* Статья подготовлена в рамках выполнения проекта по заданию Министерства образования и науки РФ (№ 01201460077).

представлений социума о факторах активного долголетия в условиях демографического старения.

Изменения возрастной структуры населения

Возрастная структура является одной из важнейших характеристик населения, наиболее тесно связанной с социально-экономическим развитием территории, претерпевшей за последнюю четверть века значительные изменения (табл. 1). Так, если в 1990 г. возрастной состав населения Республики Саха (Якутия) характеризовался высокой долей лиц трудоспособного возраста, лиц моложе трудоспособного возраста и низкой долей пожилого населения, то к 2015 г. изменения произошли в каждой из этих возрастных групп. Сократился удельный вес детей и заметно увеличилась доля третьего демографического возраста с 6,7% в 1990 г. до 15,1% в 2015 г. При этом численность пожилого населения в абсолютном выражении увеличилась более чем в 2 раза, а численность детей и трудоспособных сократилась на 35 и 14%, соответственно. Необходимо отметить, что к настоящему времени структурный фактор увеличения трудоспособного населения в республике себя практически исчерпал [8, 10]. Начиная с 2008 г., отмечается абсолютное сокращение населения трудоспособного возраста. На смену уходящему поколению лиц, достигших пенсионного возраста, приходит малочисленное поколение родившихся в 1990-е гг.

В Республике Саха (Якутия) долгие годы в силу специфики процесса освоения и связанных с ним особенностей миграционного движения преобладали мужчины. Для настоящего времени характерна трансформация гендерной диспропорции и численный перевес женщин. Произошедшие в республике за 2002–2015 гг. значительные измене-

ния нагляднее показывает сравнение возрастных пирамид (рис. 1).

Расширение основания пирамиды 2015 г. отражает повышение рождаемости, начавшееся с 2007 г. Перевес доли мужчин отмечается в возрасте до 35 лет, в старших возрастных группах преобладают женщины. Обращает на себя внимание высокая доля населения в старших группах трудоспособного возраста: в настоящее время достигли верхних границ трудоспособности многочисленные поколения родившихся в 1950-е гг., замещение которым ожидается в значительно меньших размерах. Вступление в трудоспособный возраст поколения середины 1980-х гг. не компенсирует выбытие трудоспособного населения, тем более что резкий спад рождаемости в 1990-е гг. отрицательно сказывается на замещении трудовых ресурсов. В структуре населения выделяется относительно многочисленная возрастная группа 25–30-летних, которые в настоящее время находятся в активном трудоспособном возрасте. Это демографическая волна рожденных в середине 80-х гг., когда осуществлялись меры демографической политики государства по стимулированию рождаемости населения.

Старение населения приводит к изменению демографической нагрузки на трудоспособное население детьми (в возрасте до 15 лет) и пожилыми (мужчинами старше 60 лет и женщинами старше 55 лет), табл. 2. При общем незначительном увеличении демографической нагрузки происходит ее перераспределение в сторону сокращения доли нагрузки детьми и возрастания пожилыми.

Таблица 1

Возрастная структура населения Республики Саха (Якутия), %

Год	Моложе трудоспособного возраста (от 0 до 15 лет)	Трудоспособного возраста	Старше трудоспособного возраста
1990	32,4	60,9	6,7
2000	28,2	62,0	9,8
2005	25,0	64,8	10,2
2010	23,3	64,4	12,3
2015	24,4	60,5	15,1

Примечание. Рассчитано по [2, с. 25–27].

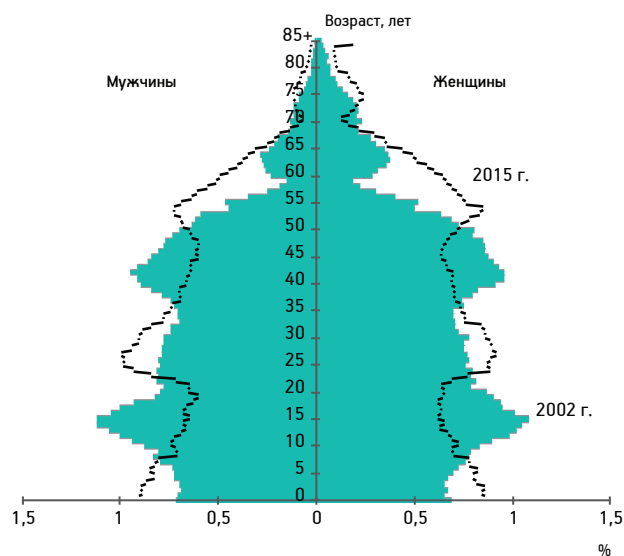


Рис. 1. Возрастные пирамиды населения Республики Саха (Якутия) за 2002 и 2015 гг.

**Коэффициенты демографической нагрузки на трудоспособное население Республики Саха (Якутия),
на 1 000 трудоспособных**

Год	Общая демографическая нагрузка	В том числе нагрузка		Доля в общей нагрузке	
		детьми	пожилыми	детей	пожилых
1979	612	513	99	83,8	16,2
1989	639	534	105	83,5	16,5
1990	643	533	110	82,9	17,1
1995	652	505	147	77,5	22,5
2000	612	454	158	74,2	25,8
2005	543	386	157	71,1	28,9
2010	563	364	199	64,7	35,3
2015	653	403	250	61,7	38,3

Примечание. Рассчитано по [2, с. 48].

**Роль миграции населения
в демографическом старении**

Миграция населения занимает особое место в экономико-демографическом развитии северных и восточных регионов России. Практически на протяжении всего прошлого столетия в Якутию, как территорию пионерного хозяйственного освоения, активно привлекались трудовые ресурсы из других регионов страны. Вплоть до начала 90-х гг. прошлого века миграционные процессы в республике отличались значительными объемами ежегодной миграции и положительным сальдо [10]. Миграция оказала заметное влияние на изменения численности и возрастной структуры. Население республики значительно омолаживалось в результате миграционного притока, поскольку в миграционные процессы вовлекается, главным образом, трудоспособное население, доля которого в потоках прибытий составляет около 80 % (преимущественно, молодежь 16–29 лет). Миграционная убыль, особенно значительная в трудоспособном возрасте, привела к росту удельного веса населения в предпенсионном и пенсионном возрасте.

Воздействие миграции на процесс старения населения осуществляется не только в статике (как увеличение в населении доли лиц пожилого возраста), но и в динамике — через изменение режима воспроизводства, прежде всего снижение уровня рождаемости. Роль миграции в воспроизводстве населения не ограничивается лишь воздействием на возрастную-половую структуру населения, так как и сами мигранты выступают непосредственными участниками воспроизводственных процессов. Поэтому безвозвратная миграция становится значимой не только с точки зрения нынешних потерь

населения, но и ведет к изменению возрастного состава населения, становится причиной демографического старения.

**Снижение смертности и рост
продолжительности жизни населения**

Изменение возрастного состава и нарастание гендерной диспропорции, особенно выраженной в старших возрастных группах, во многом определяется особенностями смертности мужского и женского населения. На долю женщин в среднем приходится менее 40 % умерших. По сравнению с 2000 г., к 2014 г. коэффициенты смертности снизились практически во всех возрастных группах (рис. 2). Особенно заметное снижение отмечается у мужчин в молодом возрасте. Как и в других регионах России, для соотношения возрастных коэффициентов смертности характерно превышение их у мужчин. Данное явление в демографии называется сверхсмертностью мужчин. Проблема высокой смертности мужчин начинает формироваться уже в детском возрасте, а в возрастной группе 20–34-летних индекс сверхсмертности достигает 4 раз и более. Причиной сохранения значительного разрыва в уровне мужской и женской смертности остается влияние экзогенных факторов. По данным 2000 г., в результате несчастных случаев, отравлений, травм, убийств и самоубийств в республике умирал каждый третий мужчина, а в 2014 г. — каждый четвертый [2]. Несмотря на заметное снижение абсолютного и относительного числа умерших мужчин, внешние причины в структуре мужской смертности устойчиво занимают второе место.

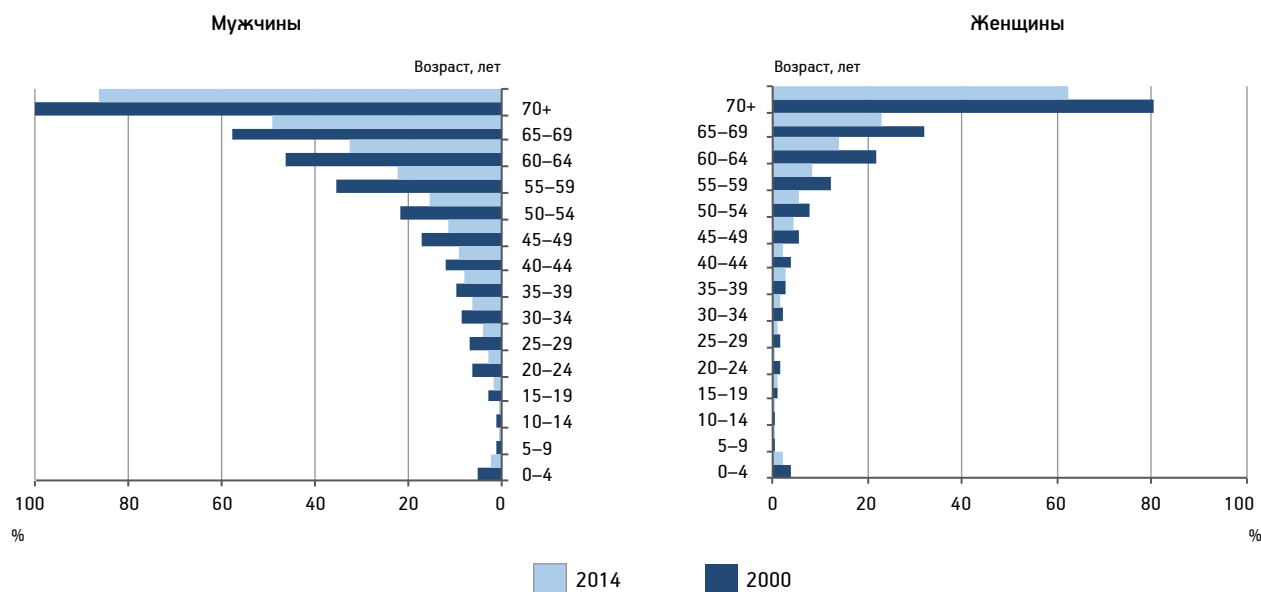


Рис. 2. Возрастные коэффициенты смертности у мужчин и женщин Республики Саха (Якутия) в 2000 и 2014 г., число умерших на 1 000 чел. соответствующего пола и возраста

В результате различий в смертности мужчин и женщин итоговый показатель — ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) также значительно различается по полу. Разрыв в этих показателях для мужчин и женщин составляет 10–12 лет. В 1990 г. ОПЖ по Республике Саха составляла 66,9 года, для мужчин — 62,5 и для женщин — 71,5. К середине 1990-х гг. резко возросла смертность населения, за счет чего снизилась продолжительность жизни, в 1994 г. отмечены наихудшие её показатели — 62,2 в целом по республике, для мужчин — лишь 56,5 года, для женщин — 69,1 года. В 2000-е гг. начавшийся процесс сокращения смертности благоприятно сказался на росте средней продолжительности жизни населения. По данным за 2014 г. она составила 64,2 года для мужчин и 75,4 — для женщин. Однако необходимо отме-

тить, что эти показатели ниже среднероссийского уровня — 65,2 для мужчин и 76,4 для женщин, не говоря уже о развитых странах.

В сравнении со среднероссийскими показателями, в республике умирают в более молодом возрасте от внешних причин, болезней системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения. Гендерный разрыв в среднем возрасте смерти составляет 10,2 года по заболеваниям органов пищеварения, 8,7 года — по болезням системы кровообращения. В классе внешних причин различий в среднем возрасте смерти, мужчин и женщин почти в 2 раза меньше, чем по РФ. При этом в республике средний возраст смерти мужчин на 3 года, а женщин — на 6 лет выше в сравнении со среднероссийскими показателями (табл. 3).

Таблица 3

Средний возраст смерти по основным классам причин в 2014 г., лет

Причина смерти	Республика Саха (Якутия), РС(Я)		Российская Федерация (РФ)		Гендерный показатель	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	РС(Я)	РФ
Все причины (e_0)	64,2	75,4	65,2	76,4	-11,2	-11,2
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	48,7	52,6	43,9	43,6	-3,9	0,3
Новообразования	69,4	71,5	67,7	69,8	-2,1	-2,1
Болезни системы кровообращения	69,6	78,3	70,8	79,8	-8,7	-9
Болезни органов дыхания	63,5	71,3	66,7	72,3	-7,8	-5,6
Болезни органов пищеварения	57,8	68,0	59,1	67,7	-10,2	-8,6
Внешние причины смерти	43,2	47,3	46,0	53,3	-4,1	-7,3

Примечание. Рассчитано по [2, с. 117–120].

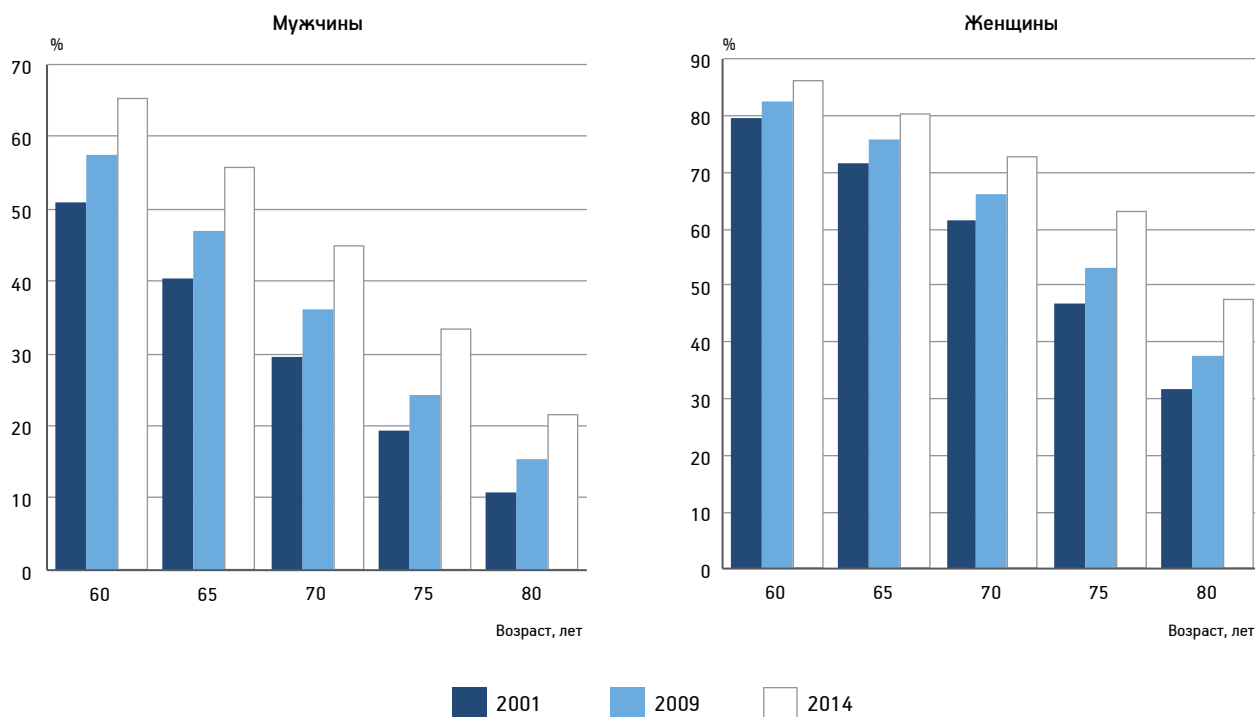


Рис. 3. Вероятность дожития до пожилого возраста, таблицы смертности населения Республики Саха (Якутия)

Показательным индикатором процесса старения населения выступает увеличение вероятности дожития до пожилого возраста, рассчитанной на основе чисел доживающих до точного возраста из таблиц смертности. Вероятность дожития якутских женщин до 60-летнего возраста по расчетам 2014 г. составила 86 %, в то время как для мужчин — 65 %. В сравнении с 2001 и 2009 г., в 2014 г. отмечено заметное увеличение вероятности дожития мужчин и женщин до преклонного возраста (рис. 3).

Следствием демографических изменений, выразившихся в значительных миграционных потерях, а также в снижении рождаемости и повышении продолжительности жизни, стало увеличение среднего возраста, который выступает одним из индикаторов демографического старения населения. По сравнению с 1990 г., в 2015 г. средний возраст якутянина увеличился на 5,2 года и составил 33,7 года (на 5,8 года меньше среднего возраста россиянина). У мужчин средний возраст повысился на 5,1 года — с 27,1 до 32,2 года, у женщин, соответственно, — на 6,5 года — с 28,7 до 35,2 года [2].

Включенность пожилых в трудовой процесс — условие активного долголетия

Считается, что здоровый, долгоживущий, высококвалифицированный человек — это «не обуза для общества, а возможный ресурс его процветания» [3]. По оценкам специалистов, около 20 % трудового потенциала страны формирует население именно пенсионного возраста [14].

Для определения роли труда для пенсионеров нами был проведен социологический опрос «Мотивация трудового поведения лиц старших возрастов»¹. По частоте выбора предложенных ответов лидирует вариант: «труд является источником материального благополучия». Высокая доля инструментально мотивированных пенсионеров (50 % городских и 43 % сельских респондентов), то есть ценящих в работе, главным образом, заработок в виде денег или иных благ, связана с потребностью в обеспечении себя и членов своей семьи.

Активная включенность в трудовой процесс свидетельствует о глубоких трансформациях в восприятии старости и социального статуса пожилых. Если ранее старость всегда подразумевала иждивенчество, даже рождение детей было нацелено на обеспечение старости, то современная жизнь

¹ Исследование проведено среди работающих и неработающих лиц пожилого возраста, проживающих в Якутске и селах Сунтарского района Республики Саха, Якутия (n=370).

пожилого человека далеко не всегда означает беспомощность, необходимость опеки и заботы со стороны семьи и детей.

Отрадно, что, наряду со взглядами меркантильного характера, труд сохраняет свою социальную значимость как «смысл жизни» для 40 % респондентов (36 % городских и 46 % сельских). Естественно, каждый участник опроса вкладывает свои представления в это понятие. Мотивами желая работать, сохранить трудоспособность также являются «нежелание менять образ жизни» (39,8 %), «приятное общение» (36,5 %), «интересный содержательный труд» (33,2 %). Перечисленные аргументы в пользу трудовой активности говорят о сохранении высокой коллективной солидарности респондентов, желании участвовать в жизни предприятия, как и в годы активной работы. Нередки варианты ответа: «хорошая работа — это работа на стабильном перспективном предприятии» (24,9 %), «возможность самореализации» (24,6 %), «удобное время работы» (20,3 %), «соответствие полученной специальности» (19,5 %). Данные ответы свидетельствуют о профессиональной мотивации опрошенных, сохранении ими своего ресурсного потенциала, включая здоровье.

Сравнение мнений социально мотивированных респондентов показало, что для абсолютного большинства опрошенных, вне зависимости от их включенности или невключенности в общественно-

полезный трудовой процесс, труд остается «смыслом жизни». Причем, неработающие, видимо, чаще пересматривают свое отношение к труду. Люди, по разным причинам оставившие работу, со временем начинают ценить то, что безвозвратно утеряно. Многие неработающие респонденты пытались искать работу (40,3 %), но встречали при этом преграды. Главным фактором, ограничивающим возможность трудоустроиться, явился возраст (мнение 99 % респондентов). А ведь старшее поколение обладает необходимыми трудовыми навыками, характеризуется более позитивным отношением к труду, привязанностью к месту работы, меньшим числом производственных травм [13]. Также отрицательную роль играет статус «пенсионер» — как некий имидж, мало соответствующий образу успешного, делового, хваткого и энергичного человека.

Для респондентов-сельчан очень важно было сохранение социальных контактов, они чаще подчеркивают значение социума в их жизни (табл. 4).

Получение ими социальных льгот на фоне весьма скромной заработной платы в сельской местности также оказывается весьма важным стимулом сохранения трудоспособности. Сельские респонденты чаще, чем столичные, считают, что еще не реализовали свои способности, работают, чтобы проявить инициативу. Вместе с тем, ограниченный спектр мест приложения труда в сельской местности, чрезмерно сложный или, наоборот, неполный состав семей, действительно неудовлетворительное состояние здоровья чаще влияют на принятие решения о прекращении работы.

Материалы проведенного исследования свидетельствуют о различных стратегиях трудового поведения. Отдельные респонденты проявляют полное смирение с имеющимся статусом в трудовой сфере. Понятно, что мотивация смирения становится ведущей у лиц пожилого возраста, что связано с отсутствием многих потребностей и запросов, характерных для молодых людей. Но если речь идет о здоровых людях, то такая мотивация может являть собой большую степень кризиса, поскольку отражает полное отсутствие желаний и стремлений к изменению сложившейся ситуации. Обнадешивает, что есть и другая стратегия поведения. Осознание того, что статус «пенсионер» на рынке труда подчас означает недобровольное вхождение в «группу риска», выступает мощным мотивом повышения квалификации либо смены профессии или специальности. Около 34 % респондентов ответили, что они готовы пройти курсы

Таблица 4

Распределение причин трудовой активности респондентов в зависимости от места жительства

Причина трудовой активности	Пенсионеры	
	городские	сельские
Вынужден работать, чтобы прокормить семью	23,2	22,3
Не хочу менять образ жизни	19,1	15,1
Желание больше общаться с людьми	16,7	23,5
Хороший заработок	15,2	10,8
Предоставление льгот	7,7	15,1
Не реализовал свои способности	6,8	7,8
Удобный график работы	6,0	0,6
Возможность проявления инициативы	2,4	4,2
Позитивное отношение руководства	2,9	0,6
<i>Всего</i>	100,0	100,0

Примечание. Источник — исследование «Мотивация трудового поведения лиц старших возрастов».

повышения квалификации, 9,6 % хотели бы пере-квалифицироваться, 7,6 % ответили, что могли бы поменять профессию или специальность.

Заключение

Проведенный анализ выявил, что на фоне происходящих трансформаций возрастной структуры населения, вызванной значительным миграционным оттоком, а также снижением смертности и увеличением продолжительности жизни, произошел более чем двукратный рост численности лиц пожилого возраста, свидетельствующий о процессе старения населения. Об интенсивности и характере проявления этого сравнительно нового для Якутии феномена свидетельствуют изменения возрастной пирамиды населения в сторону расширения ее вершины, увеличение среднего возраста населения республики, нарастание гендерной диспропорции, рост вероятности дожития до преклонного возраста и, как следствие, увеличение демографической нагрузки пожилыми. Для малонаселенного региона, в условиях, когда сохраняется миграционная убыль, усиливается регулирование деторождений, а потенциал возрастной структуры практически себя исчерпал, поиск источников пополнения трудовых ресурсов приобретает особое значение. Выход видится в более активном вовлечении старшего поколения в трудовой процесс.

Материалы специального опроса пожилых выявили дифференциацию мотивов их трудового поведения в зависимости от реальной включенности в трудовой процесс и места проживания. Установлено, что для 60 % респондентов труд остается «источником материального благополучия» (инструментальная мотивированность), а для 40 % — «смыслом жизни» (социальная мотивированность). В целом же, желание опрошенных работать, их включенность в трудовой процесс

свидетельствуют о происходящих изменениях восприятия самого феномена старости и реальных предпосылках активного долголетия.

Литература

1. Винокурова Т.З., Федорова Е.Н. Возрастная структура населения Якутии: геодемографическое исследование. Новосибирск: Наука, 2001.
2. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия): Стат. сб. Якутск, 2015.
3. Доброхлеб В.Г. Старение населения и проблемы сохранения человеческого капитала // Народонаселение. 2009. № 4. С. 53–56.
4. Кривошапкин В.Г., Алексеев В.П., Осаковский В.Л., Тимофеев Г.А. Питание — основа формирования здоровья человека на Севере // Наука и образование. 2002. № 1. С. 57–60.
5. Петров К.А. Криорезистентность растений: эколого-физиологические и биохимические аспекты. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2016.
6. Петрова П.Г. Экология, адаптация и здоровье (особенности среды обитания и структуры населения Республики Саха). Якутск: Сахаполиграфиздат, 1996.
7. Попова Л.А., Зорина Е.Н. Северный вариант российской модели демографического старения // Экон. и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2013. Т. 2. № 26. С. 111–125.
8. Попова Л.А., Сукнёва С.А. Демографическое развитие республики Коми и республики Саха (Якутия): общее и особенное // Изв. Коми НЦ УРО РАН. 2012. № 4. С. 108–120.
9. Сафарова А.А., Сафарова Г.Л., Косолапенко Н.Г., Арутюнов А.В. Демографические аспекты старения населения Санкт-Петербурга в конце XX–начале XXI в. Ч. 1. Традиционные меры старения населения // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 605–611.
10. Сукнёва С.А. Демографический потенциал развития населения северного региона. Новосибирск: Наука, 2010.
11. Татарина О.В., Никитин Ю.П. Некоторые демографические показатели старения и долголетия в Якутии // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 525–534.
12. Усачев В.И. Резервы пополнения трудового потенциала России в среднесрочной перспективе // Народонаселение. 2008. № 2. С. 143–149.
13. Хоткина З.А. «Нормальный трудовой потенциал» и дискриминация по возрасту // Народонаселение. 2013. № 3. С. 27–37.
14. Чижова Л.С. Роль трудового фактора в экономическом развитии страны // В кн.: Социальная функция государства в экономике XXI в. М.: МАКС Пресс, 2007. С. 300–308.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 695–701

S. A. Sukneva, A. S. Barashkova

TRENDS OF POPULATION AGING IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA): SOCIO-DEMOGRAPHIC ASPECT

M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, 1, pr. Lenina, Yakutsk 677000; e-mail: sukneva@mail.ru

The scale and the signs of population aging in the Republic of Sakha (Yakutia), having expressed gender differences, have been defined. In the course of the analysis it has been revealed that the decline in mortality and life expectancy growth, migratory outflow of young population, reducing the number of children led to an increase in the number of older persons. It was found that the increase and redistribution of the dependency rate on the working population in the direction of older people acts as a consequence of the aging process. The survey of the employment behaviour of the elderly population of the Republic showed that the main activity motives of elderly are instrumental and social.

Key words: population aging, population by age, migration, dependency rate, labour activity of older

В. Н. Максимов^{1, 2}, С. К. Малютина¹, П. С. Орлов^{1, 2}, Д. Е. Иванощук^{1, 2},
Е. Н. Воропаева¹, М. Бобак³, М. И. Воевода^{1, 2}

ДЛИНА ТЕЛОМЕР ЛЕЙКОЦИТОВ КАК МАРКЕР СТАРЕНИЯ И ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧЕЛОВЕКА*

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; e-mail: medik11@mail.ru; ² Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10; ³ Университетский колледж Лондона, Великобритания, WC1E6BT Лондон, Торрингтон, 1–19

Цель исследования — изучение ассоциации длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) с возрастом, полом, факторами риска развития возрастзависимых заболеваний в современной российской популяции лиц предпенсионного и пенсионного возраста. Исследование ДТЛ выполнено с помощью количественной ПЦР в реальном времени у 398 мужчин (56,3±7,2 года) и 365 женщин (56,6±7,1 года), отобранных из популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов Новосибирска (9 400 человек), сформированной в ходе работы по международному проекту HAPIEE. Обнаружена обратная корреляция ДТЛ с возрастом ($r = -0,159$, $p < 0,001$), отношением талия/бёдра ($r = -0,107$, $p = 0,003$). Средняя ДТЛ у женщин достоверно больше, чем у мужчин, $p = 0,031$. У мужчин выявлена корреляция ДТЛ с массой тела ($r = 0,140$, $p = 0,005$), объёмом талии ($r = 0,111$, $p = 0,027$), у женщин имеется обратная корреляция ДТЛ с объёмом талии ($r = -0,127$, $p = 0,015$), отношением талия/бёдра ($r = -0,141$, $p = 0,007$). ДТЛ имеет обратную корреляцию с числом выкуриваемых сигарет ($r = -0,121$, $p = 0,024$). ДТЛ крови коррелирует с возрастом, курением и целым рядом фенотипических признаков. У мужчин с семейным анамнезом, отягощённым злокачественными новообразованиями, ДТЛ больше, чем у мужчин без такого анамнеза.

Ключевые слова: генетика долголетия, длина теломер лейкоцитов, маркер старения, фактор риска, полимеразная цепная реакция, возрастзависимые заболевания

В целом подходы к изучению генетики долголетия претерпели ту же эволюцию, что и исследования других фенотипов: от ассоциаций отдельных однонуклеотидных полиморфизмов с долгожительством к полногеномным ассоциативным исследованиям (GWAS — *Genome Wide Association Study*), а теперь уже к секвенированию экзонов долгожителей [25] и даже целых геномов [32]. Мы находимся на этапе накопления знаний, и пока даже с

привлечением всех методов не удаётся добиться качественного прорыва в понимании процессов старения. Продолжается поиск универсальных маркеров старения и риска развития возрастзависимых заболеваний у человека.

Исходя из современных знаний о функциональном значении в жизни клетки, в качестве такого маркера рассматривают теломеры. Теломеры являются сложными комплексами, расположенными на концах хромосом, поддерживают стабильность хромосом и предохраняют ДНК от деградации [33]. Теломеры состоят из повторяющихся от сотен до тысяч раз на каждом концевом участке хромосомы гексамерных нуклеотидных последовательностей (TTAGGG). Во время репликации ДНК при каждом митозе клетки теломеры укорачиваются. В делящихся клетках утраченные фрагменты теломер синтезируются с помощью фермента теломеразы. Теломераза содержит каталитический компонент (обратную транскриптазу *TERT*), теломеразную РНК (*hTR* или *TERC*), содержащую две копии теломерного повтора и являющуюся матрицей для синтеза теломер, и белок дискерин. В состав комплекса белков на концах хромосом входят также белки шелтеринового комплекса (*TRF1*, *TRF2*, *TIN2*, *Rap1*, *TPP1*, *POT1*). Этот комплекс отличает теломеры от сайтов повреждения ДНК и контролирует синтез теломерной ДНК при участии теломеразы. Укорочение теломер приводит к клеточному старению, поэтому длину теломер рассматривают как потенциальный маркер истории деления клетки и «накопленного» оксидативного стресса [33].

Было показано, что меньшая ДТЛ ассоциируется с субклиническим атеросклерозом [13],

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-45-00030).

возрастзависимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [7, 26] и смертностью [11, 19], хотя ассоциации со смертностью в ряде исследований не подтверждены [8, 15, 23]. Эти ассоциации оказались независимыми от хронологического возраста, что предполагает значение ДТЛ как индикатора биологического или клеточного возраста.

Интересно, что мультиэтнические исследования (*MESA*, *Family Heart Study* и *Bogalusa Study*) обнаружили расовые/этнические различия длины теломер и их дифференцированные ассоциации с возрастом [18, 31]. В недавнем метаанализе M. Gardner и соавт. (2013) исследовали 36 когорт ($n > 36.000$). У них была сложная задача из-за гетерогенности материала: метод измерения длины теломер — *TRF Southern Blot* (17 исследований), *Real-time PCR* (19 исследований) и *Flow-FISH* (четыре исследования); исследуемые клетки — цельная кровь (27 исследований), мононуклеары периферической крови (восемь исследований), гранулоциты (два исследования), лимфоциты (три исследования). Авторы показали, что женщины имеют большую длину теломер [14]. Потенциальные биологические механизмы более длинных теломер у женщин могут включать влияние эстрогенов, которые стимулируют продукцию теломеразы, и иметь протективный эффект в отношении свободных радикалов [3]; быть связаны с гетерогаметной гипотезой [5], где любые дефектные рецессивные аллели на X хромосоме не будут иметь компенсирующий аллель.

Одно из последних исследований ДТЛ как маркера предрасположенности к долгожительству выполнено в 2014 г. на материале *Leiden Longevity Study* (870 геронтов, 1 580 их потомков и 725 супругов). Ассоциация ДТЛ с долгожительством сохранялась независимо от целого ряда взятых в анализ факторов [12]. Но L. Bendix и соавт. (2014) призывают к осторожности в оценке влияния ДТЛ на продолжительность жизни, так как 10 лет изучали изменение ДТЛ у 1 356 лиц 30–70 лет и показали, что на оценку влияет качество ДНК и целый ряд факторов образа жизни [6]. A. Venetos и соавт., наоборот, сделали вывод, что маловероятно влияние образа жизни и его модификаций на ДТЛ [7]. Однако исследование участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС опровергает эту точку зрения: ДТЛ у «ликвидаторов» оказалась даже больше, чем в контрольной группе, особенно у лиц с раком [29]. Авторы полагают, что удлинение теломер, выявленное у людей, подвергшихся

воздействию ионизирующего излучения, связано с активацией теломеразы для восстановления хромосом после повреждения и отражает дефекты в регуляции теломеразы, которые могут усиливать канцерогенез.

В исследовании, выполненном на группе долгожителей Северо-Западного региона России, показали связь ДТЛ с возрастом [1]. Таким образом, единого мнения о роли ДТЛ в продолжительности жизни, здоровье и болезни пока нет. Тем не менее, ведутся полногеномные ассоциативные исследования маркеров, ассоциированных с ДТЛ. Исследование *Long Life Family Study* включало 4 289 участников, обнаружены новые межгенные *SNP*: *rs7680468* между *PAPSS1* и *DKK2* на хромосоме 4 (*q25*) и два на 17-й хромосоме (*q23.2*) и 10-й (*q11.21*). В этих районах лежит целый ряд генов *DCAF7*, *POLG2*, *CEP95*, *SMURF2* на *17q23.2* и *RASGEF1A*, *HNRNPF*, *ANF487*, *CSTF2T*, *PRKG1* на *10q11.21*. Но самая сильная ассоциация оказалась с гаплотипами в районе генов *CEP95* и *SMURF2*. Авторы также подтвердили ранее описанные ассоциации с генами *TERC*, *MYNN* и *OBFC1* [21].

Процесс старения является неотъемлемой частью человеческого жизненного цикла, затрагивает многие клетки. Хронологический возраст определяется по дате рождения. Биологический возраст определяется изменениями в физиологическом состоянии организма. Корреляцию между ними изучают давно, в том числе и на клеточном уровне. Были разработаны различные методы для того, чтобы измерить клеточное старение. Вначале определяли ДТЛ с помощью Саузерн блот гибридизации. Этот способ, однако, требует большого количества ДНК и весьма длителен. Измерение ДТЛ с помощью количественной ПЦР, предложенной P. Sawthon [10], может быть выполнено значительно быстрее и с относительно небольшими количествами ДНК. Этот метод позволяет измерить относительную ДТЛ и сравнивать её у разных индивидуумов. N. J. O'Callaghan и M. A. Fenech (2011) использовали количественную ПЦР для измерения абсолютной ДТЛ [27]. Этот метод основан на количественной ПЦР по P. Sawthon, но существенно модифицирован — используют другие праймеры, а также олигомерные стандарты для расчета абсолютной длины теломер. Кроме того, последняя может быть измерена с помощью *FlowFISH* [4] или с использованием метода *STELA* (*Single Telomere Length Analysis*) [16].

В рамках глобального увеличения продолжительности жизни населения земного шара, российская популяция тоже становится старше и более подвержена развитию хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), половина из которых приходится на сердечно-сосудистые. Несмотря на значительные успехи медицины в профилактике и лечении заболеваний пожилого возраста, механизмы, определяющие скорость снижения здоровья с возрастом, исследованы только частично. Прогрессия возрастных изменений и ее детерминанты имеют популяционную специфичность. Поскольку основные исследования по проблеме выполнены на североамериканских и западноевропейских популяциях, в которых эпидемиологическая ситуация в отношении ХНИЗ и сердечно-сосудистых заболеваний существенно отличается от России, анализ возрастного градиента здоровья у российской популяции крайне актуален.

Цель исследования — изучение ассоциации ДТЛ с возрастом, полом, факторами риска развития возрастзависимых заболеваний в современной российской популяции лиц предпенсионного и пенсионного возраста.

Материалы и методы

Исследование выполнено на стратифицированной по полу и возрасту группе (763 чел.), которая была сформирована на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов Новосибирска (9 400 человек), собранной НИИ терапии и профилактической медицины в ходе работы по международному проекту НАРИЕЕ (*Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*) [17]. На основе избирательных списков по таблицам случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки мужчин и женщин 45–69 лет. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Отклик удовлетворял требуемым 70% от числа приглашенных. Программа исследования включала: измерение АД, антропометрию (рост, масса тела, объём талии, бёдер); социально-демографические характеристики; опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности; оценку липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП); опрос на выявление стенокардии напряжения (*Rose*); ЭКГ покоя в 12 отведениях [28]. Для классификации форм ИБС использовались принятые в эпидемиологии критерии. В катего-

рию «определенная ИБС» входили перечисленные ниже формы (МК — миннесотский код):

- 1) определенный инфаркт миокарда (МК 1–1 — 1–2–7);
- 2) стенокардия напряжения по стандартному опроснику ВОЗ;
- 3) безболевая форма ИБС, отличная от определенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения (МК 4–1, 4–2, 5–1, 5–2 при отсутствии 3–1, 3–3).

Категория «возможная ИБС» включала следующие группы:

- 1) возможный инфаркт миокарда (МК 1–2–8 — 1–3);
- 2) возможная ишемия (МК 4–3, 5–3);
- 3) аритмическая форма ИБС (МК 6–1, 6–2, 7–1, 8–3 при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза для кода 8–3);
- 4) ишемия в сочетании с гипертрофией ЛЖ (МК 4–1, 4–2, 5–1, 5–2 в присутствии 3–1, 3–3).

Измерение АД выполняли автоматическим тонометром «Omron M5-I» путем трехкратного с трёхминутным интервалом измерения АД на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с точностью до 2 мм рт. ст., при этом в анализе оценивали среднее значение трёх измерений [17]. Повышенными цифрами АД считали САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст. Кроме того, в группу с артериальной гипертензией (АГ) относили лиц с нормальным АД, принимающих гипотензивные препараты, и/или лиц с установленным диагнозом АГ в анамнезе (по медицинской документации).

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (НИИТГПМ и ИЦиГ СО РАН). Исследование ДТЛ проводили в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [2], с помощью количественной ПЦР (*qPCR*) в реальном времени на основе методики Р. Sawthorn и соавт. (2002) [10] с модификациями. В качестве однокопийного референсного гена взят ген β -гемоглобина. Отдельные количественные реакции для теломер и гена β -гемоглобина ставили в парных 96-луночных планках в идентичных позициях. Каждая планка включала серию разведений ДНК (0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10; 20 и 30 нг), которые были использованы для создания калибровочной кривой и количественной оценки каждого образца. Десять нанограмм

ДНК были взяты в каждую индивидуальную реакцию. Реакционная смесь для анализа теломер содержала следующие реагенты: 270 nM tel1b праймер (5'-CGGTTT(GTTTGG)5GTT-3'), 900 nM tel2b праймер (5'-GGCTTG(CCTTAC)5CCT-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 mM DTT (dithiothreitol), 1% DMSO (dimethylsulfoxide), 0,2 mM каждого dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 1,25 ед. DNA polymerase в конечном объёме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 10 мин на 95 °С, потом 25 циклов 95 °С — 15 с, 54 °С — 30 с, 72 °С — 90 с. Реакционная смесь для анализа гена β-гемоглобина содержала следующие реагенты: 300 nM Hgb1 праймер (5'-GCTTCTGACA CAACTGTGTTCACTAGC-3'), Hgb2 праймер (5'-CACCAACTTCATCCACGTTTACC-3'), 0,2X SYBR Green I, 5 mM DTT (dithiothreitol), 1% DMSO (dimethylsulfoxide), 0,2 mM каждого dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 1,25 ед. DNA polymerase в конечном объёме 15 мкл буфера. Циклы ПЦР: 95 °С — 3 мин, потом 35 циклов 95 °С — 15 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 20 с. Обе реакции ставили на «StepOnePlus» (USA). Для расчётов использовали штатное программное обеспечение амплификатора. Выполняли контроль качества и расчёт отношения T/S (теломеры к однокопийному гену), чтобы получить относительную ДТЛ. Если кривые амплификации образца в трех репликах имели стандартное отклонение >0,5, то такой образец исключали из дальнейшего анализа. Каждая плашка включала три контрольных образца с нормальной и один с короткой ДТЛ. Были проверены относительные интенсивности сигнала из контрольных образцов, чтобы гарантировать сопоставимость между плашками.

Далее анализировали связь ДТЛ с рядом возрастзависимых качественных и количественных фенотипов с помощью пакета SPSS (v. 11.5). Первым этапом определяли коэффициенты корреляции с помощью процедуры бивариантного корреляционного анализа. Сравнение уровня таких показателей, как ДТЛ, рост, масса тела, ИМТ, АД (систолическое, диастолическое, пульсовое), ЧСС, общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности, глюкоза крови, проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова—Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. В случае, если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения,

то сравнение уровня этого признака в трёх группах и более выполняли с помощью теста Крускала—Уоллиса, достоверность различий между двумя группами дополнительно проверяли с помощью теста Манна—Уитни. Для сравнения ДТЛ при разделении по ряду признаков использовали метод «общая линейная модель» (*General Linear Model — GLM*) с включением в модель возраста и курения, с проверкой на равенство дисперсий с помощью теста Левена.

Результаты и обсуждение

Обследованы 398 мужчин (56,3±7,2 года) и 365 женщин (56,6±7,1 года). При включении в модель возраста, пола и факта курения, средняя ДТЛ у женщин (1,321±0,022) достоверно больше, чем у мужчин (1,25±0,021, $\rho=0,031$, *GLM*). При добавлении в модель числа выкуриваемых сигарет достоверность различий возрастает ($\rho=0,008$). Более длинные теломеры у женщин по сравнению с мужчинами были описаны в ряде исследований, выполненных ранее [3, 5, 14].

Средняя ДТЛ у тех, кто никогда не курил, при сравнении со всеми остальными при включении в модель возраста и пола достоверно не отличалась. При разделении по полу оказалось, что у мужчин, которые никогда не курили, ДТЛ больше, $\rho=0,038$ (табл. 1), тогда как у женщин достоверные различия отсутствовали, возможно из-за относительно небольшого числа курящих. При корреляционном анализе ДТЛ с числом выкуриваемых сигарет на момент опроса или до отказа от курения обнаружена достоверная обратная корреляция ($r = -0,121$, $\rho=0,024$). По данным С. L. Cartу и соавт. из США (2015), ДТЛ была короче у женщин в постменопаузе, продолжающих курить на момент исследования, по сравнению с некурящими женщинами [9]. В другом ещё более масштабном исследовании, выполненном в Германии, показали, что ДТЛ короче у курильщиков независимо от пола [24].

Средняя ДТЛ у лиц с определённой ИБС достоверно меньше по сравнению с лицами без ИБС со стандартизацией по возрасту и курению, $\rho=0,031$, (табл. 2). При добавлении в анализ лиц с возможной ИБС различие исчезает ($\rho=0,120$). При разделении по полу средняя ДТЛ у женщин с определённой ИБС достоверно меньше по сравнению с женщинами без ИБС, $\rho=0,029$, тогда как в группе мужчин различия отсутствуют. Исследователи из университета Вашингтона вы-

Средняя длина теломер лейкоцитов и курение у мужчин

Курение, <i>n</i>	Среднее	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
Регулярно, не меньше одной сигареты в день, <i>n</i> =182	1,208	0,030	1,150	1,266
Курил в прошлом, но теперь не курит, <i>n</i> =117	1,220	0,037	1,148	1,292
Никогда не курил, <i>n</i> =99	1,330	0,040	1,252	1,409

полнили анализ у женщин в менопаузе после 13 лет наблюдения и обнаружили, что риск развития ИБС у белых женщин повышается в 1,5 раза с укорочением ДТЛ на 1 000 пар нуклеотидов. Риск смерти у белых женщин повышается с укорочением ДТЛ, тогда как у негритянок не только отсутствует ассоциация ДТЛ с ИБС, но и имеется слабая связь укорочения ДТЛ со снижением риска смерти [9].

Из взятых в анализ данных опроса получили достоверные различия в ДТЛ у мужчин, ответивших на вопрос о наличии рака (новообразований) у родителей, братьев, сестёр — да/нет $1,323 \pm 0,037 / 1,209 \pm 0,023$ ($\rho=0,009$), различия оценивали с включением в модель возраста и курения. Ни в общей группе, ни отдельно у женщин достоверных различий по этому критерию нет. ДТЛ оказалась больше в группе мужчин, утвердительно ответивших на вопрос. Это противоречит первоначальным результатам исследований ассоциации ДТЛ и рака [34], однако совпадает с более поздними публикациями [20, 22].

Кроме того, из взятых в анализ данных опроса получили достоверные различия в ДТЛ у женщин, разделённых по результатам ответа на вопрос «говорил ли Вам врач, что у Вас повышенное АД?», $\rho=0,028$ (табл. 3). У мужчин достоверных различий по этому критерию нет. Не получено различий в ДТЛ у лиц с АГ по результатам одномоментного исследования и без АГ — как с помощью *GLM*, так и при построении логистической регрессионной модели с АГ в качестве зависимой переменной с включением в модель пола, возраста, роста, массы тела и ряда других показателей. Найдена только слабая обратная корреляция с пульсовым АД в общей группе (табл. 4). Возможно, это

различие обусловлено не собственно фактом наличия АГ как таковой, а её длительностью («стажем» АГ). Те, кто знает о наличии АГ, как правило, уже имеют длительный анамнез течения АГ и поражение органов-мишеней (выраженное в большей или меньшей степени), и у них это проявляется уже на «общесоматическом» уровне, на уровне отдельных клеток, в том числе и в виде укорочения ДТЛ.

При разделении исследуемой группы по объёму талии (*NCEP ATR* III, 2004) ни в общей группе, ни отдельно у женщин (с объёмом талии > 88 см) и мужчин (>102 см) достоверных различий по этому критерию нет. У мужчин зафиксирована обратная тенденция — увеличение ДТЛ прямо коррелирует с объёмом талии (см. табл. 4). Хотя в исследовании D. Révész и соавт. (2015) показана ассоциация увеличения объёма талии с укорочением ДТЛ без разделения по полу [30]. Это исследование включало 1 808 участников 18–65 лет с шестилетним интервалом между обследованиями. Значимой связи с систолическим АД авторы не обнаружили ни на старте исследования, ни спустя 6 лет [30].

Обнаружена высоко достоверная корреляция ДТЛ с возрастом ($r = -0,159$, $\rho < 0,001$), объёмом бёдер ($r = 0,074$, $\rho = 0,041$), средним пульсовым АД ($r = -0,083$, $\rho = 0,021$), отношением талия/бёдра ($r = -0,107$, $\rho = 0,003$). При разделении по полу оказалось, что корреляция ДТЛ у мужчин имеется с возрастом ($r = -0,173$, $\rho = 0,001$), ростом ($r = 0,107$, $\rho = 0,032$), массой тела ($r = 0,140$, $\rho = 0,005$), ИМТ ($r = 0,109$, $\rho = 0,030$), объёмом талии ($r = 0,111$, $\rho = 0,027$), объёмом бёдер ($r = 0,143$, $\rho = 0,004$). Корреляция ДТЛ у мужчин с отношением талия/бёдра отсутствует (см.

Средняя длина теломер лейкоцитов у женщин и ответ на вопрос «говорил ли Вам врач, что у Вас повышенное АД?»

Средняя длина теломер лейкоцитов и определённая ИБС

ИБС, <i>n</i>	Среднее	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
Нет, <i>n</i> =290	1,329	0,023	1,283	1,374
Определённая, <i>n</i> =50	1,197	0,056	1,086	1,307

Повышенное АД, <i>n</i>	Среднее	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал	
Да, <i>n</i> =244	1,299	0,023	1,253	1,344
Нет, <i>n</i> =121	1,389	0,033	1,324	1,455

Корреляции длины теломер лейкоцитов

Показатель	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст	-0,159	<0,001	-0,173	0,001	-0,149	0,004
Объём бёдер	0,074	0,041	0,143	0,004	–	–
Объём талии	–	–	0,111	0,027	-0,127	0,015
Отношение талия/бёдра	-0,107	0,003	–	–	-0,141	0,007
Пульсовое АД	-0,083	0,021	–	–	–	–
Рост	–	–	0,107	0,032	–	–
Масса тела	–	–	0,140	0,005	–	–
ИМТ	–	–	0,109	0,030	–	–

табл. 4). У женщин выявлена корреляция ДТЛ с возрастом ($r = -0,149$, $p = 0,004$), объёмом талии ($r = -0,127$, $p = 0,015$), отношением талия/бёдра ($r = -0,141$, $p = 0,007$). Оказалось, что корреляция ДТЛ с объёмом талии у мужчин прямая, а у женщин — обратная.

Заключение

Длина теломер лейкоцитов крови коррелирует с возрастом, курением и целым рядом фенотипических признаков. Получены противоположные корреляции длины теломер у мужчин и женщин в зависимости от объема талии. У мужчин с семейным анамнезом, отягощённым злокачественными новообразованиями, длина теломер лейкоцитов больше, чем у мужчин без такого анамнеза.

Литература

1. Смирнова Т.Ю., Рунов А.Л., Бонский М.С. и др. Длина теломер в группе долгожителей Северо-Западного региона России // Цитология. 2012. Т. 54. № 5. С. 439–445.
2. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // В кн.: Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса. М: Мир, 1990. С. 58–94.
3. Aviv A., Valdes A.M., Spector T.D. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology // Int. J. Epidemiol. 2006. № 35. P. 1424–1429.
4. Baerlocher G.M., Vulto I., De Jong G., Lansdorp P.M. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH) // Nature Protocols. 2006. Vol. 5. № 1. P. 2365–2376.
5. Barrett E.L., Richardson D.S. Sex differences in telomeres and lifespan // Aging Cell. 2011. Vol. 10. № 6. P. 913–921.
6. Bendix L., Thinggaard M., Fenger M. et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. № 2. P. 231–239.
7. Benetos A., Kark J.D., Susser E. et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course // Aging Cell. 2013. Vol. 12. № 4. P. 615–621.
8. Bischoff C., Petersen H.C., Graakjaer J. et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old // Epidemiology. 2006. Vol. 17. № 2. P. 190–194.
9. Carty C.L., Kooperberg C., Liu J. et al. Leukocyte telomere length and risks of incident coronary heart disease and mortality in a racially diverse population of postmenopausal women // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015. Vol. 35. № 10. P. 2225–2231.
10. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // Nucleic Acids Res. 2002. Vol. 30. № 10. P. e47.
11. Cawthon R.M., Smith K.R., O'Brien E. et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // Lancet. 2003. № 361. P. 393–395.
12. Deelen J., Beekman M., Codd V. et al. Leukocyte telomere length associates with prospective mortality independent of immune-related parameters and known genetic markers // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. № 3. P. 878–886.
13. Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study // Amer. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. № 1. P. 14–21.
14. Gardner M., Bann D., Wiley L. et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis // Exp. Gerontol. 2014. № 51. P. 15–27.
15. Harris S.E., Deary I.J., MacIntyre A. et al. The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in nondemented older people // Neurosci. Lett. 2006. Vol. 406. № 3. P. 260–264.
16. Hills M., Lücke K., Chavez E.A. et al. Probing the mitotic history and developmental stage of hematopoietic cells using single telomere length analysis (STELA) // Blood. 2009. Vol. 113. № 23. P. 5765–5775.
17. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee.html>.
18. Hunt S.C., Chen W., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 4. P. 451–458.
19. Kimura M., Hjelmborg J.V., Gardner J.P. et al. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins // Amer. J. Epidemiol. 2008. Vol. 167. № 7. P. 799–806.
20. Lan Q., Cawthon R., Gao Y. et al. Longer telomere length in peripheral white blood cells is associated with risk of lung cancer and the rs2736100 (CLPTM1L-TERT) polymorphism in a prospective cohort study among women in China // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 3. P. e59230.
21. Lee J.H., Cheng R., Honig L.S. et al. Genome wide association and linkage analyses identified three loci-4q25, 17q23.2, and 10q11.21-associated with variation in leukocyte telomere length: the Long Life Family Study // Front Genet. 2014. № 4. P. 310.
22. Lynch S.M., Major J.M., Cawthon R. et al. A prospective analysis of telomere length and pancreatic cancer in the alpha-tocopherol betacarotene cancer (ATBC) prevention study // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133. № 11. P. 2672–2680.

23. Martin-Ruiz C.M., Gussekloo J., Van Heemst D. et al. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study // *Aging Cell*. 2005. Vol. 4. № 6. P. 287–290.
24. Müezzini A., Mons U., Dieffenbach A.K. et al. Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort // *Exp. Gerontol.* 2015. № 70. P. 18–25.
25. Newman A.B., Murabito J.M. The Epidemiology of Longevity and Exceptional Survival // *Epidem. Rev.* 2013. № 35. P. 181–197.
26. Nordfjall K., Eliasson M., Stegmayr B. et al. Increased abdominal obesity, adverse psychosocial factors and shorter telomere length in subjects reporting early ageing; the MONICA Northern Sweden Study // *Scand. J. Publ. Hlth.* 2008. Vol. 36. № 7. P. 744–752.
27. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length // *Biol. Procedures Online*. 2011. № 13. P. 3.
28. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study // *BMC Publ. Hlth.* 2006. № 6. P. 255.
29. Reste J., Zvigule G., Zvagule T. et al. Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. № 6. P. 1089–100.
30. Révész D., Milaneschi Y., Verhoeven J.E. et al. Longitudinal Associations Between Metabolic Syndrome Components and Telomere Shortening // *J. clin. Endocr. Metab.* 2015. Vol. 100. № 8. P. 3050–3059.
31. Roux A.V.D., Ranjit N., Jenny N.S. et al. Race/ethnicity and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Aging Cell*. 2009. Vol. 8. № 3. P. 251–257.
32. Sebastiani P., Riva A., Montano M. et al. Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years // *Front Genet.* 2012. № 2. P. 90.
33. Von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases // *Curr. Mol. Med.* 2005. Vol. 5. № 2. P. 197–203.
34. Willeit P., Willeit J., Mayr A. et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality // *J.A.M.A.* 2010. Vol. 304. № 1. P. 69–75.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 702–708

V.N. Maximov^{1,2}, S.K. Malyutina¹, P.S. Orlov^{1,2}, D.E. Ivanoschuk^{1,2}, E.N. Voropaeva¹,
M. Bobak³, M.I. Voevoda^{1,2}

**LENGTH TELOMERE LEUKOCYTES AS AGING MARKERS AND RISK FACTORS
FOR AGE-RELATED DISEASES IN HUMANS**

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine, 175/1, ul. Borisa Bogatkova; ² Institute of cytology and genetics, Siberian branch of RAS, 10, pr. akad. Lavrentyeva, Novosibirsk 630090; ³ Novosibirsk 630089; e-mail: medik11@mail.ru; ³ University College, 19, Torrington Place, London, WC1E6BT, United Kingdom

The purpose of the research was studying of leukocyte telomere length association with age, sex, risk factors for age-related diseases in Russian people of pre-retirement and retirement age. By quantitative real-time PCR method we studied the leukocyte telomere length in 398 men (56,3±7,2 years) and 365 women (56,6±7,1 years) selected from a population sample of 45–69 year-old residents of the Oktyabrsky and Kirovsky districts of Novosibirsk (9 400 people). The selection was formed in the course of work on the international project HAPIEE. As a result, an inverse correlation of telomere length with age ($r = -0,159$, $p < 0,001$), with the ratio waist / hips ($r = -0,107$, $p = 0,003$) was found out. The average length of telomeres in women significantly more than in men, $p = 0,031$. The correlation of telomere length in males with weight ($r = 0,140$, $p = 0,005$), waist size ($r = 0,111$, $p = 0,027$) was found out. In women, there is an inverse correlation of telomere length with a waist size ($r = -0,127$, $p = 0,015$), the ratio of waist / hips ($r = -0,141$, $p = 0,007$). The length of telomeres is an inverse correlation with correlation with quantity of the cigarettes smoked ($r = -0,121$, $p = 0,024$). The length of telomeres leukocytes correlates with age, smoking, and a number of phenotypical signs. In men with the family anamnesis burdened by malignancies leukocytes telomere length was found to be greater than in men without such anamnesis.

Key words: genetics of longevity, leukocyte telomere length, a marker of aging, risk factors, polymerase-chain reaction, age-related diseases

В. В. Эрдман, Д. Д. Каримов, Т. Р. Насибуллин, Я. Р. Тимашева,
И. А. Туктарова, О. Е. Мустафина

РОЛЬ *ALU*-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *PLAT*, *PKHD1L1*, *STK38L* И *TEAD1* В ФОРМИРОВАНИИ ПРИЗНАКА ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ*

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054 Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: danivera@mail.ru

Впервые в этнически однородной группе татар, проживающих в Республике Башкортостан, охарактеризован *Alu(II/D)*-полиморфизм генов *PLAT* (*TPA25*), *PKHD1L1* (*Yb8AC702*), *STK38L* (*Ya5ac2145*) и *TEAD1* (*Ya5ac2013*) и установлена ассоциация *Alu(II/D)*-полиморфизма каждого из генов с возрастом. Группа исследования включала 1 580 неродственных между собой индивидов 21–109 лет, в том числе 204 долгожителя. С долголетием в общей группе мужчин и женщин положительно ассоциирован генотип *STK38L*IID* ($OR=1,016$, $p=0,034$). У женщин, достигших возраста долголетия, повышена вероятность обнаружения генотипов *PKHD1L1*III* ($OR=1,289$, $p=0,009$), *PLAT*DI/D* ($OR=1,175$, $p=0,016$) и *TEAD1*III* ($OR=1,047$, $p=0,042$). Для достижения возраста долголетия у мужчин значимым оказался генотип *PKHD1L1*IID* ($OR=1,713$, $p=0,03$). Таким образом, характер изменения частоты генотипов по данным *Alu(II/D)*-полиморфным сайтам в зависимости от возраста специфичен для каждого отдельного гена.

Ключевые слова: продолжительность жизни, долголетие, генетическая нестабильность, *Alu-III/D*-полиморфизм, гены *PLAT*, *PKHD1L1*, *STK38L*, *TEAD1*, этническая группа татар, анализ ассоциаций

Поиск причин и механизмов старения организма, ограничивающих продолжительность жизни (ПЖ), в настоящее время затрагивает множество сигнальных путей, регулирующих такие процессы, как апоптоз, антиоксидантную защиту, воспаление и множество других. При этом обращение в экспериментах к синдромам преждевременного старения, с одной стороны, и к случаям экстремального долголетия — с другой, является одним из стратегически обоснованных способов познания феномена старения. Так, результаты многочисленных исследований разных форм прогерии свидетельствуют о вкладе в их развитие таких клеточных процессов, как возрастная реорганизация генома, вызванная укорочением теломер, дефекты систем репарации ДНК, активация мобильных генетиче-

ских элементов (МГЭ) [7, 45]. Таким образом, можно предположить, что молекулярные события, вызывающие дестабилизацию ДНК, способны приводить к ограничению ПЖ.

В позднем возрасте наблюдают тенденцию к затуханию нескольких внутриклеточных механизмов контроля активности ретротранспозонов — МГЭ первого типа (геномное метилирование, активность ДНК-метилтрансферазы *DNMT1*, $\rho53$, «*anti-Alu miRNA*») и активацию ретротранспозиции в разных соматических клетках. Результаты исследований на клеточных культурах и модельных животных позволяют признать, что активация или неправильная регуляция ретротранспозонов способна привести к повреждению ДНК и старению клетки, а также может инициировать иммунный и провоспалительный ответ [9].

Среди МГЭ особое внимание обращают на себя *Alu*-элементы, относящиеся к SINE-повторам (*short interspersed nuclear element* — короткие диспергированные нуклеотидные элементы, длиной около 300 нуклеотидных пар) класса ретротранспозонов. Это достаточно многочисленная подгруппа МГЭ, в совокупности составляющая 10,6 % всего генома. Благодаря особенностям своей структуры и разнообразным функциям, *Alu*-элементы могут участвовать в регуляции экспрессии генов; происходит это, вероятно, посредством инсерции в область промоторов или вблизи промоторов генов. Около 25 % промоторов генов человека содержат в своей последовательности ретроэлементы [25]. Было показано, что *Alu*-элементы способны выполнять функцию энхансеров, сайленсеров, выступать в качестве участков альтернативного сплайсинга и редактирования РНК, обуславливать эпигенетические изменения, регулировать транскрипцию и трансляцию мРНК [8, 12]. Эти механизмы, регулируемые *Alu*-элементами под

* Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 14-04-97094а, 14-04-01169а).

влиянием экзо- и эндогенных средовых факторов, способны модулировать скорость возрастных изменений в организме [32].

Концепция о роли полиморфизма *Alu*-ретро-элементов в вариабельности ПЖ строится на результатах исследований ассоциаций *Alu(I/D)*-полиморфизма с уровнем экспрессии генов при различных распространенных заболеваниях [4, 20, 22, 34, 42, 47]. Например, при анализе нуклеотидной последовательности генов-кандидатов сахарного диабета 1-го типа установлено, что *SNP*, ассоциации с которыми были найдены в результате полногеномных исследований, локализованы внутри последовательностей *Alu*-элементов в генах-кандидатах сахарного диабета 1-го типа [20]. Авторы исследования полагают, что «встроенные» в гены-кандидаты сахарного диабета 1-го типа *Alu*-вставки могут влиять на регуляцию экспрессии этих генов. Для инсерции *AluYb8* в 10-м интроне гена *WNK1* показана ассоциация с АД у европейцев (эстонцев, греков, англичан) [34]. Выявлена регуляторная функция *Alu*-последовательности в гене *ACE* в отношении активности промотора этого гена в нейронах; по мнению авторов, обнаруженные факты позволяют объяснить ассоциацию гетерозиготного по инсерции генотипа с болезнью Альцгеймера [47]. Более того, *Alu*-элемент, локализованный в 16-м интроне гена *ACE*, является одним из самых ярких примеров, демонстрирующих наличие ассоциации *Alu*-элементов с развитием распространенных заболеваний, в том числе ограничивающих ПЖ [4, 22].

Более высокую активность АПФ наблюдают у носителей аллеля *ACE*D* [40]. Для данного аллеля показана ассоциация с инфарктом миокарда, гипертонической болезнью, выраженной гипертрофией ЛЖ, а также с ранней манифестацией ИБС [1, 15, 21, 27]. В то же время, наряду с тем фактом, что аллель *ACE*D* является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста, с помощью метаанализа десяти европейских этнических групп было показано, что данный аллель способствует выживаемости в преклонном возрасте [33].

В целом же следует отметить небольшое число экспериментальных исследований ассоциаций *Alu*-элементов с ПЖ и распространенными многофакторными заболеваниями, ее ограничивающими, и, как следствие, низкую степень изученности *Alu(I/D)*-полиморфизма генов-кандидатов старения и долгожительства.

К генам-кандидатам старения и долголетия относят широкий спектр генов, кодирующих вовлеченные в реализацию механизмов старения белки. Для данной работы важно было выбрать те из них, у которых известен *Alu(I/D)*-полиморфизм. Нами были отобраны потенциальные гены-кандидаты старения и долголетия — *TEAD1* и *STK38L*, белковые продукты которых участвуют в апоптозе и регуляции клеточного цикла [2, 19, 46], ген *PKHD1L1*, экспрессирующийся в иммунных клетках [17], а также ген *PLAT*, кодирующий фермент, вовлеченный в процессы внутриклеточного сигналинга и клеточных взаимодействий [48]. Перечисленные функции белков, кодируемых выбранными для данного исследования генами, играют важную роль в разворачивании старческих процессов и различных патологий, их сопровождающих.

Цель исследования — анализ ассоциаций *Alu(I/D)*-полиморфизма генов *PLAT*, *PKHD1L1*, *STK38L* и *TEAD1* с возрастом человека, его долгожительством.

Материалы и методы

Было собрано 1 580 образцов ДНК у лиц 21–109 лет, не родственных между собой, татар по этнической принадлежности, жителей Республики Башкортостан. В исследование включили практически здоровых индивидуумов с отсутствием в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и рассеянного склероза. Так как у лиц старческого возраста и долгожителей возрастное изменение функций органов сердечно-сосудистой системы является, за редким исключением, практически нормой, для них допускали наличие в анамнезе атеросклероза, кардиосклероза и церебросклероза. В целом всю выборку сформировали из лиц, физически сохранных по сердечно-сосудистой и нервной системе, способных к самообслуживанию. Биологический материал (венозная кровь объемом 8 мл) собирали в соответствии с требованиями биоэтики. Геномную ДНК получали путем фенольно-хлороформного экстрагирования из лимфоцитов периферической венозной крови [31].

Alu(I/D)-полиморфные участки генов выбирали, используя базы данных TranspoGene, RepeatMasker и dbRIP. Олигонуклеотидные праймеры конструировали в программах Primer-BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer_blast/) и Primer3 software ([710](http://www-</p>
</div>
<div data-bbox=)

genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi). Аллель *D* идентифицировали после трехкратного повторения ПЦР-анализа во избежание ложноположительных результатов.

Разделение фрагментов ДНК проводили при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле, последний окрашивали раствором этидия бромидом и анализировали с использованием системы гель-видеодокументации («Vilber Lormat», Франция).

Статистическую обработку данных проводили в формате сравнительного анализа частот аллелей и генотипов в разных возрастных группах, выделенных согласно классификации, принятой на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [3]. Группа лиц первого зрелого возраста (167 человек) включала 137 мужчин 22–35 лет и 30 женщин 21–35 лет, группа лиц второго зрелого возраста (267 человек) — 203 мужчины 36–60 лет и 64 женщины 36–54 лет, группа лиц пожилого возраста (327 человек) — 95 мужчин 61–74 лет и 232 женщины 56–74 лет, группа лиц старческого возраста (615 человек) — 239 мужчин и 376 женщин 75–89 лет и группа долгожителей (204 человека) — 33 мужчины и 171 женщину 90 лет и старше. Для оценки отклонения эмпирически полученного распределения частот генотипов от теоретически ожидаемого в соответствии с законом Харди–Вейнберга применяли программу Arlequin 3.0. Парное сравнение частот генотипов и аллелей в возрастных группах выполняли с помощью точного двустороннего критерия Фишера (Statistica for Windows 6.0). Анализ возрастной динамики частот генотипов проводили с использованием бинарной логистической регрессии (SPSS V.21.0). При этом повышение или понижение частоты определенного генотипа с возрастом в пределах возрастного периода, определенного с применением ROC-анализа, оценивали в показателях соотношения шансов — *OR*.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ ассоциаций *Alu(I/D)*-полиморфизма *Ya5ac2013* гена *TEAD1* с долгожительством. В общей выборке частота генотипов *TEAD1*I/I*, *TEAD1*I/D* и *TEAD1*D/D* составила 27,4; 45,6 и 27%, аллелей *TEAD1*I* и *TEAD1*D* — 50,2 и 49,8%, соответственно. Наблюдаемое распределение частоты генотипов соответствует теоретически ожидаемому ($\rho=0,615$).

Не выявлено статистически значимых различий между группами индивидов разного возраста по частоте генотипов и аллелей. При подразделении всей исследуемой выборки по гендерному признаку мы не обнаружили достоверных различий в частоте генотипов и аллелей между возрастными группами ни у мужчин, ни у женщин. С помощью логистического регрессионного анализа выявили ассоциацию с возрастом генотипа *TEAD1*I/I* в диапазоне 66–74 лет в выборке мужчин ($OR=1,272$, $CI: 1,031–1,570$, $\rho=0,025$) и в диапазоне 80–109 лет в выборке женщин ($OR=1,047$, $CI: 1,002–1,095$, $\rho=0,042$), таблица. Таким образом, у этнических татар генотип *TEAD1*I/I* ассоциирован с достижением более поздних возрастных периодов — старческого у мужчин и долгожительства у женщин.

В этнической группе татар установлена частота генотипов *PLAT*I/I*, *PLAT*I/D* и *PLAT*D/D* и аллелей *PLAT*I* и *PLAT*D* по *Alu(I/D)*-полиморфизму *TPA25* гена *PLAT*. В общей выборке она составила 23,4; 45,3; 31,3; 46 и 54%, соответственно. Эмпирически наблюдаемое распределение частоты генотипов в общей группе отклоняется от распределения Харди–Вейнберга ($\rho=0,005$). Вероятно, данное несоответствие является показателем возрастзависимого отбора по генотипам, так как в выборке преобладает пул индивидов старческого возраста. В группе лиц зрелого возраста, используемой традиционно в популяционных исследованиях, частота генотипов сохраняет равновесное распределение ($\rho=0,243$). При подразделении общей выборки в соответствии с гендерными и/или возрастными особенностями индивидов были выявлены статистически значимые различия по частоте генотипов и аллелей между отдельными возрастными группами. Так, в общей группе мужчин и женщин наблюдали возрастание частоты генотипа *PLAT*I/I* у лиц пожилого возраста и у долгожителей по сравнению с лицами второго зрелого возраста (26,3 и 26,5% против 18%, соответственно, $\rho<0,05$). Данная тенденция, вероятно, отражает характер возрастзависимого изменения частоты генотипов в группе мужчин: у стариков частота генотипа *PLAT*I/I* выше таковой у лиц второго зрелого возраста (24,3% против 16,3%, $\rho=0,04$). В группе долгожителей генотип *PLAT*I/D* встречался с достоверно более низкой частотой, чем у женщин старческого возраста (38,6% против 48,7%, $\rho=0,03$). Логистический регрессионный анализ позволил выявить тренд к возрастанию частоты генотипа

**Результаты анализа ассоциаций полиморфного локуса *Alu(I/D)*-локусов
с возрастом методом бинарной логистической регрессии**

Генотип	Возраст, лет	<i>p</i>	<i>OR</i> (exp(<i>B</i>))	<i>CI</i> _{<i>OR</i>}	<i>AUC</i>
<i>Общая группа</i>					
<i>STK38L*I/*D</i>	50–109	0,034	1,016	1,001–1,031	0,546
<i>Мужчины</i>					
<i>TEAD1*I/*I</i>	66–74	0,025	1,272	1,031–1,570	0,679
<i>PLAT*I/*I</i>	47–80	0,013	1,034	1,007–1,061	0,598
<i>PKHD1L1*I/*D</i>	90–98	0,030	1,713	1,055–2,780	0,751
<i>PKHD1L1*D/*D</i>	59–82	0,004	1,079	1,024–1,137	0,614
<i>STK38L*I/*D</i>	70–98	0,046	1,051	1,001–1,105	0,607
<i>Женщины</i>					
<i>TEAD1*I/*I</i>	80–109	0,042	1,047	1,002–1,095	0,577
<i>PLAT*D/*D</i>	86–109	0,016	1,175	1,031–1,339	0,603
<i>PKHD1L1*I/*I</i>	86–94	0,009	1,289	1,065–1,560	0,642
<i>PKHD1L1*I/*D</i>	21–109	0,001	0,983	0,974–0,993	0,575
<i>PKHD1L1*D/*D</i>	21–67	0,005	1,076	1,022–1,132	0,683
<i>STK38L*I/*D</i>	21–109	0,009	1,018	1,004–1,032	0,561

Примечание. *p* — уровень значимости; *OR* — показатель соотношения шансов наступления события; *CI*_{*OR*} — доверительный интервал показателя соотношения шансов наступления события; *AUC* (*area under curve*) — площадь под кривой.

*PLAT*D/D* в диапазоне 86–109 лет в выборке женщин (*OR* = 1,175, *CI*: 1,031–1,339, $\rho=0,016$), а также частоты генотипа *PLAT*I/I* в диапазоне 47–80 лет в выборке мужчин (*OR* = 1,034, *CI*: 1,007–1,061, $\rho=0,013$), см. таблицу. Сопоставляя результаты анализа данных, можно говорить об ассоциации генотипа *PLAT*D/*D* с долголетием у женщин и генотипа *PLAT*I/*I* со старением у мужчин.

Анализ ассоциаций *Alu(I/D)*-полиморфизма *Yb8AC702* гена *PKHD1L1* с долголетием у татар выявил следующее. В общей выборке частота генотипов *PKHD1L1*I/I*, *PKHD1L1*I/D* и *PKHD1L1*D/D* составила 21,1; 54,3 и 24,7%, соответственно; частота аллелей *PKHD1L1*I* и *PKHD1L1*D* — 48,2 и 51,8%. Наблюдаемое распределение частоты генотипов в выборке женщин отклоняется от равновесного распределения Харди–Вейнберга ($\rho=0,001$). Эмпирическое распределение частоты генотипов в группах лиц первого и второго зрелого возраста соответствует теоретически ожидаемому нормальному распределению ($\rho=0,1$). Сравнение частоты генотипов в разных возрастных группах общей выборки показало, что частота генотипа *PKHD1L1*I/D* снижается с возрастом: от 60,2% у лиц пожилого возраста до 52,1% у стариков ($\rho=0,017$) и 49,7% у долгожителей ($\rho=0,011$). Соответственно, частота генотипа *PKHD1L1*D/D* статистически

значимо повышается в ряду возрастных групп от первого зрелого (20%) и пожилого (19,8%) возраста до долгожителей (29,7%, $\rho=0,045$ и 0,011, соответственно), а также от пожилого к старческому (27,7%, $\rho=0,007$). Схожее распределение частоты наблюдали при подразделении выборки на мужчин и женщин. По данным логистического регрессионного анализа, в выборке мужчин выявлена ассоциация генотипа *PKHD1L1*D/D* с возрастом в диапазоне 59–82 лет (*OR* = 1,079, *CI*: 1,024–1,137, $\rho=0,004$), а также ассоциация генотипа *PKHD1L1*I/D* с возрастом в диапазоне 90–98 лет (*OR* = 1,713, *CI*: 1,055–2,78, $\rho=0,03$). В выборке женщин на протяжении всего исследуемого возрастного диапазона (21–109 лет) отмечено снижение вероятности обнаружения генотипа *PKHD1L1*I/D* (*OR* = 0,983, *CI*: 0,974–0,993, $\rho=0,001$). Вероятность обнаружения генотипа *PKHD1L1*D/D* повышена в пожилом возрасте (*OR* = 1,027, *CI*: 1,022–1,132, $\rho=0,005$), у женщин же старческого возраста при достижении ими возраста долголетия возрастает вероятность выявления генотипа *PKHD1L1*I/I* (*OR* = 1,289, *CI*: 1,065–1,560, $\rho=0,009$), см. таблицу. В целом, результаты анализа данных свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается доля носителей генотипа *PKHD1L1*D/D* как у мужчин, так и у женщин и уменьшается доля носителей генотипа *PKHD1L1*I/D*. В то же время,

внутри группы долгожителей появляется тренд к возрастанию числа носителей аллеля *RKHD1L1*1*.

Получены данные по *Alu(I/D)*-полиморфизму *Ya5ac2145* гена *STK38L* в этнической группе татар. Частота генотипов *STK38L*I/I*, *STK38L*I/D* и *STK38L*D/D* в общей выборке составила, соответственно, 1,9; 17,7 и 80,4 %, аллелей *STK38L*I* и *STK38L*D* — 10,8 и 89,2 %. Вероятность отклонения распределения частот генотипов от равновесного в общей группе и у лиц среднего возраста достаточно высока ($\rho < 0,05$). При попарном сравнении частоты аллелей и генотипов статистически значимых различий между возрастными группами обнаружено не было, так же как и при делении выборки по полу. Анализ данных методом логистической регрессии позволил установить нарастание частоты генотипа *STK38L*I/D* с увеличением возраста у мужчин (70–98 лет, $OR = 1,051$, $CI: 1,001–1,105$, $\rho = 0,046$), у женщин (21–109 лет, $OR = 1,018$, $CI: 1,004–1,032$, $\rho = 0,009$). В общей группе лиц, без подразделения по полу, шансы обнаружения генотипа *STK38L*I/D* возрастают в диапазоне 50–109 лет ($OR = 1,016$, $CI: 1,001–1,031$, $\rho = 0,034$), см. таблицу. Таким образом, можно сделать вывод об увеличении доли носителей генотипа *STK38L*I/D* у женщин и мужчин, достигших долголетия.

Гены, *Alu(I/D)*-полиморфизм которых был изучен в данном исследовании, были выбраны нами как потенциальные гены-кандидаты старения и долголетия: белки, которые они кодируют, участвуют в иммунном ответе, в регуляции клеточного цикла, внутриклеточном сигналинге и клеточных взаимодействиях.

В процессе поиска потенциальных маркеров долголетия обратил на себя внимание ген *PLAT* (8p11.21, 14 экзонов, 33007 п.о.), кодирующий тканевой активатор плазминогена (*t-PA*, или *PLAT*, — *tissue type plasminogen activator*). Этот фермент продуцируется эндотелием сосудов и играет существенную роль в растворении тромбов (конвертирует проэнзим плазминоген в плазмин), а также в миграции клеток и ремоделировании тканей. Кроме того, он обнаружен в паренхиме мозга. По всей видимости, *t-PA* принимает участие в процессах, связанных с синаптической пластичностью, нейротрансмиссией, ремоделированием дендритов, регуляцией активности симпатической нервной системы и действует как регулятор проходимости нервно-сосудистой единицы. Кроме этого, *t-PA* вовлечен в процессы деструкции базальной мем-

браны, внеклеточного матрикса и инвазии клеток [48].

Alu(I/D)-полиморфизм, локализованный в гене *PLAT*, изучен в отношении заболеваний, ограничивающих ПЖ, — инфаркта миокарда и инсульта, а также их симптомов [36, 43]. На основании результатов эксперимента Р.М. Ridker и соавт. было сделано предположение о том, что *Alu(I/D)*-полиморфизм гена *PLAT* может выступать маркером риска развития коронарного тромбоза [36]. В отдельных работах показаны ассоциации *Alu(I/D)*-полиморфизма гена *PLAT* с уровнем *t-PA*: у носителей инсерции отмечали более высокий уровень *t-PA* и повышенный риск развития инфаркта миокарда [5, 24]. Результаты нашего исследования свидетельствуют об ассоциации генотипа *PLAT*I/I* со старением у мужчин и генотипа *PLAT*D/D* с долголетием у женщин. Сопоставляя литературные данные с полученными нами результатами, можно предположить, что протективный в отношении инфаркта миокарда аллель *D* ассоциирован с долголетием у женщин.

TEAD1 (*TEA Domain Family Member 1*), также известный как фактор транскрипции *TEF-1* (*transcriptional enhancer factor 1*), управляет транскрипцией большого числа разных генов, играя ключевую роль в сигнальных путях, вовлеченных в контролирование размера органов и супрессию опухолей (*Hippo signaling pathway*) посредством ограничения пролиферации и активации апоптоза клеток [19].

Ген *TEAD1* (11p15.2, 13 экзонов, 27033 п.о.) экспрессируется в организме повсеместно, конститутивно — в сердечной и скелетной мускулатуре [29]. У трансгенных мышей с повышенным уровнем экспрессии этого гена развивается возрастзависимая дисфункция сердца [41]. Обнаружено нарушение нормальной экспрессии при нескольких видах онкологических заболеваний: при раке простаты и поджелудочной железы наблюдали возрастание транскрипционной активности гена *TEAD1*, при раке мочевого пузыря и молочной железы, как показано в базе данных ONCOMINE, — ее снижение [30]. В доступной нам литературе не было обнаружено работ, посвященных изучению полиморфизма, в том числе *Alu*-элементов, у стариков и долгожителей. Таким образом, впервые была установлена частота аллелей по *Alu(I/D)*-полиморфизму гена *TEAD1* в этнически однородной группе татар и проведен ассоциативный анализ с учетом возраста.

Ген *PKHD1L1* (8q23.2, 78 экзонов, 168 kb) кодирует белок фиброцистин-*L* (466 kDa). Низкий уровень экспрессии гена *PKHD1L1* был определен во многих предшественниках иммунных клеток; в то же время, в *T*-лимфоцитах его активность была повышена [17]. Этот факт, по мнению авторов исследования, указывает на вероятную сигнальную функцию фиброцистина-*L* и свидетельствует о том, что он принимает участие в иммунном ответе.

Структурный и функциональный анализ гена *PKHD1L1* проводили при изучении генетических предикторов различных форм рака [18, 26, 38, 49]. Обнаружено снижение уровня экспрессии мРНК гена *PKHD1L1* в опухолевой ткани при раке щитовидной железы [26]. Выявлено повышенное число копий данного гена при раке молочной железы [49]. В доступной нам литературе отсутствовали данные исследований полиморфизма гена *PKHD1L1* у пожилых, стариков и долгожителей.

Согласно результатам нашей работы, достижение пожилого и старческого возраста коррелирует с носительством генотипа *PKHD1L1**D*/*D** как у мужчин, так и у женщин. У женщин старческого возраста шансы достичь долголетия возрастают у лиц, гомозиготных по аллелю *PKHD1L1**I**. Вероятно, инсерция *Alu*-элемента в 65-м экзоне гена *PKHD1L1* (*Yb8AC702*) способна изменять иммунный статус организма и в разные периоды жизни человека оказывать отягчающее либо протективное в отношении выживаемости воздействие. Таким образом, отсутствие инсерции способствует достижению старческого возраста, а ее наличие — долголетия (у женщин).

STK38L является серин-треониновой протеинкиназой, принадлежащей к семейству *AGC*-киназ. Было экспериментально доказано, что *STK38L* подавляет активацию каталитического домена *MEKK1/2*, прямо взаимодействуя с ним [14]. Таким образом, воздействуя на протеинкиназы, входящие в митоген-активируемые каскады, через которые происходит передача сигнала от рецепторов ростовых факторов к факторам транскрипции и другим эффекторным клеточным белкам, данный фермент принимает участие в регуляции клеточного цикла, дифференцировке клеток, внутриклеточном сигналинге [2]. В качестве участника сигнального каскада *ASSF1A/MST1*, *STK38L* участвует в регуляции удвоения centrosомы и хода клеточного цикла, способствует образованию первичной реснички [11, 16, 44]. *STK38L* способен понижать

уровень провоспалительных цитокинов и, тем самым, защищать организм от негативных последствий инфекции [46].

Ген *STK38L* (12p11.23) эволюционно консервативен, его обнаруживают в широком ряду живых организмов — от дрожжей до человека. *STK38L* экспрессируется во множестве тканей; самый высокий уровень транскрипционной активности данного гена зафиксирован в тимусе [13]. Показано, что *STK38L* играет важную роль в дифференциации и созревании нейронов и функционировании фоторецепторов [39]. Это подтверждается результатами ассоциативных исследований, которые свидетельствуют в пользу того, что данный ген задействован в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний и опухолей тканей, имеющих, преимущественно, эктодермальное происхождение, в частности ретинобластомы [10], плоскоклеточного рака ротовой полости [28], некоторых видов карцином [37] и т. д. Показано разнонаправленное изменение уровня экспрессии гена *STK38L* при отдельных заболеваниях. Так, повышенная экспрессия гена *STK38L* связана с прогрессированием карциномы протоков молочной железы *in situ* и меланомой; наоборот, значительное снижение уровня мРНК данного гена отмечено при раке желудка и *B*-клеточной лимфоме [6].

Исследования, посвященные поиску ассоциаций полиморфного состояния аллелей гена *STK38L* с распространенными заболеваниями, ограничивающимися ПЖ, крайне скудны. В доступных нам базах данных мы нашли, что полиморфизм *rs2300064* в гене *STK38L*, включенный в исследование формата GWAS (genome wide association study), ассоциирован с нарушением быстрой фазы выделения инсулина — значимым предиктором сахарного диабета 2-го типа [35].

Было обнаружено, что инсерция в гене *STK38L* приводит к снижению количества транскрипта *Alu+* аллеля в клетках крови у здоровых доноров [23]. Принимая во внимание результаты нашего исследования о протективном в отношении долголетия характере генотипа *STK38L**I*/*D**, можно выдвинуть предположение, что гетерозиготный генотип способен каким-то образом стабилизировать экспрессию гена на более поздних этапах онтогенеза.

Заключение

Нами впервые был охарактеризован *Alu(I/D)*-полиморфизм генов *PLAT*, *STK38L*, *PKHD1L1* и

TEAD1 в этнически однородной выборке (татары, проживающие в Республике Башкортостан). Установлена ассоциация *Alu(I/D)*-полиморфизма каждого из генов с возрастом. Для достижения долголетия оказались значимыми генотипы *TEAD1*1/1*, *PLAT*D/D* и *PKHD1L1*1/1* у женщин и генотип *PKHD1L1*1/D* у мужчин, а также *STK38L*1/D* как для мужчин, так и для женщин. Полученные нами новые экспериментальные данные подтверждают значимость *Alu(I/D)*-полиморфизма генов *PLAT*, *PKHD1L1*, *STK38L* и *TEAD1* в процессах, определяющих продолжительность жизни. В то же время, следует отметить, что наличие *Alu*-вставки по-разному влияет на характер реализации того или иного гена на белковом уровне. В результате, вклад *Alu(I/D)*-полиморфизма разных генов в формирование статуса долгожительства может быть неоднозначным. В целом можно предположить, что роль *Alu(I/D)*-полиморфизма отобранных для исследования генов в старении и долголетию может быть опосредована влиянием их аллельных вариантов на развитие ряда возрастзависимых патологий через изменение уровня экспрессии генов.

Литература

1. Мустафина О.Е., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. и др. Молекулярно-генетическое исследование эссенциальной гипертензии и ишемической болезни сердца: анализ ассоциаций с полиморфными маркерами генов-кандидатов // Мед. генетика. 2004. Т. 3. № 6. С. 269–274.
2. Потехина Е.С., Надеждина Е.С. Митоген-активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ // Успехи биол. химии. 2002. Т. 42. С. 235–256.
3. Хрисанфова Е.Н. Основы геронтологии (антропологические аспекты). М.: Владос, 1999.
4. Шабалин А.В., Максимов В.Н., Долгих М.М. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и гена аполипопротеина Е у долгожителей города Новосибирска // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. № 2. С. 77–81.
5. Biros E., Karan M., Golledge J. Genetic variation and atherosclerosis // Curr. genomics. 2008. Vol. 9. P. 29–42.
6. Bisikirska B.C., Adam S.J., Alvarez M.J. et al. STK38 is a critical upstream regulator of MYC's oncogenic activity in human B-cell lymphoma // Oncogene. 2013. Vol. 32. № 45. P. 5283–5291.
7. Bohr Vol. A. Human premature aging syndromes and genomic instability // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. № 8. P. 987–993.
8. Byun H.M., Heo K., Mitchell K.J., Yang A.S. Mono-allelic retrotransposon insertion addresses epigenetic transcriptional repression in human genome // J. Biomed. Sci. 2012. Vol. 19. № 13. P. 1–8.
9. Cardelli M., Marchegiani F. Good, bad, mobile elements: genome's most successful «parasites» as emerging players in cell and organismal aging // Curr. pharm. des. 2013. Vol. 19. № 9. P. 1739–1752.
10. Chakraborty S., Khare S., Dorairaj S.K. et al. Identification of genes associated with tumorigenesis of retinoblastoma by microarray analysis // Genomics. 2007. Vol. 90. № 3. P. 344–353.
11. Chiba S., Amagai Y., Homma Y. et al. NDR2-mediated Rabin8 phosphorylation is crucial for cilogenesis by switching binding specificity from phosphatidylserine to Sec15 // EMBO J. 2013. Vol. 32. P. 874–885.
12. Deininger P. Alu elements: know the SINEs // Genome Biol. 2013. Vol. 12. P. 1–12.
13. Devroe E., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Silver P. Human mob proteins regulate the NDR1 and NDR2 serine-threonine kinases // J. biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 24444–24451.
14. Enomoto A., Kido N., Ito M. et al. Negative regulation of MEKK1/2 signaling by serine-threonine kinase 38 (STK38) // Oncogene. 2008. Vol. 27. № 13. P. 1930–1938.
15. Ha S.K., Lee S.Y., Park H.S. et al. ACE DD genotype is more susceptible than ACE II and ID genotypes to the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in patients with proteinuric non-insulin-dependent diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. № 10. P. 1617–1623.
16. Hergovich A. et al. Centrosome-Associated NDR Kinase Regulates Centrosome Duplication // Molec. Cell. 2007. Vol. 25. P. 625–634.
17. Hogan M.C., Griffin M.D., Rossetti S. et al. PKHD1, a homolog of the autosomal recessive polycystic kidney disease gene, encodes a receptor with inducible T lymphocyte expression // Hum. molec. genet. 2003. Vol. 12. № 6. P. 685–698.
18. Izykowska K., Zawada M., Nowicka K. et al. Submicroscopic genomic rearrangements change gene expression in T-cell large granular lymphocyte leukemia // Europ. J. haematol. 2014. Vol. 93. P. 143–149.
19. Jacquemin P., Sapin Vol., Alsat E. et al. Differential expression of the TEF family of transcription factors in the murine placenta and during differentiation of primary human trophoblasts in vitro // Dev. Dyn. 1998. Vol. 212. P. 423–436.
20. Kaur S., Pociot F. Alu Elements as Novel Regulators of Gene Expression in Type 1 Diabetes Susceptibility Genes? // Genes. 2015. Vol. 6. № 3. P. 577–591.
21. Koh W.P., Yuan J.M., Sun C.L. et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 3. P. 573–578.
22. Kolovou G., Kolovou Vol., Vasiliadis I. et al. The frequency of 4 common gene polymorphisms in nonagenarians, centenarians, and average life span individuals // Angiology. 2014. Vol. 65. № 3. P. 210–215.
23. Komkov A.Y., Maschan M.A., Shvets V.I., Lebedev Y.B. Functional analysis of polymorphic insertions of *Alu* retroelements in acute lymphoblastic leukemia patients // Rus. J. Bioorg. Chem. 2012. Vol. 38. P. 306–318.
24. Ladenvall P., Nilsson S., Jood K. et al. Genetic variation at the human tissue-type plasminogen activator (tPA) locus: haplotypes and analysis of association to plasma levels of tPA // Europ. J. Hum. genet. 2003. Vol. 11. № 1. P. 603–610.
25. Laperriere D., Wang T.T., White J.H., Mader S. Widespread *Alu* repeat-driven expansion of consensus DR2 retinoic acid response elements during primate evolution // BMC genom. 2007. Vol. 8. № 1. P. 1–12.
26. Lan X., Zhang H., Wang Z., et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in papillary thyroid carcinoma // Gene. 2015. Vol. 569. Vol. 1. P. 109–117.
27. Lee Y.-J., Tsai J.C.R. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 6. P. 1002–1008.
28. Lim K.P., Cirillo N., Hassona Y. et al. Fibroblast gene expression profile reflects the stage of tumour progression in oral squamous cell carcinoma // J. Pathol. 2011. Vol. 223. P. 459–469.
29. Liu F., Wang X., Hu G. et al. The transcription factor TEAD1 represses smooth muscle-specific gene expression by abolishing myocardin function // J. biol. Chem. 2014. Vol. 289. № 6. P. 3308–3316.
30. Malt A.L., Cagliero J., Legent K. et al. Alteration of TEAD1 expression levels confers apoptotic resistance through

the transcriptional up-regulation of *livin* // *PloS One*. 2012. Vol. 7. № 9. P. e45498.

31. *Mathew C.G.* The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // *Methods molec. Biol.* 1984. Vol. 2. P. 31–34

32. *Mustafina O.E.* The possible roles of human *Alu* elements in aging // In: *Papers of the Conference on Genetics of Aging and Longevity 2012*. *Frontiers E-books*, 2014. P. 129.

33. *Petranović M.Z., Škarić-Jurić T., Narančić, N.S. et al.* Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans // *Age*. 2012. Vol. 34. № 3. P. 583–595.

34. *Putku M., Kepp K., Org E. et al.* Novel polymorphic *AluYb8* insertion in the *WNK1* gene is associated with blood pressure variation in Europeans // *Hum. mutat.* 2011. Vol. 32. № 7. P. 806–814.

35. *Rich S.S., Goodarzi M.O., Palmer N.D. et al.* A genome-wide association scan for acute insulin response to glucose in Hispanic-Americans: the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study (IRAS FS) // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 7. P. 1326–1333.

36. *Ridker P.M., Baker M.T., Hennekens C.H. et al.* *Alu*-repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (*t-PA*) and risks of myocardial infarction among middle-aged men // *Arterioscler. throm. vasc. biol.* 1997. Vol. 17. № 9. P. 1687–1690.

37. *Rozanov D.V., Savinov A.Y., Williams R. et al.* Molecular signature of *MT1-MMP*: transactivation of the downstream universal gene network in cancer // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 11. P. 86–96.

38. *Sakr R.A., Schizas M., Camiello J.V. et al.* Targeted capture massively parallel sequencing analysis of LCIS and invasive lobular cancer: Repertoire of somatic genetic alterations and clonal relationships // *Molec. oncol.* 2015. Vol. 10. P. 360–370.

39. *Stork O., Zhdanov A., Kudersky A. et al.* Neuronal functions of the novel serine/threonine kinase *Ndr2* // *J. biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 45773–45781.

40. *Tsantes A.E., Kopteride P., Bonovas S. et al.* Effect of angiotensin converting enzyme gene *I/D* polymorphism and its expression on clinical outcome in acute respiratory distress syndrome // *Minerva anesthesiol.* 2013. Vol. 79. № 8. P. 861–870.

41. *Tsika R.W., Ma L., Kehat I. et al.* *TEAD-1* overexpression in the mouse heart promotes an age-dependent heart dysfunction // *J. biol. Chem.* 2010. Vol. 285. № 52. P. 21–35.

42. *Ule J.* *Alu* elements: at the crossroads between disease and evolution // *Biochem. Soc. Trans.* 2013. Vol. 41. P. 1532–1535.

43. *Van der Bom J.G., De Knijff P., Haverkate F. et al.* Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction: the Rotterdam study // *Circulation*. 1997. Vol. 95. P. 2623–2627.

44. *Vichalkovski A., Gresko E., Cornils H. et al.* *NDR* kinase is activated by *RASSF1A/MST1* in response to *fas* receptor stimulation and promotes apoptosis // *Curr. Biol.* 2008. Vol. 18. P. 1889–1895.

45. *Vijg J., Suh Y.* Genome instability and aging // *Ann. Rev. physiol.* 2013. Vol. 75. P. 645–668.

46. *Wen M., Ma X., Cheng H. et al.* *Stk38* protein kinase preferentially inhibits *TLR9*-activated inflammatory responses by promoting *MEKK2* ubiquitination in macrophages // *Nat. commun.* 2015. Vol. 6. P. 1–11.

47. *Wu S.J., Hsieh T.J., Kuo M.C. et al.* Functional regulation of *Alu* element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells // *Neurobiol. Aging*. 2013. Vol. 34. № 7. P. 1921-e1–1921-e7.

48. *Yepes M., Lawrence D.A.* Neuroserpin: a selective inhibitor of tissue-type plasminogen activator in the central nervous system // *Thromb. Haemost. Stuttgart*. 2004. Vol. 91. № 3. P. 457–464.

49. *Yun T., Lee B.C., Park J. et al.* Comprehensive somatic *SNV* and *CNV* profiling for triple-negative breast cancer patients by targeted next-generation sequencing // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75. № 9. P. 9–10.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 709–716

V.V. Erdman, D.D. Karimov, T.R. Nasibullin, I.R. Timasheva, I.A. Tuktarova, O.E. Mustafina

ROLE OF *PLAT*, *PKHD1L1*, *STK38L* AND *TEAD1* GENES *ALU*-POLYMORPHISM FOR LONGEVITY

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, RAS, 71, pr. Oktyabrya, Ufa 450054 Russia;
e-mail: danivera@mail.ru

The distribution of allele and genotype frequencies of *Alu(I/D)*-polymorphic sites in *PLAT* (*TPA25*), *PKHD1L1* (*Yb8ACT02*), *STK38L* (*Ya5ac2145*) и *TEAD1* (*Ya5ac2013*) genes was first characterized in the ethnically homogeneous group (Tatars from the Republic of Bashkortostan, Russia), and was established (found) the association of each gene polymorphism with age. The study group consisted of 1580 unrelated individuals aged between 21 and 109 years, including 204 long-livers. It was found that *STK38L*I/D* genotype had positive association with longevity in the total group (*OR*=1,016, *p*=0,034). Long-lived women had a high probability of detection of *PKHD1L1*I/I* (*OR*=1,289, *p*=0,009), *PLAT*D/D* (*OR*=1,175, *p*=0,016) and *TEAD1*I/I* (*OR*=1,047, *p*=0,042) genotypes. *PKHD1L1*I/D* genotype was a significant factor in providing of male longevity (*OR*=1,713, *p*=0,030). Therefore, age-dependent changes in genotype frequencies are specific for each studied gene.

Key words: *lifespan, longevity, gene instability, Alu-I/D polymorphism, genes of PLAT, STK38L, PKHD1L1, TEAD1, tatars ethnic group, association analysis*

О.Б. Алтухова¹, С.С. Сиротина¹, И.В. Пономаренко¹, К.И. Процаев²,
Н.М. Аничков³, М.И. Чурносков¹, Г.Г. Шагинян²

БИОИНФОРМАТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОВЛЕЧЕННОСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЬШИХ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С МИОМОЙ МАТКИ*

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85, корп. 10; ² Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 107000 Москва, ул. Б. Дмитровка, 9, стр. 3; e-mail: nimcgerontologija@mail.ru; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Цель исследования заключалась в биоинформатическом исследовании вовлеченности генов-кандидатов цитокинов в формирование больших миоматозных узлов у женщин старших возрастных групп с миомой матки. Проведено генотипирование 15 молекулярно-генетических маркеров цитокинов у 120 больных с миомой матки и большими миоматозными узлами и у 107 пациенток с миоматозными узлами небольших размеров. Установлено, что генетическими факторами риска развития миоматозных узлов больших размеров при миоме матки являются две комбинации генетических вариантов: *G SDF-1*, *CC IL-1β*, *A RANTES* ($OR=5,56$) и *A RANTES* с генотипом *CC IL-1β* ($OR=4,60$). 12 из 15 исследованных полиморфных локусов в разных комбинациях (выявлено восемь значимых комбинаций) имеют протективное значение при формировании миоматозных узлов больших размеров при миоме матки ($OR=0,09-0,31$).

Ключевые слова: миома матки, размер миоматозного узла, генетический полиморфизм, цитокины

Миома матки представляет собой доброкачественную и, как правило, множественную опухоль, растущую из незрелых миоцитов сосудистой стенки матки [7]. К факторам, которые способствуют возникновению заболевания, относятся: позднее менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских аборт, наличие экстрагенитальной патологии (особенно сердечно-сосудистой) и гинекологических заболеваний, длительная антибиотикотерапия, использование различных гормональных препаратов, изменение иммунитета, наличие инфекций, передаваемых половым путем [3].

Одной из характеристик миоматозного узла, определяющей тактику лечения, является его размер. Миома матки больших размеров сопровождается такими клиническими признаками, как болевой синдром, обильные и длительные маточные кровотечения, сдавление смежных органов, бесплодие и снижает качество жизни женщины. Наиболее рациональным методом лечения миомы матки больших размеров (размер доминантного узла более 4 см), как правило, является метод консервативной миомэктомии [11].

В настоящее время известно, что полиморфизмы ряда генов имеют важное значение в развитии миомы матки [2, 6, 14, 15, 17, 24]. При этом следует отметить, что большинство работ по изучению генетических механизмов формирования миомы матки проведено за рубежом [19, 23, 26]. Клинико-генетические исследования, которые посвящены молекулярно-генетическим аспектам миомы матки, в России немногочисленны и затрагивают, в основном, гены интегринов, каталитической субъединицы теломеразы [1], факторов роста и пролиферации [12]. Вовлеченность генетических полиморфизмов цитокинов в этиопатогенез миомы матки у населения России изучена крайне слабо.

С учетом вышеуказанного, целью исследования явилось биоинформатическое исследование вовлеченности генов-кандидатов цитокинов в формирование больших миоматозных узлов у женщин старших возрастных групп с миомой матки.

* Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУВПО «НИУ БелГУ» (тема проекта: Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека).

Материалы и методы

Анализ молекулярно-генетических маркеров проводили на материале двух выборок: 120 больных с миомой матки и большими миоматозными узлами (размер доминантного узла более 4 см) и 107 пациенток с миоматозными узлами небольших размеров (размер доминантного узла до 4 см). Средний возраст больных с миомой матки составил $43,6 \pm 7,1$ года (24–67 лет). Формирование выборки больных осуществляли сплошным методом. В нее включали женщин русской национальности, являющихся уроженками Центрального Черноземья России и не имеющих родства между собой. Пациенток включали в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов. Обследование больных проводили на базе гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациенткам с миомой матки выполняли УЗИ органов малого таза, гистероскопию с последующим прицельным диагностическим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием соскоба.

Всем больным с миомой матки проводили типирование 15 молекулярно-генетических маркеров цитокинов *rs2107538 RANTES*, *rs1801157 SDF 1*, *rs16944 IL-1 β* , *rs1800587 IL-1 α* , *rs4073 IL-8*, *rs1800587 IL-5*, *rs1800795 IL-6*, *rs1719153 MIP-1*, *rs909253 LT α* , *rs1800872 IL-10*, *rs2857657 MCP-1*, *rs4512021 I-TAC*, *rs2243250 IL-4*, *rs767455 TNFR1*, *rs1800629 TNF- α* . Выбор данных цитокинов для исследования обусловлен их важным патогенетическим значением для миомы матки [8–10].

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8–9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [22]. Анализ всех локусов осуществляли методом ПЦР синтеза ДНК. Генотипирование ДНК-маркеров производили следующими методами: анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов (*rs1800587 IL-1 α* , *rs16944 IL-1 β* , *rs1800587 IL-5*, *rs1800872 IL-10*); анализ дискриминации аллелей методом *TagMan* зондов (*rs1719153 MIP-1 β* , *rs2857657 MCP-1*, *rs4512021 I-TAC*, *rs1801157 SDF-1*, *rs2107538 RANTES*, *rs2243250 IL-4*,

rs4073 IL-8, *rs1800795 IL-6*, *rs767455 TNFR1*, *rs1800629 TNF- α* , *rs909253 LT α*).

Биоинформатическое исследование проведено с помощью программного обеспечения APSampler [<http://sources.redhat.com/cygwin/>], использующего метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [20].

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлены комбинации генетических полиморфизмов цитокинов, ассоциированные с развитием больших миоматозных узлов при миоме матки. В формирование этих сочетаний вовлечены генетические варианты 13 полиморфных локусов из 15 изученных: *rs2107538 RANTES*, *rs1801157 SDF 1*, *rs16944 IL-1 β* , *rs1800587 IL-1 α* , *rs4073 IL-8*, *rs1800587 IL-5*, *rs1800795 IL-6*, *rs1719153 MIP-1*, *rs909253 LT α* , *rs1800872 IL-10*, *rs2857657 MCP-1*, *rs4512021 I-TAC*, *rs2243250 IL-4* (таблица).

Факторами риска развития миоматозных узлов больших размеров являются комбинации генетических вариантов трех полиморфных локусов: регулятора активности нормальной экспрессии и секреции *T*-клеток (*rs2107538*), фактора стромальных клеток (*rs1801157*) и *IL-1 β* (*rs16944*). У больных с большими миоматозными узлами сочетание генетических вариантов *G SDF-1*, *CC IL-1 β* , *A RANTES* (19,81%) встречалось в 4,5 раза чаще, а комбинация аллеля *A RANTES* с генотипом *CC IL-1 β* — в 4 раза чаще, чем у пациенток с малыми размерами миоматозных узлов (4,3%, $\rho_j=0,0006$, $\rho_{perm}=0,009$, и 5,15%, $\rho_j=0,001$, $\rho_{perm}=0,01$, соответственно). Данные сочетания генетических вариантов цитокинов повышают риск формирования больших миоматозных узлов при миоме матки ($OR=5,56$ и $OR=4,60$, соответственно).

Согласно литературным данным, *IL-1 β* оказывает действие на опухолевую пролиферацию, индукцию апоптоза и аутоиммунные процессы, что может иметь важное значение в развитии миомы матки больших размеров [25]. В свою очередь, регулятор активности нормальной экспрессии и секреции *T*-клеток (*RANTES*) и фактор-1, продуцируемый стромальными клетками (*SDF-1*), вовлечены в процессы миграции лейкоцитов, мобилизацию провоспалительных цитокинов, ангиогенез, апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток, которые имеют важное этиопатогенетическое значение при развитии миомы матки [21, 27].

**Частота комбинаций генетических вариантов цитокинов у больных с миомой матки
в зависимости от размеров миоматозных узлов**

Полиморфизм	Сочетание (аллели/генотипы)	Характер ассоциации	Больные с большими миоматозными узлами, n=120		Больные с небольшими миоматозными узлами, n=107		$p_f(p_{perm})$	OR (95 % CI)
			n/N	%	n/N	%		
<i>rs1800795 IL-6</i> , <i>rs1719153 MIP-1</i> , <i>rs4073 IL-8</i> , <i>rs1800587 IL-1α</i> , <i>rs1800587 IL-5</i>	<i>G IL-6</i> совместно с <i>A MIP-1</i> , <i>T IL-8</i> , <i>T IL-1 α</i> , <i>T IL-5</i>	Формирование больших миоматозных узлов	2/75	2,66	14/61	22,95	0,0002 (0,008)	0,09 (0,01–0,42)
<i>rs1719153 MIP-1</i> , <i>rs4073 IL-8</i> , <i>rs1800587 IL-1α</i> , <i>rs1800587 IL-5</i>	<i>A MIP-1</i> совместно с <i>T IL-8</i> , <i>T IL-1 α</i> , <i>T IL-5</i>	То же	3/78	3,85	15/64	23,43	0,0004 (0,008)	0,13 (0,03–0,47)
<i>rs909253 LTα</i> , <i>rs1800795 IL-6</i> , <i>rs1801157 SDF 1</i> , <i>rs1800872 IL-10</i>	<i>G LTα</i> совместно с <i>C IL-6</i> , <i>G SDF-1</i> , <i>C IL-10</i>	»	11/67	16,41	30/70	42,86	0,0006 (0,009)	0,26 (0,11–0,58)
<i>rs1801157 SDF 1</i> , <i>rs2107538 RANTES</i> , <i>rs1800587 IL-1α</i>	<i>G SDF-1</i> совместно с <i>A RANTES</i> , <i>CC IL-1α</i>	»	21/106	19,81	4/93	4,30	0,0006 (0,009)	5,56 (1,83–16,87)
<i>rs4512021 I-TAC</i> , <i>rs2857657 MCP-1</i> , <i>rs4073 IL-8</i> , <i>rs2243250 IL-4</i>	<i>A I-TAC</i> совместно с <i>G MCP-1</i> , <i>A IL-8</i> , <i>T IL-4</i>	»	0/91	0	9/82	10,97	0,0009 (0,01)	0,10 (0,02–0,41)
<i>rs909253 LTα</i> , <i>rs1801157 SDF 1</i> , <i>rs1719153 MIP-1</i> , <i>rs16944 IL-1β</i>	<i>G LTα</i> совместно с <i>G SDF-1</i> , <i>A MIP-1</i> , <i>T IL-1β</i>	»	15/89	16,85	31/76	40,78	0,001 (0,01)	0,31 (0,15–0,64)
<i>rs909253 LTα</i> , <i>rs1801157 SDF 1</i> , <i>rs1719153 MIP-1</i> , <i>rs1800872 IL-10</i>	<i>G LTα</i> совместно с <i>SDF-1</i> , <i>A MIP-1</i> , <i>C IL-10</i>	»	18/64	28,12	38/68	55,88	0,001 (0,01)	0,30 (0,14–0,63)
<i>rs2107538 RANTES</i> , <i>rs16944 IL-1β</i>	<i>A RANTES</i> совместно с <i>CC IL-1β</i>	»	22/110	20,00	5/97	5,15	0,001 (0,01)	4,60 (1,66–12,68)
<i>rs909253 LTα</i> , <i>rs1800795 IL-6</i> , <i>rs1719153 MIP-1</i> , <i>rs1800872 IL-10</i>	<i>A LTα</i> совместно с <i>C IL-6</i> , <i>A MIP-1</i> , <i>C IL-10</i>	»	11/65	16,92	29/69	42,02	0,001 (0,01)	0,28 (0,12–0,62)

Протективными факторами для развития больших миоматозных узлов являются сочетания 12 генетических полиморфизмов (*rs16944 IL-1β*, *rs1800587 IL-1α*, *rs4073 IL-8*, *rs1800587 IL-5*, *rs1800795 IL-6*, *rs1719153 MIP-1*, *rs909253 LTα*, *rs1801157 SDF 1*, *rs1800872 IL-10*, *rs2857657 MCP-1*, *rs4512021 I-TAC*, *rs2243250 IL-4*). Генетические варианты по этим полиморфным локусам *C IL-1 β*, *T IL-1 α*, *T IL-8*, *T IL-5*, *G IL-6*, *A MIP-1*, *A LTα*, *G SDF-1*, *C IL-10*, *G MCP-1*, *A I-TAC*, *T IL-4* в различных комбинациях сни-

жают риск развития больших миоматозных узлов у больных с миомой матки ($OR = 0,07–0,30$).

Установлено, что сочетание аллелей *A I-TAC*, *G MCP-1*, *T IL-8*, *T IL-4* не встречается у больных с миомой матки и большими размерами миоматозных узлов, тогда как данное сочетание генетических вариантов встречается у 10,97 % пациенток с малыми размерами миоматозных узлов ($p_f=0,0009$, $p_{perm}=0,01$, $OR = 0,10$).

Выявлено, что комбинации генетических вариантов *A MIP-1*, *T IL-8*, *T IL-5* и *A MIP-1*, *T IL-8*, *T IL-1 α*, *T IL-5* встречаются у больных

с миомой матки и малыми размерами миоматозных узлов (43,07 и 23,43 %, соответственно) в 2,3 и 6 раз чаще, соответственно, чем у больных с миомой матки и большими размерами миоматозных узлов (18,75 %, $\rho_f=0,001$, $\rho_{perm}=0,01$, и 3,85 %, $\rho_f=0,0004$, $\rho_{perm}=0,008$, соответственно). При наличии этих сочетаний полиморфных маркеров риск формирования миоматозных узлов больших размеров значительно снижен ($OR=0,30$ и $OR=0,13$, соответственно).

Аналогичной направленности различия зарегистрированы и по комбинациям из четырех генетических вариантов исследуемых полиморфизмов цитокинов. У пациенток с малыми размерами миоматозных узлов сочетания молекулярно-генетических факторов $GLT\alpha$ с $С IL-6$, $G SDF-1$, $С IL-10$ встречаются в 2,6 раза, $GLT\alpha$ с $G SDF-1$, $A MIP-1$, $С IL-10$ — в 2 раза, $GLT\alpha$ с $G SDF-1$, $A MIP-1$, $T IL-1\beta$ — в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентками с большими миоматозными узлами. Минимальный риск развития больших миоматозных узлов ($OR=0,09$) определяется комбинацией из пяти генетических вариантов — $G IL-6$ с $A MIP-1$, $T IL-8$, $T IL-1\alpha$, $T IL-5$. Концентрация этого сочетания полиморфных маркеров у больных с миомой матки и малыми размерами миоматозных узлов (22,95 %) в 8,5 раза превышает аналогичный показатель у больных с миомой матки и большими размерами миоматозных узлов (2,66 %, $\rho_f=0,0002$, $\rho_{perm}=0,008$).

Сочетание генетических факторов, которое наблюдали у 16,92 % больных с миомой матки и большими миоматозными узлами и у 42,02 % пациенток с малыми размерами миоматозных узлов, включает комбинацию четырех генетических маркеров: $ALT\alpha$, $С IL-6$, $A MIP-1$, $С IL-10$ ($\rho_f=0,001$, $\rho_{perm}=0,01$, $OR=0,28$).

Согласно данным литературы [5, 13, 16], аллели $ALT\alpha$, $С IL-6$, являются низкопродуктивными и связаны со снижением экспрессии соответствующих продуктов. Поэтому протективный эффект данного сочетания при формировании миомы матки больших размеров, выявленный в нашем исследовании, может быть обусловлен снижением выработки лимфотоксина α , $IL-6$ и, соответственно, уменьшением их патогенетических эффектов [4, 18].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности генетических полиморфизмов цитокинов

в формирование миоматозных узлов больших размеров при миоме матки. Факторами риска развития последних являются две комбинации генетических вариантов: $G SDF-1$, $CC IL-1\beta$, $A RANTES$ ($OR=5,56$) и $A RANTES$ с генотипом $CC IL-1\beta$ ($OR=4,60$). 12 из 15 исследованных полиморфных локусов в различных комбинациях (выявлено восемь значимых комбинаций) имеют протективное значение при формировании миоматозных узлов больших размеров при миоме матки ($OR=0,09-0,31$).

Литература

1. Адамьян Л.В., Гусаева Х.З., Марченко И.А. Ген каталитической субъединицы теломеразы и сочетанные заболевания матки // Вестн. Волгоград. ГМУ. 2009. № 1. С. 84–87.
2. Азарова А.З. Цитокиновая система у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та. 2012. Т. 12. № 9. С. 16–19.
3. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия: влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практич. онкол. 2003. Т. 4. № 3. С. 131–139.
5. Калимуллина Д.Х. Полиморфизм промоторной области (-174 G/C) гена $IL-6$ и выживаемость при множественной миеломе // Рос. биотерапевт. журн. 2004. Т. 3. № 3. С. 32–36.
6. Кипич Н.В., Кулагина Н.В., Семенова Е.Д. и др. Особенности экспрессии некоторых CC - и SXC -хемокинов и их рецепторов у больных гиперплазией эндометрия // Рос. иммунол. журн. 2012. Т. 6 (14). № 2 (1). С. 74–75.
7. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011.
8. Кулагина Н.В., Чухловин А.Б., Морозова Е.Б. и др. Иммуные и генетические механизмы роста миомы матки // В сб.: Материалы межрегион. науч.-практич. конф., посвящ. 65-летию кафедры перинатол., акуш. и гин. лечеб. фак-та КрасГМУ «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». Красноярск, 2007. С. 89–97.
9. Ланчинский В.И. Генетика и молекулярная биология миомы // Акуш. и гин. 2004. № 2. С. 14–17.
10. Савицкий Г.А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003.
11. Тихомиров А.Л. Миома матки. М.: МИА, 2006.
12. Чернуха Г.Е., Сухих Г.Т., Сметник В.П. и др. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Пробл. репродукции. 2004. № 4. С. 30–34.
13. Altuchova O.B., Demakova N.A., Koneva O.A. et al. Genetic factors of uterine hyperplastic processes // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1397–1400.
14. Altuchova O.B., Demakova N.A., Pachomov S.P., Batlutskaya I.V. Genetic variations of interleukins are associated with hysteromyoma developing // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 5. P. 1065–1068.
15. Churnosov M. I., Altuchova O. B., Demakova N.A. et al. Analysis of involvement of cytokine genetic polymorphisms in development of genital endometriosis // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 5. P. 1027–1031.
16. Churnosov M. I., Altuchova O. B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1344–1347.

17. Demakova N.A., Altuchova O.B., Orlova V.S. et al. Associations of cytokines genetic polymorphisms with development of endometrial hyperplasia // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 5. P. 1041–1045.
18. Denisova Y.E., Krikun E.N., Rudyh N.A. et al. The role of hereditary load in the nature of associations of genetic polymorphism -308G/A TNF α , +250A/G Lta, +36A/G TNFR1 and +1663A/G TNFR2 with formation of chronic true eczema // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1491–1494.
19. Fang F., Yu L., Zhong Y. et al. TGFB1 509 C/T polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis // Med. Oncol. 2010. Vol. 27. № 4. P. 1324–1328.
20. Favorov A., Lvovs D., Speier W. et al. OnionTree XML: A format to exchange gene-related probabilities // J. Biomolec. Struct. Dyn. 2005. Vol. 29. № 2. P. 417–423.
21. Jang Y., Chae J.S., Hyun Y.J. et al. The RANTES -403G>A promoter polymorphism in Korean men: association with serum RANTES concentration and coronary artery disease // Clin. Sci. (London). 2007. Vol. 113. № 8. P. 349–356.
22. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methods. Mol. Biol. 1985. Vol. 2. P. 31–34.
23. O'Hara A.J. The genomics and genetics of endometrial cancer // Adv. Genom. Genet. 2012. Vol. 2012. № 2. P. 33–47.
24. Pachomov S.P., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Study of cytokines polymorphous loci connections with rise of endometrium proliferative diseases // Res. J. Pharmaceut. Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1473–1476.
25. Sehouli J., Mustea A., Koensgen D. et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with increased risk of epithelial ovarian cancer // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. № 10. P. 1501–1504.
26. Sergeantanis T.N., Economopoulos K.P., Choussein S. et al. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and endometrial cancer risk: A meta-analysis // Int. J. Gynec. Cancer. 2011. Vol. 21. № 2. P. 323–331.
27. Wang S.C., Yu C.F., Hong J.H. et al. Radiation therapy-induced tumor invasiveness is associated with SDF-1-regulated macrophage mobilization and vasculogenesis // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 8. P. 1.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 717–721

O.B. Altuchova¹, S.S. Sirotnina¹, I.V. Ponomarenko¹, K.I. Prashchayeu², N.M. Anichkov³,
M.I. Churnosov¹, G.G. Shaginian²

**BIOINFORMATIC INVESTIGATION OF THE INVOLVEMENT OF CANDIDATE GENES OF CYTOKINES
IN THE FORMATION OF LARGE MYOMATOUS NODES IN WOMEN WITH UTERINE CANCER
IN OLDER AGE GROUPS**

¹ Belgorod State University, stroen. 10, 85, ul. Pobedy, Belgorod 308015; ² Research Medical Center

«Gerontology», stroen. 3, 9, ul. B. Dmitrovka, Moscow 107000; e-mail: prashchayeu@bsu.edu.ru;

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky pr., St. Petersburg 195067

The aim was to study bioinformatics involvement of candidate genes of cytokines in the formation of large fibroids in women with uterine cancer in older age groups. Genotyping of 15 molecular genetic markers cytokines was performed in 120 patients with uterine myoma with large myoma nodes and 107 patients with myoma nodes of small size. The study found that genetic risk factors for fibroids with large uterine fibroids are two combinations of genetic variants: G SDF-1, CC IL-1 β , A RANTES (OR=5,56) and A RANTES with genotype CC IL-1 β (OR=4,60). 12 of 15 polymorphic loci studied in various combinations (8 revealed significant combinations) have protective value in the formation of large fibroids with uterine cancer (OR=0,09–0,31).

Key words: uterine fibroids, the size of myoma node, genetic polymorphisms, cytokines

В. Х. Хавинсон^{1, 2}, Б. И. Кузник^{3, 4}, Г. А. Рыжак², Н. С. Линькова^{2, 5},
Л. С. Козина¹, Т. С. Салль²

«БЕЛОК СТАРОСТИ» *CCL11*, «БЕЛОК МОЛОДОСТИ» *GDF11* И ИХ РОЛЬ В ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: miauu@yandex.ru; ³ Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39А; ⁴ Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038 Чита, ул. Коханского, 13; ⁵ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

В обзоре приведены новейшие данные литературы о структуре и функциях «белка старости» — *CCL11* и «белка молодости» — *GDF11*. Показано, что хемокин *CCL11* при введении молодым животным приводит к дегенеративным изменениям в ЦНС, нарушает течение когнитивных функций, препятствует регенерации тканей. Содержание *CCL11* резко возрастает при шизофрении, болезни Альцгеймера, нейровоспалительных расстройствах, церебральной малярии, наркомании, а также при атеросклерозе, пародонтозе, макулодистрофии, онкологических и других заболеваниях. В противоположность *CCL11*, дифференцировочный фактор роста 11 (*GDF11*) при введении старым мышам ликвидирует возрастную гипертрофию сердца, повышает мышечный тонус, препятствует дегенеративным изменениям в ЦНС, улучшает течение когнитивных функций и усиливает регенерацию тканей. Его концентрация уменьшается при сердечно-сосудистой патологии, остеопорозе и других «заболеваниях пожилого возраста». В то же время, чем выше в крови уровень *GDF11*, тем легче протекают инфаркты миокарда, инсульты и другие возрастные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гетерогенный парабиоз, «белки молодости и старости» *CCL11* и *GDF11*, когнитивные функции, возрастные заболевания

В 2011 г. в журнале «Nature» были опубликованы результаты работы, выполненной коллективом сотрудников Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine) под руководством Т. Wyss-Coray, в которой сообщалось, что в крови старых мышей находятся вещества, ускоряющие процессы старения. Применяв метод гетерогенного парабиоза (создание общего кровообращения у старых и молодых мышей), авторы работы показали, что кровь старых особей вызывает в разных ЦНС молодых животных дегенерацию нейронов. Было установлено, что одним из таких соединений является хемокин

CCL11 (эотаксин-1), состоящий из 74 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 7,4 кДа. Под его воздействием у молодых животных в зубчатой извилине снижалось число нейронов и нарушались когнитивные функции. Проведя исследования на людях 20–90 лет, авторы статьи обнаружили, что по мере старения концентрация хемокина *CCL11* в крови и спинномозговой жидкости значительно возрастает [48].

В дальнейшем было установлено, что у людей 40–80 лет по сравнению с молодыми людьми содержание *CCL11*, интерферона- γ (*IFN\gamma*), хемотаксических белков (*MIG*, *IP-10*) и рецептора *TNF-\alpha* в крови увеличивается. Одновременно в старшей возрастной группе было отмечено значительное снижение основного регулятора роста и дифференцировки эндотелия — *EGF* (epidermal growth factor) и его рецептора (*REGF*). На основании полученных данных было высказано предположение, что посредником в развитии дисфункции нервных клеток у молодых животных, которым вводили *CCL11*, и у старых людей является трансформирующий фактор роста β (*TGF-\beta*), уровень которого снижается при старении [31].

Вскоре после открытия *CCL11*, группа американских ученых [29], применив метод гетерогенного парабиоза, обнаружила, что под воздействием крови молодых мышей у старых особей, страдающих кардиальной гипертрофией, полностью ликвидируются симптомы заболевания. При этом было отмечено уменьшение размеров кардиомиоцитов и увеличение их поперечной исчерченности. В крови молодых мышей был выявлен дифференцировочный фактор роста-11 (growth differentiation factor-11, *GDF11*), относящийся к суперсемейству трансформирующего фактора роста β (transforming

growth factor- β — *TGF- β*), содержание которого с возрастом уменьшается.

В настоящее время получен рекомбинантный *GDF11* (*rGDF11*) с молекулярной массой 25 кДа, действие которого напоминает эффекты, выявленные при переливании крови или плазмы от молодых мышей старым. В частности, при введении старым мышам *rGDF11* проявлялся выраженный геропротекторный эффект, а также усиливалась сократительная способность сердца и скелетной мускулатуры. После введения *rGDF11* старым мышам у них повышалась выносливость при физической нагрузке, они легче переносили большие дозы лактата и заражение вирусом гриппа [43].

GDF11 более чем на 94 % содержит структуры, характерные для миостатина (*GDF8*), что во многом определяет сходство их функций; в то же время, *GDF11* обладает свойствами, нехарактерными для миостатина. Вместе с тем, в кристаллической структуре *GDF11* сохранены все особенности, присущие факторам семейства *TGF- β* [35].

***CCL11*, когнитивные функции, нейрогенные расстройства и возрастные заболевания**

Установлено, что концентрация белка *CCL11* повышается в крови и цереброспинальной жидкости у больных шизофренией [18] и болезнью Альцгеймера [24, 26]. Более того, чем выше было содержание *CCL11* в крови, тем раньше проявлялись у лиц, предрасположенных к болезни Альцгеймера, первые признаки данной патологии [26]. Оказалось, что *CCL11* не только нарушает функции гиппокампа и способствует ухудшению кратковременной и долговременной памяти, но и способствует развитию депрессии у пожилых людей [46].

В работе В. Parajuli и соавт. (2015) показано, что концентрация *CCL11* возрастает в плазме и спинномозговой жидкости (*CSF*) у больных с нейровоспалительными расстройствами, включая рассеянный склероз, благодаря чему подавляется нейрогенез и ухудшается память. Оказалось, что активированные астроциты секретируют *CCL11*, тогда как микроглия экспрессирует, преимущественно, *CCL11*-рецепторы. При этом *CCL11* способствует миграции и активации клеток микроглии, в результате чего усиливается синтез и выделение реактивно-кислородной субстанции — никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы-1 (*NOX-1*), обладающей цитотоксическим свойством. Приведенные данные свидетельствуют о

том, что *CCL11*, освобождая из стимулированных астроцитов триггеры оксидативного стресса, приводит к активации в микроглии белка *NOX-1* и стимулирует глутамат-опосредованную нейротоксичность, играющую важную роль в патогенезе различных неврологических расстройств [36]. Анализ представленных данных привел к идее использования терапевтических средств, направленных на нейтрализацию деятельности *CCL11*, для предотвращения психических расстройств у людей пожилого и старческого возраста [46].

Известно, что каннабис, будучи наиболее широко используемым рекреационным наркотиком, одновременно может являться одним из факторов, способствующих развитию шизофрении. Установлено, что употребление каннабиса увеличивает содержание *CCL11* в плазме; однако, если его прием прекращается, то уровень *CCL11* возвращается к норме [18].

Когнитивные дисфункции являются ведущим признаком церебральной малярии. Существует гипотеза, что нейрогенез у взрослых играет существенную роль в обучении и памяти, и эти процессы способны регулироваться иммунной системой. Не исключено, что ухудшение памяти, сопровождающее церебральные дисфункции во время острой фазы церебральной малярии, обусловлено нарушениями в нейрогенезе гиппокампа и опосредовано дисрегулирующим действием иммунного ответа. В опытах, проведенных A.S. de Miranda и соавт. (2015), мыши *C57Bl/6* были заражены *Plasmodium berghei ANKA* (*PbA*). У *PbA*-инфицированных мышей на 5-й день после заражения было отмечено ухудшение долговременной памяти. Одновременно происходит апоптоз клеток, иммунопозитивных к дублекортину (*DCX*), в зубчатой извилине у мышей с церебральной малярией. Параллельно с апоптозом нейронов в зубчатой извилине, в гиппокампе и лобной коре повышался уровень провоспалительных цитокинов — *IL-6*, *TNF- α* , *IFN γ* , а также возрастала концентрация *CCL11*. Проведенные эксперименты позволили выявить потенциальных посредников ухудшения памяти при наличии церебральной малярии, среди которых важную роль играет *CCL11* [32]. Содержание *CCL11* у пациентов с болезнью Паркинсона существенно не меняется [42].

Известно, что система иммунитета оказывает существенное влияние на функции мозга. Однако в пределах здоровой паренхимы ЦНС практически не происходит взаимодействия нейронов и глиальных клеток, с одной стороны, и *T*-лимфоцитов —

с другой. Оказалось, что эпителиальные слои сосудистого сплетения в мозге заполняются $CD4^+$ лимфоцитами (T -хелперами 2-го типа— $Th2$), способными взаимодействовать с T -клеточными рецепторами, являющимися антигенами ЦНС. С возрастом цитокиновый баланс в ЦНС смещается в пользу веществ, продуцируемых $Th2$. Если в сосудистое сплетение хориоидеи у старых мышей, у которых отмечается снижение $IFN\gamma$, вводить $IL-4$, производимый $Th2$, то эпителий сосудистого сплетения начинает усиленно синтезировать $CCL11$, что приводит к когнитивной дисфункции. Частичное восстановление когнитивных способностей у старых мышей происходит при ликвидации лимфопении, сопровождаемой распространением T -клеток памяти, что одновременно коррелирует с восстановлением коэффициента $IL-4/INF\gamma$ в сосудистом сплетении и модуляцией экспрессии генов, обеспечивающих пластичность гиппокампа. Следовательно, содержание $CCL11$ в эпителии сосудистого сплетения зависит от активности периферической иммунной системы, приводящей к негативным эффектам в головном мозге при его старении [11].

На уровень синтеза $CCL1$ в головном мозге оказывает влияние физическая нагрузка. Е. Lezi и соавт. (2014) исследовали, как влияют физические упражнения у взрослых мышей на функции мозга, течение воспалительных реакций и нейрогенез. После 8 нед упражнений на беговой дорожке, приводящих к увеличению концентрации лактата выше пороговых величин, у старых мышей линии $C57BL/6$ в гиппокампе усиливалась экспрессия гена фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular endothelial growth factor* — $VEGF-A$). При этом экспрессия гена и концентрация белка DCX в головном мозгу, а также содержание мозгового нейротрофического фактора ($BDNF$, *brain-derived neurotrophic factor*) и $TNF-\alpha$ в плазме мышей остались неизменными. У мышей контрольной группы и у экспериментальных животных, подвергнутых физической нагрузке на беговой дорожке на протяжении 8 нед, в крови повышалась концентрация $CCL11$. Одновременно у таких животных наблюдали отрицательную корреляцию между уровнем $CCL11$ в плазме и экспрессией гена DCX в гиппокампе. Физическая нагрузка ослабляла эту корреляцию. Полученные данные указывают, что чем больше после физической нагрузки возрастает концентрация лактата, тем сильнее у старых мышей экспрессируется ген $VEGF-A$, что сопровождается поддержкой нейрогенеза. Эти данные

указывают на связь системного воспаления с концентрацией $CCL11$ и свидетельствуют о том, что последний подавляет нейрогенез гиппокампа. В то же время, физическая нагрузка, приводящая к повышению уровня лактата выше пороговой величины, стимулирует функции мозга при его старении и нивелирует отрицательное влияние $CCL11$ на нейрогенез [28]. В тканях глаза $CCL11$ принимает участие в разрастании макулы, способствуя развитию возрастной макулярной дегенерации. Этот процесс осуществляется при участии рецептора $CCR3$ и сопровождается усилением ангиогенеза [45].

В исследовании R. P. Salcedo и соавт. (2001) показано, что $CCL1$ имеет отношение к развитию и реконструкции кровеносных сосудов. Под его воздействием индуцируется хемотаксис эндотелия микрососудов. Эта реакция осуществляется при непосредственном участии рецептора $CCR3$ и не зависит от эозинофильной инфильтрации [41]. В то же время, у человека в клетках гладких мышц ($SMCs$) атеромы выявлена гиперэкспрессия белка $CCL11$, тогда как в здоровых сосудах людей эта реакция слабо выражена. Экспрессия мРНК $CCL11$ возрастает в $SMCs$ в аллотрансплантатах аорты крыс, подвергнутых длительной ишемии. На основании полученных данных высказано предположение, что $CCL11$ принимает участие в развитии атеросклероза [10, 14].

Хемокин $CCL11$ является фактором хемотаксиса эозинофилов. При воспалении дыхательных путей, лимфоме Ходжкина, метаболическом синдроме и ИБС, экспрессия $CCL11$ возрастает. Увеличение уровня $CCL11$ также ассоциируется с патологией ЖКТ. Хотя до сих пор неизвестна этиология воспалительных заболеваний кишечника, $CCL11$ может играть ключевую роль в развитии воспаления слизистой оболочки органов ЖКТ [50].

Одним из наиболее частых заболеваний ротовой полости у людей пожилого возраста является патология пародонта. Y. Hosokawa и соавт. (2016) провели исследования для выяснения, как воздействует $IL-4$ на концентрацию $CCL11$, являющимся хемокином для $Th2$ в клетках периодонтальной связки человека. Оказалось, что $IL-4$ при заболеваниях пародонта усиливает миграцию $Th2$ и увеличивает синтез $CCL11$ в периодонтальной связке [23].

Установлено, что $CCL11$ (эотаксин-1), $CCL24$ (эотаксин-2) и $CCL26$ (эотаксин-3) участвуют в дифференцировке и миграции эозинофилов

из костного мозга в ткани. Экспрессия *CCL11* и *CCL24* в ЖКТ у здоровых людей оказалась выше, чем в других тканях, и возрастала при воспалительных заболеваниях и аллергических реакциях, при которых эозинофилы функционируют как эффекторные клетки. Вместе с тем, при аденокарциноме прямой кишки и раке простаты содержание эозинофилов в тканях уменьшается, тогда как концентрация *CCL11* повышается. Более того, увеличение в плазме крови уровня *CCL11* и *CCL24* рассматривают в качестве онкомаркеров [7, 16].

К. Johner и соавт. (2005) показали, что при карциноме почки не только повышается содержание *CCL11* в крови, но и резко возрастает экспрессия его рецептора *CCR3*. Присутствие *CCR3* в образцах опухолей коррелировало со степенью их злокачественности. Полученные данные позволили сделать заключение, что *CCL11* может способствовать пролиферации *CCR3*⁺ карциномы почки [22].

Концентрация *CCL11* в крови у больных раком яичников была ниже по сравнению с ней же у здоровых женщин. У пациенток с ранней стадией заболевания содержание *CCL11* было снижено по сравнению с терминальной. В то же время, уровень *CCL11* в плазме не коррелировал с гистологическим анализом злокачественности опухоли яичников. Вместе с тем, чем ниже содержание *CCL11* в крови в послеоперационном периоде, тем лучше прогноз безрецидивного выживания больных на протяжении последующих трех лет [27]. Уровень *CCL11* в плазме у женщин в постменопаузе, страдающих раком молочной железы, легких, толстой кишки, поджелудочной железы, по сравнению с уровнем у здоровых людей и больных раком яичников и эндометрия был повышен. По мнению V. Levina и соавт. (2009), эти данные объясняются тем, что *CCL11* играет важную роль в развитии онкологических заболеваний репродуктивной системы женщин.

В опытах *in vitro* показано, что карцинома яичников не только экспрессирует хемокиновые рецепторы *CCR2*, *CCR3* и *CCR5*, но и связывает *CCL11*. Стимулирующее действие *CCL11* на рост опухолей яичника, вероятно, связано с активацией внеклеточной регулируемой киназы 1/2, *MAK1*, *STAT3*, а также с увеличением продукции *IL-8*, *VEGF*, *FGF*, *PDGF-BB*. Этому процессу может способствовать адгезия опухолевых клеток к эндотелию (маркер *ICAM*) и ангиогенез (маркер *VEGF*). Ингибирование сигнализации *CCL11* комбинацией нейтрализующих антител к лиганду

и его рецепторам значительно повышает чувствительность клеток карциномы яичников к противоопухолевому препарату цисплатину [27].

Согласно данным Н. Cho и соавт. (2016), иммуногистохимическое окрашивание на *CCL11* в железистых клетках при дисплазии оказалось значительным. Сочетание иммунопозитивных и иммуноотрицательных к *CCL11* участков окрашивания было отмечено в случаях дисплазии с признаками малигнизации. Стромальные *CCL11*⁺ клетки часто встречали при аденокарциноме. Экспрессия *CCL11* возрастала с прогрессированием опухоли [15].

Известно, что неходжкинская лимфома является частым осложнением синдрома Шегрена. Оказалось, что у пациентов с неходжкинской лимфомой, по сравнению с больными с синдромом Шегрена без лимфомы, уровень *CCL11* был повышен. Кроме того, экспрессия *CCL11* положительно коррелировала с титром ревматоидного фактора и содержанием β 2-микроглобулина. Полученные данные свидетельствуют о связи между экспрессией *CCL11* и развитием неходжкинской лимфомы [33].

У мышей с генетическим нарушением сигнального пути ингибитора бета-субъединицы ингибитора киназы ядерного фактора каппа-бета (*Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Subunit Beta*, *IKK β*) наблюдали более быстрый рост меланомы кожи и опухоли легких. В модели аллотрансплантата *BRAF(V600E/PTEN(-/-))* отсутствие *IKK β* в макрофагах привело к уменьшению миграции миелоидных клеток в опухоли, снижению экспрессии молекул МНС класса II и усилению продукции хемокина *CCL11*, что негативно отразилось на созревании дендритных клеток. Увеличение концентрации *CCL11* в плазме и тканях опосредованно подавляло дифференцировку дендритных клеток в микроокружении опухоли, усиливало активность *T*-хелперов и подавляло влияние *CD8*⁺ цитотоксических *T*-лимфоцитов на лизис клеток опухоли. В то же время, у мышей с нормальным сигнальным путем *NF- κ B*-регулирования киназы *IKK β* противоопухолевый иммунитет был повышен и наблюдали уменьшение роста меланомы [51].

Известно, что основным белком системы гемостаза, способным переводить фибриноген в фибрин, является фактор IIa (тромбин). Кроме того, тромбин влияет на состояние врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2, 3]. Установлено, что воздействие тромбина на гладкомышечные клетки аорты человека сопровождается усилением транс-

крипции гена *CCL11* и увеличением секреции белка *CCL11*. Воздействие на гладкомышечные клетки аорты человека тромбина или ингибитора киназы протеина С (*GF109230X*), а также ингибитора киназы *Raf-1* (*GW5074*) тормозит фосфорилирование *ERK1/2*. Фосфорилирование *Akt* и экспрессия *CCL11*, вызванные тромбином, снижались под действием токсина коклюша, ингибитора рецепторов G-белков и специфического ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*). Кроме того, индуцированный тромбином синтез *CCL11* значительно ослаблял фармакологическое ингибирование *Akt* и *MEK*, фосфорилирующих *ERK1/2*. Таким образом, вызванное тромбином усиление экспрессии *CCL11* в гладкомышечных клетках аорты человека осуществляется через *PKC/Raf-1/ERK1/2* и рецепторы/*PI3K/Akt* [21].

Известно, что тромбин не только принимает участие в гемостазе, но и способствует ревазуляризации сосудов. На основании приведенных данных, можно заключить, что ангиотропное действие тромбина обусловлено непосредственным влиянием *CCL11*, осуществляющим функции ремоделирования сосудов через разные сигнальные пути [21].

В противоположность тромбину, тромбомодулин, являясь активатором антикоагулянта протеина С, способствует ингибированию *CCL11*. Установлено, что эозинофилы, базофилы и тучные клетки участвуют в патогенезе бронхиальной астмы. Активация этих клеток приводит к освобождению провоспалительных медиаторов в дыхательные пути астматических больных. В то же время, ингаляции тромбомодулина подавляют аллергические реакции и способствуют ликвидации приступов бронхиальной астмы. Оказалось, что тромбомодулин может ингибировать *CCL11*-индуцированный хемотаксис, активацию и дегрануляцию эозинофилов и тучных клеток. Следовательно, тромбомодулин, ингибируя деятельность *CCL11*, способен модулировать аллергические реакции, подавляя стимуляцию эозинофилов и тучных клеток [40].

Приведенный обзор свидетельствует о том, что хемокин *CCL11* является не только фактором, способствующим процессу старения и нарушению когнитивных функций. Белок *CCL11* может являться индуктором тяжелых патологических состояний, в том числе возрастных заболеваний. Наличие тесной связи между функциональной активностью тромбина, тромбомодулина и *CCL11* позволяет предположить, что эотаксин может активировать тромбообразование, являющееся одной

из основных причин, приводящих к инвалидизации и летальным исходам у людей пожилого и старческого возраста [5, 6].

GDF11, геропротекторные свойства, когнитивные функции и возрастные заболевания

При гетерогенном парабиозе у старых животных снижалась выраженность гипертрофии сердечной мышцы и повышался мышечный тонус [29]. В зубчатой извилине (*dentate gyrus — DG*) у старых мышей в условиях гетерогенного парабиоза повышалась экспрессия генов *Egr1* и *cFos*, увеличивалось количество фосфорилированной формы белка *CREB* (*cAMP response element-binding protein*) в нейронах, что указывает на улучшение синаптической пластичности в гиппокампе у старых животных. Кроме того, в *DG* возрастало число дендритных шипиков, рост которых характерен при обучении животных и ассоциирован с развитием памяти. В зоне мозга, ответственной за долговременную память (гиппокампе), также было отмечено образование новых связей между нейронами [4].

Внутривенное введение старым мышам 100 мкл крови молодых животных привело к ускорению обучения и улучшению памяти: значительно уменьшалось число ошибок при нахождении в водном лабиринте, снижалось чувство страха, что свидетельствует об омоложении когнитивных функций. Приведенные данные свидетельствуют о том, что введение крови молодых крыс замедляет возрастное снижение функций гиппокампа на молекулярном, структурном, функциональном и когнитивном уровне [9, 49]. Аналогичными свойствами обладает и рекомбинантный «белок молодости» *GDF11*, введение которого старым мышам приводит к снижению выраженности гипертрофии сердечной мышцы, усиливает сократительную функцию скелетной мускулатуры, улучшает когнитивные функции [9, 13].

L. Katsimpardi и соавт. (2014) проводили исследование на нейрональных стволовых клетках (*NSC*) из субвентрикулярной зоны и обнаружили, что при гетерохронном парабиозе усиливается пролиферация *Sox2⁺ NSC* у старых мышей. При этом в субвентрикулярной зоне *NSC* дифференцируются в нейробласты, мигрирующие к обонятельной луковице, в которой у старых мышей почти в 2 раза увеличивается число нейронов. Одновременно у старых животных в ЦНС воз-

растает число кровеносных сосудов, количество которых с возрастом значительно снижается. Эксперименты *in vitro* на эндотелии капилляров головного мозга позволяют предположить, что этот эффект обусловлен *rGDF11*-индуцированной активацией сигнального пути *TGF-β* через усиление *SMAD*-фосфорилирования. Введение старым мышам белка *rGDF11* способствует повышению числа *Sox2⁺* клеток, хотя этот эффект менее выражен, чем при гетерогенном парабиозе. Следовательно, дегенеративные изменения в мышцах и ЦНС при использовании в эксперименте *GDF11* могут быть обратимыми [25]. Не исключено, что в будущем лечение болезни Альцгеймера могло бы представлять собой комбинацию терапевтических воздействий, направленных на использование антител против *Aβ*-амилоидного пептида и усиление экспрессии гена, кодирующего белок *GDF11* [4].

В исследованиях на эмбрионах мышей фенотипа *GDF11* (-/-) установлено, что при нарушении синтеза «белка молодости» дифференцировка нейронов в спинном мозге на стадии клеток-предшественников осуществляется медленнее, чем в норме [4]. Одновременно в мозгу *GDF11* (-/-) у мышей нарушается дифференцировка глиальных клеток. Пролиферация нейронов у таких мышей усиливается в период пика экспрессии *GDF11*. Аналогичные изменения в свойствах предшественников нейронов могут быть вызваны *in vitro* внесением *GDF11* в культуру клеток. Обнаруженные свойства *GDF11* в клетках-предшественниках нейронов связаны с его способностью индуцировать экспрессию белков *p57* (*Kip2*) и *p27* (*Kip1*) [4].

Установлено, что у женщин с дисменореей значительно снижается концентрация *GDF11* в крови [30].

GDF11 является регулятором костного гомеостаза. У старых мышей, особенно при наличии остеопороза, снижается содержание *GDF11* в плазме крови. Введение *rGDF11* усиливает остеобластогенез и тормозит адипогенез мезенхимальных клеток костного мозга. Одновременно *rGDF11* ингибирует активность пероксисом через стимуляцию рецептора *PPARγ*. Полученные результаты говорят о том, что возрастное снижение плотности костной ткани может быть уменьшено при длительным введением *rGDF11* [52].

Альтернативный транскрипт гена *GDF11* был назван *GDF-11ΔEx1*, так как он не содержал экзон 1 в каноническом *GDF-11*. Транскрипт *GDF-11ΔEx1* экспрессируется в скелетных мышцах, сердце, мозге, почках, кишечнике и печени; его

экспрессия возрастает в период ускоренного роста мышц, а затем снижается [20].

А. R. Mendelsohn и J. W. Larrick (2014) указывают, что увеличение с возрастом экспрессии *CCL11* коррелирует со снижением функций мозга. С другой стороны, у людей пожилого и старческого возраста снижается экспрессия «белка молодости» *GDF11*. Введение животным *GDF11* в значительной степени восстанавливает нейрогенез и функции мозга, улучшает деятельность эндотелия и гемодинамику. В то же время, установлено, что действие «белков молодости и старости» может осуществляться через интерфероны (*IFN*), имеющие непосредственное отношение к течению когнитивных функций. Так, уменьшение уровня *IFNβ* и увеличение концентрации *IFNα*, воздействующих на эндотелий сосудов, приводит к усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что негативно сказывается на функциях головного мозга при старении. При снижении концентрации *IFNβ* наблюдаются нарушения когнитивной функции. *IFNα* способствует проникновению *CCL11* через гематоэнцефалический барьер и его поступлению в спинномозговую жидкость. В то же время, кровь от молодых животных, переливаемая старым, не восстанавливает содержание *IFNα*. Однако введение антител к рецепторам *IFN-α/β* в спинномозговую жидкость препятствует действию *IFN* и снижает эффекты *CCL11*, частично восстанавливая нейрогенез и когнитивные функции. Эти результаты показывают, что *IFNα* играет важную роль в повреждении нейронов под действием *CCL11* при старении мозга. Приведенные факты свидетельствуют о том, что проявления старения являются потенциально обратимыми для многих тканей и органов, включая мозг [31].

Важные данные получены G. Finkenzeller и соавт. (2015): *rGDF11* в результате активации пути *Smad2/Smad3* улучшает васкулогенез, что обусловлено воздействием на прогениторные эндотелиальные клетки. По мнению авторов, так как *rGDF11* активирует выделенные из крови взрослых людей эндотелиальные клетки-предшественники, это можно использовать с терапевтической целью для усиления васкулогенеза [19].

GDF11 — геропротектор, кардиопротектор или инициатор раковых заболеваний?

Белку *GDF11* присущи не только геропротекторные функции. Т. Yokoe и соавт. (2007), обследовав 130 больных с колоректальным раком,

показали, что экспрессия мРНК *GDF11* в тканях опухоли была значительно выше, чем в прилежащих здоровых тканях. Все больные были разделены на две группы — с высокой и относительно низкой экспрессией *GDF11*. У пациентов с высокой экспрессией *GDF11* значительно чаще наблюдали метастазы в лимфатические узлы и отмечали более высокую смертность. Полученные результаты, по мнению авторов, показывают, что определение *GDF11* в тканях опухоли может быть диагностическим и прогностическим биомаркером у больных раком прямой кишки [47]. Других работ, указывающих на роль *GDF11* в возникновении онкологических заболеваний, нам обнаружить не удалось.

Казалось бы, геропротекторное действие *GDF11* не может вызывать сомнений. Однако в июле 2015 г. в журнале «Cell Metabolism» появилась статья М. А. Egerman и соавт. [17], в которой ставились под сомнение сведения, полученные F. S. Loffredo и соавт. [29]. При этом авторы исходили из следующих соображений. Известно, что *GDF11* подобен миостатину — белку, действие которого направлено на предотвращение дифференцировки предшественников миоцитов. Проверив реактивы, которые были использованы для определения уровня *GDF11*, М. А. Egerman и соавт. пришли к выводу, что они не обладали специфичностью и не могли отличить *GDF11* от миостатина. Используя специфические реактивы, исследователи показали, что содержание *GDF11*, как и миостатина, у людей и крыс с возрастом увеличивается. Более того, согласно исследованиям авторов, *GDF11* способен затормаживать регенерацию мышц, и его действие во многом зависит от применяемой дозы.

Вскоре после выхода работы [17] в другой статье S. C. Smith и соавт. (2015) написали, что в опытах, проведенных на старых мышах *C57BL/6*, не выявлено действия рекомбинантного *GDF11* (*rGDF11*) на массу сердца и тела животных. Соотношение этих показателей у старых мышей не отличались от 8- или 12-недельных животных [44]. Между тем, не исключено, что отрицательные результаты, полученные авторами, объясняются неадекватно подобранной дозой препарата.

Еще более категоричны в выводах В. D. Rodgers, J. A. Eldridge, показавшие, что содержание *GDF11* в крови по сравнению с миостатином очень мало и что он не может играть существенную роль в регуляции физиологических функций [38].

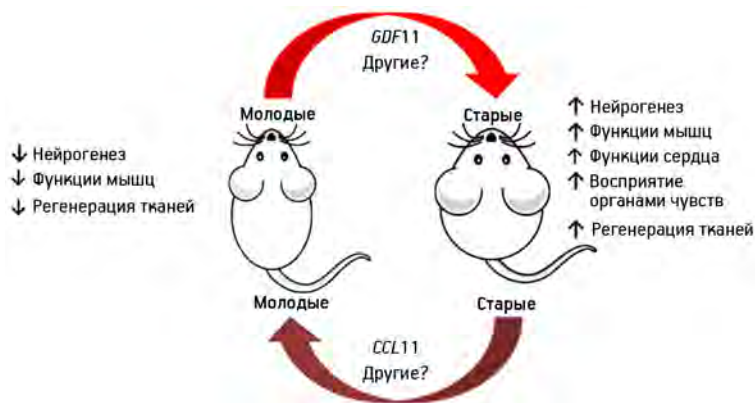
S. T. Ahn и соавт. (2016) определяли содержание *GDF11* у собак на разных этапах сердечной не-

достаточности, развившейся в результате стеноза митрального клапана. При этом авторы пришли к неожиданному выводу, что у собак концентрация *GDF11* не коррелирует с массой тела, эхокардиографическими показателями и тяжестью сердечной недостаточности вследствие поражения митрального клапана. Следует, однако, отметить, что авторы обнаружили значительные различия в содержании *GDF11* в крови у собак на разных стадиях развития заболевания [8].

Вместе с тем, появились статьи, ставящие под сомнение приведенные выше результаты исследований. Так, в работе S. Reardon (2015), опубликованной в журнале «Nature», авторы указывают, что существуют различные формы белка *GDF11*. Более того, в экспериментах группы М. А. Egerman (2015) использованы большие дозы *GDF11*, повреждающие мышцы, что могло повлиять на результат исследования [39].

В ряде работ, опубликованных в 2016 г., были подтверждены данные о том, что *GDF11* обладает геропротекторными свойствами и улучшает когнитивные функции, а также сердечную деятельность у стареющих особей. В частности, T. Poggioli и соавт. (2016) сообщают, что уровень *GDF11/8* в крови с возрастом снижается у мышей, крыс, лошадей и овец. Полученные же А. Egerman и соавт. (2015) факты объясняются перекрестной реактивностью антител против *GDF11* с иммуноглобулинами, содержание которых с возрастом увеличивается. Установлено, что у старых мышей, крыс и человека значительно снижена экспрессия гена *GDF11*. Введение *GDF11* мышам в дозе 1 мг/кг через 1 ч активирует в миокарде сигнальные пути *SMAD2* и *SMAD3*. В конечном итоге, введение *rGDF11* в течение 9 дней приводит к уменьшению размеров миокардиоцитов (сокращение площади сечения), снижению массы сердца и улучшению его сократительной функции у молодых и старых мышей. В ликвидации гипертрофии сердца, по мнению авторов, также может играть роль усиление интенсивности жирового обмена [37].

Y. Zhou и соавт. (2016) указывают, что содержание *GDF11* в циркулирующей крови с возрастом снижается и его истощение ассоциируется с гипертрофией сердца и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У мышей линии *C57BL/6J* (*B6*) обнаружена более высокая концентрация *GDF11*, чем у мышей *BALB*, и эти различия сохраняются на протяжении всей жизни. Кроме того, авторами выявлена отчетливая взаимосвязь возраста и генотипа, определяющего



Противоположные сдвиги, возникающие у старых и молодых мышей при гетерогенном парабиозе [12]

содержание *GDF11*. Установлено, что фенотипические различия в уровнях *GDF11* на 74,52 % объясняются генотипом. Интересны сведения о том, что, определяя уровень *GDF11*, можно предсказать примерный срок продолжительности жизни [53].

К. А. Olson и соавт. (2015) исследовали на протяжении 8–9 лет содержание *GDF11/8* в плазме у 928 пациентов со стабильной ИБС. За этот период у 450 (48,5 %) больных развились инфаркты миокарда, инсульты, в том числе с летальным исходом. Чем выше было содержание в крови *GDF11*, тем более благоприятен прогноз заболевания. Гипертрофия ЛЖ выявлена у 368 пациентов (39,7 %). Чем выше была концентрация в крови *GDF11/8*, тем реже встречалось это осложнение. На основании приведенных данных был сделан вывод, что *GDF11/8* обладает выраженными геропротекторными свойствами [34].

На наш взгляд, приведенных фактов вполне достаточно для того, чтобы сделать вывод: *GDF11* и его аналог *GDF8* обладают кардиопротекторными свойствами и являются геропротекторами.

А. Bitto, М. Kaerberlein (2014), обобщив данные литературы, предлагают следующую схему, отражающую основные сдвиги в организме мышей при гетерогенном парабиозе, возникающем под воздействием *GDF11* и *CCL11* [12], рисунок.

Как видно из данных рисунка, под воздействием *CCL11* у молодых мышей нарушаются нейрогенез, функция мышц и регенерация тканей. У старых мышей под влиянием *GDF11* улучшаются течение нервных процессов, функция мышц, деятельность сердца, сенсорные функции и регенерация тканей (см. рисунок).

Заключение

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что при гетерогенном парабиозе кровь старых мышей, поступая к молодым животным, вызывает у них комплекс дегенеративных изменений в ЦНС, особенно резко выраженных в зубчатой извилине гиппокампа, в связи с чем нарушаются когнитивные функции, страдает кратковременная и долговременная память. Аналогичными свойствами обладает белок *CCL11*. Содержание *CCL11* в крови и спинномозговой жидкости по мере старения постепенно возрастает. Концентрация *CCL11* в плазме крови повышена у больных с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими и нейровоспалительными заболеваниями, церебральной малярией, наркоманией, бронхиальной астмой, болезнью Альцгеймера, пародонтитом, макулярной дегенерацией сетчатки и другими заболеваниями пожилого и старческого возраста. При физической нагрузке отрицательное действие белка *CCL11* на ЦНС в значительной мере ослабевает.

Установлено, что существует тесная связь между состоянием системы гемостаза и экспрессией *CCL11*. В частности, под воздействием тромбина, способствующего возникновению тромбоэмболических осложнений, преимущественно у людей пожилого и старческого возраста, в гладкомышечных клетках аорты человека усиливается экспрессия гена *CCL11*, а в крови увеличивается содержание этого белка. Противоположным влиянием на уровень белка и экспрессию гена *CCL11* обладает тромбомодулин, являющийся активатором антикоагулянта — протеина С.

Противоположное действие на течение физиологических функций оказывает «молодая» кровь и содержащийся в ней фактор роста *GDF11*. Под его влиянием у старых мышей ликвидируется возраст-

ная гипертрофия сердца, усиливается тонус мышц, предотвращается развитие дегенеративных изменений в ЦНС, улучшаются когнитивные функции. С возрастом содержание *GDF11* в крови мышей, крыс, овец, лошадей и человека снижается. Чем выше уровень *GDF11*, тем реже возникают и тем легче протекают заболевания сердечно-сосудистой системы. Приведенные факты позволили высказать предположение о том, что блокада *CCL11* и введение *GDF11* старым животным могут оказывать омолаживающее действие, ликвидируя в значительной степени дегенеративные изменения в ЦНС и способствуя улучшению функций сердца.

Литература

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в условиях нормы и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
2. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989.
3. Малезик Л.П., Альфонсов В.В., Кузник Б.И. Биологические эффекты тромбина // Физиол. журн. СССР. 1984. № 1. С. 16–22.
4. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Геропротекторные свойства белка *GDF11* // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135. № 4. С. 170–179.
5. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх. 2008. № 8. С. 11–16.
6. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // Кардиол. вестн. 2009. № 1. С. 5–10.
7. Agarwal M., He C., Siddiqui J. et al. CCL11 (eotaxin-1): a new diagnostic serum marker for prostate cancer // Prostate. 2013. Vol. 73. P. 573–581.
8. Ahn S.T., Suh S.I., Moon H., Hyun C. Evaluation of growth differentiation factor 11 (*GDF11*) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency // Canad. J. Vet. Res. 2016. Vol. 80. P. 90–92.
9. Andersen R.E., Lim D.A. An ingredient for the elixir of youth // Cell Res. 2014. Vol. 24. P. 1381–1382.
10. Aukrust P., Halvorsen B., Yndestad A. et al. Chemokines and cardiovascular risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. P. 1909–1919.
11. Baruch K., Ron-Harel N., Gal H. et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. P. 2264–2269.
12. Bitto A., Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood // Cell Metab. 2014. Vol. 20. P. 2–4.
13. Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T. Blood-borne revitalization of the aged brain // J.A.M.A. Neurol. 2015. Vol. 72. P. 1191–1194.
14. Chen J., Akyürek L.M., Fellström B. et al. Eotaxin and capping protein in experimental vasculopathy // Amer. J. Pathol. 1998. Vol. 153. P. 81–90.
15. Cho H., Lim S.J., Won K.Y. et al. Eosinophils in colorectal neoplasms associated with expression of *CCL11* and *CCL24* // J. Pathol. Transl. Med. 2016. Vol. 50. № 1. P. 45–51.
16. Cui G., Shi Y., Cui J. et al. Immune microenvironmental shift along human colorectal adenoma-carcinoma sequence: is it relevant to tumor development, biomarkers and biotherapeutic targets? // Scand. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 47. P. 367–377.
17. Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert Jason A. et al. *GDF11* Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration // Cell Metab. 2015. Vol. 22. P. 164–174.
18. Fernandez-Egea E., Scoriels L., Theegala S. et al. Cannabis use is associated with increased *CCL11* plasma levels in young healthy volunteers // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 2013. Vol. 46. P. 25–28.
19. Finkenzeller G., Stark G.B., Strassburg S. Growth differentiation factor 11 supports migration and sprouting of endothelial progenitor cells // J. Surg. Res. 2015. Vol. 198. № 1. P. 50–56.
20. Jeanplong F., Falconer S.J., Oldham J.M. et al. Identification and expression of a novel transcript of the growth and differentiation factor-11 gene // Molec. Cell Biochem. 2014. Vol. 390. P. 9–18.
21. Jeong J.Y., Son Y., Kim B.Y. et al. Multiple signaling pathways contribute to the thrombin-induced secretory phenotype in vascular smooth muscle cells // Korean J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 19. № 6. P. 549–555.
22. Johrer K., Zelle-Rieser C., Perathoner A. et al. Up-regulation of functional chemokine receptor *CCR3* in human renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 2459–2465.
23. Hosokawa Y., Hosokawa I., Shindo S. et al. IL-4 Modulates *CCL11* and *CCL20* Productions from IL-1 β -Stimulated Human Periodontal Ligament Cells // Cell Physiol. Biochem. 2016. Vol. 38. № 1. P. 153–159.
24. Guerreiro R., Bras J. The age factor in Alzheimer's disease // Genome Med. 2015. Vol. 7. № 1. P. 106.
25. Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A. et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors // Science. (New York). 2014. Vol. 344. № 6184. P. 630–634.
26. Lalli M.A., Bettcher B.M., Arcila M.L. Whole-genome sequencing suggests a chemokine gene cluster that modifies age at onset in familial Alzheimer's disease // Molec. Psychiat. 2015. Vol. 20. № 11. P. 1294–1300.
27. Levina V., Nolen B.M., Marrangoni A.M. et al. Role of *CCL11/eotaxin-1* signaling in ovarian cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 2647–2656.
28. Lezi E., Burns J.M., Swerdlow R.H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation // Neurobiol. Aging. 2014. Vol. 35. № 11. P. 2574–2583.
29. Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al. Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // Cell. 2013. Vol. 153. № 4. P. 828–839.
30. Ma H., Hong M., Duan J. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study // PloS One. 2013. Vol. 8. № 2. P. e55200.
31. Mendelsohn A.R., Larrick J.W. Systemic factors mediate reversible age-associated brain dysfunction // Rejuvenat. Res. 2014. Vol. 17. № 6. P. 525–528.
32. De Miranda A.S., Brant F., Campos A.C. Evidence for the contribution of adult neurogenesis and hippocampal cell death in experimental cerebral malaria cognitive outcome // Neuroscience. 2015. Vol. 284. P. 920–933.
33. Nocturne G., Seror R., Fogel O. et al. *CXCL13* and *CCL11* serum levels and lymphoma and disease activity in primary sjögren's syndrome // Arthr. and Rheum. 2015. Vol. 67. № 12. P. 3226–3233.
34. Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B. et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts // Europ. Heart J. 2015. Vol. 36. № 48. P. 3426–3434.
35. Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B. Crystal structure of human *GDF11* // Acta Crystallogr. F. Struct. Biol. Commun. 2016. Vol. 72. P. 160–164.

36. Parajuli B., Horiuchi H., Mizuno T. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia // *Glia*. 2015. Vol. 63. № 12. P. 2274–2284.
37. Poggioli T., Vujic A., Yang P. Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. № 1. P. 29–37.
38. Rodgers B.D., Eldridge J.A. Reduced circulating GDF11 is unlikely responsible for age-dependent changes in mouse heart, muscle, and brain // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156. № 11. P. 3885–3888.
39. Reardon S. «Young blood» anti-ageing mechanism called into question // *Nature*. 2015. Vol. 536. P. E6–E9.
40. Roelen Z., Toda M., D'Alessandro-Gabazza C.N. Thrombomodulin inhibits the activation of eosinophils and mast cells // *Cell Immunol.* 2015. Vol. 293. № 1. P. 34–40.
41. Salcedo R., Young H.A., Ponce M.L. et al. Eotaxin (CCL11) induces in vivo angiogenic responses by human CCR3+ endothelial cells // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. № 12. P. 7571–7578.
42. Scalzo P., de Miranda A.S., Guerra Amaral D.C. et al. Serum levels of chemokines in Parkinson's disease // *Neuroimmunomodulation*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 240–244.
43. Sinha M., Jang Y.C., Oh J. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // *Science*. (New York). 2014. Vol. 344. № 6184. P. 649–652.
44. Smith S.C., Zhang X., Zhang X. et al. GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117. № 11. P. 926–932.
45. Solari R., Pease J.E., Begg M. Chemokine receptors as therapeutic targets: why aren't there more drugs? // *Europ. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 746. P. 363–367.
46. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders // *Front Cell Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 357.
47. Yokoe T., Ohmachi T., Inoue H. et al. Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer // *Int. J. Oncol.* 2007. Vol. 31. № 5. P. 1097–1101.
48. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // *Nature*. 2011. Vol. 477. P. 90–94.
49. Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J. et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // *Nature Med.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 659–663.
50. Williams T.J. Eotaxin-1 (CCL11) // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 84.
51. Yang J., Hawkins O.E., Barham W. et al. myeloid ikk β promotes antitumor immunity by modulating CCL11 and the innate immune response // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 24. P. 7274–7284.
52. Zhang Y., Shao J., Wang Z. et al. Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPAR γ // *Gene*. 2015. Vol. 557. № 2. P. 209–214.
53. Zhou Y., Jiang Z., Harris E.C. et al. Circulating Concentrations of Growth Differentiation Factor 11 Are Heritable and Correlate With Life Span // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med.* 2016. P. 308–318.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 722–731

V. Kh. Khavinson^{1,2}, B. I. Kuznik^{3,4}, G. A. Ryzhak², N. S. Linkova^{2,5}, L. S. Kozina¹, T. S. Sall²

«PROTEIN OF SENILITY» CCL11, «PROTEIN OF JUVENILITY» GDF11
AND THEIR ROLE IN AGE-RELATED PATHOLOGY

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: miayy@yandex.ru;

³ Chita State Medical Academy, 39A, ul. Gor'kogo, Chita 672000; ⁴ Innovation Clinic «Health Academy», 13, ul. Kokhanskogo, Chita 672038; ⁵ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytehnicheskaya, St. Petersburg 195251

The paper presents the latest literature data on the structure and functions of «protein of juvenility» — CCL11 and «protein of senility» — GDF11. Chemokine CCL11 injected to young animals has been shown to lead to degenerative changes in the central nervous system (CNS), disturb cognitive functions and impede tissue regeneration. CCL11 concentration increases dramatically in schizophrenia, Alzheimer's disease, neuro-inflammatory disorders, cerebral malaria, drug addiction, as well as in atherosclerosis, periodontal disease, macular degeneration, cancer and other pathologies. In contrast to CCL11, differentiation growth factor 11 (GDF11), being administered to old mice, eliminates age-associated hypertrophy of the heart, improves muscle tone and prevents degenerative changes in the CNS, improves cognitive functions and enhances tissue regeneration. Its concentration decreases in cardiovascular disease, osteoporosis, and other «diseases of old age». At the same time, the higher the GDF11 level in the blood, the milder myocardial infarction, stroke and other age-related diseases of the cardiovascular system.

Key words: heterogeneous parabiosis, «proteins of juvenility and senility» CCL11 and GDF11, cognitive functions, age-associated diseases

В. В. Никель, В. П. Ефремова

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА КЕРНОГАНА ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ ПОЛЫХ И ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ НА ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: vica-nic@mail.ru

Определение индекса Керногана венозных сосудов полых и паренхиматозных органов проведено на 80 трупах мужчин трех возрастных групп. Средний возраст первого периода зрелого возраста составил $27,8 \pm 4,2$ года, пожилого возраста — $67,8 \pm 3,7$ года, старческого — $81,9 \pm 4,5$ года. Установлены закономерности возрастной изменчивости пропускной способности венозных сосудов легких, почек, сердца, желудка и подвздошной кишки. Выявлено, что изменения индекса Керногана венозных сосудов имеют одинаковую направленность на различных возрастных этапах. При этом с возрастом происходит постепенное снижение показателя, наиболее четко выраженное в паренхиматозных органах, для полых органов изменения выражены в меньшей степени.

Ключевые слова: *полые органы, паренхиматозные органы, венозные сосуды, индекс Керногана, первый период зрелого возраста, пожилой возраст, старческий возраст*

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из важнейших медико-социальных проблем в силу их широкого распространения и ведущей роли в структуре смертности, временной или стойкой утраты трудоспособности и ухудшения качества жизни человека [3, 11, 16].

В то же время, на сегодняшний день не вызывает сомнений, что особенности гемодинамики в различных органах определяются не только биохимическими параметрами и спецификой биомеханических свойств сосудистой стенки [1, 6, 15], но и морфофункциональными характеристиками кровеносных сосудов [14].

Безусловно, в последние годы получили широкое распространение сверхсовременные методы визуализации кровеносных сосудов. Так, УЗИ позволяет проводить изучение вплоть до 5–6-го калибра, выявлять их местные сужения и расширения, устанавливать толщину стенки сосуда, скорость и характер движения в нем крови, определять локализацию и структуру бляшек, оценивать

перфузию органа [5]. При помощи мультислайсовой компьютерной томографии, 3D-магнитно-резонансной ангиографии, трехфазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом можно получить виртуальные ангиоскопические изображения пораженных кровеносных сосудов сердца [4, 17].

Важным фактором оценки морфологического состояния кровеносной системы внутренних органов в постнатальном онтогенезе является не только установление качественной и количественной возрастной перестройки структурных компонентов стенки сосудов [13] и паравазальных соединительнотканых структур [7], но и определение их динамической пропускной способности, классической характеристикой которой является индекс Керногана [12]. Он позволяет подтвердить этапную направленность возрастных преобразований в организме в целом. Кроме того, индекс Керногана венозных сосудов позволяет достоверно судить о наличии застоя в венозной системе [9].

Имеющаяся в литературных источниках информация об определении индекса Керногана кровеносных сосудов отражает его значение на уровне крупных, сосудистых магистралей сосудов или на уровне микроциркуляторного русла в норме и в условиях формирования патологии [18, 19]. При изучении возрастных характеристик особое внимание исследователей концентрировалось на антенатальном периоде, периоде новорожденности и зрелом возрасте, однако с учетом развития геронтологии и гериатрии в последние десятилетия стали активно проводиться исследования и на кровеносных сосудах «условно здоровых» людей старших возрастных групп [2, 20].

Целью исследования стало изучение возрастной изменчивости пропускной способности внутриорганных венозных сосудов полых и паренхиматозных органов у трупов мужчин первого

периода зрелого возраста, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Для исследования производили забор внутренних органов (сердце, желудок, подвздошная кишка, легкие, почки) от 80 трупов мужчин трех возрастных групп, скончавшихся от насильственной и ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, при обязательном условии — смерть не связана с заболеваниями исследуемых органов. Забор органов производили не позднее 24 ч после констатации факта смерти. Данные органы выбраны неслучайно. Сердце является центральным органом гемодинамики, легкие — паренхиматозные органы, где имеются сосуды малого круга кровообращения, почки — паренхиматозные органы, в которых можно исследовать кровеносные сосуды большого круга кровообращения, желудок и подвздошная кишка — полые органы с сосудами большого круга кровообращения.

Весь материал по классификации возрастной периодизации Института возрастной физиологии АПН СССР (1965) был разделен на три группы: 1-я (22–35 лет) — первый период зрелого возраста — 20 трупов; 2-я (61–74 года) — пожилой возраст — 30 трупов; 3-я (75–89 лет) — старческий возраст — 30 трупов.

Изготовление гистологических препаратов проводили по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. Индекс Керногана венозных сосудов определяли как отношение толщины среднего слоя сосудистой стенки (*tunica media*) к ширине просвета сосуда, умноженное на 100. Все исследования проводили на внутриорганных венозных кровеносных сосудах, соответствующих артериям IV–VI порядка.

Исследования выполнены с соблюдением этических принципов (протокол № 24/2010 заседания локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 14.05.2010 г.). Полученные количественные данные подвергали необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows. Статистический анализ включал методы описательной статистики. Учитывая малый объем выборки ($n=20$, $n=30$ и $n=30$), применяли непараметрические методы описательной статистики с определением медианы (Me), верхнего (C_{25}) и нижнего (C_{75}) квартилей. Для сравнения показателей двух исследуемых

групп использовали U -критерий Манна–Уитни. Данные о среднем возрасте приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что толщина *tunica media* сосудистой стенки вен нарастает незначительно, при этом достоверно увеличивается данный параметр только в сосудах полых органов — сердце ($U=190,5$, $\rho=0,03$; $U=52,0$, $\rho<0,001$), желудок ($U=165,5$, $\rho<0,01$; $U=48$, $\rho<0,001$), подвздошная кишка ($U=110$, $\rho<0,001$; $U=61$, $\rho<0,001$) — к пожилому и старческому возрасту, соответственно (таблица).

В паренхиматозных органах толщина *tunica media* сосудистой стенки вен изменяется на этапах постнатального онтогенеза неравнозначно. В легких и почках наблюдали незначительное нарастание показателя к пожилому возрасту по сравнению с первым периодом зрелого возраста. После 75–80 лет отмечали снижение показателя до уровня, соответствующего первому периоду зрелого возраста (см. таблицу). В то же самое время, ширина просвета венозных сосудов постепенно достоверно увеличивается от первого периода зрелого до старческого возраста. Это, по-видимому, связано с деструкцией эластического компонента в структуре сосудистой стенки и паравазальной соединительной ткани, что, в свою очередь, приводит к дилатации кровеносного сосуда. Наиболее значительное изменение параметра характерно для полых органов ($\rho<<0,001$), см. таблицу.

Изменения индекса Керногана венозных сосудов имеют одинаковую направленность на различных возрастных этапах. С возрастом происходит постепенное снижение показателя, наиболее четко выраженное в паренхиматозных органах ($\rho<0,001$), см. таблицу. Для венозных сосудов сердца характерно менее выраженное изменение индекса Керногана, отмечено его изменение с 13,3 [12,9; 14] до 13 [12,6; 13,5] ($U=158$, $\rho<0,01$) в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте, соответственно (см. таблицу).

Достоверного изменения пропускной способности венозных сосудов желудка и подвздошной кишки не установлено. Выявлено незначительное снижение указанного параметра на этапах постнатального онтогенеза, не являющееся значимым для функциональной способности кровеносных сосудов (см. таблицу) [10].

Пропускная способность венозных сосудов полых и паренхиматозных органов на этапах постнатального онтогенеза

Показатель	Возраст, лет		
	22–35	61–74	75–89
	1	2	3
<i>Легкие</i>			
Толщина <i>tunica media</i> , мкм	27,0 [26,4; 27,7]	27,8 [25,7; 28,6]	27,1 [26,5; 28,4]
	–		
Ширина просвета, мкм	182,0 [178,3; 190,1]	199,6 [192,2; 208]	199,9 [190,5; 205,3]
	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001$		
Индекс Керногана	14,8 [14,4; 15,2]	13,8 [13,4; 14,2]	13,7 [13,4; 14,2]
	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001$		
<i>Почки</i>			
Толщина <i>tunica media</i> , мкм	28,1 [25,7; 29,8]	28,3 [26,4; 29,5]	27,7 [26,3; 30,2]
	–		
Ширина просвета, мкм	183,2 [179,7; 185,6]	198,2 [195,4; 200,6]	201,6 [198,5; 211,4]
	$p_{1-2} < < 0,001; p_{1-3} < < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Индекс Керногана	15,5 [14,1; 16,]	14,2 [13,5; 14,9]	13,9 [12,7; 14,7]
	$p_{1-2} < 0,01; p_{1-3} < 0,001$		
<i>Сердце</i>			
Толщина <i>tunica media</i> , мкм	26,0 [25; 27,6]	27,4 [26,2; 29,6]	30,3 [28,9; 32,1]
	$p_{1-2} = 0,03; p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Ширина просвета, мкм	189,6 [186,1; 195,4]	210,4 [200,7; 220]	231,8 [220,3; 243,9]
	$p_{1-2} < < 0,001; p_{1-3} < < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Индекс Керногана	13,9 [13; 14,7]	13,2 [12,7; 13,9]	13,0 [12,6; 13,5]
	$p_{1-2} = 0,05; p_{1-3} < 0,01$		
<i>Желудок</i>			
Толщина <i>tunica media</i> , мкм	23,6 [22,9; 25]	25,1 [24,2; 25,4]	26,2 [25,5; 27,3]
	$p_{1-2} < 0,01; p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Ширина просвета, мкм	176,9 [174,1; 179,3]	188,2 [182,6; 195,1]	200,3 [197,2; 206,2]
	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Индекс Керногана	13,3 [12,9; 14]	13,2 [13; 13,6]	13,2 [12,8; 13,4]
	–		
<i>Подвздошная кишка</i>			
Толщина <i>tunica media</i> , мкм	23,4 [22,4; 24,9]	25,3 [24,8; 25,9]	26,4 [24,8; 27,4]
	$p_{1-2} < 0,001; p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} < 0,01$		
Ширина просвета, мкм	172,6 [166,5; 176,8]	186,0 [184,9; 189,1]	198,2 [194,5; 200,5]
	$p_{1-2} < < 0,001; p_{1-3} < < 0,001; p_{2-3} < 0,001$		
Индекс Керногана	13,8 [13,2; 14,1]	13,6 [13,1; 13,9]	13,4 [13,1; 13,8]
	–		

Учитывая возрастные изменения индекса Керногана внутриорганных сосудов венозного типа, можно проследить определенную закономерность, связанную с особенностями строения и функционирования внутренних органов. Так, в наибольшей степени на этапах постнатального онтогенеза под-

вержена возрастным изменениям пропускная способность кровеносных сосудов паренхиматозных органов — легких и почек. Кровеносные сосуды полых органов характеризуются большей стабильностью к возрастным изменениям, так как их пропускная способность меняется не так существенно.

Индекс Керногана венозных сосудов сердца, желудка и подвздошной кишки наиболее значительно изменяется от первого периода зрелого возраста к пожилому. После 75 лет достоверного изменения указанного параметра не установлено, что свидетельствует об определенных компенсаторных возможностях венозных сосудов полых органов в старших возрастных группах, направленных на поддержание нормального уровня гемодинамики в конкретном органе и в организме в целом.

По результатам исследования установлено, что толщина *tunica media* стенки сосудов венозного типа изменяется не столь значительно по сравнению с артериями [8]. В паренхиматозных органах достоверных возрастных изменений толщины стенки венозных сосудов выявлено не было. Увеличение данного параметра от первого зрелого до старческого возраста зарегистрировано в венах сердца, желудка и подвздошной кишки. В то же время, ширина просвета венозных сосудов во всех изученных нами органах постепенно увеличивается с возрастом, причем наиболее значительные изменения данного параметра характерны для полых органов.

Пропускная способность венозных сосудов лучше выражена по сравнению с артериями [8]. Во всех возрастных группах и во всех органах индекс Керногана вен представлен меньшими значениями, чем аналогичный индекс артерий. Возрастное снижение индекса Керногана венозных сосудов наиболее четко выражено в легких и почках. В венозных сосудах сердца изменение пропускной способности выявлено в период от первого зрелого до старческого возраста, а в желудке и подвздошной кишке на всем протяжении онтогенетического цикла данный параметр остается неизменным.

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что выявленный характер возрастных изменений связан с особенностями строения и функционирования внутренних органов [12]. Следовательно, выявленные изменения отрицательно влияют на адаптационные возможности кровоснабжения органов, особенно паренхиматозных, при изменении функциональной потребности в кровоснабжении или изменении центральной гемодинамики.

Литература

1. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические

свойства артерий у больных гипертонической болезнью, коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких // Сибир. мед. обозрение. 2013. Т. . С. 30–33.

2. Асфандияров Ф.Р., Кафаров Э.С., Тризно М.Н. Сравнительная оценка изменения объемов артерий и вен коркового и мозгового вещества почки в процессе старения // Журн. теоретич. и практич. мед. 2010. Т. 8 (спец. вып.). С. 68–69.

3. Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Ворожцова И.Н. Оценка состояния центральной гемодинамики и физической работоспособности у спортсменов с признаками дисплазии соединительной ткани сердца // Сибир. мед. обозрение. 2010. Т. 1, № 61. С. 32–35.

4. Ицкович И.Э., Рыжкова Д.В., Тютин Л.А. и др. Сочетанное применение многослойной спиральной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии для диагностики атеросклероза коронарных артерий // Мед. визуализация. 2005. № 1. С. 95–102.

5. Линденбратен Л.Д. Лучевая диагностика: достижения и проблемы // Радиология — практика. 2007. № 3. С. 4–15.

6. Луцик Б.Д. Возможности лабораторной диагностики некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы // Лаб. диагностика. 2012. № 4. С. 132–137.

7. Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П. и др. Возрастная структурная организация паравазальной соединительной ткани почек человека // Сибир. мед. обозрение. 2012. Т. 2, № 74. С. 33–36.

8. Никель В.В., Самотесов П.А., Ефремова В.П. и др. Морфофункциональное состояние артериальных сосудов полых и паренхиматозных органов // Мед. и образование в Сибири. 2015. №3. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1742.

9. Никитин Ю.М., Труханов А.И. УЗ-доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М.: Видар, 1997.

10. Никоноров С.Г. Стандартизация критериев оценки кровоснабжения тканей и органов // Арх. анат. 1991. № 3. С. 78–80.

11. Новоселов В.П., Савченко С.В., Тихонов В.В. и др. Экспертная оценка случаев острых форм ишемической болезни сердца // Рос. полиц. право. 2014. № 1. С. 37–44.

12. Петров В.В., Молдавская А.А. Сравнительная характеристика микрососудистых структур в полости носа // Успехи соврем. естествознан. 2006. № 5. С. 90–91.

13. Скворцова Н.В., Коптев В.Д., Поспелова Т.И. Морфофункциональные изменения периферических артерий у больных лимфомой Ходжкина на различных этапах развития заболевания // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2011. Т. 79. № 3. (Ч. 1). С. 109–113.

14. Третьяков С.В., Шлагина Л.А. Функциональное состояние сердца в старческом возрасте // Сибир. мед. обозрение. 2010. Т. 64. № 4. С. 43–46.

15. Шварц Я.Ш., Чересиз Е.А. Фиброзный процесс при атеросклерозе // Атеросклероз. 2011. Т. 7. № 2. С. 57–66.

16. Шляхто Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания в XXI веке: новые вызовы и новые решения // Вестн. РАМН. 2012. № 5. С. 13.

17. Carrascosa P., Capunay C., Fembar M. et al. Multislice CT virtual angiography of the Abdomen // Abdominal Imaging. 2005. Vol. 30. P. 249–258.

18. Eftekhari A., Mathiassen O.N., Gotzsche O. et al. Disproportionally impaired microvascular structure in essential hypertension // J. Hypertens. 2011. Vol. 29. № 5. P. 896–905.

19. Mulvany M.J. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? // Cardiovasc. Res. 1999. Vol. 41. № 1. P. 9–13.

20. Stein J.H., Fraizer M.C., Aeschlimann S.E. et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment // Clin. Cardiol. 2004. Vol. 27. № 7. P. 388–392.

V. V. Nickel, V. P. Efremova

**AGE-RELATED CHANGES KERNOGAN'S INDEX OF VENOUS VESSELS HOLLOW
AND PARENCHYMATOUS ORGANS AT STAGES OF A POSTNATAL ONTOGENESIS**

V. F. Voyno-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, 1, ul. Partizana Zheleznyaka,
Krasnoyarsk 660022; e-mail: vica-nic@mail.ru

Kernogan's index determination of hollow and parenchymatous organs' venous vessels was conducted on 80 men corpses of the three age groups. Average age of the investigated men corpses of the mature period is $27,8 \pm 4,2$ years, elderly — $67,8 \pm 3,7$ years, senile — $81,9 \pm 4,5$ years. The age variability transformation of venous vessels bandwidth of lungs, kidneys, heart, stomach and ileum were obligate. It was revealed that the Kernogan's index of venous vessels changes can be equally detected at different age periods. While, with the obsolescence, there is a gradual indicator's decline, which is mostly discerned in parenchymatous organs, while for the hollow organs transformations are less essential.

Key words: *hollow organs, parenchymatous organs, venous vessels, Kernogan's index, first period of mature age, advanced age, senile age*

*А. Э. Азиева^{1,2}, И. П. Дуданов^{1,3}, К. Л. Козлов², С. В. Ордынец³, Б. С. Абузаб¹,
И. В. Стафеева¹, М. Р. Шахгириева⁴*

ДВУХСТОРОННИЕ СТЕНОЗЫ СОННЫХ АРТЕРИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Петрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: ayshat2313@rambler.ru;

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

³ Городская Мариинская больница, 194104 Санкт-Петербург, Литейный пр., 56; ⁴ Чеченский государственный университет, 364907 Грозный, ул. Шерипова, 32

В исследование включены 138 пациентов, которым было выполнено 193 реконструктивных вмешательств на сонных артериях (СА) в остром периоде ишемического инсульта. Сформировали три группы пациентов с двухсторонними стенозами СА: 1-я — 22 пациента до 60 лет, 2-я — 33 пациента 60 лет и старше; 3-я — 83 пациента с двухсторонними стенозами СА, оперированные на ипсилатеральной СА в остром периоде ишемического инсульта, но имеющие противопоказания и/или отказавшиеся от операции на контралатеральной СА. Всем пациентам при поступлении выполнена КТ головного мозга, УЗ-дуплексное сканирование СА с оценкой степени стеноза и установлением структуры бляшек, а также МСКТ-ангиография сосудов головы и шеи. Для оценки адекватной перфузии головного мозга во время пережатия СА использовали церебральный оксиметр. По данным метода, показаний для установки временного внутрипросветного шунта во время пережатия СА выявлено не было.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, двухсторонние стенозы сонных артерий

Атеросклероз, как основная причина сердечно-сосудистых заболеваний, является системным процессом, поражающим в той или иной степени все артериальные бассейны. Одним из наиболее частых его осложнений является ишемический инсульт (ИИ) как следствие стенокклюзирующей патологии сонных артерий (СА). Каждые 10 лет показатель вновь выявляемых ИИ увеличивается в 2 раза, и, соответственно, смертность и инвалидизация после него остаются высокими [4, 5, 12–14]. До 80% этих состояний приходится на лиц старше 65 лет, а риск развития инсульта в возрасте до 70 лет составляет 1:10 [7–9]. Лечение ИИ у пациентов с экстракраниальными стенозами СА базируется на терапевтических и хирургических

методиках [1, 6]. Каротидная эндартерэктомия выполняется более десяти лет в качестве эффективного метода лечения пациентов как с асимптомными, так и симптомными стенозами СА [6, 14]. Несмотря на длительный период времени, прошедший с момента первого вмешательства, показания к выполнению данной операции, а также вопросы её безопасности, этапности, особенно при двухсторонних поражениях СА, не решены [1–3, 10, 11, 13]. Таким образом, изучение данной проблемы может сыграть немаловажную роль в оптимизации их дальнейшего лечения, способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование результатов реконструктивных операций на СА у 138 больных с двухсторонними стенозами СА в остром периоде ИИ, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Мариинской больницы в 2011–2013 гг. Пациентов без симптомов, а также тех больных, которым выполнено стентирование СА, в исследование не включали.

На первом этапе выполняли каротидную эндартерэктомию на ипсилатеральной инсульту СА. Каротидная эндартерэктомия с одной стороны выполнена у 83 (60,1%) больных, двухсторонняя — у 55 (39,9%). Двухсторонние гемодинамически значимые стенозы СА в исследуемых группах 36–80 лет (средний возраст $64 \pm 8,7$ года) имели 94 (68,1%) мужчины и 44 (31,9%) женщины.

Таблица 1

**Демографическая характеристика пациентов
исследуемых групп**

Показатель		Количество больных, n (%)		
		1-я группа, n=22	2-я группа, n=33	3-я группа, n=83
Пол	муж.	16 (72,8)	20 (60,7)	55 (66,3)
	жен.	6 (27,2)	13 (39,3)	28 (33,7)
Возраст, лет	<60	22 (100)	–	25 (30,1)
	60–74	–	23 (69,7)	48 (57,8)
	75–80	–	10 (30,3)	10 (12,1)

ны. Распределение больных по группам и возрасту приведено в *табл. 1*.

У всех больных имелись острые неврологические расстройства: в виде транзиторных ишемических атак — у 34 (24,6%), ОНМК легкой и средней степени тяжести (NIHSS 4–12 баллов) — у 104 (75,4%). Пациентов с неврологическим дефицитом более 12 баллов по шкале NIHSS с учетом международных рекомендаций не оперировали.

В зависимости от сроков проведения вмешательства и возраста все пациенты были разделены на три группы: 1-я — 22 пациента до 60 лет, оперированных в остром периоде ИИ на ипсилатеральной инсульту стороне, а на контралатеральной СА оперированные в срок менее 28 сут после каротидной эндартерэктомии на ипсилатеральной СА; 2-я — 33 пациента 60–80 лет, оперированных в остром периоде ИИ на ипсилатеральной инсульту стороне, а на контралатеральной СА оперированные в срок менее 28 сут после каротидной эндартерэктомии на ипсилатеральной СА; 3-я — 83 пациента, оперированных в остром периоде ИИ на одной стороне и отказавшиеся и/или имеющие противопоказания (окклюзия) для выполнения операции на другой стороне.

Сопутствующую патологию и факторы риска инсульта выявили у 138 (100%) больных, у 72 (52,1%) из них зарегистрировано две нозологические формы и более. Первичный инсульт наблюдали в 1-й группе у 15 (68,2%) пациентов, во 2-й — у 17 (51,5%), в 3-й — у 52 (62,7%). Гипертоническая болезнь была диагностирована терапевтом во всех группах у 100% пациентов. ИБС была выявлена у 19 (86,4%), 27 (81,9%) и 74 (89,2%) больных, соответственно. Инфаркт миокарда в анамнезе имел место в 1-й группе у 5 (22,7%) пациентов, во 2-й группе — у 10 (30,3%), в 3-й — у 31 (37,3%).

Заболевание периферических артерий в анамнезе в 1-й группе было у 6 (27,3%) больных, во 2-й — у 8 (24,2%), в 3-й — у 28 (33,7%); сахарным диабетом 2-го типа страдали 5 (22,7%), 9 (27,3%) и 23 (27,7%) пациента, соответственно; дислипидемия отмечена у 14 (63,6%), 19 (57,6%) и 65 (78,3%) пациентов, соответственно. На момент исследования 9 (40,9%) человек 1-й группы, 14 (42,4%) — 2-й и 38 (45,8%) — 3-й были хроническими курильщиками. Ожирение разной степени выявлено у 5 (22,7%), 11 (33,3%) и 35 (42,2%) пациентов, соответственно. ХОБЛ зафиксирована в 1-й группе у 4 (18,2%) больных, во 2-й — у 7 (21,2%), в 3-й — у 22 (26,5%).

В анамнезе имелись реконструктивные вмешательства на других артериальных бассейнах: на подвздошных и бедренных артериях и артериях нижних конечностей в 1-й группе у 3 (13,6%) пациентов, во 2-й — у 5 (15,2%), в 3-й — у 11 (13,3%); аортокоронарные шунтирования в анамнезе в 1-й группе были выполнены у 2 (9%), во 2-й — у 7 (21,2%), в 3-й — у 13 (15,7%) больных; стентирование коронарных артерий в анамнезе в 1-й группе — у 5 (22,7%), во 2-й — у 8 (24,2%), в 3-й — у 21 (25,3%) больного и стентирование внутренней сонной артерии (ВСА) в анамнезе выполнено у 9 (10,8%) больных 3-й группы.

Всем пациентам, у которых при поступлении диагностирован острый инсульт, проводили в течение 30–40 мин с момента поступления КТ головного мозга, а при ишемическом генезе — в течение 3–4 ч дуплексное сканирование сосудов головы и шеи. При обнаружении стеноза СА более 60% просвета, а также при признаках нестабильности бляшек и гемодинамически значимых извитостей СА, острых тромбозах больные были осмотрены ангиохирургом в течение 3–24 ч с момента диагностики патологии. Коллективно с неврологом, кардиологом и терапевтом, а при необходимости — с эндокринологом, урологом и другими специалистами принимали решение о необходимости реконструктивной операции на СА и сроках ее проведения. Показаниями для раннего реконструктивного вмешательства явились: симптомный стеноз СА более 60%, признаки нестабильности и/или изъязвления атеросклеротической бляшки, острый тромбоз СА, «симптомная» патологическая извитость СА. При полилокальном поражении артерий разных бассейнов обсуждали этапы лечения и возможные варианты выполнения вмешательств — интервенционных или классических

реконструктивных. Особое внимание уделяли пациентам, которым проводили тромболитическую терапию.

Все операции выполняли под общим обезболиванием, продолжительность составляла 60–205 мин. Для защиты головного мозга во время пережатия СА использовали методы искусственной гипертензии (когда системное АД было ниже 160 мм рт. ст.) и фармакологической защиты (антиоксиданты, метаболики, церебропротекторы). У всех пациентов с сочетанным поражением СА толерантность к пережатию СА была удовлетворительной как во время выполнения первой операции, так во время второй, что контролировали с помощью церебрального оксиметра «FORE-SIGHT» MC 2030 («CAS Medical System's», США), поэтому внутрисосудистый шунт не применяли ни в одном случае. Время пережатия СА колебалось от 15 до 55 мин. Устойчивую артериальную гипертензию после операции наблюдали у 39 (28,3 %) больных.

Для профилактики тромботических осложнений во время операции, на период пережатия СА внутривенно вводили гепарин до 5000 Ед.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе полное восстановление было достигнуто у 14 (63,6 %), частичное восстановление — у 7 (31,8 %) пациентов, отсутствие динамики неврологического статуса наблюдали лишь у 1 (4,6 %) пациента. В 1-й группе повторный ИИ имел место у 1 пациента в контралатеральной ВСА после первого этапа. Во 2-й группе полное восстановление наблюдали у 17 (51,5 %) пациентов, частичное восстановление — у 13 (39,4 %), незначительная неврологическая динамика или ее

отсутствие имела место у 3 (9,1 %). Во 2-й группе повторного ИИ не наблюдали. В 3-й группе полное восстановление было достигнуто у 13 (15,6 %) пациентов, частичное восстановление — у 49 (59,1 %), отсутствие динамики неврологического статуса наблюдали лишь у 21 (25,3 %). Повторный ИИ в 3-й группе имел место у 2 (2,4 %) пациентов.

Более подробная динамика неврологической клинической картины дана в табл. 2.

В 1-й группе уменьшение или полное восстановление двигательных нарушений было отмечено у 75 % больных, чувствительных нарушений — у 77 %, речевых — у 70 %, зрительных — у 67 %, координаторных — 71 %, головная боль прошла у 79 % пациентов. Во 2-й группе уменьшение или полное восстановление двигательных нарушений было зафиксировано у 71 % больных, чувствительных — у 73 %, речевых — у 55 %, зрительных — у 50 %, координаторных — у 77 %, головная боль прошла у 68 % пациентов. В 3-й группе частичное или полное восстановление двигательных нарушений было отмечено у 60 % пациентов, чувствительных — у 51 %, речевых — у 63 %, зрительных — у 11 %, координаторных — у 30 %, головная боль прошла у 44 % больных. Случаев летальных исходов и острого инфаркта миокарда в исследовании не было.

Таким образом, положительную динамику неврологической симптоматики наблюдали в 1-й группе у 95,4 % больных, во 2-й группе — у 90,9 %, в 3-й группе — у 75,5 %.

Клинический пример. Пациент А., 67 лет, поступил в Городскую Мариинскую больницу 04.04.13 г. в блок интенсивной терапии и реанимации 1-го неврологического отделения с диагнозом

Таблица 2

Неврологические проявления у пациентов в момент поступления и к моменту выписки из стационара

Неврологический дефицит	Количество больных, n (%)					
	1-я группа, n=22		2-я группа, n=33		3-я группа, n=83	
	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка
Двигательные нарушения	16 (72,7)	4 (18,2)	21 (63,6)	9 (27,3)	55 (66,3)	23 (27,7)
Чувствительные нарушения	9 (40,9)	2 (9,1)	15 (45,6)	4 (12,1)	37 (44,6)	18 (21,7)
Дизартрия/афазия	10 (45,5)	3 (13,6)	11 (33,3)	5 (15,2)	46 (55,4)	17 (20,5)
Зрительные нарушения	3 (13,6)	1 (4,6)	4 (12,1)	2 (6,1)	19 (22,9)	17 (20,5)
Координаторные нарушения	7 (31,8)	2 (9,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	23 (27,7)	16 (19,3)
Головная боль	19 (86,4)	4 (18,2)	22 (66,6)	7 (21,2)	62 (74,7)	35 (42,2)

ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой ВСА атеротромботического генеза. Жалобы при поступлении на сильную общую слабость, слабость в правых конечностях, неловкость при ходьбе. Анамнез заболевания: заболел остро, на фоне полного благополучия, когда появились вышеуказанные жалобы и стали нарастать. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент экстренно госпитализирован в стационар.

Из анамнеза известно, что пациент длительно страдает генерализованным атеросклерозом. В 2002 г. перенес острый инфаркт миокарда, в 2009 г. — ОНМК в бассейне левой ВСА. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести, компенсированный пероральными сахароснижающими препаратами.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирован, адекватен. Зрачки $D=S$. Фотореакция положительная. Движение глазных яблок ограничено в крайних отведениях. Аккомодация с конвергенцией ослаблены. Нистагм горизонтальный в крайнем левом отведении. Лицо ассиметричное за счет сглаженности правой носогубной складки. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс сохранен. Мышечная сила снижена в правых конечностях до плевгии в руке и до 3 баллов — в правой ноге. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Тонус в правых конечностях повышен по пирамидному типу. Глубокие рефлексы $D>S$, живые. Патологические стопные знаки справа. Чувствительность нарушена в виде правосторонней гемигипестезии. Координаторные пробы не проверить из-за гемипареза. В позе Ромберга пошатывается. Менингеальных симптомов нет.

Оценка по шкалам: Глазго — 15, NIHSS — 12, Рэнкина — 4, индекс мобильности по Ривермиду — 3.

Данные обследования. КТ головы от 04.04.2013 г.: ишемический инсульт в левой лобной доле, умеренно выраженная смешанная заместительная гидроцефалия, кистозно-атрофические изменения в левых височной, затылочной, теменной долях.

УЗ-дуплексное ангиосканирование брахиоцефальных артерий от 04.04.2013 г.: 90 % стеноз левой ВСА с ЛСК 450 см/с, 80 % стеноз правой ВСА с ЛСК до 200 см/с.

МСКТ-ангиография сосудов шеи и головы от 04.04.2013 г.: субокклюзия левой ВСА, 80 % стеноз просвета правой ВСА. Извитость обеих ВСА. Артериальный круг большого мозга замкнут.

11.04.2013 г. переведен в отделение ССХ и выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия слева.

Оценка по шкалам в динамике: Глазго — 15, NIHSS — 6, Рэнкина — 2, индекс мобильности по Ривермиду — 10.

Объективно отмечена положительная динамика со стороны неврологического статуса в виде нарастания силы в правых конечностях.

29.04.2013 г. пациенту выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия справа. Оценка по шкалам в динамике: Глазго — 15, NIHSS — 3, Рэнкина — 2, индекс мобильности по Ривермиду — 13.

Послеоперационные периоды протекали гладко, без неврологических и послеоперационных хирургических осложнений.

03.05.2013 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан на дальнейшее амбулаторное лечение под наблюдение невролога, кардиолога и эндокринолога по месту жительства.

Выводы

Двухсторонняя каротидная эндартерэктомия в остром периоде ишемического инсульта не превышает риск периоперационных и ранних послеоперационных осложнений у пациентов как молодого, так и пожилого возраста по сравнению с пациентами, которым выполнена только односторонняя каротидная эндартерэктомия в остром периоде ишемического инсульта. Кроме того, данная тактика позволяет предупредить повторные ишемические инсульты в отдаленном периоде как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной сонной артерии.

Литература

1. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Каравайкин П.А. Хирургическое лечение больных с двусторонним поражением сонных артерий // Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2014. № 5. С. 35–40.
2. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Скрылев С.И. и др. Ближайшие результаты хирургического лечения двусторонних окклюзионно-стенотических поражений сонных артерий // Ангиология и сосуд. хир. 2006. Т. 12. № 1. С. 97–101.
3. Даирбеков О.Д., Коспанов А.Н., Маткеримов А.Ж. и др. Каротидная эндартерэктомия у пациентов с двусторонними атеросклеротическими поражениями сонных артерий // Вестн. Казах. нац. мед. ун-та. Науч.-практич. журн. «Актуальные вопросы неврологии». 2010. С. 112–113. <https://refdb.ru/look/1779928-pall.html>.
4. Дуданов И.П., Белинская В.Г., Лаптев К.В. и др. Неврологические исходы у пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях, выполненных в остром периоде ишемического инсульта // Мед. акад. журн. 2011. Т. 12. С. 873–886.

5. Кучеренко С.С., Боломатов Н.В., Батрашов В.А. Сравнительный анализ хирургических методов вторичной профилактики ишемического инсульта // Вестн. НМХЦ им. Н.И.Пирогова. 2008. Т. 3. № 1. С. 57.
6. Покровский А.В. Возможности сосудистой хирургии в предотвращении ишемического инсульта // Рос. мед. вести. 2003. № 8. С. 9–13.
7. Смольников А.В., Козлов К.Л., Качесов Э.Ю. и др. Оценка влияния предикторов неблагоприятных исходов на результаты каротидного стентирования в острый период ишемического инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста // Клини. геронтол. 2015. Т. 21. № 5–6. С. 10–15.
8. Стрельников А.А., Бутко Д.Ю., Ерофеев А.А. и др. Гериатрические особенности хирургического лечения стенозов сонных артерий // Клини. геронтол. 2005. № 11. С. 31–37.
9. Фокин А.А., Алехин Д.И., Киреев К.А. Реконструктивная хирургия сонных артерий у пациентов старше 70 лет // Ангиология и сосуд. хир. 2007. № 3. С. 115–118.
10. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 464–540.
11. Kim A., Kwon T.W., Han Y. et al. Clinical outcomes of staged bilateral carotid endarterectomy for bilateral carotid artery stenosis // Ann. Surg. Treat. Res. 2015. Vol. 89. № 5. P. 261–267.
12. Moulakakis K.G., Mylonas S.N., Sfyroeras G.S. et al. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization // J. Vasc. Surg. 2009. № 49. P. 1060–1068.
13. Portinos A., Kefaloyannis E., Philippakis G. et al. Simultaneous bilateral carotid endarterectomy under local anesthesia // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2008. Vol. 16. № 4. P. 327–328.
14. Rosenthal L.H., Benninger M.S., Deeb R.H. Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years // Laryngoscope. 2007. Vol. 117. № 10. P. 1864–1870.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 737–741

*A. Z. Azieva^{1,2}, I. P. Dudanov^{1,3}, K. L. Kozlov², S. V. Ordynets³,
B. S. Abuazab¹, I. V. Stafeeva¹, M. R. Shakhgirieva⁴*

**BILATERAL STENOSES OF CAROTIDS. THE SURGICAL TREATMENT
IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS**

¹ Petrozavodsk State University, 33, pr. Lenina, Petrozavodsk 185910; e-mail: ayshat2313@rambler.ru;

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

³ City Mariinsky hospital, 56, Liteyny pr., St. Petersburg 194104; ⁴ Chechen State University, 32, ul. Sheripova, Grozny 364907

The study included 138 patients who had 193 reconstructive operations on carotid arteries (CA) in the acute period of ischemic stroke. The 1st group included 22 patients with bilateral stenosis, age under 60 years; the 2nd group — 33 patients with a bilateral stenosis at the age more than 60 years; the 3rd group consisted of 83 patients with bilateral stenosis of the ipsilateral CA were operated in an acute period of ischemic stroke, but with contraindications and/or refused the surgery on the contralateral CA. Brain computer tomography, ultrasound duplex scanning of the CA with the assessment degree of stenosis and structure of plaques, also MSCT-AG of the head and neck vessels were performed for all patients. Cerebral oximeter was used for assessing adequate cerebral perfusion during cross-clamping of the CA. Indications for the installation of a temporary intraluminal shunt during cross-clamping of the CA performed according to the method.

Key words: brain ischemia, bilateral stenosis of carotid arteries

В. Ф. Пятин, А. В. Колсанов, И. В. Широлапов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН: КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА ИСКУССТВЕННЫХ НЕРВНЫХ ТУННЕЛЕЙ

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

В обзоре рассмотрены современные методы восстановления повреждений периферических нервных волокон с применением технологии тубуляции нервов искусственными кондуитами (*nerve guidance conduits* — NGCs), а также научно-прикладные перспективы дальнейшего развития клинических и технических исследований для решения этой медицинской проблемы у людей молодого и пожилого возраста. В нейрохирургической практике применяют манипуляции на нервных волокнах по типу сопоставления и сшивания концов нервных волокон (однако для эффективной регенерации нервного волокна важно избежать его натяжения в области диастаза), а также методы ауто/аллотрансплантации нервов. К сожалению, такое лечение не всегда осуществимо в ряде клинических ситуаций, имеет свои недостатки и связано с потенциальным риском послеоперационных осложнений. Использование имплантируемого искусственного нервного туннеля является альтернативным методом реконструкции, способствующим физиологической регенерации волокна. Рассмотрены технические инженерные конструкции из разных материалов, которые являются коммерчески доступными или проходят до- и клинические исследования. В обзоре подчеркнута, что дальнейшее развитие научного поиска в области новых материалов и полимеров, а также способов получения искусственных нервных кондуитов с их последующей практической оценкой является необходимым для клинической медицины и реабилитации.

Ключевые слова: искусственные нервные кондуиты, повреждения периферических нервных волокон, тубулирование нервов, биоматериалы, электростимуляция

Повреждение периферических нервов является серьезной медицинской и социальной проблемой с частотой 1 случай на 1 000 пациентов как молодого, так и пожилого возраста. В дополнение к инвалидизации самого пациента, последствия таких травм значительно отражаются на суммарных расходах в

области здравоохранения, снижении производства и потерях доходов работодателя.

В настоящее время существует ряд стандартных методов лечения повреждений периферических нервов. Так, при дефектах нервного волокна малой протяженности возможно сопоставление поврежденных участков и выполнение нервного шва по типу конец-в-конец. Для больших диастазов этот метод часто не применим, поскольку приводит к значительному увеличению напряженности вдоль участка восстановления нервного волокна, что уменьшает необходимое кровоснабжение в месте повреждения и в целом негативно влияет на процесс физиологической регенерации и общий исход лечения.

Согласно исследованиям, нарушение физиологического процесса регенерации происходит, когда натяжение нервных волокон составляет более чем 10 % от их исходной длины. При величине дефекта более 4 мм сопоставление нервов без натяжения маловероятно, что оказывает непосредственное влияние на клинический исход и тактику лечения. При выраженных диастазах первичной тактикой восстановления целостности нервного волокна является использование аутологичных нервных трансплантатов. Тем не менее, у такого метода есть ряд ограничений, в частности доступность донорской ткани, нарушение функциональных свойств при восстановлении анатомической целостности нервного волокна и возможное формирование травматической невралгии.

В большинстве клинических случаев нейрорафию возможно применять при дефекте не более 20 мм (при этом для получения наилучших результатов — до 5 мм). При дефектах до 70 мм показано применение неваскуляризированной аутонервной

пластинки, более 70 мм — васкуляризированной аутонервной пластинки, при большом дефекте (≥ 120 мм) или при наличии выраженного денервационного процесса реконструктивные хирургические операции на нервном стволе нецелесообразны и показана сухожильно-мышечная пластика. Следует отметить, что использование аутокани имеет негативные последствия в связи с получением дефекта в области забора волокна, а использование донорских трансплантатов нервных волокон осложняется иммунными реакциями несовместимости. Таким образом, поиск инновационных, высокоэффективных, технологичных и при этом доступных способов восстановления и стимуляции регенерации поврежденных нервных волокон является актуальной задачей в области реабилитационной медицины, фундаментальной и клинической физиологии и биоинженерии [12, 15, 18].

Тубулирование нервных волокон в области их повреждения

Альтернативным подходом к восстановлению относительно непротяженных повреждений периферических нервов является технология тубуляции нервных волокон — использование имплантируемого искусственного туннеля (технология *nerve guidance conduits* — *NGC*). Такие искусственные нервные туннели (в равной степени возможно использование терминов «нервный проводник», «конduit») применяют не только в качестве ориентира для регенерирующего конца нерва, они позволяют дополнительно модулировать свойства внутренней среды и в целом улучшают показатели естественного восстановления. Ассортимент применяемых в настоящее время нервных проводников очень ограничен, однако следует отметить, что они показали высокую клиническую постоперационную эффективность в сравнении с хирургическим лечением с использованием аутотрансплантатов — в большинстве случаев для нервных дефектов протяженностью менее 20 мм. При более выраженных дефектах применение технологии тубуляции значительно ограничено, что может быть связано с относительно простой на настоящее время их структурной конструкцией — в виде полых трубок.

Чтобы используемые материалы были одобрены различными медицинскими, этическими и техническими комиссиями (например, FDA в США), они должны быть не только физически гибкими и мягкими, но и обладать полупроницаемыми свой-

ствами, в частности для трофических факторов и кислорода, необходимых для физиологического роста нерва. Прямые ожидаемые эффекты от тубуляции поврежденных нервов — увеличение скорости, числа и длины регенерирующих волокон. Для более эффективной нейрогенерации и нейропротекции имплантируемый биоматрикс на основе синтетических и других материалов должен сочетаться с нейротрофическими факторами, фармакологическими препаратами с нейропротекторной активностью и стимуляторами нейрогенеза [9, 17].

Первые сообщения о сравнительно успешном применении нервных проводников — из участка декартефицированной кости — относятся к концу XIX в. (Т. Gluck, 1880). Идеальный нервный проводник для создания искусственных нервных туннелей должен обладать следующими свойствами: относительная доступность для производства, биологическая совместимость материалов, создание наилучших условий для направленного роста аксонов, соответствие по величине повреждения (длина и диаметр), физиологическая полупроницаемость — предотвращать попадание фибробластов и провоспалительных клеток и одновременно пропускать кислород, хемотаксические и трофические факторы, необходимые для роста нерва. Также необходимо, чтобы восстанавливаемый нерв не подвергался сдавлению окружающими тканями и повреждению, поэтому искусственный нервный туннель должен быть одновременно достаточно гибким и при этом упругим [13, 19].

В клинических исследованиях показано, что существует прямая зависимость между толщиной стенки кондуита и конечным результатом процесса регенерации нервного волокна, в том числе формированием невринома. В частности, на основании многочисленных данных установлено, что нервные туннели с толщиной стенки в среднем более 0,81 мм значительно снижают эффективность аксонального роста, что наиболее вероятно связано с затруднением поступления питательных веществ и ростовых факторов, необходимых для процесса физиологической регенерации. Более того, структурная толщина стенки туннеля является динамичной величиной, поскольку в течение восстановительного процесса не исключается формирование локального воспалительного процесса и отека окружающей ткани. В целом, оптимальными структурными характеристиками нервных туннелей можно считать толщину стенки порядка 0,6 мм

с относительной пористостью 80 % и величиной пор 10–40 мкм [23].

В настоящее время тубуляция поврежденных нервов с помощью проводников, обладающих всеми перечисленными «идеальными» характеристиками, остается нерешенной задачей, поэтому продолжается научный поиск по совершенствованию качества, структуры и доступности биоматериалов.

Основные материалы для нервных кондуитов

В настоящее время используют технические инженерные конструкции из разных материалов, в том числе исследованы или находятся на этапе до- и клинической оценки природные биоматериалы (коллаген, фибрин, фибронектин, яичная скорлупа, хитозан, природный шелк), а также биосовместимые биodeградируемые синтетические материалы, в том числе получаемые с использованием процесса бактериальной ферментации (полиэтиленгликоль, полиакрилаты, сополимеры молочной и гликолевой кислот, сополимеры гликолевой кислоты и капролактона, полигидроксиалканоаты).

Силикон. Основные этапы нервной регенерации с использованием искусственного туннеля на основе силикона продемонстрировали L. Williams и соавт. (1983). Так, уже в начальный послеоперационный период полость проводника заполняется межклеточной жидкостью, содержащей фибрин, нейротрофические и ростовые факторы. К концу 1-й недели наблюдений формируется фибриновый матрикс. В течение 2-й недели в сформированный матрикс поступают фибробласты, леммоциты (шванновские клетки), макрофаги и эндотелиоциты. Одновременно аксоны проксимального участка поврежденного нерва формируют нервный конус, который к 4-й неделе наблюдений удлиняется в среднем до 10 мм.

Силикон относится к нерассасывающимся, непористым, биологически инертным материалам с практически повсеместным применением в медицинской практике. Согласно данным ряда клинических исследований, восстановление посттравматической нервной проводимости срединного и локтевого нервов с использованием силиконовых проводников способствует незначительному улучшению двигательной и сенсорной функции, при этом отмечена отрицательная корреляция результатов с величиной нервного дефекта. Не являясь биodeградируемым материалом, силиконовые туннели могут привести в отдаленных последствиях

к сдавлению регенерирующего нерва и снижению аксональной проводимости, поэтому требуют хирургического удаления. По этой причине с появлением коммерческих имплантатов на основе синтетических рассасывающихся биоматериалов от клинического использования силиконовых проводников со временем отказались [5, 13].

Вспененный политетрафторэтилен (ПТФЭ) является еще одним нерассасывающимся, биологически инертным материалом, коммерчески доступным для использования. По аналогии с силиконом, в последние годы новые данные о его применении в практике и клинических исследованиях практически не появляются. В период использования ПТФЭ было отмечено, что клинические результаты при реконструктивной тубуляции данным материалом улучшаются при сравнительно небольшой величине нервного дефекта (78,6 против 13,3 % восстановления функции нерва при диастазах до 4 см и более, соответственно, по данным S. Stanec) [6, 13].

Аутогенные венозные трансплантаты. Среди проводников для восстановления поврежденных периферических нервных волокон, созданных на основе биологических материалов, венозные трансплантаты (а также венозно-мышечные трансплантаты) стали использовать одними из первых. Для всех туннелей такого типа характерен общий недостаток, значительно влияющий на клинический исход лечения: в регенеративном периоде венозные трансплантаты имеют высокий риск перегиба и сдавления окружающими тканями. Одними из первых официальные данные о клинически эффективном применении аутогенных венозных сосудов в качестве проводников для посттравматической регенерации нервных волокон в начале XX в. представили L. Wrede (1909) и H. Platt (1919). К настоящему времени более чем векового применения венозных трансплантатов с указанной целью имеющиеся результаты регенерации характеризуют благоприятный исход при реконструкции дефектов не более 3–4 см [14, 30].

Коллаген. В отличие от силикона и ПТФЭ, коллаген относится к природным, рассасывающимся материалам белковой структуры. Туннели на основе очищенного бычьего коллагена обладают низкой иммуногенностью. При этом скорость биологического разложения коллагенового проводника зависит от способа изготовления, может контролироваться и составляет от 1 мес до 3–4 лет. Ранние пре-клинические исследования показали, что тунне-

ли на основе коллагена способны усиливать рост и дифференцировку многих типов клеток, необходимых для регенерации. Более того, такие проводники оказались гибкими и при этом прочными по своим свойствам, а их полупроницаемость способствовала диффузии хемотаксических и нейротрофических факторов, что послужило в качестве дополнительной рекомендации к их дальнейшему использованию. Коммерчески доступными на рынке медицинской и фармацевтической промышленности являются нервные кондуиты на основе коллагена 1-го типа, известные под марками «NeuraGen», «NeuroMatrix» и «Neuroflex» [10].

К настоящему времени накопилось большое количество убедительных клинических данных об эффективном реконструктивном использовании коллагеновых проводников в терапии повреждений периферических нервов, в частности срединного, локтевого, дигитальных, язычного. Во всех доступных исследованиях более чем в $2/3$ случаев восстановительного лечения получены положительные результаты, выраженные в улучшении сенсорной и двигательной функции нерва и снижении болевых ощущений после повреждения — через 3, 6, 12 мес наблюдений и даже более (следует отметить, что данные получены при величине дефекта в среднем не более 20 мм).

В более чем трехлетнем наблюдении D. Kuffler описан единичный случай реконструкции локтевого нерва с дефектом протяженностью 12 см [24]. Созданный коллагеновый проводник авторы заполнили аутологичным, богатым тромбоцитами фибриновым матриксом. Уже через 3 мес наблюдений нейропатическая боль стала менее выраженной. Через 2 года стал возможным отказ от анальгезирующих препаратов, а также отмечено восстановление двигательной функции. Этот факт является обнадеживающим в отношении прикладного использования метода туннелирования нервных волокон, в частности коллагеновыми проводниками, для восстановления больших по протяженности дефектов.

Децеллюлированные нервные аллотрансплантаты. Применение нервных аллотрансплантатов является альтернативой аутоотрансплантации, однако требует дополнительного продолжительного (до 18 мес) назначения иммуносупрессивных препаратов. Исключить иммуносупрессию с ее негативными последствиями для организма реципиента и при этом сохранять структурные свойства, подобные коллагеновым проводникам, для форми-

рования туннелей позволяет технология создания децеллюлированных нервных аллотрансплантатов. Одновременно такие проводники способствуют направленному росту поврежденного нерва, клеточной миграции в область реконструкции, избирательной диффузии необходимых ростовых факторов, а также облегчается формирование аксонального ростового конуса за счет присутствия адгезивных гликопротеинов, в частности ламинина-8. Доступные в настоящее время децеллюлированные аллотрансплантаты («Avance») позволяют реконструировать дефекты периферических нервных волокон до 70 мм в длину и 5 мм в диаметре [25, 31].

В 2012 г. D. Brooks опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования применения коммерчески доступного децеллюлированного нервного аллотрансплантата для восстановления повреждений периферических нервов. Положительные клинические исходы были продемонстрированы во всех группах наблюдений — как в функциональной сфере, так и в зависимости от величины нервного диастаза. В частности, функциональное восстановление сенсорных, смешанных и двигательных нервов составило 88,6; 77 и 85,7 %, соответственно. При реконструкции малых по протяженности дефектов (до 15 мм) структурно-функциональное восстановление было достигнуто в 100 % случаев, средних (до 3 см) — в 76,2 % и больших (до 5 см) — более чем в 90 % наблюдений [7].

Полигликолевая кислота (ПГК). Первоначальное ее использование в медицинской практике связано с производством шовного материала и хирургических сеток. Среднее время биологической резорбции составляет 90 дней. Применяемые в медицинской промышленности для реконструкции нервных волокон девайсы из ПГК («Neurotube») представляют собой плотные сетчатые трубки (2–4 см в длину и 2–8 мм в диаметре) пористой структуры, проницаемые для питательных веществ и нейротрофических факторов, но препятствующие проникновению в зону роста фибробластов. Имеется определенный риск экстружии полигликолевых проводников до их полного рассасывания. Следует отметить, что коммерческое производство таких туннелей является более дорогостоящим по сравнению с классическим шовным материалом.

В клинических рандомизированных исследованиях показаны одинаково эффективные исходы восстановления нарушений моторной функции периферических нервов с использованием как ау-

тотрансплантации нервной ткани, так и проводников на основе ПГК. При этом положительные результаты при реконструкции ПГК-туннелями были достигнуты даже при большей величине нервного дефекта. Более того, для нервных диастазов менее 4 мм и более 8 мм отмечены даже лучшие показатели восстановления сенсорной проводимости в сравнении с данными, полученными при использовании аутологичных нервных трансплантатов. Сравнение эффективности терапии ПГК-проводников с венозно-мышечными трансплантатами также продемонстрировало высокие показатели восстановления двигательной и чувствительной функции поврежденных волокон и не имело достоверных отличий. В литературе имеются данные об успешной терапии плантарной невралгии (невралгии Мортона) с полным купированием болевого синдрома и восстановлением чувствительности менее чем через 1 год после реконструкции с использованием материалов из ПГК [28, 29].

Композиты — полигликолевая кислота и коллаген. Туннели на основе композитов из ПГК и коллагена находятся на этапе клинических испытаний и для коммерческого использования в настоящее время малодоступны. Они представляют собой полигликолевые сетчатые кондуиты, покрытые 1% раствором коллагена и заполненные коллагеновым матриксом, волокна предварительно сшивают для предотвращения слишком быстрого рассасывания. Японские ученые имеют мировой приоритет по клиническим исследованиям ПГК-коллагеновых проводников. К настоящему времени продемонстрированы высокие показатели восстановления физиологических функций при реконструкции барабанной струны, поверхностного малоберцового, дигитальных нервов, ветвей лицевого нерва, а также комплексного регионарного болевого синдрома (тип 2 — каузалгия) [20, 35].

Композиты — молочная кислота и капролактон. Сополлимер молочной кислоты и капролактона (ПЛК) также относится к синтетическим биосовместимым материалам с периодом рассасывания около 1 года. Положительным свойством коммерчески доступных ПЛК-кондуитов является их прозрачность, что облегчает мануальное сопоставление концов поврежденного нервного волокна. Повышенная толщина стенок первоначально созданных туннелей на основе такого полимера вызвала отек окружающих тканей в области реконструкции, а более тонкостенные конструкции имели высокий риск спадения. Более того, из-за выра-

женной жесткости требовалось их смягчение в воде перед использованием. Изменение соотношения компонентов сополимера, в частности увеличение доли полилактида, способствует снижению негативных последствий, вызываемых отеком, но приводит через несколько недель к потере механической прочности имплантата. В целом результаты клинических исследований ПЛК-туннелирования не показали убедительных сравнительных данных по своей эффективности для пациентов в отличие от других биodeградируемых биосовместимых материалов или использования трансплантатов [21, 22, 32, 34].

Технология электроспиннинга для изготовления искусственных нервных кондуитов

В настоящее время применение различных продуктов, изготовленных методом электростатического формования (электроспиннинга), является передовым в области тканевой инженерии, клеточной трансплантологии и создания лекарственных средств и систем контролируемой доставки лекарственных препаратов. Для каждой конкретной биомедицинской задачи, в частности конструирования туннелей для восстановления нервных волокон, необходим подбор полимера, который обеспечит необходимые физико-механические свойства, биосовместимость, структурные особенности и оптимальные сроки биodeградации материала.

Метод электроспиннинга заключается в получении нановолокон произвольной длины из полимерных растворов, которые можно использовать в качестве искусственной стромы будущей ткани. При этом клетки биологической ткани либо наносят сверху, либо заранее перемешивают с полимером. В процессе электроспиннинга используется электрическое поле, которое позволяет перемещать заряженный полимерный расплав или раствор от дозатора к коллектору, что способствует вытягиванию ультратонких волокон из жидкой среды. Результатом является фактически полное испарение растворителя с последующим формированием нановолокон с возможным диаметром несколько нанометров/микрон и практически неограниченной длиной волокна. Используя электростатическое формование, можно получать сверхтонкие волокна, трубки из полимеров, композитов и даже полупроводников и металлов, при этом из-

меня параметры электроспиннинга, возможно модулировать структуру создаваемых продуктов.

Вместе с тем, морфология поверхности, диаметр и длина волокон, полупроницаемость и физико-химические свойства созданных методом электроспиннинга нервных туннелей влияют на адгезию, пролиферацию, дифференцировку и рост клеток как самого нервного волокна, так и вспомогательных структур. В настоящее время в экспериментах тестируют различные полимерные материалы, изготовленные методом электроспиннинга, по критериям биосовместимости, способности восполнять дефект ткани, выступать в роли носителей клеток, или скаффолдов, и систем доставки лекарств и необходимых факторов роста нерва. В настоящее время в лабораторных условиях для создания нановолокон уже используют известные полимеры: полилактиды, полигликолиды и их сополимеры, полиоксикапроноаты, поликапролактон, коллаген, хитозан, спидроин, фибриноген, их смеси и др. [21, 33, 34].

Перспективы дальнейшего развития

Используемые в настоящее время инженерные методы производства нервных туннелей имеют технические ограничения для создания определенной микроструктуры полости самого проводника. Поэтому современные коммерческие кондуиты в большинстве случаев технически просты и представляют собой полые трубки из различных природных и синтетических материалов и не учитывают уникальные микроструктурные особенности организации нервного волокна в просвете канала. Использование технологии микростереолитографии (*mSL*) позволяет создавать устройства со сложной ультраструктурой, что направило исследователей в этой области к инженерному усовершенствованию метода тубуляции нервного волокна. Согласно экспериментальным данным, использование технологии 3D-прототипирования для создания искусственных нервных микротуннелей в области диастаза из биосовместимых биоразлагаемых материалов продемонстрировало улучшение результатов направленного роста нервного волокна при дефектах более 20 мм. В основе метода — технология аддитивного производства микромоделей из жидких фотополимерных смол, при этом отверждение материала происходит за счет облучения ультрафиолетовым лазером с длиной волны 360 нм или другим схожим источником энергии. На на-

стоящем этапе технология производства нервных проводников методом микростереолитографии ограничена небольшим числом применяемых биосовместимых материалов.

В других экспериментах исследуется возможность использования искусственных нервных туннелей из жидкометаллических сплавов, насыщенных ростовыми факторами для стимуляции нейрогенерации. Анализируются сплавы «жидких металлов» с физическими характеристиками, которые позволяют не только технически восстановить/сопоставить поврежденные нервные концы, но и способны сохранить электрофизиологические свойства нервной проводимости. В частности, конструкции на основе *GaInSn* (67 % галлий, 20,5 % индий, 12,5 % олово) демонстрируют ряд полезных свойств, включая удельную электропроводность, на порядки выше, чем у других нежидкометаллических и/или природных материалов, позволяющих судить об их высокой комплаентности в данной области применения.

Одновременно с развитием технологии тубулирования нервных волокон ведутся исследования по направленной стимуляции естественного физиологического процесса восстановления нервной клетки в области ростового конуса под контролем слабого лазерного излучения. При так называемом лазер-контролируемом росте периферических нервных волокон используют «оптическую ловушку» («лазерный пинцет») с длиной волны 800 нм из титан-сапфирового лазера. Сила оптического воздействия такова, что не повреждает зону роста аксона, но достаточна для стимуляции полимеризации новых актиновых филамент и направленного удлинения и роста ламеллоподий (ведущего края) нервной клетки в области ростового конуса [4, 8, 11, 16, 26, 27].

Следует отметить, что в настоящее время использование метода имплантации искусственных нервных кондуитов в отечественном здравоохранении не имеет широкой практики и остается пока на уровне научного поиска на стадиях фундаментального (в эксперименте на животных) и клинического исследования методики. В клиниках России и ближнего зарубежья используют традиционные нейрохирургические методы лечения, в частности нейрорафию с клинически доступным натяжением нервных концов, а также в комбинации с туннелированием мягких тканей конечности, и аллотрансплантацию. При этом используемые методы позволяют достигать необходимого клинического

эффекта, а результат оперативного лечения напрямую зависит от правильной, квалифицированной дооперационной (в том числе доврачебной) помощи пациенту непосредственно после повреждения и времени, прошедшего после травмы. Однако перспективы использования отечественными клиницистами метода нервных кондуитов в ближайшей и отдаленной перспективе очевидны. Это подтверждается появлением в последние годы в научной отечественной печати ряда патентов на изобретения конструкций по типу нервных туннелей, способов стимулирования регенерации нервов и оригинальных статей, описывающих использование в эксперименте имплантации искусственных кондуитов, наполненных нейротрофическим и ангиогенным матриксом, а также в комплексе с локальной доставкой генного материала для стимуляции роста нерва.

Заключение

Дальнейшее развитие научного поиска в области новых материалов и полимеров для конструирования нервных проводников с их последующей доклинической оценкой и клиническими испытаниями является оправданным и даже необходимым. Имеющиеся к настоящему времени знания об эффективности уже используемых, коммерчески доступных материалов неоднократно основываются на сравнительно небольшой серии клинических случаев применения, где результаты могут значительно отличаться. Более того, тип нервного волокна и характер повреждения, причина травмы, размер дефекта, общее состояние пациента и другие факторы не только непосредственно влияют на клинический исход, но и создают технические сложности в адекватном сравнении полученных результатов при использовании разных материалов и методов реконструкции. Одновременно следует заметить, что достижение долгосрочного клинического эффекта при реконструкции повреждений нервных волокон с использованием любого из рассмотренных в статье методов требует последующей длительной реабилитации на всем протяжении восстановительного периода [1, 2].

В дополнение к указанным выше клинически испытанным материалам, определенное количество еще проходит доклинические испытания, в частности природные биоразлагаемые полимеры, не являющиеся производными млекопитающих животных, искусственные биосовместимые полимеры, в том

числе создаваемые с использованием технологии электроспиннинга, а также комбинации таких материалов со стволовыми клетками (леммоцитами, мезенхимальными) для улучшения показателей и скорости регенерации.

К настоящему времени зарубежная и отечественная научная литература не обладает обширным объемом экспериментальных и клинических данных применения медицинской технологии тубулирования поврежденных нервов современными биоматериалами отдельно у пациентов пожилого и старческого возраста. Основными причинами повреждений периферических нервов являются техногенные аварии и травматизм на производстве в результате развития промышленности и выраженной автоматизации технических систем, дорожно-транспортные происшествия, а также бытовой травматизм. Поэтому частота повреждений периферических нервов у молодых пациентов значительно превышает таковую у лиц пожилого и старческого возраста и, по официальным данным, составляет 1,5–10 % от всех травм, а инвалидизация при данной патологии достигает 70 %. Одновременно экономические потери государства значительно возрастают при нетрудоспособности молодого, работающего населения страны. В связи с этим, накопленный фундаментальный и клинический материал представляет обобщенные данные, в основном полученные на молодых пациентах. Однако авторы статьи уверены, что в настоящее время необходимо акцентировать дополнительное научное внимание на вопросе использования метода тубулирования поврежденных нервных волокон современными биоматериалами у пациентов старшей возрастной группы. Так, учитывая увеличенные сроки нейрорегенерации у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с молодыми людьми, исследования в этом направлении представляют отдельный интерес в аспекте получения новых фундаментально-научных знаний и сравнительного клинико-функционального анализа.

В целом все выше перечисленное сохраняет высокую актуальность в продолжении исследований в намеченном научном направлении. Несмотря на технико-экономические трудности разработки и внедрения новых устройств, уже сейчас следует заключить, что у технологии тубулирования поврежденных периферических нервных волокон есть большое будущее как в клиническом использовании доступных материалов, так и в научном развитии методики. Это подтверждается большин-

ством выполненных исследований, которые демонстрируют высокие результаты физиологического восстановления, особенно при величине нервного дефекта до 3 см, сравнимые с таковыми (или даже превосходящие) при использовании нервных и других биологических трансплантатов.

Литература

1. Пятин В.Ф., Широлапов И.В., Никитин О.Л. Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 337–342.
2. Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Физическая нагрузка ускорением – расширение реабилитационных возможностей восстановительной медицины // Вестн. восстановительной мед. 2009. № 1. С. 25–29.
3. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use // J. transplant. Med. 2012. Vol. 10. P. 239.
4. Arslantunali D., Dursun T., Yucler D. et al. Peripheral nerve conduits: technology update // Med. Devices (Auckl). 2014. Vol. 7. P. 405–424.
5. Azizi S., Heshmatian B., Amini K. et al. Alpha-lipoic acid loaded in chitosan conduit enhances sciatic nerve regeneration in rat // Iranian J. Basic Med. Sci. 2015. Vol. 18. P. 228–233.
6. Belkas J.S., Shoichet M.S., Midha R. Peripheral nerve regeneration through guidance tubes // Neurol. Res. 2004. Vol. 26. P. 151–160.
7. Brooks D.N., Weber R.V., Chao J.D. et al. Processed nerve allografts for peripheral nerve reconstruction: a multicenter study of utilization and outcomes in sensory, mixed and motor nerve reconstructions // Microsurgery. 2012. Vol. 32. P. 1–14.
8. Chiono V., Tonda-Turo C. Trends in the design of nerve guidance channels in peripheral nerve tissue engineering // Prog. Neurobiol. 2015. Vol. 131. P. 87–104.
9. De Luca A.C., Lacour S.P., Raffoul W., Di Summa P.G. Extracellular matrix components in peripheral nerve repair: how to affect neural cellular response and nerve regeneration? // Neural. Regen. Res. 2014. Vol. 9. P. 1943–1948.
10. Di Summa P.G., Kingham P.J., Campisi C.C. et al. Collagen (NeuraGen) nerve conduits and stem cells for peripheral nerve gap repair // Neurosci. Lett. 2014. Vol. 572. P. 26–31.
11. Ehrlicher A., Betz T., Stuhmann B. et al. Guiding neuronal growth with light // PNAS. 2002. Vol. 99. P. 16024–16028.
12. Gao Y., Wang Y., Kong D. et al. Nerve autografts and tissue-engineered materials for the repair of peripheral nerve injuries: a 5-year bibliometric analysis // Neural. Regen. Res. 2015. Vol. 10. P. 1003–1008.
13. Gerth D.J., Tashiro J., Thaller S.R. Clinical outcomes for Conduits and Scaffolds in peripheral nerve repair // Wrlld J. Clin. Cases. 2015. Vol. 3. P. 141–147.
14. Geuna S., Tos P., Titolo P. et al. Update on nerve repair by biological tubulization // J. Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury. 2014. Vol. 9. P. 3 [Published online 2014 Mar 7. doi: 10.1186/1749-7221-9-3].
15. Gordon T., Eva P., Borschel G.H. Delayed peripheral nerve repair: methods, including surgical 'cross-bridging' to promote nerve regeneration // Neural. Regen. Res. 2015. Vol. 10. P. 1540–1544.
16. Grinsell D., Keating C.P. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies // BioMed res. int. 2014: 698256. [Published online 2014 Sep 3. doi: 10.1155/2014/698256].
17. Gu Y., Li Z., Huang J. et al. Application of marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix in peripheral nerve tissue engineering // J. Tiss. Eng. Regen. Med. 2016. [Published online Jan 17. doi: 10.1002/term.2123].
18. Hoyng S.A., De Winter F., Gnani S. et al. A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF // Exp. Neurol. 2014. Vol. 261. P. 578–593.
19. Hudson T.W., Evans G.R., Schmidt C.E. Engineering strategies for peripheral nerve repair // Orthop. Clin. North. Amer. 2000. Vol. 31. P. 485–498.
20. Inada Y., Hosoi H., Yamashita A. et al. Regeneration of peripheral motor nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube: technical case report // Neurosurgery. 2007. Vol. 6. P. 1105–1107.
21. Jenkins P.M., Laughter M.R., Lee D.J. et al. A nerve guidance conduit with topographical and biochemical cues: potential application using human neural stem cells // Nanoscale Res. Lett. 2015. Vol. 10. P. 264.
22. Kehoe S., Zhang X.F., Boyd D. FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: A review of materials and efficacy // Injury Int. J. Care Injured. 2012. Vol. 43. P.553–572.
23. Kokai L.E., Lin Y.C., Oyster N.M., Marra K.G. Diffusion of soluble factors through degradable polymer nerve guides: Controlling manufacturing parameters // Acta Biomater. 2009. Vol. 5. P. 2540–2550.
24. Kuffler D.P., Reyes O., Sosa I.J., Santiago-Figueroa J. Neurological recovery across a 12-cm-long ulnar nerve gap repaired 3.25 years post trauma: case report // Neurosurgery. 2011. Vol. 69. P. 1321–1326.
25. Nectow A.R., Marra K.G., Kaplan D.L. Biomaterials for the development of peripheral nerve guidance conduits // Tiss. Eng. Part B Rev. 2012. Vol. 18. P. 40–50.
26. Pateman C.J., Harding A.J., Glen A. et al. Nerve guides manufactured from photocurable polymers to aid peripheral nerve repair // Biomaterials. 2015. Vol. 49. P. 77–89.
27. Quigley A.F., Bulluss K.J., Kyrtziz I.L. et al. Engineering a multimodal nerve conduit for repair of injured peripheral nerve // J. Neural Eng. 2013. Vol. 10. № 1. P. 016008. doi: 10.1088/1741-2560/10/1/016008.
28. Rinker B., Liao J.Y. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps // J. Hand. Surg. Amer. 2011. Vol. 36. P. 775–781.
29. Rosson G.D., Williams E.H., Dellon A.L. Motor nerve regeneration across a conduit // Microsurgery. 2009. Vol. 29. P. 107–114.
30. Sabongi R.G., Fernandes M., Dos Santos J.B. Peripheral nerve regeneration with conduits: use of vein tubes // Neural Regen. Res. 2015. Vol. 10. P. 529–533.
31. Shanti R.M., Ziccardi V.B. Use of decellularized nerve allograft for inferior alveolar nerve reconstruction: a case report // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2011. Vol. 69. P. 550–553.
32. Shim S.W., Kwon D.Y., Lee B.N. et al. Evaluation of small intestine submucosa and poly(caprolactone-co-lactide) conduits for peripheral nerve regeneration // Tiss. Eng. Part A. 2015. Vol. 2. P. 1142–1151.
33. Tian L., Prabhakaran M.P., Ramakrishna S. Strategies for regeneration of components of nervous system: scaffolds, cells and biomolecules // Regen. Biomater. 2015. Vol. 2. P. 31–45.
34. Wang Y.L., Gu X.M., Kong Y. et al. Electrospun and woven silk fibroin/poly(lactic-co-glycolic acid) nerve guidance conduits for repairing peripheral nerve injury // Neural Regen. Res. 2015. Vol. 10. P. 1635–1642.
35. Yamanaka T., Hosoi H., Murai T. et al. Regeneration of the Nerves in the Aerial Cavity with an Artificial Nerve Conduit — Reconstruction of Chorda Tympani Nerve Gaps // PLoS One. 2014. Vol. 9. P. 92258. doi: 10.1371/journal.pone.0092258.

V. F. Pyatin, A. V. Kolsanov, I. V. Shirolapov

RECENT MEDICAL TECHNIQUES FOR PERIPHERAL NERVE REPAIR: NERVE GUIDANCE CONDUITS UPDATE

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

The review deals with recent medical methods of reconstruction of peripheral nerve injuries, especially using the technology of nerve guidance conduits (NGCs), as well as scientific and applied prospects of further development of clinical and technical research in this area. In neurosurgery established techniques for the treatment of peripheral nerve injuries include the matching and suturing of severed nerve fibers (however, it is important to avoid tension in gaps for effective regeneration of the nerve fiber), as well as allo/autologous nerve grafting for larger gaps (gold standard of repair). Unfortunately, this treatment is not always feasible in a number of clinical situations, has drawbacks and is associated with a potential risk of postoperative complications; in particular applying of donor transplants is complicated immunological incompatibility reactions. The use of implantable artificial tunneling device known as a nerve guidance conduit is an alternative method of reconstruction, contributing to the physiological regeneration of nerve fiber. The article describes technical engineering constructions - including by using various non- and biomaterials, liquid metals, light/laser, methods of electrospinning and microstereolithography — which are either commercially available or pre-tested and clinical studies detailing outcomes and reconstructive options. The review emphasizes that the further development of scientific research in the field of new materials and polymers, as well as techniques for the preparation and implantation of nerve conduits and their subsequent practical assessment is necessary for clinical medicine and rehabilitation.

Key words: *nerve guidance conduits, peripheral nerve injury, nerve regeneration, biomaterials, electrospinning*

О. В. Москалец, Е. В. Русанова, Д. А. Ковалькова

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫМосковский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ),
129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8; e-mail: 6816000@mail.ru

Целью работы являлось изучение прогностической ценности ряда лабораторных маркеров (антитела к двуспиральной ДНК, молекулы межклеточной адгезии, неоптерин) у пожилых пациентов с экссудативно-воспалительными реакциями, развившимися после хирургического лечения катаракты. В исследование были включены 12 пациентов, госпитализированных в связи с послеоперационными иридоциклитом и эндофтальмитом. Лабораторные исследования проводили дважды — при поступлении и при выписке. Период наблюдения составил 6 мес. Предварительные данные показывают, что высокие уровни *sVCAM*, *sICAM* и антител к двуспиральной ДНК в сыворотке крови, по-видимому, ассоциируются с неблагоприятными исходами (удаление глаза, слепота, удаление интраокулярной линзы). Маленькая выборка не позволяет сделать однозначных заключений по поводу прогностической значимости этих маркеров, исследование необходимо продолжить.

Ключевые слова: катаракта, эндофтальмит, *sVCAM*, *sICAM*, антитела к ДНК, неоптерин

По данным ВОЗ, в мире насчитывается 45 млн слепых и 135 млн слабовидящих, при этом у 20 млн слепота обусловлена помутнением хрусталика. В структуре глазных болезней доля катаракты составляет 42 %, причем подавляющее большинство случаев (около 90 %) — это возрастная (старческая, сенильная) катаракта у лиц старше 60 лет. Поскольку продолжительность жизни в развитых странах увеличивается, количество больных катарактой неуклонно растет [7].

Внедрение малоинвазивных хирургических технологий, использование искусственных хрусталиков из биосовместимых материалов, достижения современной фармакологии и появление новых способов введения лекарственных средств, в частности в переднюю камеру глаза, позволили существенно снизить количество послеоперационных осложнений. Но, тем не менее, проблема экссудативно-воспалительных реакций (ЭВР) глаза, которые возникают после операции, до сих пор актуальна. Выделяют инфекционные ЭВР, причиной которых

являются различные микроорганизмы, и неинфекционные, которые представляют собой воспалительную реакцию тканей на хирургическую травму и имплантируемую интраокулярную линзу (ИОЛ) или на хирургический инструментарий и расходные материалы. По данным литературы, ЭВР инфекционного генеза встречаются в 0,015–0,5 % случаев [1, 13, 14, 17]. Самым тяжелым проявлением ЭВР является эндофтальмит, который может привести к полной потере зрения и удалению глаза. Острый эндофтальмит развивается в течение первой недели после операции, характеризуется быстрым прогрессированием и резким снижением остроты зрения. Основным источником инфекции — сапрофитная микрофлора конъюнктивы и кожных покровов пациента, реже источниками инфекции бывают контаминированные инструменты и растворы. Хронический эндофтальмит возникает в более поздние сроки — через 1 мес и более после операции и развивается постепенно. Обычно его вызывает слабовирулентная микрофлора (*Propionibacterium acnes*, *S. epidermalis*), которая попадает в капсульный мешок во время имплантации ИОЛ [6, 12]. Другими неблагоприятными исходами ЭВР являются вторичная катаракта и глаукома, кератопатия, тракционная отслойка сетчатки, эктопия ИОЛ, флегмона орбиты, субатрофия глазного яблока, кистозный макулярный отек [4, 7].

В литературе обсуждается еще ряд факторов, определяющих возникновение ЭВР после ИОЛ:

- длительное оперативное вмешательство;
- плохая герметизация бесшовного роговичного разреза;
- недостаточно тщательно отшлифованная поверхность ИОЛ;
- применение большого количества вискоэластиков, сфинктеротомия, эффузия пигмента во время хирургического вмешательства;
- активация латентных инфекций (хламидийная, герпес-вирусная);

- внутрикамерная анестезия;
- разрыв задней камеры хрусталика;
- дакриоцистит;
- несмыкание век;
- сопутствующая соматическая патология;
- аутоиммунные реакции [3–5, 14, 18].

У пожилых частота послеоперационных ЭВР колеблется в очень широком диапазоне. В случае неосложненной катаракты она не превышает 1–2% [5, 7, 13]. При наличии целого ряда сопутствующих соматических заболеваний (болезни органов дыхания, выраженный атеросклероз, дерматит), а также других глазных болезней (глаукома, хронический блефарит, обструкция слезного протока и так далее), она существенно выше и, по некоторым данным, может достигать 37% [5]. Особенно высок риск ЭВР у пациентов с сахарным диабетом, так как диабетическая ангиопатия может приводить к перманентному нарушению гематоофтальмологического барьера, что облегчает проникновение инфекционных агентов в камеры глаза, а также способствует сенсibilизации к S-антигену сетчатки или белкам хрусталика [2]. Кроме того, сахарный диабет сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности, которую тоже относят к одной из основных причин развития послеоперационных иридоциклита и эндофтальмита [3, 4, 7]. На фоне физиологического снижения иммунореактивности у многих пожилых пациентов развиваются вторичные иммунодефицитные состояния, проявляющиеся наличием очагов хронической инфекции, рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией и т. д. Выявлена зависимость между изменениями некоторых иммунных показателей (снижение количества CD3+, CD4+ лимфоцитов, повышение уровня ЦИК, концентрации IL-1, TNF в сыворотке крови и слезной жидкости) и характером течения послеоперационного периода при осложненной возрастной катаракте: чем более выражены отклонения этих показателей, тем более тяжелую ЭВР следует ожидать [1, 5]. Особую группу риска представляют больные, получающие иммуносупрессивную терапию [4, 7]. Учитывая, что с возрастом число сопутствующих заболеваний увеличивается, а компенсаторные резервы организма снижаются, неудивительно, что в литературе много сообщений о том, что риск послеоперационных осложнений особенно высок у лиц старше 80 лет [3, 4, 7, 12, 17].

Прогнозировать течение и исход уже развившейся ЭВР достаточно сложно, поэтому поиск лабораторных маркеров, позволяющих это сделать,

представляется достаточно актуальным. К потенциальным кандидатам относятся различные маркеры воспаления, а также аутоантитела. Целью настоящего исследования было выявление лабораторных маркеров, характерных для различных вариантов ЭВР при артрифакции.

Материалы и методы

Наблюдали 12 больных (5 мужчин и 7 женщин) 60–80 лет с ЭВР, которая возникла после фактоэмульсификации с последующей имплантацией ИОЛ, проведенной по поводу возрастной катаракты. Выраженность воспалительного процесса оценивали по классификации С. Н. Федорова и Э. В. Егоровой (1992). В исследование не включали больных сахарным диабетом, а также постоянно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, иммунодепрессанты, низкомолекулярные гепарины. Сопутствующая патология была представлена ИБС (9 человек), гипертонической болезнью (8 человек), деформирующим остеоартрозом (6 человек), хроническим риносинуситом (2 человека), хроническим бронхитом (2 человека). Всем больным проводили стандартные методы офтальмологического исследования — визиometriю, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию в прямом и обратном виде. Лабораторные исследования выполняли при поступлении в стационар и перед выпиской, они включали бактериальные посевы с конъюнктивальных полостей обоих глаз, определение уровня неоптерина, антител к двуспиральной ДНК (антител к нДНК), растворимых молекул адгезии (sICAM, sVCAM), антител к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), *Varicella zoster* в сыворотке крови методом ИФА. В работе использовали тест-системы фирм «IBL» (Австрия), «Orgentec» (Германия), «Bender MedSystems» (Австрия), «Вектор-Бест» (Россия). В дальнейшем за больными наблюдали в течение 6 мес.

Результаты и обсуждение

У всех больных в разные сроки после операции (от 2 до 14 дней) развилась ЭВР II–IV степени (табл. 1).

При визиометрическом обследовании было установлено, что острота зрения до лечения была снижена и, в среднем, составила $0,09 \pm 0,03$.

Таблица 1

**Сроки развития и степень тяжести
экссудативно-воспалительных реакций
у пациентов в послеоперационном периоде**

Дни	Количество пациентов, абс. число (%)		
	II степень	III степень	IV степень
1–2	2 (16,7)	1 (8,3)	–
3–5	2 (16,7)	3 (25)	2 (16,7)
7–14	–	1 (8,3)	1 (8,3)

Результаты микробиологического исследования представлены в табл. 2.

Отсутствие роста микроорганизмов и в больном, и в здоровом глазу отмечали примерно с одинаковой частотой (16,7 и 20 %, соответственно). В подавляющем большинстве случаев микрофлора была представлена коагулазонегативными стафилококками (*S. haemoliticus*, *S. epidermidis*, *Staph. spp.*). Отмечали единичные случаи выделения *S. aureus* и *Enterobacter*. У 2 больных из здорового глаза высевались стрептококки группы *D*. Следует отметить, что рост микроорганизмов в пробах из оперированного глаза во всех случаях был представлен в монокультуре, в пробах из здорового глаза монокультура высевалась в 77,8 %, а в 13,2 % — в двухкомпонентных ассоциациях.

У всех пациентов были выявлены IgG к ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, у 2 — IgG к *Varicella zoster*, в динамике их уровень не изменялся.

Таблица 2

**Бактериальные посевы с конъюнктивальных полостей
у больных после хирургического лечения катаракты**

Микроорганизм	Количество пациентов, абс. число (%)	
	оперированный глаз	здоровый глаз
Роста нет	2 (16,7)	3 (25)
<i>S. haemoliticus</i>	3 (25)	2 (16,7)
<i>S. epidermidis</i>	4 (33,3)	3 (25)
<i>Staph. spp.</i>	2 (16,7)	2 (16,7)
<i>S. aureus</i>	1 (8,3)	1 (8,3)
<i>Streptococcus gr. D</i>	–	2 (16,7)
<i>Enterobacter</i>	–	1 (8,3)

При определении содержания антител к нДНК, *sICAM*, *sVCAM*, неоптерина корреляции с возрастом больных не выявлено, отмечали значительные индивидуальные колебания (табл. 3).

С тяжелым эндофтальмитом были госпитализированы пациенты № 2, 3, 10. Самый неблагоприятный исход — удаление глаза — был у пациента № 3. При этом у него был и самый высокий исходный уровень *sVCAM* (3 472 нг/мл), высокий уровень неоптерина (20,6 нмоль/л), оба показателя быстро нарастали. У пациента № 2 был исходно высокий уровень антител к нДНК, перед выпиской он повысился почти в 5 раз, но при этом остальные показатели практически не превышали нормальных значений. Течение заболевания было затяжным, но, в итоге, исход оказался благоприятным. Наконец, у пациента № 10 при поступле-

Таблица 3

**Иммунные показатели у больных с экссудативно-воспалительными реакциями
после хирургического лечения катаракты**

№ пациента	Возраст, лет	Антитела к						Неоптерин, нмоль/л	
		нДНК, ЕД/мл		<i>sICAM</i> , нг/мл		<i>sVCAM</i> , нг/мл		1-я проба	2-я проба
		1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба	1-я проба	2-я проба		
1	72	136	47	300	220	156	3700	7,7	56,8
2	69	77,5	423,1	292	450	837	420	1,8	16,6
3	72	34,6	37,0	385	373	3472	10200	20,6	37,5
4	60	30,8	15,1	610	393	1050	1610	13,1	7,7
5	70	0	8,3	252	446	750	1175	14,3	17,4
6	65	3,9	4,1	297	392	1300	1150	7,4	11,1
7	76	20,8	15,0	339	375	525	688	5,2	6,8
8	80	38,5	44,6	437	474	1300	1200	28,2	11,1
9	74	36,5	47,4	400	490	767	823	9,1	7,7
10	70	93,5	38,5	303	356	723	902	27,0	12,4
11	68	13,1	18,7	380	402	275	220	27,7	6,3
12	71	6,9	11,3	236	269	1300	532	11,2	11,0

нии отмечали достаточно высокие уровни антител к нДНК (93,5 ЕД/мл) и неоптерина (27,7 нг/мл), но к концу лечения они нормализовались, это совпадало с положительной клинической динамикой. В дальнейшем рецидивов не отмечено.

У пациента № 1 изначально также был повышен уровень антител к нДНК (136 ЕД/мл), однако в дальнейшем он существенно снизился (46 ЕД/мл). Содержание *sVCAM* и неоптерина, наоборот, сначала были нормальные (156 нг/мл и 7,7 нмоль/л, соответственно), а затем резко возросли (3700 нг/мл и 56,8 нмоль/л, соответственно). Клинически выявлена ЭВР III степени, сначала отмечали положительную динамику, но перед выпиской состояние пациента ухудшилось. После коррекции антибактериальной терапии достаточно быстро получен стойкий положительный эффект.

Потеря зрения, как исход острого увеита (пациент № 4), ассоциировалась с исходно высоким уровнем *sICAM* (610 нг/мл), при этом в динамике отмечали умеренное нарастание уровня *sVCAM*. Содержание неоптерина и антител к нДНК при поступлении в стационар было немного повышено, в процессе лечения нормализовалось.

Отличительными особенностями больных с вялотекущими увеитами (№ 5, 6), торпидными к консервативной терапии, у которых, в итоге, пришлось удалить ИОЛ, был исходно низкий уровень антител к нДНК (0 и 3,9 ЕД/мл, соответственно) и постепенное нарастание уровня неоптерина.

Наконец, у пациентов № 7, 8, 9, 12 отмечали умеренно выраженные проявления ЭВР. Существенных изменений лабораторных показателей не выявлено. Достаточно быстро получен положительный клинический эффект, но при дальнейшем наблюдении у двоих через некоторое время зарегистрирован рецидив.

Хотя феномен аутореактивности описан при многих инфекционно-воспалительных процессах, до сих пор мало внимания уделяется мониторингу уровня аутоантител и их прогностическому значению. Вместе с тем, в ряде случаев этот показатель может оказаться важным лабораторным критерием, позволяющим оптимизировать тактику ведения пациентов [9]. Есть сведения, что исходно повышенный уровень антител к одно- и двуспиральной ДНК может быть предиктором ЭВР у больных с артификацией в ранние сроки после операции [8]. Как показывают наши исследования, высокий уровень антител к нДНК наблюдают при ЭВР IV степени (эндофтальмит), однако при ЭВР II–III степени он может быть как повышенным, так и нормаль-

ным. Снижение данного показателя в процессе мониторинга не всегда совпадает с благоприятным исходом, а очень низкий исходный уровень данного маркера может ассоциироваться с вялотекущим воспалительным процессом, из-за которого, в итоге, приходится удалять ИОЛ.

Еще одним перспективным лабораторным маркером является неоптерин. В настоящее время установлено, что основным источником неоптерина в организме человека являются моноциты/макрофаги. Они начинают активно продуцировать неоптерин под влиянием γ -интерферона, который вырабатывают активированные *T*-лимфоциты (в основном, это субпопуляция *T*-хелперов 1-го типа). То есть, по сути, его можно рассматривать как интегральный показатель активации клеточного звена иммунитета по *Th1* пути. Другие клетки иммунной системы (*NK*-клетки, дендритные клетки) также способны вырабатывать γ -интерферон, но их роль в индукции синтеза неоптерина пока не выяснена.

В настоящее время накоплено много данных об изменении концентрации неоптерина в биологических жидкостях при разных патологических состояниях, в развитии которых ключевую роль играет активация *Th1*-лимфоцитов: при ряде инфекционных заболеваний, хронических воспалительных и аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, после трансплантации органов [10, 11].

Согласно нашим данным, у каждого третьего пациента исходно зарегистрированы нормальные его показатели, но при отрицательной клинической динамике его уровень резко нарастает. В то же время, в одном случае, исходом которого оказалась потеря зрения, уровень неоптерина (а также антител к нДНК), наоборот, нормализовался.

Наконец, в развитии любой воспалительной реакции участвуют такие молекулы, как *sICAM-1* и *sVCAM-1*. *sICAM-1* — это растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа, *sVCAM-1* — растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа. Изменение уровня данных маркеров описано при разных патологиях, в частности при увеитах разного генеза [15, 16].

В нашем исследовании уровень *sICAM-1* был повышен лишь у 1 пациента, а уровень *sVCAM-1* — у 4 (причем у 3 — очень незначительно). Корреляции со степенью тяжести ЭВР не отмечено, но дальнейшее быстрое нарастание уровня *sVCAM-1* наблюдали при тяжелом эндофтальмите, завершившимся энуклеацией глаза.

Заключение

Согласно полученным предварительным данным, антитела к нДНК, sICAM, sVCAM и неоптерин являются перспективными лабораторными маркерами для прогнозирования течения экссудативно-воспалительных реакций, которые возникают после хирургического лечения катаракты. Высокие исходные уровни sVCAM и неоптерина и нарастание их содержания в процессе лечения могут быть прогностическими маркерами неблагоприятных исходов. При вялотекущей экссудативно-воспалительной реакции отмечают очень низкое содержание антител к нДНК (<4 ЕД/мл). Вместе с тем, малый объем выборки не позволяет сделать однозначного заключения, исследование необходимо продолжить.

Литература

1. Азанбаев М.Т., Азаматова Г.А., Авхадеева С.Р. и др. Современные методы антибиотикопрофилактики внутриглазной инфекции в хирургии катаракт // Практич. мед. 2011. Т. 2. № 49. С. 134–137.
2. Архипова Л.Т., Леванова О.Г., Чупров А.Д., Зайцева Г.А. Клинико-иммунологические факторы прогнозирования ранней экссудативной реакции после экстракции сенильной катаракты с имплантацией эластических интраокулярных линз // Вестн. офтальмол. 1999. № 2. С. 25–27.
3. Балашевич Л.И., Сапегина Э.Л., Халимова А.М., Тютелева М.Л. Анализ факторов риска развития острого эндофтальмита в хирургии катаракты // Вестн. СПбМАПО. 2009. Т.1. № 2. С. 14–20.
4. Белоусова Н.Ю. Экссудативно-воспалительная реакция глаза в хирургии катаракты: современный взгляд на проблему // Современ. технологии в мед. 2011. № 3. С. 134–141.
5. Гринев А.Г. Послеоперационное воспаление в хирургии катаракты с интраокулярной коррекцией // Вестн. офтальмол. 2003. № 2. С. 47–50.
6. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Калинин Ю.Ю., Хачатрян Г.Т. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при факоэмульсификации катаракты // Рефракцион. хир. и офтальмол. 2010. Т. 10. № 4. С. 38–42.
7. Корсакова Н.В., Полетаев Н.П., Сергеева В.Е., Поздеева Н.А. Современные аспекты патогенеза возрастной катаракты человека (обзор литературы) // Офтальмохирургия. 2012. № 2. С. 82–85.
8. Кричевская Г.И., Лихванцева В.Г., Анджелов В.О. Значение аутоиммунных реакций в развитии послеоперационных увеитов у больных с артифакцией // Вестн. офтальмол. 1996. № 5. С. 27–29.
9. Москалец О.В., Яздовский В.В. Аутоантитела при гематогенном остеомиелите // Актуал. пробл. гуман. и естественных наук. 2015. Т. 4. № 75. С. 161–163.
10. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И. Информативность определения С-реактивного белка и неоптерина у пациентов с ишемической болезнью сердца // Альманах клин. мед. 2010. № 23. С. 76–79.
11. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Терпигорев С.А и др. Иммунологические критерии прогноза и течения саркоидозного процесса // Рос. аллергол. жур. 2011. № 4 (1). С. 422–424.
12. Al-Mezaine H. S., Kangave D., Al-Assiri A., Al-Rajhi A. A. Acute-onset nosocomial endophthalmitis after cataract surgery: incidence, clinical features, causative organisms, and visual outcomes // J. Cataract. Refract. Surg. 2009. Vol.35. P. 643–649.
13. Arijeet D. Endophthalmitis after cataract surgery // Ophthalmology. 2010. Vol. 117. № 4. P. 853–859.
14. Jabbarvand M., Hashemian H., Khodaparast M. et al. Endophthalmitis occurring after cataract surgery: outcomes of more than 480 000 cataract surgeries. Epidemiologic features and risk factors // Ophthalmology. 2016. Vol. 123. № 2. P. 295–301.
15. Klock A.M, Luyendijk L., Zaal M.J et al. Soluble ICAM-1 serum levels in patients with intermediate uveitis // Brit. J. Ophthalmol. 1999. Vol. 83. № 7. P. 847–852.
16. Kooij B., Rothava A., Rijkers G., De Groot Mijness J.D. Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema // Amer. J. Ophthalmol. 2006. Vol. 142. №1. P. 192–194.
17. Lloyd J. C., Braga-Mele R. Incidence of postoperative endophthalmitis in a high-volume cataract surgicentre in Canada // Canad. J. Ophthalmol. 2009. Vol. 44. № 3. P. 288–292.
18. Taneri S., Heiligenhaus A. Infections after intraocular lens surgery: implications for refractive surgery // Klin. Monbl. Augenheilkid. 2012. Vol. 229. № 9. P. 910–916.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 751–755

O. V. Moskalets, E. V. Rusanova, D. A. Koval'kova

CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS AFTER SENILE CATARACT SURGERY

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, k. 8, ul. Shchepkina, Moscow 129110,
e-mail: 6816000@mail.ru

The aim of the work was to study prognostic value of some laboratory markers (anti-DNA antibodies, cell adhesive molecules, neopterin) in heriatric patients with exudative inflammation after cataract surgery. 12 in-patients with postoperative iridocyclitis and endophthalmitis were included. The assays were taken twice: after admission and before discharging. The follow-up period was 6 months. Preliminary data show that high serum levels of sVCAM, sICAM and anti-DNA antibodies, as well as very low levels of anti-DNA antibodies seems to be associated with poor outcomes in those patients (enucleation, blindness, lens extraction). Small cohort doesn't allow us to make strict conclusion about prognostic value of these laboratory markers. The study should be continued.

Key words: *cataracta, endophthalmitis, sVCAM, sICAM, anti-DNA antibodies, neopterin*

Н. Н. Ильинских^{1,2}, Е. Н. Ильинских²

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ВЕСЕННЕ-ЛЕТНЕГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ В СВЯЗИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ПО ГЕНАМ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ*

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050 Томск, ул. Ленина, 38; e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru; ² Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение цитогенетических последствий весенне-летнего клещевого энцефалита у лиц пожилого и молодого возраста в связи с различиями по генам глутатион-S-трансферазы. Цитогенетическое обследование было проведено у 120 больных клещевым энцефалитом жителей севера Томской области — 20–35 лет (1-я группа) и 65–85 лет (2-я группа). Материал для исследования (буккальный эпителий) был взят у каждого обследуемого 3–5 раз: 1–2-й день после госпитализации, через 1 нед, 1, 3 и 6 мес. Установлено, что клещевой энцефалит вызывает значимо большие цитогенетические изменения в буккальном эпителии у пожилых, чем у молодых больных. Восстановление цитогенетической нормы наблюдают в группе молодых через 3 мес после госпитализации, а у пожилых — через 6 мес. При сравнении цитогенетических последствий клещевого энцефалита показано: у молодых больных уровень цитогенетически аномальных клеток был существенно выше у носителей неактивной формы генов *GSTM1(0)/GSTT1(0)* по сравнению с больными, у которых были активные гомозиготные варианты этих генов. У пожилых пациентов такой закономерности не отмечено.

Ключевые слова: возраст, клещевой энцефалит, микроядерный тест, буккальный эпителий, полиморфизм, гены *GSTM1* и *GSTT1*

Установлено, что с возрастом у человека значительно повышается число клеток с цитогенетическими нарушениями [6]. Цитогенетическая нестабильность, по мнению некоторых ученых, и есть основная причина старения организма [11, 13]. Имеется мнение, что это является следствием влияния на организм как эндогенных, так и экзогенных факторов [9, 10]. Приводятся факты, свидетельствующие

о том, что цитогенетические нарушения возникают в организме пожилого человека в результате повышенной активности свободных радикалов и оксидативного стресса [5, 12]. Нами было установлено, что при клещевом энцефалите у человека наблюдается существенное повышение числа лимфоцитов крови с хромосомными и хроматидными абберациями, что коррелирует с оксидативной активностью иммуноцитов в отношении инфицированных вирусами клеток организма [8, 9]. Деоксигенация — сложный многоступенчатый процесс, в котором принимают участие много генов, среди которых гены глутатион-S-трансфераза играют существенную роль [1]. В связи с этим, интерес представляет изучение роли генов глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1* в цитогенетических последствиях клещевого энцефалита у пожилых лиц.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение цитогенетических последствий болезни весенне-летним клещевым энцефалитом у лиц пожилого и молодого возраста в связи с различиями по генам глутатион-S-трансферазы.

Материалы и методы

Цитогенетическое обследование проведено у 120 больных весенне-летним клещевым энцефалитом жителей севера Томской области, из них сформированы две группы: 1-я — 20–35 лет, 2-я — 65–85 лет. Биологический материал (буккальный эпителий) для исследования был взят у каждого обследуемого 3–5 раз: 1–2-й день после

* Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 16-44-700149 и РГНФ № 15-06-10190.

госпитализации, через 1 нед, 1, 3 и 6 мес. Больные до госпитализации не получали лекарственной терапии и не подвергались рентгенологическим процедурам. Диагноз устанавливали на основании положительных результатов серологических тестов (ИФА), характерной клинической картины и эпидемиологическим данным. У всех обследованных больных с помощью ПЦР подтверждено наличие РНК вируса клещевого энцефалита в плазме крови. В качестве контроля проведено цитогенетическое обследование 124 здоровых жителей тех же возрастных групп. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие относительно взятия у них буккального эпителия с последующим определением содержания в эпителиоцитах микроядер и наличия в ядрах этих клеток вариантов аллелей генов фермента глутатион-S-трансферазы *GSTM1* и *GSTT1*. При анализе этих генов на наличие делеций использовали мультиплексную ПЦР. Разделение продуктов амплификации генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили в горизонтальном 3% агарозном геле, приготовленном на однократном трис-боратном буфере с добавлением этидия бромид и визуализацией в проходящем УФ-свете. Нормальные аллели генов характеризуются присутствием ПЦР-продуктов для *GSTM1* (гомозиготы *GSTM1* +/+ и гетерозиготы *GSTM1* +/-), для *GSTT1* (гомозиготы *GSTT1* +/+ и гетерозиготы *GSTT1* +/-). Для генов *GSTM1* и *GSTT1* генотип 0/0 означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, соответственно, и данный индивидуум гомозиготен по делеции. Значок «+» означает присутствие фрагмента, и данный донор гетерозиготен либо гомозиготен по отсутствию делеции в указанных генах.

Анализ эпителиоцитов проводили на стандартных мазках буккального эпителия. Проведена оценка цитогенетических изменений путем регистрации числа клеток с микроядрами методом и по критериям, изложенным нами ранее [4]. Обследуемый перед взятием эпителия должен был тщательно ополоснуть рот кипяченой водой. Эпителий слизистой оболочки рта получали путем соскоба стерильными пластмассовыми шпателями. После чего шпатель ополаскивали в центрифужных пробирках в буферном растворе. Осаждение клеток проводили методом центрифугирования при 1 000 об/мин. Осадок в виде отдельных капель с помощью микропипетки помещали на предметное стекло. Высушенные на воздухе препараты фиксировали метанолом и

окрашивали по Романовскому—Гимзе. Микроядра анализировали в световом микроскопе марки «Carl Zeiss 246b» при ув. 100×15. Микроядра выглядят как округлые структуры, лежащие отдельно в одной плоскости с основным ядром, не отличимые от него по интенсивности окраски и структуре хроматина. У каждого обследованного изучено не менее 1 000 эпителиоцитов.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0, Biosys-2, Microsoft Access, Biostat. Все количественные показатели обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [2]. Проведенное нами тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова—Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов (Xm , где X — выборочное среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического) считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ двух контрольных групп здоровых доноров свидетельствует о значимо повышенном уровне эпителиоцитов с микроядрами в старшей возрастной группе независимо от наличия сочетаний вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*.

В обеих возрастных группах заболевание клещевым энцефалитом в первые дни болезни индуцировало возрастание числа эпителиоцитов с микроядрами. При этом если в 1-й группе у носителей неактивных вариантов *GSTM1*(0)/*GSTT1*(0) число клеток с микроядрами было значимо выше ($p < 0,01$), чем у лиц с генотипом *GSTM1*(+)/*GSTT1*(+), то в то же время у больных 2-й группы такой закономерности не отмечено. Через неделю лечения наблюдается снижение числа аномальных клеток. При неактивной форме в 1-й группе снижение идет в 2,6 ($p < 0,01$), а при активной — в 3,3 раза ($p < 0,01$), во 2-й группе аналогично — 1,4 ($p < 0,05$) и 1,5 раза ($p < 0,05$). При этом число клеток с микроядрами у больных в обеих группах оставалось значимо повышенным по сравнению с показателями в контрольных группах. Через месяц у переболевших клещевым энцефалитом в 1-й группе нормализацию числа эпителиоцитов с микроядрами наблюдали у носителей гена *GSTM1*(+). В остальных случаях сохранялся повышенный уро-

вень аномальных клеток. Во 2-й группе через 1 мес снижение числа клеток с микроядрами по сравнению с уровнем, наблюдаемым через 1 нед после лечения, было незначимым. Полная нормализация у переболевших клещевым энцефалитом в числе анализируемых аномалий отмечена в 1-й группе через 3 мес после госпитализации. Такую же закономерность для 2-й группы наблюдали только через 6 мес.

Как свидетельствуют полученные данные, у больных 2-й группы заболевание вызывало практически одинаковые последствия, независимо от принадлежности к определенному генотипу по генам *GSTM1* и *GSTT1*. В то же время, у молодых пациентов во все время наблюдения число клеток с микроядрами было значимо выше при наличии в генотипе неактивных вариантов генов *GSTM1(0)/GSTT1(0)* по сравнению с теми, кто имеет активную форму этих генов *GSTM1(+)/GSTT1(+)*.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что весенне-летний клещевой энцефалит способствует значимому повышению числа клеток буккального эпителия с микроядрами как у молодых, так и у пожилых пациентов. Однако у пожилых уровень и длительность сохранения повышенного числа аномальных клеток были существенно значительнее, чем у молодых пациентов.

Как известно, клещевой энцефалит сопровождается мощным оксидативным стрессом всего организма [3]. Под влиянием АФК в клетках происходит разрушение тубулиновых волокон хроматинного аппарата деления, и это способствует задержке хромосом в митозе, которые в дальнейшем формируют самостоятельные микроядра [4]. Известно, что с возрастом активность пероксидных радикалов возрастает [5, 12]. Как полагают некоторые исследователи [7], повышенная возрастная оксигенация клеток организма способствует разрушению глутатиона, и это, возможно, является одной из причин того, что с возрастом защитная функция активных форм глутатион-S-трансферазы перестает оказывать защитное действие при генотоксическом поражении организма.

Выводы

Клещевой энцефалит вызывает значимо большие цитогенетические изменения в буккальном эпителии у пожилых больных, чем у молодых

молодого возраста. Восстановление цитогенетической нормы наблюдали в группе молодых через 3 мес после госпитализации, а у пожилых — через 6 мес. При сравнении цитогенетических последствий клещевого энцефалита показано: у молодых больных уровень цитогенетически аномальных клеток был существенно выше у носителей неактивной формы генов *GSTM1(0)/GSTT1(0)*, чем у лиц, содержащих активные гомозиготные варианты этих генов. У пожилых пациентов такой закономерности не отмечено.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко И.Н., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь, 1997.
3. Захарычева Т.А., Ковальский Ю.Г., Лебедев О.А., Мжельская Т.В. Оксидативный стресс у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации // Дальневост. журн. инфекцион. патол. 2012. Т. 20. № 8. С. 41–45.
4. Ильинских Н.Н., Васильев С.А., Кравцов В.Ю. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов: Методические особенности использования микроядерного анализа в оценке состояния цитогенетической нестабильности. Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011.
5. Ames B.N., Shigenaga M.K. Oxidants are one of the main causes of aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 85–96.
6. Bolognesi C., Lando C., Forni A. et al. Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes // Age and Ageing. 1999. Vol. 28. P. 393–397.
7. Guven G.S., Guven M., Onaran I. et al. Enhanced sensitivity to oxidant-induced micronucleus frequency in elderly individuals is not associated with glutathione S-transferase M1 (*GSTM1*) null genotype in lymphocytes // Gerontology. 2005. Vol. 51. № 1. P. 29–33.
8. Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells // Cytol. Genet. 1976. Vol. 10. № 4. P. 331–333.
9. Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh I.N., Ilyinskikh E.N. Infectious mutagenesis (Cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria and helminthes). Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
10. Martin G.M. Genetic and environmental modulations chromosome stability: their role in carcinogenesis and aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991. Vol. 621. P. 401–417.
11. Morley A.A. Somatic mutation theory of aging // Mutat. Res. 1995. Vol. 338. P. 19–23.
12. Pacifici R.E., Davies K.J. Protein, lipid and DNA repair system in oxidative stress: the free radical theory of aging revisited // Gerontology. 1991. Vol. 37. P. 166–180.
13. Slagbroom P.E., Vigg J. Genetic instability and aging: theories, facts and prospects for the future // Genome. 1989. Vol. 31. P. 373–385.

N. N. Ilyinskikh^{1,2}, E. N. Ilyinskikh²

**AGE FEATURES OF CYTOGENETIC EFFECTS OF SPRING-SUMMER ENCEPHALITIS
AMONG RESIDENTS OF NORTHERN WESTERN SIBERIA IN CONNECTION
WITH POLYMORPHISM FOR GENES OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE**

¹ Tomsk State University, 38, ul. Lenina, Tomsk 634050; e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru;

² Siberian State Medical University, 2, tract Moskovskiy, Tomsk 634050

The aim of this work was a comparative study of the effects of spring diseases cytogenetic years of tick-borne encephalitis in elderly and young age due to differences in genes of glutathione-S-transferase. Surveyed by routine cytogenetics 120 patients with tick-borne encephalitis residents North of Tomsk region. We have taken in the study persons aged 20–35 years (Group 1) and 65–85 years old (Group 2). Material for study (buccal epithelium) was taken from each subject 3–5 times: 1st–2nd day after hospitalization, in 1 week, 1, 3 and 6 months. Tick-borne encephalitis infection causes a significantly large changes in cytogenetic regimens using buccal epithelium in the elderly than in younger patients. Restoring cytogenetic norms observed in a group of young in 3 months after hospitalization, in the elderly — in 6 months. When comparing cytogenetic effects of encephalitis shows: the young patients tick-borne encephalitis level by routine cytogenetics abnormal cells was significantly higher in carriers of inactive forms of gene *GSTM1* (0)/*GSTT1* (0) than containing active homozygous variants of these genes. Such patterns have not been noted in a group of elderly patients.

Key words: *age, tick-borne encephalitis, micronucleus test, buccal epithelium, polymorphism, GSTM1 and GSTT1 genes*

*И. В. Пономаренко¹, О. Б. Алтухова¹, К. И. Процаев², А. В. Полоников³,
Н. М. Аничков⁴, М. И. Чурносов¹, Г. Г. Шагинян²*

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С МИОМОЙ МАТКИ*

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85, корп. 10; ² Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 107000 Москва, ул. Б. Дмитровка, 9, стр. 3;

³ Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru;

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Цель исследования заключалась в изучении клинических особенностей миомы матки у женщин старших возрастных групп (304 пациентки — до 45 лет, 301 — 45 лет и старше). Установлено, что пациентки возрастной группы 45 лет и старше имеют следующие клинические особенности: избыточную массу тела и, соответственно, повышенный ИМТ, меньший процент отягощенности семейного анамнеза по миоме матки, меньшую долю бесплодия, большее число беременностей, родов, медицинских аборт, высокую распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологии шейки матки, большие размеры миоматозных узлов. Как следствие этого, у них чаще выявляли синдром сдавления соседних органов миоматозными узлами (дизурические расстройства).

Ключевые слова: миома матки, репродуктивная функция, миоматозные узлы

Миома матки — одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы [9]. Согласно литературным данным, миому матки диагностируют у 30–35 % женщин репродуктивного возраста и у 60 % женщин в перименопаузе.

Клинические проявления при миоме матки связаны с возрастными функциональными изменениями репродуктивной системы женщины. Почти у 50 % больных с миомой матки к 45-летнему возрасту нарушается ритм менструаций и с течением времени прогрессивно возрастает частота нарушений менструальной функции. Миома матки является главной причиной гистерэктомии во многих странах мира. В России, по различным данным, с миомой матки связано до 50–70 % случаев гистерэктомии при заболеваниях матки. Данная патология является причиной значительного сни-

жения качества жизни у большей части женского населения.

Согласно данным литературы, важную роль в этиопатогенезе миомы матки играют эстрогены и прогестерон, являющиеся основными стимуляторами роста миоматозных узлов [9]. Среди факторов, оказывающих существенное влияние на уровень половых гормонов (эстрогены, прогестерон), большое значение имеет возраст [7]. У женщин в перименопаузе и постменопаузе происходят значительные гормональные перестройки [5], что важно при формировании миомы матки [9].

Цель исследования — изучение клинических особенностей миомы матки у женщин старших возрастных групп.

Материалы и методы

Были обследованы 605 больных с миомой матки. Формирование выборки осуществляли на базе гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациенткам с миомой матки были проведены клиническое, клинко-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, гистероскопия с последующим прицельным диагностическим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием соскоба.

Больные были разделены на две группы: 1-я ($n=304$) — пациентки 26–45 лет (репродуктивный возраст), 2-я ($n=301$) — женщины 45 лет и старше (перименопауза и постменопауза). В исследуемых группах собирали информацию об акушерском анамнезе, характере нарушений менструального цикла, наследственной отягощенности по

* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение вовлеченности генетических полиморфизмов, связанных с возрастом менархе, в развитии гиперпластических процессов матки у населения Центрального Черноземья России».

миоме матки, перенесенных и сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

Результаты исследования статистически были обработаны стандартными методами в программе Statistica 6.0. Количественные признаки, характеризующие пациенток с миомой матки, в связи с тем, что их распределение отличалось от нормального, анализировали методами непараметрической статистики — для их описания применяли медиану (*Me*) и интерквартильный размах (*Q25–Q75*), а для сравнительного анализа — критерий Манна–Уитни [2]. Для оценки различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 [2].

Результаты и обсуждение

При рассмотрении медико-биологических характеристик изучаемых групп (табл. 1) установлено, что пациентки старше 45 лет имеют более высокие показатели массы тела и, соответственно, ИМТ по сравнению с женщинами до 45 лет, страдающими миомой матки. О большом значении избыточной массы тела в формировании миомы матки свидетельствуют и литературные данные [4]. Считается, что инсулинорезистентность, развивающаяся при ожирении, обуславливает увеличение фракции свободных эстрогенов и одновременное повышение в жировой ткани конверсии андрогенов в эстрогены. При этом данные процессы имеют большее значение в постменопаузе у женщин с ожирением, нежели в пременопаузе [3]. Так, почти все циркулирующие эстрогены в постменопаузе синтезированы в результате периферической конверсии андрогенов, тогда как в пременопаузе ферментные системы, экспрессированные в жировой ткани, обуславливают изменение метаболизма эстрогенов с повышением активных *16L-ОН*-производных эстрадиола и эстрогена [1].

Отягощенный семейный анамнез (учитывали женщин, у которых родственники 1–2-й степени родства по материнской линии имели миому матки) выявили у 44,08 % женщин 1-й группы, он достоверно превышал аналогичный показатель у больных 2-й группы, где последний составил 34,88 % ($\chi^2=4,97$, $p=0,03$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что у женщин старшей возрастной группы при формировании миомы матки относительный вклад средовых факторов (гормональные факторы, связанные с перименопаузой, метаболические нарушения при избыточной массе тела и другие [9]) выше в сравнении с генетическими факторами (полиморфные маркеры генов-кандидатов

Медико-биологическая характеристика пациенток обеих групп

Показатель	1-я группа, <i>n</i> =304	2-я группа, <i>n</i> =301	<i>p</i>
	<i>Me</i> (<i>Q25–Q75</i>)	<i>Me</i> (<i>Q25–Q75</i>)	
Возраст	38 (34–42)	49 (47–52)	<0,001
Рост	167 (164–170)	164 (160–169)	>0,05
Масса тела	71 (62–82)	79 (71–90)	<0,001
ИМТ	21,62 (22,49–29,41)	29,00 (26,30–32,79)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 жирным шрифтом выделены статистически достоверные значения.

[6, 8], хромосомные aberrации), чем у женщин репродуктивного возраста.

При анализе перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний (табл. 2) обращает на себя внимание высокая частота бесплодия у женщин до 45 лет (19,08 %) по сравнению с пациентками старшей возрастной группы (5,65 %, $\chi^2=23,91$, $p=0,0005$). Наряду с этим, у больных 45 лет и старше выше распространённость патологии шейки матки (40,86 %), чем у женщин до 45 лет (30,59 %, $\chi^2=6,51$, $p=0,01$).

Анализируя структуру соматической заболеваемости (табл. 3), можно отметить, что женщины 2-й группы в 1,9 раза чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы (63,46 %) по сравнению с пациентками 1-й группы (33,88 %, $\chi^2=51,77$, $p=0,0005$).

Изучение реализации репродуктивной функции (табл. 4) в исследуемых группах показало, что женщины старше 45 лет имеют большее число беременностей, родов и медицинских аборт по сравнению с женщинами до 45 лет. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у пациенток старшей возрастной группы меньше доля бесплодия и они отличаются более максимальной реализацией репродуктивного потенциала, чем женщины до 45 лет. Это может быть связано с тем, что, во-первых, миома матки у женщин старшей возрастной группы, по-видимому, развивалась позже, после реализации ими своих репродуктивных планов, тогда как у женщин 1-й группы миома сформировалась в более раннем возрасте (в репродуктивном периоде), что оказало негативное влияние на реализацию ими репродуктивного потенциала — обусловило более высокую долю бесплодия и, как следствие этого, меньшее число

Таблица 2

Перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания у пациенток обеих групп

Гинекологическая патология	1-я группа, n=304		2-я группа, n=301		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Патология шейки матки	93	30,59	123	40,86	0,01
Хронический сальпингоофорит	90	29,61	86	28,57	>0,05
Хронический эндометрит	20	6,58	25	8,31	>0,05
Бесплодие	58	19,08	17	5,65	<0,001
Изолированная миома матки	92	30,26	89	29,57	>0,05
Сочетание миомы с эндометриозом	65	21,38	53	17,61	>0,05
Сочетание миомы с гиперпластическими процессами эндометрия	90	29,61	102	33,89	>0,05
Сочетание миомы с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом	57	18,75	57	18,94	>0,05

Таблица 3

Характеристика сопутствующей соматической патологии у пациенток обеих групп

Соматическая патология	1-я группа, n=304		2-я группа, n=301		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	103	33,88	191	63,46	<0,001
Заболевания ЖКТ	71	23,36	77	25,58	>0,05
Эндокринная патология	48	15,79	42	13,95	>0,05
Заболевания нервной системы	6	1,97	14	4,65	>0,05
Болезни дыхательной системы	8	2,63	9	2,99	>0,05
Патология мочевыделительной системы	39	12,83	34	11,30	>0,05

Таблица 4

Таблица 5

Показатели реализации репродуктивной функции у пациенток обеих групп

Показатель	1-я группа, n=304	2-я группа, n=301	p
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Возраст наступления 1-й беременности	20 (20-22)	21 (20-22)	>0,05
Число беременностей	3 (1-4)	4 (2-5)	<0,001
Число родов	1 (0-2)	2 (1-2)	<0,001
Число медицинских абортов	1 (0-2)	2 (0-3)	<0,001

Характеристика миоматозных узлов у пациенток обеих групп

Показатель	1-я группа, n=304	2-я группа, n=301	p
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	
Длина	76 (65-92)	80 (68-104)	>0,05
Ширина	74 (64-92)	76 (63-96)	>0,05
Переднезадний размер	72 (58-84)	73,5 (60-88)	0,05

беременностей и родов. Во-вторых, пациентки 1-й группы (репродуктивный возраст) возможно еще не завершили в полной мере реализацию своих репродуктивных планов по сравнению с женщинами, находящимися в состоянии перименопаузы и постменопаузы. В-третьих, одним из важных факторов формирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста в сравнении с пациентками старшей возрастной группы может являться бесплодие. Согласно данным литературы, бесплодие может быть связано с ановуляцией, характеризующейся

долгосрочным, непрерывным воздействием эстрогенов на миометрий, что и инициирует развитие миомы [1].

Анализ размеров миоматозных узлов (табл. 5) показал, что у женщин после 45 лет переднезадний размер миоматозных узлов (Me=73,5 мм, Q25-Q75=60-88 мм) достоверно выше, чем у пациенток до 45 лет (Me=72мм, Q25-Q75=58-84 мм). Это, в свою очередь, обуславливает и более высокий удельный вес миоматозных узлов больших размеров (доминантный узел больше 4 см в диаметре) у женщин старшей возрастной группы (59,32%) в сравнении с пациентками

Характеристика клинических проявлений миомы матки у пациенток обеих групп

Показатель	1-я группа, n=304		2-я группа, n=301		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Метроррагия	62	20,39	85	28,24	>0,05
Меноррагия	85	27,96	89	29,59	>0,05
Боли в низу живота	170	55,92	181	60,13	>0,05
Нарушения овариально-менструального цикла	25	8,22	21	6,98	>0,05
Синдром сдавления соседних органов (дизурические расстройства)	26	8,55	44	14,62	0,03

репродуктивного возраста (50,26 %, $\chi^2=4,27$, $p=0,05$). Данные морфологические особенности миоматозных узлов у женщин 45 лет и старше определяют и особенности клинических проявлений миомы матки у них (табл. 6): у 14,62 % женщин регистрировали синдром сдавления соседних органов миоматозными узлами (дизурические расстройства), тогда как у больных до 45 лет с миомой матки дизурические расстройства наблюдали в 1,7 раза реже (8,55 %, $p=0,03$).

Заключение

Результаты исследования позволяют выделить следующие клинические особенности у пациенток с миомой матки 45 лет и старше: избыточная масса тела и, соответственно, повышенный ИМТ, меньшая доля отягощенности семейного анамнеза по миоме матки, меньшая доля бесплодия, большее число беременностей, родов, медицинских аборт, высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологии шейки матки, большие размеры миоматозных узлов. Как следствие этого, у них чаще наблюдают синдром

сдавления соседних органов миоматозными узлами (дизурические расстройства).

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. М.: Наука, 2015.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC. М.: Медиасфера, 2006.
3. Blake R.E. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth // Nat. Med. Ass. 2007. Vol. 99. № 10. P. 1170–1184.
4. Bulun S.E. Uterine fibroids // Medicine. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1344–1355.
5. Cook H., Ezzati M., Segars J.H. et al. The Impact of Uterine Leiomyomas on Reproductive Outcomes // Minerva Gynec. 2010. Vol. 62. № 3. P. 225–236.
6. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1344–1347.
7. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives // Int. J. Womens Hlth. 2014. № 6. P. 95–114.
8. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Bioinformatic analysis of the liability to the hyperplastic processes of the uterus // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. 2015. Vol. 6. № 5. P. 1563–1566.
9. Taylor D.K., Holthouser K., Segars J.H. et al. Recent scientific advances in leiomyoma (uterine fibroids) research facilitates better understanding and management // J. List. 2015. Vol. 4. P. 183.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 760–763

I. B. Ponomarenko¹, O. B. Altuchova¹, K. I. Prashchayev², A. V. Polonikov³,
N. M. Anichkov⁴, M. I. Churnosov¹, G. G. Shaginian²

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS WITH UTERINE MYOMA

¹ Belgorod State National Research University, stroen. 10, 85, ul. Pobedy, Belgorod 308015;

² Research Medical Center «Gerontology», stroen. 3, 9, ul. B. Dmitrovka, Moscow 107000;

³ Kursk State Medical University, 3, ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru;

⁴ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky pr., St. Petersburg 195067

The study analyzed 301 patients with uterine cancer at the age of 45 years and older and 304 patients with uterine myoma 45 years. It was found that patients with uterine myoma of the older age group (45 and older) have the following clinical features: overweight and thus increased BMI these women, a lower percentage of a family history of uterine cancer, a smaller percentage of infertility, a greater number of pregnancies, births, medical abortions, the high prevalence of diseases of the cardiovascular system and pathology of the cervix, large size fibroids and as a consequence more common compartment syndrome adjacent organs by myoma nodes (disuric disorders).

Key words: uterine fibroids, reproductive function, myoma nodes

Н. Г. Платицына, Т. В. Болотнова, Н. С. Оконечникова, Ж. В. Кумова

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Тюменский государственный медицинский университет, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: 931530@mail.ru

Проанализированы факторы риска, клинико-функциональные особенности остеопороза у больных ИБС, артериальной гипертензией, ХОБЛ, бронхиальной астмой. На основании данных костной денситометрии установлено, что показатели минеральной плотности костной ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями в среднем соответствуют критериям остеопении. У большинства обследованных больных определен высокий риск развития остеопоротических переломов вследствие выраженного снижения минеральной плотности кости. Наличие остеопороза у больных с сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией с позиций коморбидности приводит к синдрому взаимного отягощения, что определяет необходимость комплексной диагностики, лечения и профилактики.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма

Процесс старения населения многих стран мира на сегодняшний день не имеет аналогов в истории человечества. Доля пожилого населения, как ожидается, будет продолжать увеличиваться более высокими темпами по сравнению с другими возрастными группами. Это потребует перспективного экономического и социального регулирования в большинстве стран, включая разработку методов профилактики и лечения многих хронических заболеваний, которые традиционно ассоциируются со старением, в том числе болезни опорно-двигательного аппарата, среди которых остеопороз (ОП) занимает одну из лидирующих позиций.

Долгое время рассматриваемый как проявление неумолимого старения, ОП сегодня активно изучается с разных позиций. Научные исследования посвящены выявлению факторов риска, изучению возможностей профилактического патогенетического лечения на ранних стадиях возникновения заболевания, активно обсуждается взаимосвязь

ОП с другими хроническими болезнями. Особого внимания заслуживает ОП в ассоциации с сердечно-сосудистой патологией, поскольку сердечно-сосудистые заболевания уверенно занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения [2]. В ряде исследований было показано, что переломы позвонков могут служить предикторами общей смертности, в том числе повышая риск смерти от сердечно-сосудистых событий [3, 12, 13]. Согласно другим данным, низкая минеральная плотность кости (МПК) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у пожилых лиц [6, 8, 10]. Некоторые исследования продемонстрировали общность патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ОП [9, 14]. Другими заболеваниями, способствующими высокой частоте ОП и связанных с ним переломов, являются ХОБЛ и бронхиальная астма (БА). ОП является одним из основных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ [7], часто не диагностируется [11] и ассоциируется с плохим состоянием здоровья и прогнозом. По данным некоторых исследований, у больных ХОБЛ частота случаев ОП может достигать 60 %, причем по мере прогрессирования заболевания ОП выявляют чаще. Развитие ОП у больных ХОБЛ и БА во многих случаях связывают с приемом глюкокортикоидов, которые часто используют в качестве базисной противовоспалительной терапии [1].

Накопленные данные позволяют предположить, что развитие ОП, сердечно-сосудистых заболеваний и бронхообструктивных заболеваний у одних и тех же пациентов объясняется не только независимым накоплением этих патологических состояний в пожилом возрасте, а имеют общую патогенетическую основу, что требует дальнейшего изучения, научного поиска наиболее эффективных комплексных методов диагностики, лечения и профилактики коморбидной патологии.

Цель исследования — изучение факторов риска, клинико-функциональных особенностей ОП у больных сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией.

Материалы и методы

Нами обследованы 377 пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями, а также практически здоровые лица (221 человек контрольной группы), средний возраст $55,3 \pm 1,6$ года. По характеру нозологических форм пациентов распределили следующим образом: 1-я группа — 84 пациента с ИБС и АГ; 2-я — 99 больных с АГ; 3-я — 70 пациентов с ХОБЛ; 4-я — 124 пациента с БА. Факторы риска развития ОП оценивали с помощью унифицированных опросников; 10-летнюю вероятность развития остеопоротических переломов рассчитывали, применяя компьютерную программу FRAX, согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу и ВОЗ (2008). Для исследования МПК использовали метод двухэнергетической рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости на аппарате «Lunar DPX» (США). Результаты оценивали по *T*-критерию в стандартных отклонениях от пика костной массы (*SD*), согласно рекомендациям ВОЗ [15].

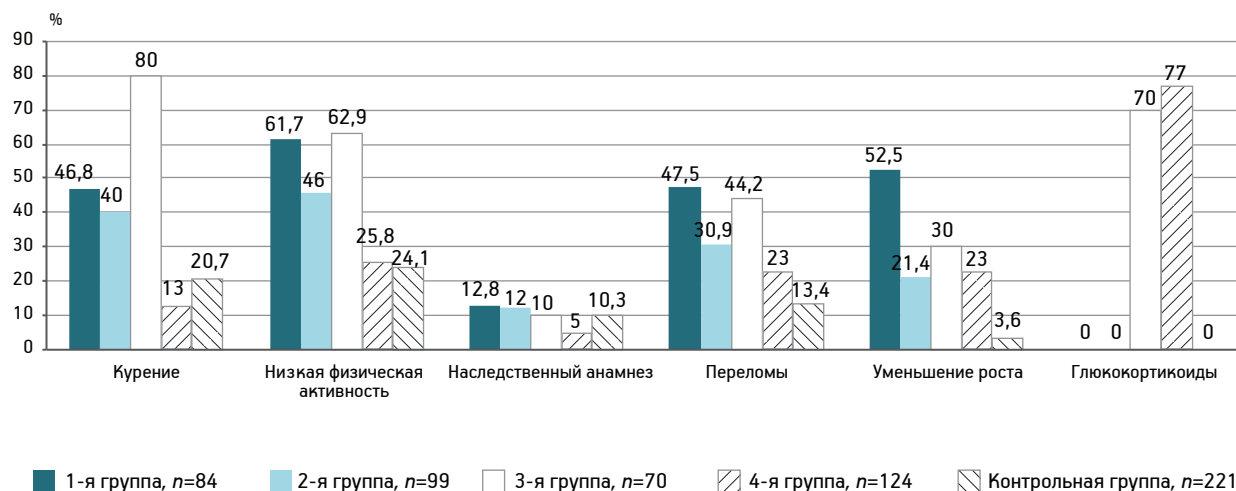
Нами также проведен ретроспективный анализ частоты и локализации атравматических переломов костей у больных. Обследуемые всех групп были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела. До начала обследования пациенты не получали специфической терапии для профилактики и лечения ОП. Статистическую обра-

ботку результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения вариационных рядов. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия Стьюдента, рассчитанного с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях. Для оценки взаимосвязей отдельных показателей использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинический исход ОП определяют по наиболее значимым факторам риска [4]. Прежде всего, были оценены такие традиционные факторы риска, как курение, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, переломы у ближайших родственников в анамнезе, глюкокортикоидная терапия, атравматические переломы костей и уменьшение роста (рисунки). У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХОБЛ чаще всего регистрировали такие факторы риска, как курение, низкая физическая активность и атравматические переломы костей.

Известно, что курение приводит к повышению риска развития остеопоротических переломов любой локализации в 1,29 раза, перелома шейки бедра — в 1,8 [1]. В нашем исследовании большая часть пациентов страдала табакозависимостью (46,8 % больных ИБС в ассоциации с АГ, 40 % пациентов с АГ, 80 % пациентов с ХОБЛ, 13 % больных БА и 20,7 % лиц контрольной группы),



Факторы риска остеопороза у пациентов обследованных групп

что, безусловно, ассоциируется у них с развитием не только сердечно-сосудистой, бронхообструктивной патологии, но и ОП.

Отсутствие постоянной физической нагрузки может привести к потере костной ткани. Лица с обычной физической активностью имеют МПК на 30 % больше, чем люди с низкой физической активностью [4]. Низкую физическую активность чаще всего регистрировали у лиц с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (61,7 %) и больных ХОБЛ (62,9 %), что, на наш взгляд, вполне закономерно, учитывая имеющиеся осложнения у данной категории пациентов. Злоупотребление алкоголем у обследованных лиц не отмечено. Семейный анамнез ОП и остеопоротических переломов регистрировали у 12,8 % больных в 1-й группе, у 12 % — во 2-й, у 10 % — в 3-й, у 5 % — в 4-й и у 10,3 % — в контрольной группе.

У пациентов с бронхообструктивной патологией актуальным фактором риска также являлось частое использование глюкокортикоидной терапии. Так, 70 % обследованных пациентов с ХОБЛ и 77 % больных БА получали глюкокортикоиды в различных вариациях как для купирования обострений, так и для базисной терапии, что согласуется с данными других исследований [1]. Атравматические переломы костей чаще всего регистрировали у пациентов с ИБС в ассоциации с АГ — 47,5 % и у больных с ХОБЛ — 44,2 %. В других основных группах частота остеопоротических переломов оказалась 30,9 % при АГ, 23 % — при БА, составляя в контрольной группе 13,4 %. Уменьшение роста отмечено у 52,5; 21,4; 30; 23; 3,6 %, соответственно. Исследования показали, что наиболее частая локализация остеопоротических переломов у обследованных больных — компрессионные переломы позвоночника; для пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями также актуальны переломы ребер. Указанные локализации, вероят-

но, могут негативно влиять на течение основного заболевания.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу, использование калькулятора FRAX необходимо как с диагностической, так и с лечебно-профилактической целью, особенно у пациентов, имеющих факторы риска ОП [5]. 10-летний риск основных остеопоротических переломов оказался достоверно выше у пациентов с сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией и в среднем составил в 1-й группе $15,11 \pm 4,07$ %, во 2-й — $10,01 \pm 1,27$ %, в 3-й — $18 \pm 1,65$ %, в 4-й — $19,1 \pm 1,45$ %, в контрольной — $7,02 \pm 0,54$ %.

Средние показатели риска развития перелома проксимального отдела бедра распределились следующим образом: $3,95 \pm 0,74$; $1,34 \pm 0,37$; $6,0 \pm 0,83$; $7,4 \pm 1,25$ и $0,37 \pm 0,08$ %, соответственно (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями Международной ассоциации по ОП и ВОЗ, антиостеопоротическая терапия может быть инициирована у пациентов с 10-летним риском развития основных остеопоротических переломов >20 % или риском перелома шейки бедра >3 % [4,5]. Как показали результаты нашего исследования, риск основных остеопоротических переломов более 20 % имели 19,1 % пациентов с ИБС в ассоциации с АГ; 8 % больных АГ; 32,9 % больных ХОБЛ и 23,4 % пациентов с БА, тогда как риск перелома проксимального отдела бедра более 3 % — 31,2; 14,3; 64,3 и 38,7 % обследованных больных, соответственно. С учетом диагностического порога, при котором инициируется лечение по программе FRAX, в антиостеопоротической терапии нуждаются более 30 % обследованных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и бронхообструктивной патологией. Ввиду высокой медико-социальной значимости переломов проксимального отдела шейки бедра, полученные данные демон-

Таблица 1

Средние значения 10-летнего риска развития остеопоротических переломов костей (FRAX) у обследованных групп, $M \pm m$

Локализация переломов	1-я группа (с ИБС и АГ), $n=84$	2-я группа (с АГ), $n=99$	3-я группа (с ХОБЛ), $n=70$	4-я группа (с БА), $n=124$	Контрольная группа, $n=221$
Основные остеопоротические переломы	$15,11 \pm 4,07^{3)*}$	$10,01 \pm 1,27^{2)*}$	$18,0 \pm 1,65^{1)*, 4)*}$	$19,1 \pm 1,45^{1)*, 4)*}$	$7,02 \pm 0,54$
Переломы проксимального отдела бедра	$3,95 \pm 0,74^{1)*, 5)*}$	$1,34 \pm 0,37^{1)*}$	$6,0 \pm 0,83^{1)*, 4)*}$	$7,4 \pm 1,25^{1)*, 4)*}$	$0,37 \pm 0,08$

Примечание. Здесь и в табл. 2: ^{1)*} достоверность различия — $p < 0,001$ (по отношению к контрольной группе); ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,05$; ^{4)*} достоверность различия — $p < 0,001$ (по отношению к группе пациентов с АГ); ^{5)*} $p < 0,01$.

стрируют необходимость своевременного остеопоротического скрининга у обследованной категории больных.

По современным представлениям, основным признаком ОП является снижение МПК, которое определяется с помощью костной денситометрии. По результатам обследования наиболее низкие значения МПК зафиксированы у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, так, средние показатели T -критерия укладывались в категорию выраженной остеопении, составляя $-1,81 \pm 0,20 SD$ у больных ХОБЛ и $-1,46 \pm 0,12 SD$ у пациентов с БА. Показатели МПК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями распределились следующим образом: $-1,33 \pm 0,46 SD$ — у пациентов с ИБС и АГ; $-1,04 \pm 0,20 SD$ — у больных АГ. Необходимо отметить, что показатели МПК во всех группах оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе — $-0,56 \pm 0,10 SD$ (табл. 2).

Анализ частоты встречаемости ОП при сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии продемонстрировал, что чаще всего остеопенический синдром регистрировали у пациентов с ХОБЛ и БА (86,7 и 70,1%, соответственно). У больных ХОБЛ ОП выявлен в 50% случаев, у 36,7% диагностирована остеопения (см. табл. 2). При корреляционном анализе нами установлена обратная взаимосвязь МПК и возраста пациентов ($r = -0,3, p < 0,05$); МПК и выраженности вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ ($r = 0,6, p < 0,001$), а также длительности заболевания ($r = -0,5, p < 0,001$).

Несколько иначе выглядит структура остеопенического синдрома при БА: ОП установлен в 26,6% случаев, остеопения — в 43,5% (см. табл. 2). Как показало исследование, степень снижения МПК и частота остеопенического синдрома у обследуемых больных зависят от длительности приема и дозы глюкокортикоидов. Мы установили

корреляционную взаимосвязь длительности терапии системными ГК и МПК ($r = -0,42, p < 0,01$); сравнительный анализ частоты остеопенического синдрома в зависимости от длительности приема ингаляционных ГК статистически значимых отличий не установил. При анализе средних показателей МПК и частоты остеопении в зависимости от суточной дозы системных ГК достоверных отличий не выявлено. Тем не менее, у всех пациентов, независимо от дозы препарата, диагностирован выраженный остеопенический синдром, более чем у половины пациентов регистрировали ОП. Данное обстоятельство позволяет говорить об отсутствии безопасных доз системных ГК в отношении влияния на МПК. При корреляционном анализе в группе больных, получающих постоянную терапию ингаляционными ГК, выявлена достоверная обратная взаимосвязь МПК и дозы препарата ($r = -0,34, p < 0,02$). Достоверно чаще снижение МПК, диагностически значимое для ОП, наблюдали у больных БА с неконтролируемым течением заболевания. У всех пациентов обнаружена зависимость МПК от степени снижения ОФВ₁ ($r = 0,4, p < 0,001$). Необходимо также отметить, что наиболее высокий риск возникновения остеопоротических переломов вследствие значительного снижения костной плотности $-3,56 \pm 0,43 SD$ имели больные БА со стажем заболевания более 20 лет. При корреляционном анализе нами выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь МПК и стажа БА ($r = -0,4, p < 0,001$).

При анализе структуры остеопенического синдрома у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что чаще всего он присутствует у пациентов с ассоциированной патологией (ИБС и АГ) — у 63,7% (ОП — у 38,9%, остеопения — у 24,8%). У больных АГ остеопенический синдром отмечали несколько реже (ОП — у 22,8%, остеопения — у 27,4%). Необходимо также отметить, что в контрольной группе встре-

Таблица 2

Показатели минеральной плотности кости, частота остеопенического синдрома у пациентов основных групп в сравнении с практически здоровыми лицами, по данным костной денситометрии

Показатель	1-я группа (с ИБС и АГ), n=84	2-я группа (с АГ), n=99	3-я группа (с ХОБЛ), n=70	4-я группа (с БА), n=124	Контрольная группа, n=221
T -критерий, SD	$-1,33 \pm 0,46^{1)*}$	$-1,04 \pm 0,20^{2)*}$	$-1,81 \pm 0,20^{1)*}$	$-1,46 \pm 0,12^{1)*}$	$-0,56 \pm 0,10$
Остеопенический синдром	63,8	50,2	86,7	70,1	26,8
Остеопороз, %	38,9	22,8	50	26,6	—
Остеопения, %	24,8	27,4	36,7	43,5	26,8

чалась только остеопения — 26,8 % случаев (см. табл. 2). При корреляционном анализе установлена обратная взаимосвязь МПК и возраста пациентов ($r = -0,3$, $\rho < 0,05$); МПК и стажа ИБС, АГ ($r = -0,4$, $\rho < 0,001$); МПК и выраженности ХСН ($r = -0,4$, $\rho < 0,001$), а также ФК стенокардии у больных ИБС ($r = -0,4$, $\rho < 0,001$).

В ходе исследования установлено, что показатели МПК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и бронхообструктивными заболеваниями в среднем соответствуют критериям остеопении. Наиболее низкие значения МПК зарегистрированы у больных с ассоциированной кардиоваскулярной патологией и бронхообструктивными болезнями. Необходимо также отметить, что высокая частота встречаемости и выраженности ОП у обследованных пациентов, имеющих хронические заболевания в сочетании с остеопоротическими переломами костей и уменьшением роста, позволяет констатировать тяжелое течение ОП у большинства пациентов.

По данным литературы, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, бронхообструктивных заболеваний способствует снижению МПК [1–3, 8]. В данной работе нами также выявлены взаимосвязи длительности хронических соматических заболеваний, выраженности органных, функциональных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и бронхообструктивной патологией, а также сопутствующей глюкокортикоидной терапии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и степени снижения МПК.

Выводы

Высокая частота встречаемости факторов риска остеопороза, высокая вероятность развития остеопоротических переломов в ближайшие 10 лет жизни, выраженное снижение минеральной плотности кости у больных, страдающих сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными болезнями, требуют своевременной диагностики, лечения и профилактики остеопороза.

Для пациентов с кардиоваскулярной и бронхообструктивной патологией характерна высокая частота встречаемости и выраженности остеопороза, прогрессирование основного заболевания способствует снижению минеральной плотности кости.

Наличие остеопороза у больных с кардиоваскулярной и бронхообструктивной патологией с позиций коморбидности приводит к синдрому

взаимного отягощения, что определяет необходимость комплексной диагностики, лечения и профилактики. Высокая частота остеопороза у больных с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями объясняется не только независимым накоплением этих патологических состояний в пожилом возрасте, а имеют общую этиопатогенетическую основу, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Баранова И. А. Остеопороз в практике пульмонолога // Фарматека. 2013. № 55–13. С. 14–20.
2. Болотнова Т. В., Платицына Н. Г., Кусливая О. Н. Факторы риска и клинико-функциональные особенности остеопороза у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Мед. наука и образование Урала. 2013. Т. 14. № 2 (74). С. 25–28.
3. Ершова О. Б. Патогенетическая связь сердечно-сосудистой патологии и остеопороза у пациентов старших возрастных групп: обзор данных литературы // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 2. С. 21–27.
4. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации (2-е изд.) / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. М.: ГЭОТАРМедиа, 2009.
5. Рожинская Л. Я. Остеопороз: актуальная проблема // Фарматека. 2012. № 51. С. 54–62.
6. Danilevicius C. F., Lopes J. B., Takayama L. et al. Association between vascular calcification and low total femur bone mineral density in elderly people community-dwelling // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. P. 58. Abstract SU453.
7. Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // Europ. Resp. J. 2008. Vol. 31. P. 204–212.
8. Farhat G. N., Newman A. B., Sutton-Tyrrell K. et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults // Osteoporosis Int. 2007. Vol. 18. № 7. P. 999–1008.
9. Izu Y., Hayata T., Mizoguchi F. et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass // J. Bone Miner Res. 2008. Vol. 23. P. 245. Abstract SU007.
10. Lello S., Capozzi A., Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update // Gynec. Endocr. 2015. Vol. 31. № 8. P. 590–594.
11. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease — a population-based database study // Clin. Resp. J. 2010. Vol. 4. № 1. P. 22–29.
12. Marcovitz P. A., Tran H. H., Franklin B. A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // Amer. J. Cardiol. 2005. Vol. 96. № 8. P. 1059–1063.
13. Tankó L., Christiansen C., Cox D. et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women // J. Bone Miner Res. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1912–1920.
14. Varenna M., Manara M., Galli L. et al. The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake // Calcif. Tiss. Int. 2013. Vol. 93. № 1. P. 86–92.
15. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series № 843, 1994.

N. G. Platitsyna, T. V. Bolotnova, N. S. Okonechnikova, J. V. Kuimova

**THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR
AND BRONCHO-OBSTRUCTIVE DISEASE**

Tyumen State Medical University, 54, ul. Odesskaya, Tyumen 625023; e-mail: 931530@mail.ru

The article deals with the problem of osteoporosis in patients with cardiovascular and broncho-obstructive disease. The risk factors and clinical functional features of osteoporosis are analyzed in patients with coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma. Indicators of bone mineral density in patients with cardiovascular and broncho-obstructive disease on average meet the criteria for osteopenia. Most examinees had a high risk of osteoporotic fractures as a result of significant reduction in bone mineral density. The presence of osteoporosis in patients with cardiovascular and broncho-obstructive pathology from the point of co-morbidity results in a syndrome of mutual aggravation that determines the need for a comprehensive diagnosis, treatment and prevention.

Key words: *osteoporosis, bone mineral density, cardiovascular disease, bronchial obstructive disease, coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma*

Е. А. Дубинина, Ю. Г. Новикова

КОМПЕНСАТОРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ КОРКОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДВИЖЕНИЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186 Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48;
e-mail: yuliy-novikova@yandex.ru

Оценивали динамический праксис в трёх группах: контрольной группе респондентов с легким когнитивным снижением, респондентов с умеренным когнитивным снижением и больных сосудистой деменцией. Группы сравнивали между собой. Методологической базой явилось учение А. Л. Лурия о системной динамической локализации психических функций. Выявлены нарушения праксиса в пожилом возрасте. Двигательные акты становятся замедленными у пожилых людей с лёгкими когнитивными расстройствами. Они компенсируют затруднения усвоения двигательной программы её проговариванием, удлинением ориентировочной фазы действия. Респонденты с умеренным когнитивным снижением на фоне отчетливых проявлений цереброваскулярной патологии имели стереотипии в двигательной сфере, замедленность двигательных актов, более выраженные при сосудистой деменции. Они были способны лишь частично компенсировать перечисленные нарушения. Но некоторые из них могли усвоить двигательную программу после подсказки или обучения.

Ключевые слова: старение, динамический праксис, цереброваскулярная патология, сосудистая деменция, высшие психические функции, компенсаторные возможности, нейропсихологическая коррекция

В неврологии много внимания уделяется исследованию расстройств статики. В то же время, не менее актуальной и требующей детальной разработки является проблема ухудшения регуляции сложных движений, затрудняющая привычную повседневную активность. Пожилые люди жалуются на двигательную неловкость в таких видах деятельности, как вязание, набор текста на клавиатуре, пользование бытовыми приборами. Такая, казалось бы, узкая постановка вопроса связана с большой распространённостью нарушений двигательной сферы у лиц пожилого возраста [7, 11].

Корковой регуляции движений уделяется значительно меньше внимания, чем исследованию когнитивных функций в пожилом возрасте, хотя она имеет для адаптации не меньшее значение. Имеются указания на связанную с возрастом атрофию участков коры больших полушарий, ответственных за движения, а также двигательных отделов мозолистого тела, которые могут объяснять такие распространённые проблемы, как нарушение равновесия, неустойчивость при ходьбе, кроме того, ими обусловлена замедленность движений. Префронтальная кора и подкорковые узлы более уязвимы в отношении возрастных изменений. При этом комплексное воздействие нейропсихологической коррекции, повседневной активности и медикаментозной терапии может улучшить состояние двигательных функций [8, 14].

Многочисленными исследованиями показано, что в ответ на возрастные изменения в ЦНС происходят приспособительные перестройки на уровне межнейронных связей благодаря ресурсу пластичности головного мозга [3, 12]. Понятие компенсации дефекта прочно закрепилось в отечественной нейропсихологической школе [1, 4–6]. Выделение компенсаторных механизмов является неотъемлемой частью синдромного нейропсихологического анализа (Е. Д. Хомская) [9]. Описан ряд феноменов компенсации, которым придаётся топико-диагностическое значение [6, 9, 10]. В зависимости от активности субъекта выделяют внутренние стратегии компенсации (когда имеет место самостоятельное подключение дополнительных афферентаций или усиление произвольной регуляции деятельности при её недостаточной эффективности) и внешние, связанные с модификацией внешней среды [2]. Особый интерес представляет оценка прогностической значимости наблюдае-

мых изменений праксиса (его нарушений и компенсаторных перестроек) при различной степени тяжести проявлений цереброваскулярной недостаточности, что позволит определить масштаб и направленность восстановительного лечения.

Цель исследования — определение последовательности формирования нарушений корковой регуляции двигательных функций (праксиса) и утраты компенсаторных возможностей в пожилом возрасте при когнитивном снижении сосудистого генеза различной степени тяжести в связи с задачами нейропсихологической коррекции.

Материалы и методы

Обследованы 117 пожилых лиц 60–95 лет, проходивших плановое лечение в Городском геронтологическом медико-социальном центре. Критерии включения: пожилые лица с сосудистыми когнитивными нарушениями, не достигающими уровня деменции, а также с сосудистой деменцией. Критерии исключения: больные с сенсорными дефектами (значительное снижение зрения, слуха, нарушения двигательных и чувствительных функций), не позволяющими корректно выполнить диагностические пробы, и тяжёлыми соматическими сопутствующими заболеваниями. Все включённые в исследование пожилые лица были проконсультированы психиатром и неврологом.

Процедура обследования состояла из подробной структурированной беседы о жалобах, наблюдения и собственно нейропсихологического исследования. Оценку состояния высших психических функций проводили с использованием проб А. Р. Лурия и альбома Е. Д. Хомской [6, 9]. Оценивали гнозис, праксис (динамический, кинестетический, пространственный, конструктивный), реципрокную координацию, внимание, память (слухоречевую и зрительную), мышление. Для выявления возможности и особенностей компенсации нарушений высших психических функций в схему обследования введён обучающий эксперимент. В случае ошибки пациенту последовательно предлагали подсказки и приёмы, подразумевающие опору на дополнительные нейропсихологические факторы, ранее не задействованные, которые могли помочь выполнить пробу правильно. Такая стратегия опирается на методологию построения нейропсихологического исследования А. Р. Лурия [6], Е. Д. Хомской [9], Л. С. Цветковой [10] и позволяет, с одной стороны, провести дифференциальную топическую диагностику, с другой —

определяет возможности компенсации нарушенных функций, способность к усвоению и переносу навыка на решение сходных задач.

В процессе наблюдения и нейропсихологического обследования отмечали: 1) качественные особенности выполнения заданий; 2) способность отыскать ошибку самостоятельно или только после указания на неё; 3) способность исправить ошибку; 4) приёмы, позволяющие улучшить результат выполнения пробы; 5) результат. Сосудистую этиологию нарушений когнитивной сферы верифицировали с помощью анализа медицинской документации (данные осмотра невролога, параклинических исследований — МРТ головного мозга, УЗДГ сосудов мозга и экстракраниальных сосудов), оценки по Ишемической шкале Nachinski. В данной работе предпринята попытка рассмотреть формирование и компенсацию нарушений высшей регуляции движений на примере динамического праксиса.

Сопоставляли три группы: 1-я — 34 пациента с лёгкими когнитивными расстройствами на фоне либо отсутствия, либо начальных проявлений цереброваскулярной патологии (средний возраст $73,61 \pm 7,61$ года); 2-я — 43 пациента с умеренными когнитивными расстройствами на фоне отчетливых проявлений хронической цереброваскулярной патологии (средний возраст $76,38 \pm 8,28$ года), 3-я — 40 пациентов с диагнозом сосудистой деменции (по МКБ-10 F01.9) по данным медицинской документации (средний возраст $78,79 \pm 7,78$ года).

Результаты и обсуждение

Респонденты 1-й группы имели диагнозы органического эмоционально-лабильного расстройства (органическое эмоционально-лабильное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга F06.61), расстройств сна неорганической этиологии (бессонница неорганической этиологии F51.0). Такие пожилые лица предъявляли жалобы, преимущественно, невротического характера (чуткий, прерывистый сон, слезливость, тревога «по пустякам») или сообщали о беспокоящих их психологических проблемах (взаимоотношения с близкими, перемена социального статуса и т. п.). В большинстве случаев они отмечали нарушения внимания и памяти, которые, как правило, не находили отражения в результатах нейропсихологических проб. Пробу на серийную организацию движений кулак—ребро—ладонь выполнили правильно большинство обследованных когнитивно

сохранных пожилых лиц — 23 (65,71%). Лёгкие нарушения по типу нестойкого удерживания программы (тенденция к упрощению или привнесению новых элементов или патологическая истоцаемость) выявлены у 7 (20%) человек, умеренные нарушения в виде стойкого упрощения выявлены у 5 (32,55%). В то же время, нарушения серийной организации движений не достигали ни в одном случае степени апраксии (рис. 1). Выявляемые нарушения динамического праксиса обуславливались, в равной степени, нарушением автоматизации движений (недостаточность кинетического фактора, $r=0,515$, $p<0,002$) и ослаблением проприоцептивной афферентации (кинестетический фактор, $r=0,44$, $p<0,01$). Кроме того, они соотносились со степенью тяжести нарушений зрительной памяти ($r=0,44$; $p<0,01$) и слуховой ($r=0,55$; $p<0,01$), оптико-пространственного гнозиса ($r=0,42$; $p<0,05$) и кинестетического праксиса ($r=0,66$; $p<0,01$). Это подтверждает выдвинутый ещё А. Р. Лурия тезис о широкой вовлеченности всех анализаторных систем в обеспечение движений. Кроме того, это может указывать на то, что перестройка всех высших психических функций при естественном старении головного мозга происходит согласованно.

Затруднения в усвоении двигательного стереотипа у 10 (29,4%) пожилых лиц 1-й группы отсутствовали или, чаще, полностью или частич-

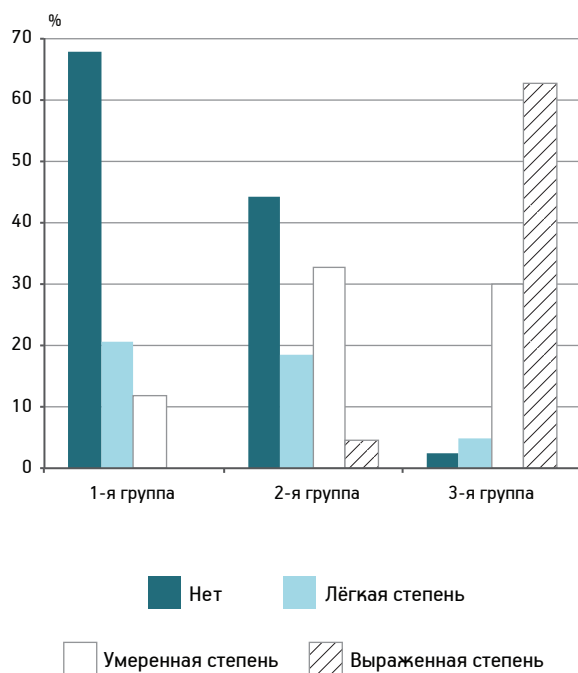


Рис. 1. Распределение нарушений динамического праксиса по степени тяжести у пациентов обследованных групп

но компенсировались — у 19 (55,9%) удлинением ориентировочной фазы с анализом структуры действия, развернутым его проговариванием (рис. 2). Обращает на себя внимание, что даже при отсутствии клинических проявлений динамической апраксии в части случаев (13 (56,5%) из 23 человек) имеются скрытые нарушения праксиса, которые нивелируются за счёт самостоятельного усиления произвольной регуляции — группы приёмов, описанных выше. Подсказка требовалась редко (2 (5,88%) человека). В единичных случаях (3 (8,82%) человека), несмотря на нарушения серийной организации движений, компенсаторных перестроек не происходило, подсказка не была эффективной. Отсюда можно сделать вывод, что когнитивно сохранные пожилые лица имеют высокую пластичность головного мозга, обеспечивающую перестройку функциональных систем, реализующих высший уровень регуляции движений.

Во 2-й группе больные часто жаловались на трудности сосредоточения, утомляемость, появление головной боли при умственной нагрузке, забывчивость, раздражительность, иногда — нарушение ориентировки на местности. Перечисленные явления, как правило, подтверждались в про-

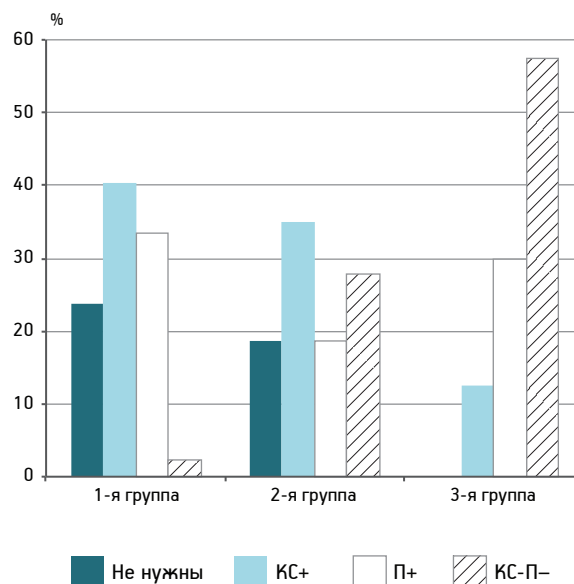


Рис. 2. Соотношение частоты использования компенсаторных стратегий, подсказок и случаев, когда они не требуются или неэффективны, у пациентов обследованных групп с разной степенью когнитивного снижения.

КС+ — компенсаторные стратегии; П+ — случаи, когда подсказки были эффективны; КС-П- — случаи, когда компенсаторные стратегии не вырабатывались, а подсказки были неэффективны

цессе нейропсихологического обследования. Динамический праксис нарушался у пожилых людей с умеренным когнитивным снижением значимо чаще ($U=515,5$, $p<0,014$). Расстройства высшей корковой регуляции движений не выявлены у 19 (44,2 %) человек, лёгкие диагностированы лишь у 8 (18,6 %), умеренные — у 14 (32,6 %), выраженные — у 2 (4,7 %). Компенсаторные стратегии у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями вырабатывались реже (15 (34,88 %) человек), см. рис. 2, им чаще требовалась подсказка (12 (18,6 %) человек). Больше доля случаев, когда подсказка не помогала (8 (27,96 %) человек), $\chi^2=8,76$, $p<0,05$. Речевая регуляция действий у многих пожилых лиц не давала значимого эффекта. Понимая суть последовательности, больные не могли повторить её иногда даже с речевым контролем. Выраженные нарушения встречались единично и представляли собой актуализацию стереотипов. При этом нарушение динамического праксиса было сопряжено с ослаблением кинетической афферентации («чувства позы»), лежащего в основе плавного переключения двигательных актов ($r=0,48$, $p<0,05$), и недостаточностью произвольной регуляции движений ($r=0,31$, $p<0,05$). Таким образом, нарушения в двигательной сфере при умеренном когнитивном снижении связаны, преимущественно, с дисфункцией премоторных и префронтальных областей, а также постцентральной области.

У больных 3-й группы возраст начала заболевания «сосудистая деменция» варьировал от 60 до 72 лет. Пожилые люди этой группы иногда отрицали какие-либо тревожащие их изменения со стороны познавательной сферы, чаще предъявляя многочисленные жалобы соматовегетативного характера — на головокружение, шаткость при ходьбе, головные боли, тремор, быструю утомляемость. У пожилых лиц с сосудистой деменцией нарушения динамического праксиса не диагностированы у одного (2,5 %) больного, однако видимые проявления апраксии отсутствовали за счёт эффективности компенсаторного усиления произвольной речевой регуляции деятельности. Лёгкие нарушения динамического праксиса отмечены единично (2 (5 %) человека), умеренные диагностированы у 12 (30 %) человек, выраженные — у 25 (65,2 %). Полностью компенсированные нарушения праксиса были у одного (2,5 %) пациента. В остальных случаях — нарушения серийной организации движений частично компен-

сировались с помощью приёмов, вырабатываемых самими больными (5 (12,5 %) человек), подсказкой (14 (30 %) человек), но чаще ни подсказка, ни компенсаторные приёмы не были эффективны (21 (57,5 %) человек), $\chi^2=-11,28$, $p<0,025$. В случаях выраженных нарушений наблюдали картину регуляторной или кинетической апраксии. При этом нарушения динамического праксиса были связаны с расстройством сукцессивной, то есть последовательной организации психической деятельности в целом ($r=0,84$), выступая проявлением левополушарной дисфункции.

Выводы

Таким образом, с утяжелением степени когнитивных нарушений сначала теряется способность самостоятельно вырабатывать компенсаторные стратегии, как важная составляющая саморегуляции, потом страдают непосредственно исполнительные звенья. Затруднения в усвоении незнакомого двигательного стереотипа при лёгких и умеренных когнитивных расстройствах актуализируют поисковую активность, что реже происходит при сосудистой деменции. В небольшой доле случаев у пожилых людей с умеренным когнитивным снижением сосудистого генеза и сосудистой деменцией отмечается инактивность (самостоятельно не вырабатывают компенсаторные стратегии в случае затруднений и ошибок) при сохранных возможностях реализации определённого сложного двигательного навыка в условиях помощи извне (подсказка, обучение).

Полученные результаты дают основание предполагать, что при сосудистой деменции страдают не только нейронные объединения, ответственные за осуществление двигательных программ различной степени сложности, но и «стратегические» области, за счёт которых возможна компенсация этих расстройств. В частности, оказывается недоступным, в силу левополушарной дисфункции, усвоение двигательной программы с опорой на проговаривание её этапов (саморуководство). Полученные нами результаты согласуются с теорией компенсации [13], согласно которой при старении возможна перестройка функциональных нейрональных систем, обеспечивающих высшие психические функции, за счёт ресурсов нейропластичности. Однако это справедливо, по большей части, для случаев лёгкого и умеренного когнитивного снижения.

Коррекционные нейропсихологические меры, проводимые наряду с медикаментозным лечением,

в зависимости от степени когнитивного снижения будут иметь различную направленность. Она определяется соотношением выраженности расстройств праксиса, эффективными в конкретном случае компенсаторными приёмами и должна учитывать личностные установки пожилого человека.

При лёгком когнитивном снижении меры по нейропсихологической коррекции и рекомендации пожилому человеку будут носить, скорее, профилактический характер. Их цель — поддержание активности нейрональных систем, обеспечивающих различные виды праксиса, по принципу «используй, иначе пропадёт». Эти меры и рекомендации желательно разрабатывать, основываясь на активации постпроизвольного внимания (основанного не столько на волевом усилии, сколько на мотивации), которое, наряду с достаточной сохранностью исполнительских функций, является ресурсом пожилых людей с лёгким когнитивным снижением. В таком случае выбирается вид деятельности, интересный для больного, но, в то же время, предъявляющий требования к формированию и закреплению двигательных программ разной степени сложности, при этом отработка навыка перестаёт быть самоцелью. Так, пациентка Г., 75 лет, педагог дошкольного образования, занялась китайской живописью. Стоит отметить, что аналогичный принцип успешно использовался Л. С. Цветковой [10] в реабилитации больных с локальными поражениями головного мозга.

При умеренных когнитивных расстройствах, так же как и при легких, большое внимание должно уделяться работе с мотивацией пожилых людей на виды деятельности, в которых оказываются задействованными нарушенные двигательные навыки. Тогда задача реализации этого навыка и, при затруднениях, формирования компенсаторных приёмов (это доступно для данной группы больных) будет одним из промежуточных шагов к осмысленной цели. Но при данной степени нарушений необходимо способствовать осознанию и формированию адекватного отношения к имеющимся нарушениям. Необходимо также акцентирование внимания больного на доступных ему приёмах компенсации в ходе нейропсихологического обследования. Примером может служить больной М., 82 года, токарь, сотрудничающий с детским журналом в качестве писателя рассказов. Несмотря на отчётливые проявления хронической цереброваскулярной патологии, жалобы на двигательные нарушения (слитное написание слов, трудности набора тек-

ста на клавиатуре компьютера), подтвердившиеся нейропсихологическим обследованием, продолжает работу. Помощь нейропсихолога заключалась в отслеживании компенсаторных приёмов (в данном случае таким действенным приёмом оказалось удлинение ориентировочной фазы деятельности, когда пожилой человек сознательно замедлял процесс печатания, выбрав оптимальный темп набора текста, при котором совершалось минимальное число ошибок).

При сосудистой деменции важна активация сама по себе и вовлечение в посильные, представляющие интерес для больного, виды деятельности. Больные сосудистой деменцией, вырабатывающие стратегии компенсации нарушений праксиса, даже если они были неэффективны, по нашим наблюдениям, имеют более благоприятный прогноз в отношении вовлечения в коррекционные меры, поскольку у них оказывается сохранённой поисковая активность и мотивация. Худший прогноз имеют больные инaktивные, не стремящиеся компенсировать дефект и безучастные к нему.

Литература

1. Выготский Л.С. Основы дефектологии. СПб.: Лань, 2003.
2. Григорьева В.Н., Ковязина М.С., Тхостов А.Ш. Когнитивная реабилитация больных с инсультом и черепно-мозговой травмой. Н/Новгород, 2013.
3. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Междунар. неврол. журн. 2010. Т. 5. № 35. С. 94–98.
4. Захарова И.А. Компенсаторный потенциал при нормальном и патологическом старении // Системная психол. и социол. 2013. № 7. http://www.systempsychology.ru/journal/2013_7/130-zaharova-i-a-kompensatornyy-potencial-pri-normalnom-i-patologicheskom-starenii.html.
5. Корсакова Н.К., Постнов В.Г. Адаптационно-регуляторная концепция старения и когнитивные процессы в норме и при деменциях позднего возраста // В сб.: Материалы II Российской конф. «Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии». М., 2000. С. 64–69.
6. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1962.
7. Преображенская И.С. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика и подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 4. С. 71–77.
8. Путилина М.В., Донгак Е.Н., Солдатов М.А. Концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности у пациентов пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения: возможности нейропротекторных препаратов // Consilium medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 10–17.
9. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Учеб. пособие. СПб.: Питер, 2010.
10. Цветкова Л.С. Нейропсихология счета, письма и чтения: нарушение и восстановление. М.: Юрист, 1997.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013.

12. Cai L., Chan J., Yan J. Brain plasticity and motor practice in cognitive aging // *Aging neurosci.* 2014. № 6.

13. Davis S.W., Dennis N.A., Daselaar S.M. et al. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging // *Cerebral Cortex.* 2008. Vol. 18. № 5. P. 1201–1209.

14. Seidler R. D., Bernard A. J., Burutolu B. T. Motor Control and Aging: Links to Age-Related Brain Structural, Functional, and Biochemical Effects // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. Vol. 34. № 5 P. 721–733. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 770–775

E.A. Dubinia, Y.G. Novikova

**COMPENSATE RESTRUCTURING OF HIGH CORTICAL REGULATION
OF MOVEMENT IN AGING AT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA**

A. I. Herzen State Pedagogical University of Russia, 48, nab. reki Moyki, St. Petersburg 191186;
e-mail: yuliy-novikova@yandex.ru

Dynamic praxis was tested in three groups: two groups of old responders with cognitive impairment of varying severity and one group of old responders sick of vascular dementia. These groups were compared. Methodological basis this research is Luriya's theory of system dynamic localization psychic functions. We found changes of dynamic praxis in aging. Motor acts some slow in Old responders with mild cognitive impairment. They compensate this deficit through loud speech, increase of latent period before motor act. Responders with cognitive impairment have motor perseverations, movement slowdown, which were more often at vascular dementia. They could not compensate motor deficits in fully. But some of them can compensate motor deficit after prompting or hit.

Key words: *aging, dynamic praxis, cerebrovascular pathology, vascular dementia, higher mental functions, compensatory resource, neuropsychological correction*

Е. В. Празднова¹, М. С. Мазанко¹, П. В. Золотухин¹, Е. Ю. Харченко¹, В. А. Чистяков¹,
В. А. Арутюнов², Л. С. Козина²

РОЛЬ ОСТАТКА ЛИЗИНА В АНТИОКСИДАНТНОЙ И ДНК-ПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ОЛИГОПЕПТИДОВ*

¹ Академия биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского, Южный федеральный университет, 344090 Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии РАН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: milakozina@mail.ru

Присутствующие в клетке олигопептиды проявляют антиоксидантные свойства и участвуют в регуляции антиоксидантного баланса, в частности путем взаимодействия с редокс-зависимыми клеточными сигнальными каскадами. В отличие от экспериментов на животных, доказывающих геропротекторное и адаптогенное влияние олигопептидов, в данной работе изучено действие ряда синтетических олигопептидов на клетку с использованием бактериальных моделей. Такой подход позволяет оценить именно антиоксидантные свойства соединений, не затрагивая их участие в регуляторных каскадах, характерных для клеток эукариот. Эксперименты с бактериальными *lux*-биосенсорами показали, что способность олигопептидов защищать клетки от действия физических прооксидантных факторов (УФ-облучение) связана с наличием в молекуле остатка лизина. Для химических прооксидантов (диоксидин) наблюдается схожая, хоть и менее строгая закономерность. Описанный эффект также коррелирует с ДНК-протекторной активностью исследуемых олигопептидов.

Ключевые слова: олигопептиды, лизин, антиоксиданты, редокс-зависимые каскады, бактерии, биосенсоры

В клетке присутствует широкий спектр низкомолекулярных олигопептидов. Одной из основных функций эндогенных пептидов является регуляция интенсивности процессов свободнорадикального окисления. Эта функция осуществляется за счет изменения уровня потребления кислорода, интенсивности образования свободных радикалов и продуктов окисления [8]. Регулируя антиоксидантный баланс, олигопептиды принимают участие в противодействии организма окислительному стрессу, возникающему при патологических процессах и стрессовых состояниях [10].

В дополнение к сигнальным эффектам, позволяющим пептидам нормализовать окислительный

статус клетки, они обладают выраженными антиоксидантными свойствами [20]. Эта их характеристика, в свою очередь, делает их агентами двойного действия, поскольку широкий спектр клеточных сигнальных каскадов регулируется внутриклеточными уровнями АФК и азота. Примерами таких редокс-зависимых каскадов являются: *PI3K/Akt*, регулирующий ряд важных клеточных процессов — от метаболизма глюкозы до пролиферации [34, 39]; стресс-реактивный каскад *p38 MAPK* [18, 36]; каскад протеинкиназ *C*, который регулирует экспрессию генов, контролирующих структуру мембран, рост и взаимодействие клеток [25]; каскад *NF-κB*, способный, помимо прочего, заблокировать программу некроза [23, 26, 28], и даже каскад функционального фенотипа стволовых клеток *Wnt/CTNNB1* [16, 21, 32]. Таким образом, антиоксидантная активность пептидов делает их мультимодальными: они, с одной стороны, непосредственно инактивируют АФК, а с другой — предсказуемо изменяют активационный статус редокс-зависимых сигнальных каскадов. Влияние пептидов на вышеописанные каскады делает их более перспективными с точки зрения фармакологического воздействия на клетку по сравнению с веществами, воздействующими только на одну мишень [4].

В настоящее время доказано, что многие олигопептиды обладают геропротекторными и адаптогенными свойствами. Они представляют собой низкомолекулярные соединения пара- и аутокринной природы, обеспечивающие перенос информации как внутри клеток, так и между ними. Широкий спектр функциональной активности этих соединений объясняется их влиянием на фундаментальные механизмы, составляющие основу разнообраз-

* Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-16-04032).

ных патологических процессов. Так, установлено, что они способны увеличивать продолжительность жизни у млекопитающих, замедлять развитие опухолей, а также оказывают иммуномодулирующее действие — способны к усилению клеточного и гуморального иммунитета, к улучшению показателей коагуляции, повышению нейрональной активности, оптимизации когнитивных функций [1, 8]. Показано, что пептиды принимают участие в поддержании равновесия между тремя основными клеточными процессами — пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток [11]. Синтезированные в последние годы олигопептиды, проникая в ядро и ядрышко, регулируют экспрессию генов благодаря связыванию с молекулой ДНК и гистоновыми белками [12]. Более того, входящие в состав пептидов аминокислоты также могут регулировать процессы пролиферации и апоптоза клеток [13].

Для ряда низкомолекулярных олигопептидов (Эпиталона, Вилона и Кортагена) экспериментально показано влияние на свободнорадикальные процессы и основные системы антиоксидантной защиты в крови, печени и мозгу у лабораторных животных. Особенно высокую эффективность данные соединения демонстрировали в качестве геропротекторов. При этом показано, что короткие пептиды (Эпиталон, Кортаген, Вилон, Пинеалон и Везуген) обладают антиоксидантными свойствами в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [5].

Так как, практически независимо от структуры этих пептидов, все они обладают антиоксидантной активностью, единым универсальным принципом их действия является регуляция редокс-зависимых каскадов и утилизация АФК. Однако сравнительную характеристику мощности сигнальных пептидов именно с точки зрения таких свойств очень трудно осуществить с применением модельных клеток человека — клеточных линий, культур тканей, эксплантов и так далее, так как непосредственные сигнальные, регуляторные эффекты пептидов могут маскировать их антиоксидантные эффекты. Поэтому данные свойства лучше всего тестировать или в чистых химических системах, или с применением клеток, имеющих отличную от клеток человека организацию. Последний вариант предпочтительнее, так как тесты в чистых химических системах часто дают результат, противоположный тому, что наблюдается в биосистемах [27, 35]. В связи с этим, в настоящем исследовании на бактериальной модели проверяли антимутагенный эффект и способность утилизировать АФК

у перспективных синтетических пептидов. Была изучена протекторная активность четырех олигопептидов, адаптогенные свойства которых описаны в ряде работ В. Х. Хавинсона и соавт. [10].

Материалы и методы

В качестве источника УФ-излучения использовали Cl_2 -эксилампу низкой интенсивности (терапевтическую), излучающую УФ с длиной волны 311 нм («Эксилампы», Россия). Мощность дозы при облучении составляла $12,2 \cdot 10^{-7}$ Дж/м² в сек. В качестве химического индуктора повреждения ДНК использовали диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид). В работе были использованы олигопептиды, синтезированные в Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (Санкт-Петербург), к которым относятся соединения следующего состава и молярной массы:

Панкраген — *Lys-Glu-Asp-Trp* — 628,68 г/моль;

Пинеалон — *Glu-Asp-Arg* — 452,47 г/моль;

Везуген — *Lys-Glu-Asp* — 424,46 г/моль;

Изовилон (АВ-А) — *Lys-Glu* — 292,34 г/моль.

Оценку протекторной активности проводили с помощью системы бактериальных биосенсоров, реагирующих люминесцентным сигналом на активацию системы SOS-ответа (координированной экспрессии системы генов, отвечающих за восстановление повреждений ДНК). В качестве биосенсоров использовали штаммы *E. coli* MG1655 (*RecA-lux*) и *E. coli* MG1655 (*KatG-lux*), предоставленные сотрудниками ГосНИИ Генетики (Москва). Принцип детекции с помощью данных штаммов описан в работе [38].

Биолюминесцентный тест. Культуры клеток *E. coli* растили на полноценной среде Луриа—Бертани (LB) [9]. Культивирование бактерий в жидкой питательной среде проводили при постоянной аэрации на круговой качалке при 37 °С. Для выращивания на твердой среде использовали LB-агар (LB + 20 г/л микробиологического агара). Как в жидкую, так и твердую среду добавляли антибиотик ампициллин (100 мкг/мл).

Культивирование бактерий в жидкой питательной среде проводили при 37 °С до ранней или средней логарифмической фазы. Культуру разбавляли свежей средой до плотности 0,01 (для штамма с *KatG*-плазмидой) — 0,1 (для штамма с *RecA*-плазмидой) единиц Мак-Фарланда (концентрация $3 \cdot 10^7$ — $3 \cdot 10^6$ клеток/мл, соответственно). Измерения проводили при помощи денситометра DEN-1В («Biosan»). Затем суспензию культиви-

ровали в течение 2 ч до ранней логарифмической фазы клеточного цикла. Аликвоты этой культуры (по 90 мкл) переносили в планшет и добавляли в них по 10 мкл тестируемого препарата и по 10 мкл диоксидина (кроме контрольных ячеек). В контрольные ячейки добавляли 10 мкл деионизированной воды. Для тестов с физическими мутагенами в ячейки вносили по 45 мкл культуры и 5 мкл тестируемого вещества требуемой концентрации. В контрольные ячейки добавляли 5 мкл дистиллированной воды.

Измерение люминесценции. После обработки планшет с пробами помещали в люминометр и инкубировали при 30 °С. Интенсивность биолюминесценции измеряли каждые 10–15 мин. Для измерения люминесценции использовали микропланшетный люминометр ЛМ-01Т («Immunotechco»). Фактор индукции SOS ответа (I^s) вычисляли по формуле:

$$I^s = \frac{L_e}{L_k} - 1, \quad (1)$$

где L_k — интенсивность люминесценции контрольной пробы (усл. ед.); L_e — интенсивность люминесценции опытной пробы (усл. ед.). Признаком достоверности эффекта SOS-индукции считали статистически достоверное превышение L_e над L_k , оцениваемое по t -критерию.

Показатель антимуtagenного потенциала, или протекторной активности (A , %), вычисляли по формуле:

$$A = \left(1 - \frac{I_a}{I_p}\right) \times 100\%, \quad (2)$$

где I_a — фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием в присутствии протектора; I_p — фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием.

Все эксперименты проводили в трех независимых повторах. В качестве характеристики протекторной активности исследуемой концентрации вещества использовали среднюю величину A в течение всего времени измерений.

Результаты и обсуждение

ДНК-протекторная и антиоксидантная активность олигопептидов

ДНК-протекторный эффект изучали, оценивая степень экспрессии генов SOS-ответа в клетках штамма *E. coli* MG1655 (*RecA-lux*).

Значительную протекторную активность пептидов в низких концентрациях при действии УФ длинной волны 311 нм в дозе $146,4 \cdot 10^{-7}$ Дж/м² наблюдали только для Изовилон в концентрациях 10^{-7} – 10^{-6} М (31,65 и 19,2 %, соответственно). При его использовании в более высоких концентрациях (10^{-5} – 10^{-3} М) протекторного эффекта не наблюдали.

При изучении защиты ДНК от генотоксического действия диоксидина были установлены протекторные эффекты всех пептидов, причем они были выражены сильнее по сравнению с УФ-облучением. Наиболее высокую протекторную активность (72,93 %) проявлял Изовилон в концентрации 10^{-5} М (рис. 1).

Способность олигопептидов инактивировать пероксид водорода, добавленный в среду или генерирующийся под действием УФ-облучения, изучали при помощи штамма *E. coli* MG 1655 (*KatG-lux*), рис. 2. При действии УФ с длиной волны 311 нм в дозе $146,4 \cdot 10^{-7}$ Дж/м² для концентраций 10^{-4} – 10^{-5} были отмечены весьма незначительные протекторные эффекты (19,7 % — для Везугена и 14,13 % — для Панкрагена, см. таблицу). В концентрации 10^{-3} М эти пептиды, также как Изовилон, протекторного действия не оказывали. При действии пероксида водорода в концентрации 10^{-3} М на биосенсорный штамм, высокий протекторный эффект (90,18 %) наблюдали для Панкрагена в концентрации 10^{-8} М, средний (42,85 %) — для Пинеалона в концентрации 10^{-8} М, для Везугена и Изовилон в концентрации 10^{-7} М протекторные эффекты составляли 23,59 и 25 %, соответственно. При использовании пептидов в концентрациях 10^{-5} – 10^{-4} протекторных эффектов не выявлено. В концентрации 10^{-3} М была отмечена незначительная протекторная активность исследуемых пептидов (см. рис. 2).

ДНК-протекторная и антиоксидантная активность чистого препарата лизина

Для лизина также был показан ДНК-протекторный эффект при действии диоксидина (рис. 3). При этом защиты от генотоксического действия УФ в данной модельной системе не наблюдали.

Антиоксидантная активность лизина в концентрациях 10^{-2} – 10^{-6} М зафиксирована как при пероксиде водорода (рис. 4), так и при действии УФ 311 нм (рис. 5). Протекторная активность чистого лизина значительно превышала таковую для олигопептидов.

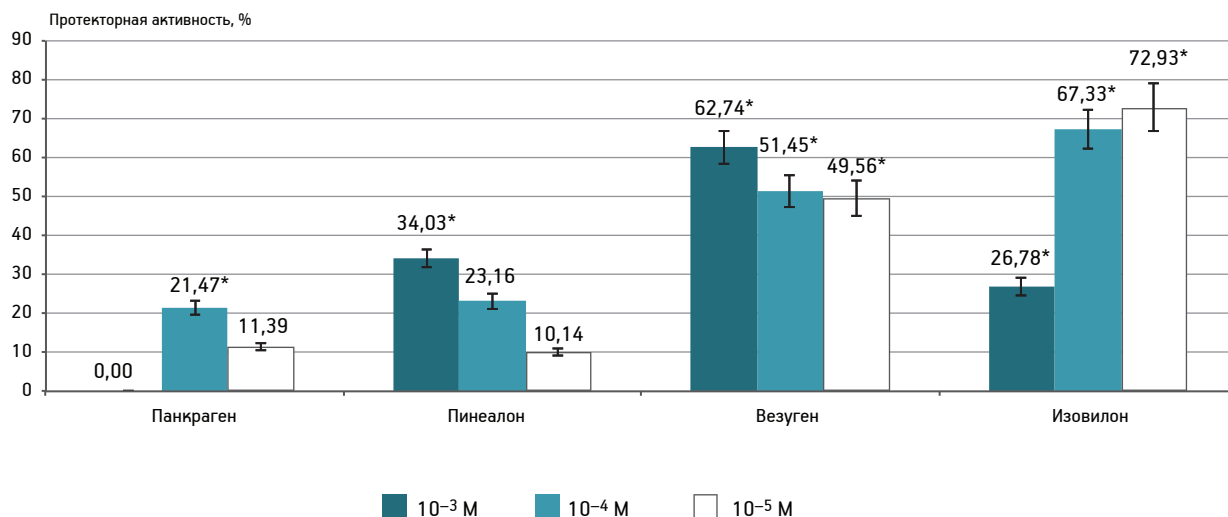


Рис. 1. ДНК-протекторная активность пептидов в низких концентрациях при действии диоксида в концентрации $2,25 \cdot 10^{-5}$ М на штамм *E. coli* MG 1655 (*RecA-lux*); * статистически значимые эффекты, $p < 0,05$ (t-критерий)

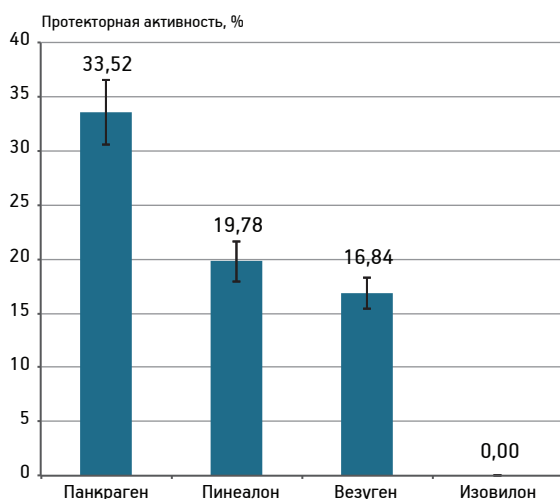


Рис. 2. Протекторная активность олигопептидов в концентрации 10^{-3} М при действии пероксида водорода в концентрации 10^{-3} М на штамм *E. coli* MG 1655 (*KatG-lux*).

Здесь и на рис. 3–5: все эффекты > 0 статистически значимы, $p < 0,05$ (t-критерий)

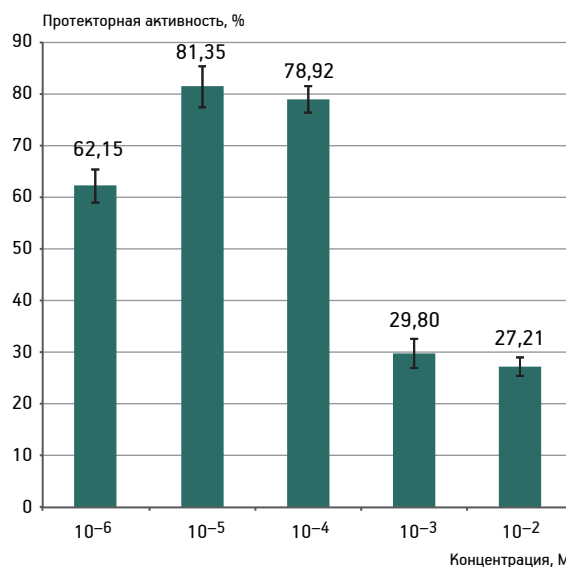


Рис. 3. ДНК-протекторная активность лизина в ряде концентраций при действии диоксида в концентрации $2,25 \cdot 10^{-5}$ М на штамм *E. coli* MG 1655 (*RecA-lux*)

Среди изученных олигопептидов наиболее эффективными ДНК-протекторами при действии химических индукторов являются Везуген (активность 62,74 % для концентрации 10^{-3} М) и Изовилон (72,93 % для концентрации 10^{-5} М). Диапазон эффективных концентраций — 10^{-4} – 10^{-8} М. Агентами взаимодействия являются пероксид водорода и, по-видимому, пероксильный радикал. Сравнительные данные по активности олигопептидов представлены в таблице.

Как можно видеть из представленных данных, протекторная активность в отношении повреждений ДНК, вызванных УФ, возрастает в ряду пептидов: Пинеалон (0 %)–Панкраген (6,1%)–Везуген (8,07%)–Изовилон (31,65 %). Очевидна прямая корреляция с содержанием остатков лизина в молекулах пептидов: Пинеалон (0 %)–Панкраген (25%)–Везуген (33,3%)–Изовилон (50 %). Можно заключить, что для защиты ДНК от повреждающего действия УФ с длиной волны 311 нм

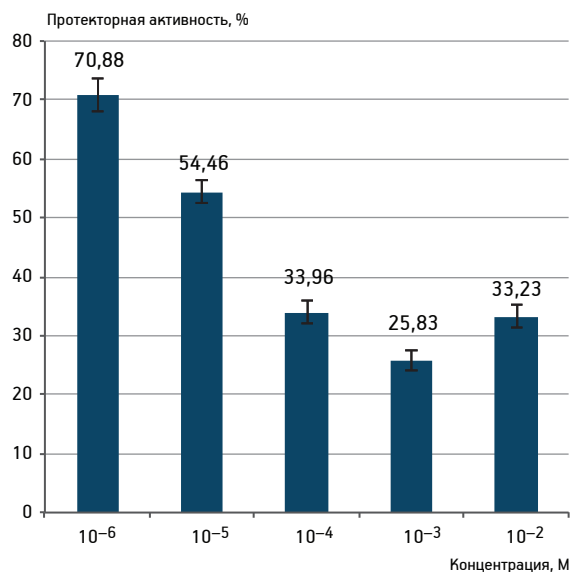


Рис. 4. Антиоксидантная активность лизина в ряде концентраций при действии пероксида водорода в концентрации 10⁻³ М на штамм *E. coli* MG 1655 (*KatG-lux*)

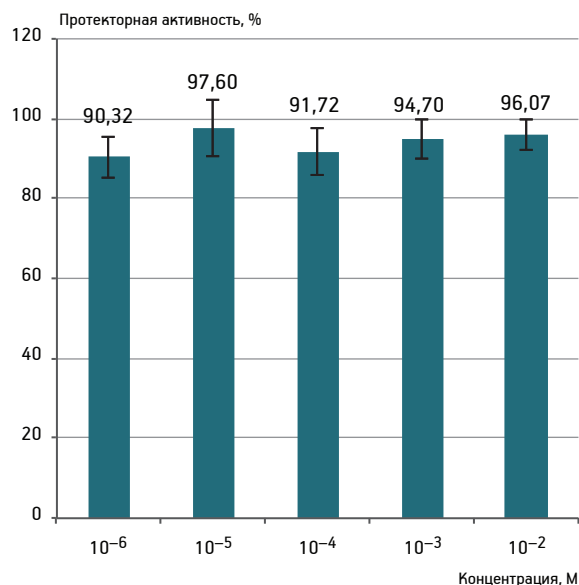


Рис. 5. Антиоксидантная активность лизина при действии УФ 311 нм в дозе 146,4·10⁻⁷ Дж/м² на штамм *E. coli* MG 1655 (*KatG-lux*)

ключевую роль играет наличие в молекуле остатка лизина (2,6-диаминогексановой кислоты).

Однако для производных лизина, таких как нацистелин (*nacystelyn*), показана способность инактивировать пероксид водорода [22]. Кроме того, в работе В. А. Чистякова и соавт. [14] было показано, что отдельные аминокислоты в водных растворах, в частности лизин, могут быть эффективны-

ми перехватчиками супероксид-аниона, а в работе И. В. Корниенко и соавт. [6] этот тезис подтвержден при помощи квантово-химических расчетов *ab initio*. В качестве причины высокой супероксид-устраняющей активности лизина названа его способность к образованию устойчивого межмолекулярного комплекса, сопровождающего переносом протона с аминокислоты на радикал. Подобный

Протекторная активность олигопептидов

Протектор	Индуктор	Штамм	Эффективная концентрация, М	Максимальный эффект, %
Панкраген	УФ311 нм	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻⁷	6,10
		<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁴	14,13
	Диоксидин	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻⁴	21,47
	Пероксид водорода	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁸	90,18
Пинеалон	УФ311 нм	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	–	–
		<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁴	3,77
	Диоксидин	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻³	34,03
	Пероксид водорода	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁶	42,85
Везуген	УФ311 нм	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻⁷	8,07
		<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁴	19,7
	Диоксидин	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻³	62,74
	Пероксид водорода	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁷	23,59
Изовилон	УФ311 нм	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻⁷	31,65
		<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	–	–
	Диоксидин	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>RecA-lux</i>)	10 ⁻⁵	72,93
	Пероксид водорода	<i>E. coli</i> MG 1655 (<i>KatG-lux</i>)	10 ⁻⁷	25,00

механизм позволяет уменьшить энергию, необходимую для восстановления O_2 — до H_2O_2 .

Имеются данные и о прооксидантном действии лизина. В частности, описана его способность понижать активность ферментов антиоксидантной защиты [33]. Известно, что антиоксиданты могут проявлять и прооксидантный эффект в зависимости от концентрации, биохимического контекста и локализации в компартментах клетки [15]. По-видимому, дозы, использованные нами в данной работе, достаточно низки, чтобы прооксидантный эффект не проявился.

Для олигопептидов, содержащих лизин, отличных по структуре от изученных нами, продемонстрированы сходные свойства. Так, в работе [24] показана антиоксидантная активность олигопептида *SP-B*, выделенного из тканей ската *Raja porosa* и содержащего лизин. В работе [30] утверждается, что насыщенные лизином положительно заряженные пептиды ингибируют окисление липопротеидов и демонстрируют противовоспалительный эффект *in vitro* и *in vivo*.

Интересно отметить, что полимер лизина ϵ -поли-*L*-лизин (*ϵ -poly-L-lysine*) обладает антиоксидантными свойствами [37]. Можно предположить, что реализация антиоксидантного эффекта лизина происходит за счет перераспределения электронной плотности в молекуле, связанного с вовлеченностью лизина в пептидную связь.

При изучении защиты от действия диоксида азота эффект возрастает в ряду Панкраген—Пинеалон—Везуген—Изовилон, что, в принципе, также согласуется с выдвинутым предположением о решающей роли лизина. Протекторная активность Пинеалона в данном случае может обеспечиваться наличием в его молекуле ароматической аминокислоты триптофана, которая, как известно, обладает антиоксидантной активностью, обусловленной способностью перехватывать пероксильный радикал [19, 31].

При изучении защиты от пероксида водорода, генерирующегося при действии УФ, активность возрастает в ряду Пинеалон—Панкраген—Везуген, что также коррелирует с наличием лизина. Однако Изовилон не проявляет даже слабой активности в этом тесте, поэтому, по-видимому, в данном случае следует обратить внимание на содержание в молекуле других аминокислот с антиоксидантными свойствами, таких как аспарагиновая кислота [17]. При изучении защиты от пероксида водорода, внесенного в среду, корреляцию эффектов с содержанием отдельных аминокислот не наблюдали.

Пептидная регуляция существует на всех уровнях функционирования организма [3]. Показано, что пептиды, обладающие антиоксидантной активностью, способны корректировать нарушения взаимодействия генов в условиях окислительного стресса, возникающего при старении вследствие развития ряда патологических процессов (сердечно-сосудистые патологии, нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания, нейродегенеративные болезни и т. д.) [5]. В частности, существует гипотеза о вызываемой пептидными регуляторами модификации характера экспрессии генов, кодирующих белки, являющиеся структурными компонентами митохондриальных мембран. Благодаря такой регуляции, пептиды, ингибируя свободнорадикальные процессы в мембране за счет химических реакций, способствуют сохранению ее целостности и обеспечивают нормальное функционирование регуляторных систем клетки [29].

Для таких пептидов, как Тималин, Вилон, Эпиталамин, Эпиталон, Кортексин и другие, показана возможность устранения вторичных иммунодефицитов, восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов, нормализация состояния системы гемостаза. Одним из возможных механизмов действия можно было бы предположить эпигенетическое влияние пептидов на систему иммунитета и гомеостаз. Для Вилона (*Lys-Glu*) было показано, что он способен взаимодействовать с генами про- (*IL-6*, *IL-17A* и *TNF- α*) и противовоспалительных цитокинов (*IL-4* и *IL-10*), а также иммунного цитокина *IL-5* [7].

Механизмы действия регуляторных пептидов объясняют, с одной стороны, с точки зрения существования так называемого пептидного каскада. Суть данной гипотезы в том, что каждый пептид, помимо своей непосредственной биологической активности, обладает также способностью запускать сложный каскадный процесс, продолжающийся в течение промежутков времени, значительно превышающих время существования в организме отдельных молекул пептидов [2].

В качестве иного механизма действия регуляторных пептидов называют их процессинг. В короткие сроки путем активации определенных протеолитических ферментов в нужном компартменте образуется необходимое количество требуемых пептидов. При этом образующиеся короткие фрагменты длиной в 3–4 аминокислотных остатка могут оказаться значительно более эффективными, чем исходные соединения [3]. Как было по-

казано в работе В. Х. Хавинсона и соавт. (2015), тетрапептиды проявляют четкое тканеспецифическое влияние на пролиферативные процессы в соответствующих им тканях. Трипептиды менее тканеспецифичны, однако было показано, что несколько трипептидов (*T-38 (Lys-Glu-Asp)*, *T-34 (Glu-Asp-Gly)* и другие), в частности, усиливают пролиферацию и дифференцировку нейронов коры головного мозга, обладают нейропротекторным свойством, способствуют активации антиоксидантной системы и повышению работоспособности. Дипептиды, такие как *D4 (Asp-Gly)*, восстанавливают иммуногенез в тимусе и селезенке, индуцируя пролиферацию и дифференцировку *T*- и *B*-лимфоцитов, стимулируют процессы регенерации, способствуют увеличению средней продолжительности жизни [12].

Заключение

Таким образом, антиоксидантные свойства олигопептидов могут быть обусловлены не только непосредственным их взаимодействием с АФК, но и опосредованным влиянием на внутриклеточные механизмы поддержания антиоксидантного баланса. Применение олигопептидов, содержащих остаток лизина, представляется перспективным с точки зрения разработки новых препаратов-антиоксидантов и геропротекторов. При действии таких соединений на многоклеточные организмы аминокислотное окружение будет осуществлять адресную доставку остатков лизина, осуществляющих собственно антиоксидантный эффект в нужные органы, ткани и компартменты клетки, а также защищать лизин от взаимодействия с ферментами. Предложенная нами бактериальная модель позволяет проводить быстрый скрининг протекторных свойств и предварительный анализ эффективности данных соединений, выбирая наиболее эффективные композиции для дальнейших экспериментов на животных.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (2-е изд.). СПб.: Наука, 2008.
2. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. 1986. Т. 51. № 4. С. 531–545.
3. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды: Справ. рук. М.: ИПГМ, 1995.
4. Золотухин П.В., Беланова А.А., Празднова Е.В. и др. Митохондрии как сигнальный узел и мишень для отключения фенотипа // Биохимия. 2016. Т. 81. № 4. С. 465–475.
5. Козина Л.С., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. и др. Изучение антиоксидантных и мембранопротекторных свойств коротких пептидов в модельных экспериментах // Вопр. биол., мед. и фармацевтич. химии. 2008. № 6. С. 31–36.
6. Корниенко И.В., Клецкий М.Е., Олехнович Л.П. и др. Механизм антиоксидантного действия полипептидов: экспериментальное и теоретическое изучение // Биотехнология. 2001. № 2. С. 83.
7. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Эпигенетическое действие регуляторных пептидов на цитокиновый профиль и систему гемостаза // Вестн. гематол. 2013. Т. IX. № 4. С. 56–58.
8. Лысенко А.В., Арутюнян А.В., Козина Л.С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: Изд-во ВМА, 2005.
9. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984.
10. Козина Л.С. Влияние биологически активных тетрапептидов на свободнорадикальные процессы // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 143. № 6. С. 690–692.
11. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Умнов Р.С., Червякова Н.А. Пептидергическая регуляция функций нервной и иммунной системы при старении // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2013. Т. 8. № 2. С. 697–698.
12. Хавинсон В.Х., Чалисова Н.И., Линькова Н.С. и др. Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав // Фундаментальные исследования. 2015. № 2. С. 497–503.
13. Чалисова Н.И., Лесняк В.В., Ноздрачев А.Д. Протекторное влияние аминокислот и олигопептидов при сочетании действия с цитостатиком в культуре лимфоидной ткани // Докл. АН. 2009. Т. 434. № 5. С. 57–61.
14. Чистяков В.А., Корниенко И.В., Клецкий М.Е. и др. Супероксидустраняющая активность некоторых аминокислот в водных растворах // Биофизика. 2005. Т. 50. № 4. С. 601–605.
15. Чистяков В.А. Неспецифические механизмы защиты от деструктивного действия активных форм кислорода // Успехи соврем. биол. 2008. Т. 128. № 3. С. 301–308.
16. Чмыхало В.К., Беланова А.А., Смирнов Д.С. и др. Тиоредоксин-доменные белки человека. Ч. 1: Нуклеоредоксин // Валеология. 2015. № 4. С. 92–99.
17. Abad L. V., Rellve L. S., Aranilla C. T. et al. Natural antioxidants for radiation vulcanization of natural rubber latex // Polymer degradat. stabil. 2002. Vol. 76. № 2. P. 275–279.
18. Bao X.M., Wu C.F., Lu G.P. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced oxidative stress and apoptosis in endothelial progenitor cells involving Nox4 and p38MAPK // Atherosclerosis. 2010. Vol. 210. № 1. P. 114–21.
19. Christen S., Peterhans E., Stocker R. Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: possible implication for inflammatory diseases // Proc. nat. Acad. Sci. 1990. Vol. 87. № 7. P. 2506–2510.
20. Elias R. J., Kellerby S. S., Decker E. A. Antioxidant activity of proteins and peptides // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2008. Vol. 48. № 5. P. 430–441.
21. Funato Y., Miki H. Redox regulation of WNT signaling via nucleoredoxin // Free Radic. Res. 2010. Vol. 44. № 4. P. 379–88.
22. Gillissen A., Jaworska M., Orth M. et al. Nacystelyn, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro // Respir. med. 1997. Vol. 91. № 3. P. 159–168.
23. Hirota K., Murata M., Sachi Y. et al. Distinct roles of thio-redoxin in the cytoplasm and in the nucleus. A two-step mechanism of redox regulation of transcription factor NF-kappaB // J. biol. Chem. 1999. Vol. 274. № 39. P. 27891–27898.
24. Hu F. Y., Chi C. F., Wang B., Deng S. G. Two novel antioxidant nonapeptides from protein hydrolysate of skate (*Raja porosa*) muscle // Marine drugs. 2015. Vol. 13. № 4. P. 1993–2009.

25. Jaiswal A. K. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 36. № 10. P. 1199–207.
26. Jin D. Y., Chae H. Z., Rhee S. G., Jeang K. T. Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF-kappaB activation // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 49. P. 30952–30961.
27. Jung K. A., Choi B. H., Nam C. W. et al. Identification of aldo-keto reductases as NRF2-target marker genes in human cells // *Toxicol. Lett.* 2013. Vol. 218 № 1 P. 39–49.
28. Kim H. J., Jung K. J., Yu B. P. et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. № 12. P. 1589–1595.
29. Khavinson V. K. Peptides and Ageing // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23. (Suppl. 3. Special iss.). P. 143.
30. Narasimhulu C. A., Selvarajan K., Brown M., Parthasarathy S. Cationic peptides neutralize Ox-LDL, prevent its uptake by macrophages, and attenuate inflammatory response // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 236. № 1. P. 133–141.
31. Reiter R. J., Tan D.-X., Cabrera J., D'Arpa D. Melatonin and tryptophan derivatives as free radical scavengers and antioxidants: Tryptophan, Serotonin, and Melatonin // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. Vol. 467. P. 379–387.
32. Rharass T., Lemcke H., Lantow M. et al. Ca²⁺-mediated mitochondrial reactive oxygen species metabolism augments WNT/β-catenin pathway activation to facilitate cell differentiation // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. № 40. P. 7937–7951.
33. Seminotti B., Ribeiro R. T., Amaral A. U. et al. Acute lysine overload provokes protein oxidative damage and reduction of antioxidant defenses in the brain of infant glutaryl-CoA dehydrogenase deficient mice: A role for oxidative stress in GA I neuropathology // *J. Neurol. Sci.* 2014. Vol. 344. № 1. P. 105–113.
34. Suliman H. B., Carraway M. S., Tatro L. G., Piantadosi C. A. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis // *J. Cell Sci.* 2007. Vol. 120. № 2 P. 299–308.
35. Taguchi K., Fujikawa N., Komatsu M. et al. Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 09. № 34. P. 13561–13566.
36. Ushio-Fukai M., Alexander R. W., Akers M., Griending K. K. p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II: Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 24. P. 15022–15029.
37. Ye R., Xua H., Wanb C. et al. Antibacterial activity and mechanism of action of ε-poly-L-lysine // *Biochem. biophys. res. commun.* 2013. Vol. 439. № 1. P. 148–153.
38. Zaviigelsky G. B., Kotova V. Y., Manukhov I. V. Action of 1, 1-dimethylhydrazine on bacterial cells is determined by hydrogen peroxide // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagenesis.* 2007. Vol. 634. № 1. P. 172–176.
39. Zhang Q., Pi J., Woods C. G., Andersen M. E. A systems biology perspective on Nrf2-mediated antioxidant response // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010. Vol. 244. № 1. P. 84–97.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 776–783

*E. V. Prazdnova¹, M. S. Mazanko¹, P. V. Zolotukhin¹, E. Y. Kharchenko¹, V. A. Chistyakov¹,
V. A. Arutiunov², L. S. Kozina²*

THE ROLE OF A LYSINE RESIDUE IN THE ANTIOXIDANT AND DNA-PROTECTIVE ACTIVITY OF OLIGOPEPTIDES

¹ D. I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnologies, Southern Federal University, 194/1, pr. Stachki, Rostov-na-Donu 344090; ² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, Saint-Petersburg 197110; e-mail: milakozina@mail.ru

Oligopeptides present in the living cell were found to have antioxidative activity and to be involved in the regulation of antioxidant balance by interaction with the redox-dependent cellular signaling cascades. Experiments on animal models have shown that the introduction of oligopeptides causes geroprotective and adaptogenic effects. In the present work, we investigate the biological action of a number of synthetic oligopeptides using bacterial biosensors. This approach allows us to precisely estimate the antioxidant properties of the compounds without affecting their participation in regulatory cascades typical to eukaryotic cells. It has been shown that the ability of oligopeptides to protect cells from action of physical prooxidant factors (UV-irradiation) is related to the presence of a lysine residue in the molecule. For chemical pro-oxidants (dioxidine), we have observed a similar, though less strict pattern. This effect also correlates with DNA-protective activity of the investigated oligopeptides.

Key words: oligopeptides, lysine, antioxidants, redox-dependent cascades, bacteria, biosensors

О. Ю. Кытикова, Т. А. Гвозденко, Т. И. Виткина

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Владивостокский филиал — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105 Владивосток, ул. Русская, 73 Г;
e-mail: vfdnz@mail.ru

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе ХОБЛ и процессах старения, инициируя окислительное повреждение биомолекул. В настоящем исследовании установлено развитие дисбаланса в системе липопероксидации и увеличение уровня маркера окислительного повреждения ДНК — 8-гидрокси-дезоксигуанозина (8-OHdG) у больных ХОБЛ и с возрастом у здоровых лиц. Оценка взаимоотношений параметров системы липопероксидации и уровня 8-OHdG позволила детализировать различные окислительные механизмы патогенеза ХОБЛ у больных среднего и пожилого возраста.

Ключевые слова: ДНК, хроническая обструктивная болезнь легких, старение

ХОБЛ относится к одному из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний у пожилых людей [5, 11] и является единственной причиной смерти в мире, частота которой продолжает неуклонно возрастать [1]. По данным Национального института здоровья США, показатель смертности от ХОБЛ в пожилом возрасте занимает 4-е место среди основных причин смерти [9]. Окислительный стресс, нарушения процессов липопероксидации, дисбаланс в системе ПОЛ—антиоксидантная защита (АОЗ) рассматриваются сегодня как одни из механизмов патогенеза системного воспаления при ХОБЛ [8, 12]. В последние годы пристальное внимание уделяется возможным геномным повреждениям при ХОБЛ, опосредованным окислительным стрессом [6, 7, 10].

Аккумуляция повреждений ДНК может играть определяющую роль в хронизации и прогрессировании воспаления, локализованного в бронхолегочной системе [4]. В то же время, практически не исследован вклад и особенности повреждений генома и нарушений липидного гомеостаза у больных ХОБЛ по мере старения, что определяет актуаль-

ность и необходимость дополнительных исследований [2].

Цель работы — изучение взаимоотношений параметров системы ПОЛ—АОЗ и уровня окислительного повреждения ДНК у больных ХОБЛ пожилого возраста для детализации окислительных механизмов патогенеза заболевания.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 40 больных ХОБЛ стабильного течения (GOLD, 2011) и 30 соматически здоровых лиц. Основные группы — пациенты пожилого ($n=20$; средний возраст $66,7 \pm 1,3$ года) и среднего возраста ($n=20$; средний возраст $40,3 \pm 2,01$ года). Соматически здоровые лица составили контрольные группы лиц среднего ($n=15$; средний возраст $49,35 \pm 1,61$ года) и пожилого возраста ($n=15$; средний возраст $64,92 \pm 1,73$ года).

В образцах крови в качестве продуктов липопероксидации изучали содержание МДА, уровня общей антиокислительной активности (АОА) с расчетом коэффициента соотношения МДА/АОА и уровня маркера окислительного повреждения ДНК — 8-гидрокси-дезоксигуанозина (8-OHdG). При определении уровня МДА использовали набор фирмы «Northwest Life Science Specialties» (USA). АОА определяли с помощью набора реактивов для колориметрического количественного определения («Randox», Великобритания). Содержание 8-OHdG в ДНК клеток крови исследовали с использованием набора фирмы «Cusabio» (PRC).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основе анализа базы данных с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1. Оценку различий между выборками

проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения — по критерию Левена). Проблему множественных сравнений решали применением поправки Бонферрони. Взаимосвязь количественных данных изучали с применением критерия Спирмена. Значимые связи (*r*) дифференцировали на сильные ($0,70 \leq r \leq 0,90$), средней силы ($0,50 \leq r \leq 0,69$) и слабые ($0,30 \leq r \leq 0,49$). При построении корреляционных плеяд Терентьева [3] определяли: *G* — мощность плеяды (число признаков, членов плеяды), *G/k* — относительная мощность (*k* — общее число исследуемых признаков), *D* — крепость плеяды (среднее арифметическое абсолютных величин внутрплеядных коэффициентов корреляции). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (ρ), при этом критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей системы ПОЛ–АОЗ и уровня 8-ОНдГ в группах больных ХОБЛ среднего и пожилого возраста были получены результаты, приведенные в таблице.

У больных среднего и пожилого возраста с ХОБЛ установлен дисбаланс в системе липопероксидации при смещении в сторону преобладания окислительных процессов. Так, у больных среднего возраста установлено повышение уровня МДА на 67 % ($\rho < 0,001$), снижение показателя АОА — на 25 % ($\rho < 0,01$) при росте коэффициента пероксидации МДА/АОА на 126 % ($\rho < 0,001$) относительно показателей у лиц контрольной группы. У больных пожилого возраста установлено снижение показателя АОА на 26 % ($\rho < 0,05$) при повышении МДА/АОА на 46 % ($\rho < 0,01$) относительно показателей у лиц контрольной группы.

Уровень 8-ОНдГ увеличивался на 27 % ($\rho < 0,05$) при физиологическом старении у больных ХОБЛ: на 97 % — у пациентов среднего возраста ($\rho < 0,001$) и на 82 % — у пациентов пожилого возраста ($\rho < 0,001$). Уровень 8-ОНдГ в пожилом возрасте у больных ХОБЛ был выше, чем в среднем возрасте, на 15 % ($\rho < 0,05$).

Оценка взаимоотношений параметров системы ПОЛ–АОЗ и маркера окислительного повреждения ДНК — 8-ОНдГ — у лиц контрольных групп позволила установить наличие корреляционных плеяд с предиктором МДА/АОА. У лиц среднего возраста контрольной группы сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА, установившим обратную сильную связь с показателем АОА ($r = -0,76$) и прямую связь средней силы — с уровнем МДА ($r = 0,58$), рис. 1. У лиц пожилого возраста контрольной группы была сформирована плеяда с предиктором МДА/АОА, образующим сильную обратную связь с показателем АОА ($r = -0,81$) и слабую прямую — с уровнем МДА ($r = 0,34$), рис. 2.

При оценке взаимоотношений параметров системы ПОЛ–АОЗ и маркера окислительного повреждения ДНК — 8-ОНдГ — у больных основных групп установлено наличие плеяд с участием маркера 8-ОНдГ, что указывает на имеющийся значительный вклад состояния процессов ПОЛ в инициацию окислительного повреждения ДНК. У больных среднего возраста сформировалась плеяда с предиктором МДА, установившим обратную слабую связь с 8-ОНдГ ($r = -0,35$) и прямую сильную — с МДА/АОА ($r = 0,86$), рис. 3. У больных пожилого возраста сформировалась плеяда с предиктором АОА, образующим прямую слабую связь с 8-ОНдГ ($r = 0,37$) и обратную средней силы корреляцию — с МДА/АОА ($r = -0,55$), рис. 4.

Показатели системы ПОЛ–АОЗ и уровня 8-ОНдГ у больных среднего и пожилого возраста с ХОБЛ

Показатель	Лица среднего возраста, <i>n</i> =35		Лица пожилого возраста, <i>n</i> =35	
	контрольная группа, <i>n</i> =15	основная группа, <i>n</i> =20	контрольная группа, <i>n</i> =15	основная группа, <i>n</i> =20
МДА, мкмоль/л	2,46±0,13	4,11±0,26 ³ *	2,58±0,14	2,80±0,26 ⁴ *
АОА, ммоль/л	1,33±0,10	0,99±0,05 ² *	1,45±0,13	1,07±0,08 ¹ *
МДА/АОА, у. е.	1,98±0,18	4,49±0,44 ³ *	1,93±0,18	2,83±0,28 ² *, 4)*
8-ОНдГ, нг/мл	7,07±0,37	13,95±0,66 ³ *	9,00±0,36 ⁴ *	16,42±0,94 ³ *, 4)*

¹*) $\rho < 0,05$; ²*) $\rho < 0,01$; ³*) $\rho < 0,001$ — статистическая значимость показателей при сравнении с контрольной группой; ⁴*) $\rho < 0,05$ — статистическая значимость показателей при сравнении между группами.

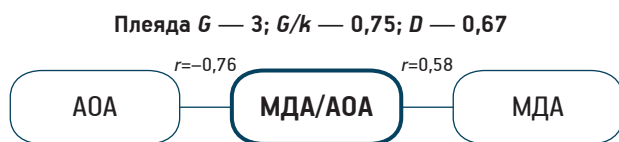


Рис. 1. Корреляционная плеяда у лиц среднего возраста контрольной группы.

Примечание. Здесь и на рис. 2, 3, 4: рамками обозначены участники плеяд; рамки с границей, выделенной жирным, соответствуют предикторам плеяд, цифры рядом с линиями — уровни r (коэффициенты корреляции)

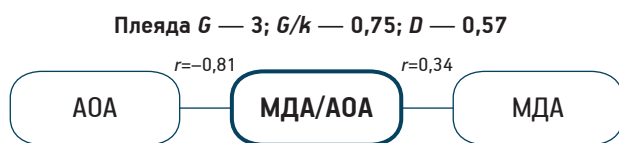


Рис. 2. Корреляционная плеяда у лиц пожилого возраста контрольной группы

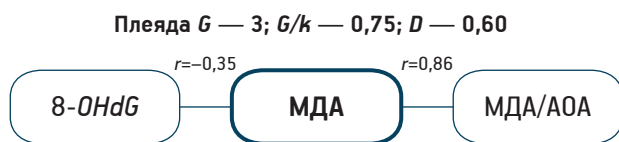


Рис. 3. Корреляционная плеяда у больных среднего возраста с ХОБЛ

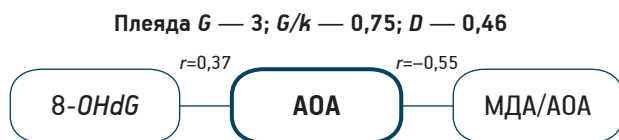


Рис. 4. Корреляционная плеяда у больных пожилого возраста с ХОБЛ

Заключение

В результате исследований установлено повышение уровня 8-OHdG как в процессе физиологического старения организма, так и при наличии хронической бронхолегочной патологии. Наиболее выраженное повышение маркера окислительного повреждения ДНК установлено у больных пожилого возраста с ХОБЛ.

Оценка взаимоотношений параметров системы ПОЛ—АОЗ и маркера 8-OHdG у лиц среднего и пожилого возраста контрольных групп свидетельствует о важной роли процессов липопероксидации в поддержании окислительно-восстановительного равновесия организма (предиктор плеяд — коэффициент пероксидации МДА/АОА). В то же время, снижение крепости плеяды у лиц пожилого

возраста ($D = 0,57$) относительно лиц среднего возраста ($D = 0,67$) указывает на развитие нарушений функционирования и снижение способности системы ПОЛ—АОЗ к адаптационной реорганизации с возрастом.

Оценка взаимоотношений параметров системы ПОЛ—АОЗ и маркера 8-OHdG в у больных среднего и пожилого возраста с ХОБЛ позволила установить важную роль нарушений баланса системы липопероксидации в инициации окислительного повреждения ДНК в разных возрастных группах (корреляция между уровнем МДА и 8-OHdG у больных среднего возраста и между АОА и 8-OHdG у больных пожилого возраста). На основании этого можно полагать, что увеличение окислительных повреждений ДНК у больных с возрастом обусловлено процессами альтерации системы АОА как главной генопротекторной системы организма, в среднем возрасте — токсическим действием продуктов ПОЛ. Снижение крепости плеяды у больных пожилого возраста с ХОБЛ ($D = 0,46$) относительно больных среднего возраста ($D = 0,60$), а также относительно лиц контрольных групп зрелого ($D = 0,67$) и пожилого возраста ($D = 0,57$) указывает на прогрессирование нарушений функционирования и способности к адаптации окислительно-восстановительной системы стареющего организма в условиях хронической бронхолегочной патологии.

Полученные результаты не только свидетельствуют о нестабильности генома как при физиологическом старении, так и при наличии ХОБЛ, протекающей на фоне изменений функционирования системы липопероксидации, но и указывают на значимость окислительного повреждения ДНК в патогенезе ХОБЛ у лиц пожилого возраста. Данные результаты исследования могут быть положены в основу совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики прогрессирования хронического воспаления в бронхолегочной системе у пациентов пожилого возраста.

Литература

1. ВОЗ. Десять ведущих причин смерти. Информ. бюл. 2011. № 310.
2. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И. и др. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных ХОБЛ пожилого возраста // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2015. № 56. С. 46–49.
3. Терентьев П.В., Ростова Н.С. Практикум по биометрии. Л.: ЛГУ, 1977.
4. Aoshiba K., Tsuji T., Yamaguchi K. et al. The danger signal plus DNA damage two-hit hypothesis for chronic inflamma-

tion in COPD // *Europ. Respir. J.* 2013. № 42. P. 1689–1695. doi: 10.1183/09031936.00102912.

5. *Albertson T., Schivo M., Zeki A. et al.* The pharmacological approach to the Elderly COPD Patient // *Drugs Aging.* 2013. Vol. 30. № 7. P. 479–502.

6. *Bacsi A.L., Pan L., Ba. X. et al.* Pathophysiology of bronchoconstriction: role of oxidatively damaged DNA repair // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 59–67.

7. *Caramori G., Adcock I.M., Casolari P. et al.* Unbalanced oxidant — induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer // *Thorax.* 2011. Vol. 66. № 6. P. 521–527.

8. *Kirkham P.A., Barnes P.J.* Barnes Oxidative Stress in COPD // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 1. P. 266–73.

9. *Menn P., Heinrich J., Huber R.M. et al.* Direct medical costs of COPD — an excess cost approach based on two population-based studies // *Respir. Med.* 2012. Vol. 106. № 4. P. 540–548.

10. *Neofytou E., Tzortzaki E., Chatziantoniou A. et al.* DNA damage due to oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Int. J. Molec. Sci.* 2012. № 13. P. 16853–16866.

11. *Papaioannou A.I., Rossios C., Kostikas K. et al.* Can we delay the accelerated lung aging in COPD? Anti-aging molecules and interventions // *Curr. Drug Targets.* 2013. № 14. P. 149–157.

12. *Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L. et al.* Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *J.A.M.A.* 2013. Vol. 309. № 22. P. 2353–2361.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 784–787

O. Yu. Kytikova, T.A. Gvozdenko, T.I. Vitkina

OXIDATIVE DNA DAMAGE IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN OLDER PATIENTS

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
Vladivostok Branch of FGBNU «Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration»,
73g Russkaya ul., Vladivostok 690105; e-mail: vfdnz@mail.ru

Oxidative stress has long been recognized to play an important role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and aging, initiating oxidative damage of biomolecules. In this study the development of imbalances in the system of lipid peroxidation and increase the level of the marker of oxidative damage to DNA — 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) in patients with COPD and healthy individuals. Evaluation of the relationship between the parameters of the system of lipid peroxidation and the level of 8-OHdG allowed to drill down to different oxidative mechanisms in the pathogenesis of COPD in patients of middle or old age.

Key words: DNA, chronic obstructive pulmonary disease, aging

А. Н. Блаженко¹, В. Э. Дубров², М. Л. Муханов¹, Е. Г. Лысых¹, И. А. Кацко³, А. А. Блаженко⁴

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОЛИТРАВМОЙ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4;

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119192 Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5;

³ Кубанский государственный аграрный университет, 350044 Краснодар, ул. Калинина, 13;

⁴ НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

В работе проанализированы результаты лечения 116 пациентов старших возрастных групп с политравмой, группу сравнения составили 55 пациентов 20–40 лет с политравмой. Задачей исследования был поиск критериев объективизации оценки тяжести состояния пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой на основании лабораторных показателей, а также оценка влияния сопутствующей соматической патологии на уровень летальности. Произведен анализ значимости как каждого из выбранных показателей, так и их совокупности, что позволило облегчить формирование доказательно обоснованного способа прогноза летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой.

Ключевые слова: политравма, динамический контроль повреждений, оценка тяжести состояния, пациенты пожилого и старческого возраста

Политравма остается одной из основных причин смертности и инвалидности в России [18], уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и онкопатологии [12, 13]. В начале XXI в. уровень оказания медицинской помощи значительно вырос, что обусловило снижение общего уровня летальности при политравме с 40–60 % во второй половине XX в. до 10–20 % в настоящее время [2, 7–9]. В то же время, уровень летальности у пациентов старше 60 лет, получивших политравму, остается высоким и составляет 40–50 %, причем необходимо отметить, что в связи с увеличением количества пожилых людей [15] эта проблема приобретает не только медицинский, но и социальный характер [12].

Высокий уровень летальности у пострадавших старших возрастных групп с политравмой, как правило, обусловлен наличием сопутствующей патологии, обуславливающей возможность внезапного срыва компенсаторных возможностей системы гомеостаза [1, 15], и/или тактическими ошибками, допущенными при реализации концепции динамического контроля повреждений в хирургии

(DCS), предусматривающей этапное хирургическое лечение в зависимости от оценки тяжести состояния [8].

Мы предположили, что высокая частота тактических ошибок может быть обусловлена тем, что критерии относительной стабилизации состояния [8, 11], определяющие возможность выполнения этапов хирургического лечения на основе принципов DCS, не учитывают особенности пациентов старших возрастных групп, что приводит к субъективности в принятии решения, ошибкам и, как следствие, повышению уровня летальности.

Цель исследования — разработка объективных критериев реализации этапов динамического контроля повреждений для улучшения результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой.

Материалы и методы

Исследование состояло из двух частей и было построено на проспективном и ретроспективном анализе результатов лечения 171 пациента с политравмой (повреждения опорно-двигательного аппарата), госпитализированных в НИИ–ККБ № 1 Краснодара в 2008–2015 гг.

Критерии включения: наличие у пациентов сочетанной травмы с повреждениями опорно-двигательного аппарата, оцененной ≥ 17 баллов по шкале NISS, что позволяло считать ее политравмой [11, 16]; длительность прегоспитального лечения до 40 мин; проведение всем пострадавшим интенсивной терапии в реанимационном зале, экстренной операционной, реанимационном отделении; мониторинг показателей гемодинамики, определявших темп, качество и объем инфузионной терапии.

У всех этих больных жизнеспасующие операции 1-го хирургического этапа DCS [2, 16] при 4–5-балльных повреждениях по шкале AIS [16]

начинали при критическом состоянии пациента — не позже чем через 8–12 мин после госпитализации в стационар; при декомпенсированном состоянии — не позже чем через 30–40 мин [3].

Средний объем инфузионной терапии у пострадавших, проведенной в течение 6 ч после госпитализации, составил 5250 ± 1900 мл. Темп инфузионной терапии определяли показатели гемодинамики и ЦВД (при необходимости — до 200 мл/мин).

1-я группа ($n=95$) была сформирована в результате сплошной выборки историй болезни пациентов старших возрастных групп [4, 10] (средний возраст $69,2 \pm 7,6$ года), госпитализированных в 2008–2012 гг.; из них пожилого (60–74 года) возраста было 70 пациентов, старческого (75–89 лет) — 25, долгожителей (90 лет и более) не оказалось, средняя тяжесть политравмы по шкале NISS составила $29,9 \pm 10,4$ балла.

2-я группа ($n=21$) состояла из пациентов старших возрастных групп (средний возраст $70,8 \pm 8,3$ года), госпитализированных в 2013–2015 гг., из них пожилого возраста — 12 пациентов, старческого — 9, долгожителей — 0, средняя тяжесть политравмы по NISS — $28,5 \pm 9,3$ балла.

Группа сравнения ($n=55$) была сформирована из пациентов трудоспособного возраста (средний возраст $35 \pm 8,4$ года), госпитализированных в 2012 г., средняя тяжесть политравмы по NISS — $28,3 \pm 9,1$ балла.

Пациенты 1-й, 2-й групп и группы сравнения по тяжести политравмы статистически существенно не отличались ($p > 0,3922$), распределения числовых значений в группах были далеки от нормального закона, поэтому для доказательства их сопоставимости был применен метод непараметрической статистики Манна–Уитни [5].

При статистическом анализе у пациентов исследуемых групп не было найдено статистически значимого отличия по возрасту ($p > 0,23$ — критерий Манна–Уитни) и по тяжести политравмы ($p > 0,4722$ — критерий Манна–Уитни). В свою очередь, пациенты группы сравнения существенно отличались по возрасту от исследуемых групп ($p < 0,00002$ — критерий Манна–Уитни) и не отличались по тяжести полученных повреждений ($p > 0,34$).

Статистическая обработка и анализ клинического материала проведены с помощью характеристик описательной статистики, для сравнения гипотез использовали непараметрический критерий Манна–Уитни или критерий χ^2 , а также был применен критерий Z -score, предложенный ВОЗ

в 1978 г. [5, 17], основанный на расчете числа стандартных отклонений (или сигм — δ), на которое исследуемый показатель отличается от медианы нормы.

В связи с многокритериальностью выявленных факторов, для объективной оценки значимости каждого из критериев были введены весовые коэффициенты [5], позволившие сформировать «Рабочую шкалу прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» (приоритетная справка по заявке на патент № 2015135346 от 20.08.2015) на основании оценки комплексного влияния выявленных лабораторных показателей прогноза исходов лечения.

Для выявления прогностической ценности предложенного метода определения вероятности летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой были рассчитаны его чувствительность, специфичность и точность. Статистически значимыми признавали результаты при $p \leq 0,05$ [5]. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 8.0.

Сопутствующая патология была обнаружена в 1-й группе у 87 (91,6%) пострадавших, во 2-й — у 19 (90,5%), в группе сравнения — у 20 (36,4%). Наличие или отсутствие сопутствующей патологии было определено в 1-й группе по результатам обследования — у 74 (77,9%) пациентов, по результатам аутопсии — у 21 (22,1%); в группе сравнения по результатам обследования — у 52 (94,5%) пациентов, по результатам аутопсии — у 3 (5,5%). Во 2-й группе сопутствующая соматическая патология была выявлена по результатам обследования в момент поступления — у 17 (81%) пациентов, у 4 (19%) — по результатам аутопсии.

В связи с отсутствием специальной шкалы оценки коморбидности у пациентов с политравмой, для комплексной оценки сопутствующих заболеваний нами применен индекс Чарльсон (*Charlson Index*) [1], разработанный для прогноза летальности у пациентов с онкопатологией, а также с различными хроническими заболеваниями [14], который, с нашей точки зрения, было возможно применить у пациентов с политравмой. Этот индекс представляет собой результат квалиметрической оценки взаимосвязи возраста и обнаруженных сопутствующих заболеваний; при его расчете суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста.

Лечебно-диагностические подходы при оказании медицинской помощи в 1-й группе и группе сравнения были идентичны, а во 2-й группе для планирования этапов хирургического лечения использовали специализированную (для пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой) систему прогноза результатов лечения пострадавших. При неблагоприятном прогнозе для жизни мы воздерживались от выполнения операций второго и последующих хирургических этапов динамического контроля повреждений до стабилизации состояния и более благоприятного прогноза.

Таким образом, исходя из вышеперечисленного, мы пришли к заключению, что 1-я и 2-я группы и группа сравнения сопоставимы, что позволило провести корректный сравнительный статистический анализ.

Результаты и обсуждение

Первый этап исследования

Для выявления параметров, наиболее точно отражающих состояние пациента, был проведен сравнительный анализ результатов всех лабораторных исследований, выполняемых при поступлении пациентов с политравмой по протоколу, ранее разработанному нами [3], а именно — общего и биохимического анализов крови, электролитного состава крови, свертывающей системы, газового состава крови и буферных систем у выживших и погибших пациентов. Необходимо учитывать, что все вышеперечисленные параметры являются основой множества шкал прогноза оценки тяжести состояния [3, 11].

В результате анализа было установлено, что наибольшее прогностическое значение в определении неблагоприятного исхода у пациентов старше 60 лет с политравмой имеют количество эритроцитов в периферической крови (*RBC*), уровень ге-

моглобина крови (*HGB*), уровень общего белка и альбуминов крови, протромбиновое время (ПТВ), лактат крови; по всем остальным показателям достоверной разницы между пациентами 1-й группы и группы сравнения обнаружено не было (табл. 1).

Таким образом, нами была выявлена следующая закономерность: при сопоставимых значениях выбранных лабораторных анализов уровень летальности в 1-й группе был значительно выше, чем в группе сравнения (см. табл. 1). Выявленная закономерность позволила прийти к заключению, что значения этих лабораторных анализов можно использовать в качестве критериев оценки состояния при прогнозе летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой.

В дальнейшем были определены критические значения для каждого из выбранных лабораторных критериев, характерные для пациентов пожилого и старческого возраста, соотношенные с той или иной степенью риска наступления летального исхода.

На основании анализа встречаемости были рассчитаны весовые коэффициенты, позволившие ранжировать баллы, присвоенные интервалам значений лабораторных показателей, а также исключить единичность использования выбранных лабораторных критериев, что позволило сформировать «Рабочую шкалу прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» (табл. 2).

Таким образом, для оценки риска наступления летального исхода необходимо определить, в какой интервал попадает значение каждого из выбранных лабораторных показателей, и выбрать условный балл, соответствующий этому интервалу, затем выбранный условный балл умножить на соответствующий весовой коэффициент (см. табл. 2). Полученные результаты по каждому из шести параметров суммируют в общий балл, отражающий степень риска наступления летального исхода.

Таблица 1

Сравнение медиан показателей лабораторных критериев с уровнем летальности у пациентов 1-й группы и группы сравнения

Показатель	Показатель (медиана выборки <i>Me</i>)		Уровень летальности, %		Критерий χ^2
	1-я группа	группа сравнения	1-я группа	группа сравнения	
<i>RBC</i>	2,3•10 ¹² /л	2,22•10 ¹² /л	73,3	20	0,0026
<i>HGB</i>	66 г/л	72 г/л	66,7	33,3	0,00047
Общий белок	41,3 г/л	46,8 г/л	75	14,3	0,000684
Альбумины	21,5 г/л	21,6 г/л	62,5	10	0,000473
Протромбиновое время	31,9 с	23,5 с	84,6	4,8	0,05
Лактат крови	7,1 ммоль/л	7,2 ммоль/л	85,2	31,7	0,0006

Интервалы значений с весовыми коэффициентами выбранных лабораторных параметров и присвоенные им условные баллы, используемые для создания «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой»

Лабораторный показатель (весовой коэффициент)	Степень риска летального исхода (уровень летальности, %)			
	низкая (0)	средняя (26,8±3,2)	высокая (66,7±5,1)	очень высокая (87,5±4,7)
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
<i>RBC</i> (0,12)	>3,3·10 ¹² /л	2,48–3,3·10 ¹² /л	2,3–2,47·10 ¹² /л	<2,3·10 ¹² /л
<i>HGB</i> (0,12), г/л	>100	78–100	66–77	<66
Общий белок (0,24), г/л	>52	48,4–52	41,3–48,4	<41,3
Альбумины (0,28), г/л	>29,6	25,8–29,6	21,5–25,8	<21,5
Протромбиновое время (0,24), с	13–14	14,1–18,3	18,4–31,9	>31,9
Лактат крови (0,12), ммоль/л	<2	2,1–5	5,1–7	>7

Для расчета риска наступления летального исхода нами предложена формула: (балл *RBC*)·0,12 + (балл *HGB*)·0,12 + (балл общий белок)·0,24 + (балл альбумины)·0,28 + (балл ПТВ)·0,24 + (балл лактат крови)·0,12 = общий балл.

Вычисленное по предложенной формуле значение соответствует определенной степени риска наступления летального исхода (табл. 3).

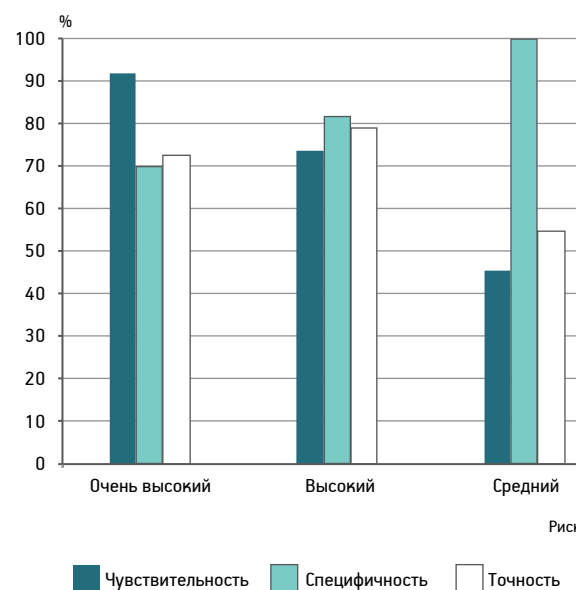
На основании результатов ретроспективного анализа были определены чувствительность, специфичность и точность предложенного способа прогноза летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой (рисунок). Полученные результаты, представленные на рисунке, характеризуют прогностические возможности предложенного метода. При очень высоком риске летального исхода (3–4 балла) чувствительность метода составляет 90 %, при высоком — 70 %. В свою очередь, специфичность метода возрастает со снижением общего балла шкалы и при среднем риске (1,2–1,9 балла) достигает 100 %, а при очень высоком — снижается до 70 % (см. рисунок). Таким образом, точность метода прогнозирования течения острого периода травматической болезни у пациентов старших возрастных групп с политравмой составляет 79 %.

При оценке влияния сопутствующей патологии было отмечено, что у пациентов 1-й группы среднее значение индекса Чарльсон составило 5,1±1,5 балла, что существенно не отличалось от среднего значения у пациентов 2-й группы — 5,2±1,1 балла ($p=0,21$ — критерий Манна–Уитни), причем в обеих группах минимальное значение индекса Чарльсон было 3 балла, а максимальное — 9 баллов. В свою очередь, среднее значение индекса Чарльсон у пациентов группы сравнения с высоким уровнем значимости отличалось от среднего

Таблица 3

Оценка в баллах тяжести состояния и ее взаимосвязь с вероятностью наступления летального исхода на основании «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой»

Степень риска	Общий балл	Вероятность летального исхода, %
Очень высокая	3,37–4,48	91,7
Высокая	2,25–3,36	63,6
Средняя	1,2–2,24	24,4
Низкая	<1,2	0



Чувствительность, специфичность и точность способа прогнозирования летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой

значения у пациентов 1-й и 2-й групп и составило $1,13 \pm 0,61$ ($p > 0,000042$ — критерий Манна—Уитни), минимальное значение индекса Чарльсон было равно 0 баллов, а максимальное — 2 баллам.

Этот факт позволил заключить, что сопутствующая соматическая патология оказывает влияние на уровень летальности у пациентов старших возрастных групп, а уровень летальности у пациентов молодого и среднего обусловлен, в первую очередь, тяжестью полученных повреждений.

Второй этап исследования

На втором этапе исследования для определения этапов хирургического лечения была использована «Рабочая шкала прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» с проспективным анализом результатов во 2-й группе и сравнением результатов лечения в остальных группах.

Первый хирургический этап DCS (устранение жизнеугрожающих последствий травмы) выполняли всем пациентам вне зависимости от показателей «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» в связи с тем, что отказ от выполнения этой категории хирургических вмешательств неминуемо приводил к летальному исходу [3, 16].

Во время и после завершения первого хирургического этапа DCS всем пациентам проводили интенсивную терапию в условиях экстренной операционной и/или реанимационного отделения, оценивая тяжесть состояния в динамике по «Рабочей шкале прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой».

При оценке тяжести состояния в 3,37–4,48 балла (то есть при очень высоком риске летального исхода — 91,7%) операции второго и последующих хирургических этапов DCS не выполняли и продолжали интенсивную терапию.

Если оценка тяжести состояния составляла 2,25–3,36 балла (то есть при высоком риске летального исхода — 63,6%), без тенденции к

улучшению в течение 24 ч, выполняли только те операции второго хирургического этапа DCS, отказ от выполнения которых приводил к развитию витальных осложнений и летальному исходу в течение 5–7 сут (например, разрывы полых органов брюшной полости) [16].

При оценке тяжести состояния в 1,2–2,24 балла (то есть при среднем риске летального исхода — 24,4%) выполняли все операции второго хирургического этапа DCS.

При оценке тяжести состояния <1,2 балла на протяжении не менее 48 ч, то есть при благоприятном прогнозе для жизни, выполняли операции не только второго, но и последующих хирургических этапов DCS следующим образом: в течение 2–5 сут после получения травмы производили малотравматичные и малоинвазивные операции, направленные на окончательную репозицию и фиксацию переломов, а при отсутствии признаков ухудшения состояния в течение 6–7 сут — традиционный по травматичности остеосинтез переломов.

Анализ результатов применения «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» позволил прийти к заключению, что определение времени начала этапов хирургического лечения на основании объективных критериев оценки тяжести состояния пострадавших старших возрастных групп с политравмой позволяет достоверно снизить уровень летальности (табл. 4).

Таким образом, систематизация подходов к лечению пациентов старших возрастных групп с политравмой, основанная на применении «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой», позволила улучшить результаты лечения и снизить уровень летальности на 9,3% (см. табл. 4).

Большинство методик балльной оценки механической травмы разработаны без учета возрастных особенностей пациентов и основаны на определении различных показателей в рамках одной шкалы или формулы, то есть определяют либо анатомическую тяжесть повреждения (AIS, ISS, NISS), либо степень выраженности патофизиологических изменений (системы APACHE II и APACHE III) [7]. При этом представленные шкалы не учитывают возрастные особенности пациентов и, как следствие, компенсаторные возможности организма, которые играют немаловажную роль при определении этапов хирургического лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой.

Таблица 4

Сравнение уровня летальности у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа	Уровень летальности, %	Критерий χ^2
1-я (n=95), проведен ретроспективный анализ	36 (37,9%)	0,044
2-я (n=21), проведен проспективный анализ	6 (28,6%)	

Необходимость разработки «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой», включающей критерии, объективно оценивающие тяжесть состояния и возможность выполнения этапного хирургического лечения с учетом концепции DCS у пострадавших старше 60 лет, с нашей точки зрения, обусловлена следующим:

- для оценки состояния пострадавших с использованием известных шкал (TRISS, ASCOT, APACHE II, ВПХ-СС и так далее [3, 11]) необходим анализ параметров, по разным причинам трудно определяемых в остром периоде политравмы (например, при медикаментозной седации проблематична оценка уровня сознания по шкале ком Глазго, а при ИВЛ — оценка спонтанного внешнего дыхания и числа дыхательных движений в 1 мин и так далее);

- оценка тяжести состояния, основанная на изменении лабораторных критериев без учета возрастных особенностей пациента, может привести к ошибкам в выборе тактики лечения.

Именно поэтому для «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» были выбраны показатели, объективно оценивающие тяжесть состояния у пациентов старших возрастных групп, которые можно определить независимо от особенностей проведения интенсивной терапии. Это позволяет избежать субъективности в принятии решения и, как следствие, не допускать тактических ошибок при планировании хирургических этапов динамического контроля повреждений.

Результаты лабораторных анализов, используемые в качестве критериев оценки состояния в «Рабочей шкале прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой», могут быть определены при обследовании пациента в условиях большинства ЛПУ. Сама обсуждаемая шкала позволяет комплексно оценивать влияние жизнеугрожающих последствий травмы (таких как массивная кровопотеря, приводящая к лактат-ацидозу [15], снижение белково-синтетической функции печени, а также запуск процессов гиперкатаболизма и гиперанаболизма на фоне полиорганной дисфункции как предвестника полиорганной недостаточности [6]), что дает возможность не только планировать этапы хирургического лечения, но и корригировать интенсивную терапию.

Помимо этого, интегральная оценка полученных весовых коэффициентов используемых пока-

зателей позволяет выделить среди них те, изменение которых в большей степени оказывает влияние на прогноз жизни (к ним относятся уровни общего белка и альбуминов крови, а также протромбиновое время). Таким образом, можно предположить основную роль плазмопотери и коагулопатии в развитии патологических процессов, что требует, в первую очередь, коррекции гиповолемии и системы гемостаза.

Сопоставимые, а иногда и равные значения лабораторных показателей у пациентов старших возрастных групп и лиц молодого и среднего возраста с политравмой предполагают различный прогноз вероятности летального исхода. Таким образом, систематизированный подход к лечению данной категории пациентов, реализованный в нашем исследовании с помощью «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой», позволяет объективизировать реализацию хирургических этапов динамического контроля повреждений и, тем самым, улучшить результаты лечения этой сложной категории пациентов.

Выводы

Сопоставимые значения лабораторных критериев определяют различный прогноз жизни у пациентов старше 60 лет и пациентов молодого и среднего возраста.

В остром периоде политравмы достоверно влияют на прогноз жизни у пациентов старших возрастных групп значения шести лабораторных показателей гомеостаза: количество эритроцитов периферической крови, уровень гемоглобина крови, уровень общего белка крови, уровень альбуминов крови, протромбиновое время, уровень лактата крови.

Объективно оценить степень влияния сопутствующей патологии на уровень летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с политравмой достоверно возможно, причем значение индекса Чарльсон ≥ 5 баллов прогностически неблагоприятно для жизни.

Внедрение «Рабочей шкалы прогноза летального исхода у пациентов старших возрастных групп с политравмой» в систему оказания медицинской помощи на основе концепции DCS пострадавшим старших возрастных групп с политравмой позволило снизить уровень летальности на 9,3 %.

Литература

1. *Белялов Ф.И.* Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов // *Вестн. соврем. клин. мед.* 2010. Т. 3. № 2. С. 44–46.
2. *Блаженко А.Н., Дубров В.Э., Муханов М.Л. и др.* Взаимосвязь изменений лабораторных показателей гомеостаза и уровня летальности у пациентов старших возрастных групп с политравмой при доминирующем повреждении опорно-двигательного аппарата // *Кубан. науч. мед. вестн.* 2015. № 3. С. 7–13.
3. *Блаженко А.Н.* Обоснование лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пострадавшим в остром периоде политравмы в многопрофильном стационаре: Автореф. дис. докт. мед. наук. РУДН. М., 2012. С. 11–13.
4. *Бронштейн А.С., Луцкевич О.Э., Ривкина В.Л., Зеленина А.В.* Пожилой хирургический пациент. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 6–12.
5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М.: Практика, 1999. С. 27–45.
6. *Говоров В.В., Говорова Н.В., Мангус А.Э.* Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы АРАСНЕ II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой // *Политравма.* 2011. № 2. С. 42–47.
7. *Дворник С.А., Кезля О.П.* Хирургическое лечение повреждений длинных трубчатых костей с использованием объективных методов оценки тяжести при сочетанной травме // *Воен. мед.* 2010. № 1. С. 88–92.
8. *Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю. и др.* Реализация динамического контроля повреждений у пострадавших с политравмой // *Политравма.* 2012. № 2. С. 154.
9. *Завражнов А.А., Блаженко А.Н., Дубров В.Э. и др.* Нормативы времени выполнения лечебно-диагностических манипуляций в противошоковой операционной до начала неотложных и срочных операций у пострадавших с политравмой // В сб.: Тезисы докладов на II Московском конгрессе травматологов и ортопедов «Повреждения при ДТП и их последствия, вопросы, ошибки и осложнения». М., 2011. С. 102.
10. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 18–22.
11. *Лебедев Н.В.* Оценка тяжести состояния больных в неотложной хирургии и травматологии. М.: Медицина, 2008. С. 87–88, 94.
12. *Сафарова Г.Л.* Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // *Успехи геронтол.* 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
13. *Улумбекова Г.Э.* Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года». М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 14.
14. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* 1987. Vol. 40. № 5. P. 373–383.
15. *Dimitriou R., Calori G.M., Giannoudis P.V.* «Polytrauma in the elderly: specific considerations and current concepts of management» // *Europ. J. Trauma Emergency Surg.* 2011. Т. 37. № 6. С. 539–548.
16. *Miller's Anesthesia, 7th ed./ Ed. by R.D. Miller.* Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. Vol. 1. P.1556. Vol. 2. P. 1528.
17. *Pape H.C., Peitzman A.B., Schwab C.W., Giannoudis P.V.* Damage control management in the polytrauma patient. New York: Springer, 2010. P. 464.
18. *World Health Organization.* Measuring change in nutritional status. Geneva: WHO, 1983.
19. *World Health Organization.* Statistical Information System (WHOSIS). <http://www.who.int/countries/rus/ru/2014>.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 788–794

A.N. Blazhenko¹, V.E. Dubrov², M.L. Mukhanov¹, E.G. Lysyh¹, I.A. Katsko³, A.A. Blazhenko⁴

OBJECTIFICATION FEASIBILITY STAGE DYNAMIC CONTROL DAMAGE IN PATIENTS ELDERLY AND SENILE WITH POLYTRAUMA

¹ Kuban State Medical University, 4, ul. Sedina, Krasnodar 350063; ² M. V. Lomonosov Moscow State University, korp. 5, 31, Lomonosovskii pr., Moscow 119192; ³ Kuban State Agrarian University, 13, ul. Kalinina, Krasnodar 350044; ⁴ S. V. Ochapovskiy Research Institute Regional clinical hospital № 1, 167, ul. 1 Maya, Krasnodar 350086

In this work the results of treatment of 116 patients with polytrauma older age groups was analysed, the comparison group consisted of 55 patients with multiple injuries aged 20 to 40 years. The objective of the study was the search of criteria of the objectification assess the severity of condition of patients of elderly and senile age with polytrauma on the basis of laboratory parameters and evaluation of the influence of concomitant somatic pathology on the level of lethality. We analysed the significance of each of the selected indicators and their entirety, thereby simplifying the formation of evidence-informed way to predict fatal outcome in patients of elderly and senile age with polytrauma.

Key words: *polytrauma, dynamic control of damage, assessment of the severity of the condition, patients of elderly and senile age*

М. Ю. Бобошко¹, Е. В. Жилинская¹, Л. Е. Голованова², Т. В. Легостаева¹,
Ф. Ди Берардино³, А. Цезарани³

РЕЧЕВАЯ АУДИОМЕТРИЯ В ПРАКТИКЕ РАБОТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

¹ Лаборатория слуха и речи научно-исследовательского центра, Первый 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, Городской гериатрический центр, 190103 Санкт-Петербург, Рижский пр., 21; ³ Отдел аудиологии Университета Милана, Италия, 20122 Милан, виа Паче, 9

Цель исследования — апробация нового метода речевой аудиометрии при обследовании лиц старших возрастных групп. Обследованы 32 человека 60–88 лет: 20 лиц с тугоухостью, использующих слуховые аппараты (СА), и 12 пациентов с нормальными порогами слуха и легкими когнитивными нарушениями, установленными посредством краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*). Речевую аудиометрию выполняли с использованием традиционного теста по оценке разборчивости многосложных слов и нового речевого теста с моторными ответами (*Verbal Tasks and Motor Responses — VTMR*); в обоих тестах речевой сигнал предъявлялся на фоне шума (многоголосие) в свободном звуковом поле. Все пациенты прошли тест *VTMR* значительно лучше, чем тест по оценке разборчивости многосложных слов. У лиц с тугоухостью средний результат теста *VTMR* составил $73,2 \pm 29,2\%$ без СА и $88,6 \pm 20,5\%$ с использованием СА, а в традиционном тесте — $34,8 \pm 20,9\%$ без СА и $56 \pm 18,4\%$ с использованием СА. У всех пациентов с нормальным слухом и легкими когнитивными нарушениями результат теста *VTMR* был равен 100%, а речевая разборчивость в традиционном тесте — $88 \pm 12\%$. В практике работы гериатрического центра целесообразно использовать как традиционную речевую аудиометрию, так и новый речевой тест с моторными ответами, позволяющий обследовать в случаях значительного ухудшения разборчивости речи и при снижении интеллектуальных возможностей.

Ключевые слова: речевая аудиометрия в свободном поле, хроническая двусторонняя тугоухость, старение

Тональная пороговая аудиометрия не отражает полноценно слуховые способности человека, поскольку дает лишь частичное представление о способности к восприятию и пониманию речи. Именно речь играет важнейшую роль в социальной жизни человека, поэтому выявление нарушений ее разборчивости первостепенно при обследовании слуховой системы [6].

Методика, позволяющая производить количественную оценку речевого слуха путем определения разборчивости речи при различной ее интенсивности, получила название речевой аудиометрии. В качестве тестирующих сигналов при этом используют не тоны различной частоты, а слова или фразы. В случаях тонально-речевой диссоциации, когда у человека при относительно сохранном тональном слухе резко нарушается разборчивость речи, постановка диагноза возможна только с использованием речевой аудиометрии. Кроме того, данная методика обязательно должна использоваться при выборе способа коррекции слуха и оценке эффективности слухопротезирования.

Снижение речевой разборчивости с возрастом является общеизвестным фактом. Для успешной обработки речи важны три основных фактора: хорошая слышимость сигнала, нормальное функционирование центральных отделов слуховой системы и нормальный когнитивный статус пациента. Общий интеллектуальный спад, сопутствующий процессу старения, оказывает значительное влияние на разборчивость речи, ставя иногда сурдологов перед трудностью интерпретации результатов речевых тестов: являются ли плохие результаты следствием нарушений в слуховой системе или когнитивных расстройств?

Новый речевой тест с моторными ответами (*Verbal Tasks and Motor Responses — VTMR*), в том числе его русская и английская версии, был разработан итальянскими исследователями. В этом тесте разборчивость речи оценивают по выполнению простых заданий после прослушивания фонетически сбалансированных вербальных инструкций [2]. Мануальное выполнение заданий меньше обусловлено лингвистическими знаниями пациента, скоростью речи и когнитивными факторами, чем

построение речевых ответов (слов, фраз) при выполнении традиционной речевой аудиометрии. Воспроизведение слов или фраз требует вовлечения сложных интеллектуальных навыков, подвержено влиянию лингвистического контекста и зачастую зависит от возраста пациента. Простота теста *VTMR* и относительная независимость от умственных возможностей пациента позволяет использовать его, например, при наличии когнитивных нарушений у пациента, когда плохой результат речевой аудиометрии может быть в большей степени обусловлен снижением интеллекта, нежели нарушением слуха. Насколько нам известно, на данный момент не существует теста, похожего на *VTMR*.

Целью исследования была апробация нового метода речевой аудиометрии при обследовании лиц старших возрастных групп.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 32 человека 60–88 лет (24 женщины и 8 мужчин), из которых были выделены две группы. 1-я — 20 пациентов без когнитивных нарушений (средний возраст $72,4 \pm 4,6$ года) с хронической двусторонней симметричной сенсоневральной тугоухостью II–III степени, пользующихся слуховыми аппаратами (СА); 2-я — 12 пациентов (средний возраст $74,5 \pm 8,9$ года) с когнитивными нарушениями легкой степени и нормальными порогами слуха. Диагноз легких когнитивных нарушений устанавливали при показателе 25–27 баллов краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*), которая состоит из 30 заданий, позволяющих исследователю оценить состояние арифметических способностей, памяти и временно-пространственной ориентации пациента [3]. Все участники исследования были пациентами Санкт-Петербургского городского гериатрического центра. Участие в исследовании было добровольным и не оплачивалось.

Всем пациентам проводили отоскопию, тональную пороговую аудиометрию и речевую аудиометрию в свободном поле — традиционный тест по оценке разборчивости многосложных слов [1] и русскую версию теста *VTMR*.

Для предъявления сигнала в свободном поле использовали две звуковые колонки, расположенные под углом 90° ; расстояние от колонок до головы пациента составляло 1 м. Интенсивность сигнала в обоих тестах контролировали с помощью

шумомера, она соответствовала интенсивности 60–65 дБ УЗД при частоте калибровочного сигнала 1 кГц, что соответствует громкости разговорной речи. Речевые сигналы предъявляли на фоне шума (многоголосие) с отношением сигнал/шум 0 дБ. Пациенты с тугоухостью проходили тесты с использованием СА и без него, что потребовало двух посещений. Остальные пациенты проходили тесты во время одного посещения. Все пациенты с тугоухостью использовали заушные цифровые многоканальные СА, оптимально настроенные с помощью формулы *NAL NL1*. Тесты проводили в звукоизолированной аудиометрической кабине, CD-диски проигрывали с помощью CD-плеера (*Sony*), подсоединенного к аудиометру (*Amplaid A321*).

В традиционном тесте по оценке разборчивости слов был использован CD-диск с записью стандартных списков из 30 многосложных слов. Задачей пациента было повторить слово, как он его услышал; каждое слово оценивали в 3,3%, результат рассчитывали как количество правильно повторенных слов в процентах.

Оборудование, необходимое для проведения теста *VTMR*, включает пять колец разного цвета, одно основание для них, один молоточек, одну деревянную конструкцию с четырьмя разноцветными палочками и CD-диск с вербальными командами, например «Взять в руку зеленое кольцо» или «Стукнуть молоточком один раз по синей палочке и один раз по красной палочке». Задача пациента — не повторить услышанную команду, а выполнить инструкцию, предъявленную со звуковых колонок. Всего пациенту давали 25 команд, пауза между которыми длилась 8 с. Результат рассчитывали в процентах правильно выполненных заданий (моторных ответов); каждое задание оценивали в 4%.

Полученные результаты анализировали с использованием стандартных средств статистической обработки данных. Для определения статистической достоверности разницы между результатами теста *VTMR* и традиционного теста по оценке разборчивости слов при использовании СА и без него использовали критерий Вилкоксона. Достоверным считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний порог слуха по воздуху на частотах 0,5; 1; 2; 4 кГц у пациентов 1-й группы составил

56±9 дБ НПС, а у пациентов 2-й группы — 17±3 дБ НПС.

Все пациенты 1-й группы прошли тест *VTMR* значительно лучше, чем тест по оценке разборчивости слов. Доля правильно выполненных заданий в тесте *VTMR* в среднем составила 73,2±29,2% без СА и 88,6±20,5% с использованием СА, а разборчивость слов в традиционном тесте, соответственно, 34,8±20,9 и 56±18,4% (результаты различались на высоких уровнях значимости). Таким образом, можно сделать вывод о более высокой чувствительности традиционного теста.

Результаты обоих вариантов речевой аудиометрии, пройденных с использованием СА, были достоверно лучше, чем без него ($p < 0,001$), что указывает на хороший результат коррекции слуха посредством СА в обследованной группе пациентов. При анализе результатов оценки эффективности слухопротезирования на основании обоих методов речевой аудиометрии было произведено дополнительное деление пациентов 1-й группы на две подгруппы: А — 10 человек 60–74 лет (средний возраст 66,6±6 лет), Б — 10 человек 75–83 лет (средний возраст 78,2±3,2 года). На основании разницы между результатами речевого теста, пройденного с использованием СА и без него, оценивали прирост разборчивости. Установлено, что у пациентов подгруппы А прирост разборчивости с использованием СА по результатам традиционного речевого теста был достоверно больше, чем аналогичный прирост в тесте *VTMR* ($p < 0,001$). У пациентов подгруппы Б результаты были обратными: прирост разборчивости, полученный по данным традиционного теста, был достоверно меньше, чем по данным теста *VTMR* ($p < 0,001$). Результаты традиционного теста и теста *VTMR* у пациентов обеих подгрупп приведены в таблице.

Следует отметить, что при выполнении традиционного речевого теста имел место значительный разброс результатов, который в максимальной степени был выражен у пациентов подгруппы А при оценке разборчивости слов без СА (худший показатель составил 5%, лучший — 90%); при исследовании с использованием СА эти показатели колебались от 35 до 95%. По данным теста *VTMR*, у 9 из 10 пациентов подгруппы А результат был равен или больше 80% (как без СА, так и с использованием СА), что свидетельствует о меньшей чувствительности теста *VTMR* и объясняет низкий показатель прироста разборчивости при использовании СА (см. таблицу).

Что касается пациентов подгруппы Б, то у них отмечали худшие результаты обоих речевых тестов по сравнению с пациентами подгруппы А. При этом разница между разборчивостью слов с использованием СА и без него по данным традиционного теста была недостоверной ($p > 0,5$). Результаты теста *VTMR*, напротив, продемонстрировали хороший эффект от использования СА, что, прежде всего, связано с его простотой: пациентам старческого возраста легче было разбирать фразы и выполнять предложенные простые инструкции, чем повторять отдельные слова.

У пациентов 2-й группы результат традиционного теста по оценке разборчивости слов в среднем составил 88±12%. Тест *VTMR* удалось провести только 11 пациентам, поскольку один из испытуемых страдал дальтонизмом. Результаты теста *VTMR* у всех 11 пациентов составили 100%, это подтверждает меньшую зависимость результатов теста *VTMR* от интеллектуальных способностей пациента и доказывает, что тест оценивает исключительно слуховые способности.

Известно, что на результаты речевой аудиометрии влияет не только состояние слуховой функции, тип тугоухости, но и лингвистические знания (человеку с большим словарным запасом проще воспроизвести услышанное слово), эффект тренировки (при частом тестировании пациент, как правило, проходит его лучше), а также такие факторы, как кратковременная память и лексическая организация [7]. Кроме того, нельзя исключить влияние на разборчивость речи индивидуальных особенностей нейрокогнитивных процессов, интеллекта, памяти [5, 8]. Все это необходимо учитывать при

Речевая разборчивость при оценке эффективности слухопротезирования у пациентов 1-й группы по данным традиционного и *VTMR* тестов, $M \pm m$

Подгруппа, возраст	Разборчивость по данным традиционного теста, %			Разборчивость по данным теста <i>VTMR</i> , %		
	без СА	с использованием СА	прирост	без СА	с использованием СА	прирост
А, 60–74 года ($n=10$)	39±25,3	64,5±15,4	25,5	84,8±22,8	91,2±21,1	6,4
Б, 75–83 года ($n=10$)	30,5±15,9	47,5±17,8	17	61,6±31,3	86±20,6	24,4

Примечание. M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение.

оценке результатов речевой аудиометрии, особенно у лиц старших возрастных групп.

В процессе старения обработка звуковой информации подвержена влиянию тугоухости, являющейся следствием механических и нейрональных нарушений слуховых путей на протяжении от наружного уха до слуховой коры [10]. Снижение периферического слуха приводит к тому, что слуховой коры достигает ухудшенный акустический сигнал. Это изменяет активацию нервных клеток в ответ на речь, что со временем ведет к структурным изменениям слуховой коры. Чем старше пациент, тем более выраженным становится этот эффект [4]. Многими исследователями показано, что пациенты старших возрастных групп с тугоухостью хуже выполняют речевую аудиометрию как в сравнении с пожилыми пациентами с лучшим слухом [12, 13], так и в сравнении с молодыми пациентами с такой же степенью тугоухости [9]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, подтверждают эти сведения. Результаты обоих использованных нами методов речевой аудиометрии у пациентов 75 лет и старше были достоверно хуже, чем у лиц 60–74 лет, в том числе и при использовании СА.

Но не только сенсорный дефицит ухудшает понимание речи у пожилых людей. Старение связано также с изменениями когнитивных функций в регионах головного мозга, критически важных для разборчивости речи, включая рабочую память и скорость обработки данных [15]. Это позволяет предположить, что возрастное снижение разборчивости речи происходит вследствие взаимодействия перцептивных и когнитивных факторов. Как показало наше исследование, пациенты старших возрастных групп значительно лучше выполняют тест *VTMR* по сравнению с традиционным тестом по оценке разборчивости слов, требующим большего напряжения перечисленных функций.

Использование смыслового контекста в тесте *VTMR* позволяет снизить воздействие возрастных изменений на речевую разборчивость и минимизировать влияние нейрокогнитивных процессов на понимание речи [11]. Простота и избыточность теста *VTMR* облегчает восприятие вербальных команд и прохождение теста. Это особенно важно при обследовании лиц со снижением интеллектуальных способностей, которые требуют длительного обучения перед тестированием и плохо проходят традиционную речевую аудиометрию [14]. Данная гипотеза получила подтверждение при обследовании нормально слышащих пациентов с синдромом Дауна, которые лучше проходили тест *VTMR*,

чем обычную речевую аудиометрию [2]. Похожие результаты были получены и у пациентов с когнитивными нарушениями, участвовавших в нашем исследовании.

Выводы

В практике работы гериатрического центра целесообразно использовать как традиционную речевую аудиометрию, так и новый речевой тест с моторными ответами, позволяющий обследовать в случаях значительного ухудшения разборчивости речи и при снижении интеллектуальных возможностей.

При оценке эффективности слухопротезирования у пациентов пожилого возраста 60–74 лет наиболее информативна традиционная речевая аудиометрия, а у пациентов старше 74 лет — новый речевой тест с моторными ответами.

Литература

1. Лопотко А.И., Бердникова И.П., Коротков Ю.В. Аудиометрический речевой экспресс-тест // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2002. Т. IX. № 1. С. 38–42.
2. Di Berardino F., Forti S., Cesarani A. *VTMR*, a new speech audiometry test with verbal tasks and motor responses // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2012. Vol. 121. № 4. P. 253–260.
3. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
4. Humes L.E., Kewley-Port D., Fogerty D. et al. Measures of hearing threshold and temporal processing across the adult lifespan // *Hear Res.* 2010. Vol. 264. № 1–2. P. 30–40.
5. Jaimie L.G., Terrin N.T., Pisoni D.B. Development, Reliability and Validity of PRESTO: A New High-Variability Sentence Recognition Test // *J. Amer. Acad. Audiol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 26–36.
6. Jerger J. New horizons in speech audiometry? // *J. Amer. Acad. Audiol.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 424–425.
7. Luce P.A., Pisoni D.B. Recognizing spoken words: The neighborhood activation model // *Ear Hear.* 1998. Vol. 19. № 1. P. 1–36.
8. Musiek F.E., Chermak G.D. Handbook of central auditory processing disorder. Vol.1. Auditory neuroscience and diagnosis, 2nd ed. San Diego: Plural Publishing inc., 2014.
9. Peelle J.E., Troiani V., Grossman M. et al. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. № 35. P. 12638–12643.
10. Schneider B.A. Psychoacoustics and aging: Implications for everyday listening // *J. Speech Lang. Pathol. Audiol.* 1997. № 21. P. 111–124.
11. Sommers M.S., Hale S., Myerson J. et al. Listening comprehension across the adult lifespan // *Ear Hear.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 775–781.
12. Stewart R., Wingfield A. Hearing loss and cognitive effort in older adults' report accuracy for verbal materials // *J. Amer. Acad. Audiol.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 147–154.
13. Tun P.A., Benichov J., Wingfield A. Response latencies in auditory sentence comprehension: Effects of linguistic versus perceptual challenge // *Psychol. Aging.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 730–735.

14. Wilson R.H., McArdle R. Speech signals used to evaluate functional status of the auditory system // J. Rehab. Res. Dev. 2005. Vol. 42. № 4 (Suppl. 2). P. 79–94.

15. Wingfield A., Stine-Morrow E.A.L. Language and speech // In: Craik F.I.M., Salthouse T.A. (Eds.). Handbook of cognitive aging, 2nd ed. Mahwah: Erlbaum, 2000.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 795–799

*M. Yu. Boboshko¹, E. V. Zhilinskaya¹, L. E. Golovanova², T. V. Legostaeva¹,
F. Di Berardino³, A. Cesarani³*

THE USE OF SPEECH AUDIOMETRY IN THE PRACTICE OF THE GERIATRIC CENTER

¹ Laboratory of hearing and speech of First I. P. 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 Audiology Unit, University of Milan, 9, Via Pace, Milan, Italy 20122

The aim of the study was to evaluate a new test of speech audiometry while examining aged patients. 32 aged listeners from 60 to 88 years old were examined: 20 hearing aid (HA) users and 12 patients with normal hearing thresholds and mild cognitive impairment according to the results of the mini-mental state examination (MMSE). The speech audiometry consisted of the traditional polysyllabic words discrimination test and a new speech test with motor responses (Verbal Tasks and Motor Responses — VTMR); in both tests the signal was presented in background noise (polyphony) in free field. All listeners performed the VTMR test significantly better than the polysyllabic words discrimination test. In the group of hearing impaired patients the mean result in VTMR test was 73,2±29,2% without HA and 88,6±20,5% with it, in traditional test — 34,8±20,9% without HA and 56±18,4% with it. All patients of the group with normal hearing and mild cognitive impairment performed the VTMR test with 100% result, their speech discrimination score in traditional test was 88±12%. In the practice of the geriatric center the use of both the traditional speech audiometry and the new speech test with motor responses seems to be reasonable, that allows examining the auditory function in patients with significant deterioration of speech intelligibility or cognitive impairment.

Key words: *speech audiometry in free field, chronic bilateral hearing loss, aging*

В. В. Рерих^{1,2}, С. М. Гуди¹, М. У. Байдарбеков³, К. А. Аникин¹

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФОРМЫ ТЕЛА ПОЗВОНКА В УСЛОВИЯХ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПРИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНОЧНИКА

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна, 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; e-mail: niito@niito.ru; ² Новосибирский государственный медицинский университет, 630091 Новосибирск, Красный пр., 52; ³ Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Республика Казахстан, 010009 Астана, пр. Абылай Хана, 15а

Проанализированы показатели коррекции посттравматической деформации у 27 пациентов 61–76 лет ($62,9 \pm 1,4$ года) при использовании остеопластики и транспедикулярной фиксации по поводу переломов тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне остеопороза. Показатели посттравматической деформации — индекс клиновидности (ИК) и сегментарный кифоз (СК) — уменьшились у всех пациентов. При этом малоинвазивная (транскutánная) техника выполнения операции позволила добиться восстановления потерянной анатомии и не уступает результатам открытого вмешательства. У больных с компрессионными переломами достоверно уменьшился как ИК, так и СК, у пациентов с взрывным характером повреждения — только ИК. У пациентов с T-критерием > -3 SD снизились оба показателя деформации, а при более выраженном снижении минеральной плотности (T-критерий < -3) достоверно уменьшился только ИК. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении потерянной анатомии, но при этом степень коррекции зависит от характера перелома и количества костной массы.

Ключевые слова: остеопороз, транспедикулярная фиксация, остеопластика, позвоночник, переломы позвоночника, вертебропластика, минимальное инвазивное вмешательство

Проблема лечения остеопоротических переломов тел грудных и поясничных позвонков является актуальным вопросом современной травматологии и ортопедии. Эти повреждения позвоночника являются одними из ведущих причин снижения качества жизни у пожилых лиц [19, 24], а в ряде случаев они могут быть опасны для жизни, уровень смертность достигает 23–34% [25]. Принципиальным моментом лечения переломов тел позвонков, возникших на фоне остеопороза, является воссоздание утраченной анатомии на уровне поражения, создание стабильности и восстановления анатомической оси позвоночника [37]. Из-за снижения прочности кости при остеопорозе использование традицион-

ных методов хирургического лечения переломов тел позвонков с нормальной минеральной плотностью костной ткани ограничено, что значительно уменьшает возможности коррекции посттравматической деформации и ухудшает исход лечения [38]. Кроме того, толерантность к таким вмешательствам у данной категории больных очень низкая в связи с возрастом и наличием сопутствующих соматических заболеваний [1, 3, 44].

Цель исследования — оценка восстановления формы тела позвонка и коррекции посттравматической деформации при применении остеопластики в условиях транспедикулярной фиксации у пациентов с повреждениями грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне остеопороза.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 27 пациентов 61–76 лет (средний возраст $62,9 \pm 1,4$ года, мужчин — 11 (40,7%), женщин — 16 (59,3%)) с неосложненными повреждениями позвоночника грудной и поясничной локализации, возникшими на фоне остеопороза. По обстоятельству полученной травмы у 59,3% больных переломы тел позвонков возникли вследствие низкоэнергетической травмы (падение с высоты собственного роста), которая является характерной для остеопоротических переломов тел позвонков.

Комплексное обследование пострадавших включало рентгеноспондилографию (до операции, во время и после нее), денситометрию, многослойную спиральную КТ. У большинства пострадавших (33,4%) повреждения локализованы на уровне L_1 позвонка, на уровне Th_{XII} , L_{II} и L_{III} позвонков — у 29,6; 25,9 и 11,1% пациентов, соответственно. Для верификации переломов использовали уни-

версальную классификацию повреждений позвоночника, предложенную F. Magerl и соавт. (1994). При этом в 13 (48,1%) случаях диагностирован перелом типа А3, в 11 (40,7%) — типа А1, в 2 (7,5%) — типа А2, в 1 (3,7%) — типа В1.

Выраженность деформаций поврежденного сегмента позвоночника определяли кифозом и индексом клиновидности тела позвонка на рутинных рентгенограммах. Кифоз измеряли от краниальной замыкательной пластинки вышележащего и каудальной — нижележащего интактных позвонков [36]. Индекс клиновидности рассчитывали по формуле соотношения передней высоты поврежденного позвонка и высоты передних отделов смежных тел позвонков [29]. Остеопороз позвоночника диагностировали при помощи рентгеновской денситометрии (HOLOGIC «Discovery-A») с использованием рентгенологических общепризнанных признаков. С учетом этих данных, на основании T -критерия все пациенты были разделены на три группы: 1-я (T -критерий от $-2,5$ до $-2,9$) — 7 человек, 2-я (T -критерий от $-3,0$ до $-3,5$) — 13 человек, 3-я (T -критерий $-3,6$ и ниже) — 7 пациентов.

Всем пациентам проведено оперативное лечение в виде транспедикулярной фиксации в сочетании с пластикой депротенизированной костью (ДПК) [2]. Хирургическое вмешательство проводили транскутанно (ТТПФ) в 18 случаях, а в 9 — открыто (ТПФ). Основной этап был идентичен в обоих вариантах оперативного лечения. В соответствии с анатомическими ориентирами, в корнях дужек позвонков, смежных со сломанным, формировали каналы и устанавливали транспедикулярные винты. На одной из сторон закрепляли стержень в винтах и придавали экстензию и distraction. Проводили контрольное рентгенологическое обследование при помощи элетронно-оптического преобразователя в прямой и боковой проекциях. Измеряли кифотическую деформацию на корригируемом уровне поврежденного отдела позвоночника и индекс клиновидности тела сломанного позвонка. На противоположной стороне в педикуле сломанного позвонка формировали канал. В тело сломанного позвонка у пациентов 1-й группы вводили в общем до $5,76 \pm 1,09$ г ДПК. Объем вводимого пластического материала, необходимый для полной коррекции деформации тела позвонка, рассчитывали по формуле: $V_{pl} = \pi R^2 (h_1 - h_2)$, где V_{pl} — объем пластического материала, мм^3 ; R — радиус тела позвонка, найденный во фронтальной плоскости, мм ; h_1 — высота тела позвонка до ком-

прессии (средняя высота смежных тел позвонков), мм ; h_2 — высота тела позвонка после компрессии, мм [1]. Для плотного введения ДПК в тело сломанного позвонка использовали воронку с толкателем. Воронку удаляли, а по каналу вводили транспедикулярно винт, осуществляли закрепление стержня в головках винтов, предварительно придавали дополнительно экстензию и distraction для равномерного перераспределения нагрузки на конструкцию. На противоположной стороне демонтировали конструкцию и осуществляли манипуляции, описанные выше. Окончательный монтаж транспедикулярной конструкции проводили последовательно в зависимости от ее типа.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения прослежены во время операции и в ранний послеоперационный период. Оценку восстановления деформаций поврежденного сегмента позвоночника осуществляли при помощи рентгенологического исследования. Во всей выборке сегментарный кифоз до операции в среднем составлял $10,2 \pm 1,2^\circ$, а индекс клиновидности (ИК) равнялся $40,5 \pm 7,2\%$. Следует отметить, что во время этапа операции после выполнения коррекции только в условиях ТПФ без остеопластики, убедительно и достоверно снижена более чем вдвое кифотическая деформация, но достичь значимого уменьшения клиновидности тела не удалось, в том числе и при разных типах переломов позвонков (таблица).

После операции оба показателя уменьшились и составили $3,2 \pm 0,6^\circ$ и $10,4 \pm 2,4\%$, соответственно ($p < 0,003$). У пациентов, которым была проведена ТТПФ, кифоз до операции составлял $10,5 \pm 1,3^\circ$, после — $4,7 \pm 0,6^\circ$ ($p < 0,003$), а ИК уменьшился с $41,1 \pm 4,8$ до $11,5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,003$). У больных, которым операцию выполняли открыто, ИК уменьшился с $49,5 \pm 5,4\%$ до $8,3 \pm 5,1\%$ ($p < 0,003$), а в изменениях кифотической деформации достоверных различий не выявлено, хотя сохранялась тенденция к ее уменьшению. У больных с переломом типа А1 кифоз снизился с $10,8 \pm 1,7$ до $4,8 \pm 0,8^\circ$ ($p < 0,003$), ИК — с $54,2 \pm 4,8$ до $11,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,003$). У пациентов с переломом типа А3, ИК уменьшился с $38,8 \pm 6,6$ до $6,8 \pm 3,3\%$ ($p < 0,003$) и отмечена тенденция к снижению сегментарного кифоза с $9,4 \pm 1,2$ до $3,6 \pm 1,0^\circ$ ($p > 0,005$). Значения индекса клиновидности у пациентов трех групп достоверно снизились. У пациентов 1-й группы показатель кифоза уменьшился с $9,1 \pm 1,4$ до $4,7 \pm 0,7^\circ$

Результаты устранения деформации тела сломанного позвонка и кифоза в условиях ТПФ до остеопластики

Тип перелома	Клиновидность, %		Кифоз	
	до операции	в условиях ТПФ без остеопластики	до операции	в условиях ТПФ без остеопластики
В общей группе	40,5±7,2	33,5±4,2 ($p<0,05$)	10,2±1,2°	4,0±0,3° ($p<0,05$)
A1	54,2±4,8	43,0±9,7	10,8±1,7°	4,3±0,8° ($p<0,05$)
A3	38,8±6,6	29,8±4,3	9,4±1,2°	3,6±0,9° ($p<0,05$)

($p<0,003$), а при более выраженном снижении минеральной плотности у больных 2-й и 3-й групп достоверных изменений не выявлено ($p>0,005$).

Посттравматическая деформация сломанного тела позвонка нарушает распределение нагрузки в позвоночнике, что обусловлено дополнительным моментом сгибания на уровне повреждения. Эта эксцентрическая нагрузка усиливает давление на смежные с повреждением позвонки и способствует увеличению риска новых переломов их тел на фоне сниженной прочности костной ткани при остеопорозе [14]. Такое явление в литературе описывается как «эффект домино» [37]. Множественные остеопоротические переломы вызывают грубую кифотическую деформацию грудного и поясничного отделов позвоночника. Это приводит к уменьшению объема грудной клетки и брюшной полости, что клинически проявляется в снижении легочной функции и синдроме раннего насыщения, соответственно [32, 41]. Пациенты испытывают снижение качества жизни, трудности в повседневной деятельности и самообслуживании, депрессию и снижение самооценки, нарушение баланса и походки, более высокие показатели смертности [17, 19, 24–26]. Восстановление потерянной высоты тела сломанного позвонка и восстановление сегментарного кифоза приведет к уменьшению дополнительного момента сгибания, а следовательно, к снижению риска повреждения смежных уровней [37].

В настоящее время основными методами хирургического лечения компрессионных переломов тел позвонков (тип A1 по классификации F. Magerl) на фоне остеопороза являются вертебропластика, кифопластика и стентопластика. Вертебропластика впервые была описана в 1987 г. как метод лечения позвоночных гемангиом. После этого чрескожная вертебропластика широко используется для лечения боли, связанной с остеопоротическими переломами позвонков [18]. Тем не менее, чрескожная вертебропластика не может восстановить утраченную высоту тела позвонка и имеет высокую степень утечки костного цемента — до 40,3%

[23, 35]. Цемент может мигрировать в межпозвоночный диск, паравerteбральные ткани, эпидуральное пространство, межпозвоночное отверстие или венозную систему. Большинство этих утечек бессимптомно, но значительная миграция костного цемента в спинномозговой канал и/или межпозвоночное отверстие может привести к появлению боли, радикулопатии или компрессии спинного мозга, что требует дополнительного консервативного или оперативного лечения [40, 45]. Миграция костного цемента через эпидуральную или паравerteбральную венозную систему в кровяное русло может привести к эмболии легочной артерии [5, 9]. Эмболизация, как правило, протекает бессимптомно, но в литературе описаны случаи смертельных исходов [4, 11]. Также встречаются данные о других летальных последствиях миграции костного цемента, таких как парадоксальная эмболия сосудов головного мозга [39], эмболия почечной артерии [10] и т. д.

С развитием минимально инвазивной хирургии был разработан метод баллонной кифопластики, отличительной особенностью которого является введение костного цемента в предварительно сформированную полость, что позволяет частично восстановить утраченную высоту тела позвонка и уменьшить риски утечки костного цемента до 8,6% [6]. Таким образом, по данным ряда авторов, чрескожная баллонная кифопластика является предпочтительным методом лечения компрессионных переломов тел позвонков на фоне остеопороза [7, 16, 33, 45]. Но клинические результаты свидетельствуют о том, что высота тела позвонка при этом восстанавливается в среднем только на 2,9 мм, что составляет примерно около $1/3$ утраченной высоты, а угол Cobb корректируется в среднем только на 3,4° [42, 43].

Для улучшения этих показателей был разработан и в настоящее время широко внедряется в практику лечения остеопоротических компрессионных переломов тел позвонков метод чрескожной стентопластики. Использование механической

вертикально (краниокаудально) направленной силы расправляемого стента в теле сломанного позвонка, по аналогии с домкратом, позволяет восстановить потерянную высоту пораженного позвонка, что было показано в ряде биомеханических исследований [8, 30]. По данным J. Fan и соавт. (2016 г.), при использовании дилатора позвонков Jack у 218 пациентов по поводу компрессионных переломов тел позвонков на фоне остеопороза, высота переднего отдела тела позвонка достигает до 84,7% от нормальной высоты. Сегментарный кифоз на уровне поражения в среднем был исправлен на $7,7 \pm 3,4^\circ$ ($p < 0,01$). Частота утечки костного цемента составила 5,1% [12].

Несмотря на значительное уменьшение частоты миграции костного цемента, по сравнению с чрескожной вертебропластикой, риск получения осложнений остается высоким. Для лучшего восстановления потерянной формы тела позвонка и снижения риска осложнений, связанных с миграцией костного цемента, пластику тела сломанного позвонка мы проводили, используя ДПК [2], которую нагнетали в сломанное тело позвонка под давлением. Это позволило восстановить высоту переднего отдела позвонка до $89 \pm 3,4\%$ от нормальной высоты, а сегментарный кифоз в среднем уменьшился на $6 \pm 0,9^\circ$ ($p < 0,003$).

Таким образом, сравнивая результаты, полученные в нашем исследовании, с данными современных методов лечения компрессионных переломов тел позвонков на фоне остеопороза (вертебропластика, кифопластика, стентопластика), рассмотренных в ходе литературного обзора, мы с уверенностью можем заключить, что использование остеопластики в условиях транспедикулярной фиксации при остеопоротических компрессионных переломах тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника позволяет добиться лучших показателей коррекции посттравматической деформации с минимальным риском осложнений.

Хирургическое лечение взрывных переломов тел позвонков (тип А3 по классификации F. Magerl) у больных с остеопорозом является еще более сложной задачей. Использование традиционных методов хирургического лечения переломов тел позвонков с нормальной минеральной плотностью костной ткани ограничено из-за сниженной прочности кости при остеопорозе [38]. Задняя фиксация позвонков транспедикулярными или ламинарными конструкциями при их повреждениях на фоне остеопороза считалась наиболее успешным хирургическим методом лечения этих поврежде-

ний. Но в доступной нам литературе мы не встретили данных о восстановлении формы тела позвонка с использованием ТПФ. Также нужно отметить, что для эффективного ее применения требуется увеличение точек контакта металлоконструкций с костной тканью, удлинение протяженности фиксации [22]. Это, в свою очередь, приводит к ограничению движений, усугублению степени выраженности остеопороза и дегенеративных процессов в позвоночнике [22].

Вместе с тем, при переломах тел позвонков, возникших на фоне остеопороза, хирургические вмешательства на ventральных отделах позвоночника во многих случаях считались методом выбора [27]. Однако ventральный спондилодез при лечении переломов тел позвонков не является надежным. Сниженная механическая резистентность костной ткани при остеопорозе позвонков значительно уменьшает возможности коррекции посттравматической деформации при использовании ventральной фиксации, спондилодеза и ухудшает исход лечения [28]. С нашей точки зрения, вмешательство на ventральных отделах позвоночника следует рассматривать как операцию, направленную, главным образом, на восстановление анатомических соотношений в поврежденном сегменте позвоночника на фоне остеопороза, которая должна быть дополнена эффективной задней внутренней фиксацией. Одним из таких методов в лечении взрывных переломов тел позвонков на фоне остеопороза, широко освещенных в современной литературе, является сочетание чрескожной кифопластики и коротко сегментарной транспедикулярной фиксации [13, 15, 20]. При этом сочетании основная первичная стабильность достигается за счет задней коротко сегментарной фиксации, а частичное воссоздание потерянной высоты тела позвонка и введение костного цемента позволяют восстановить жесткость поврежденного уровня и уменьшить нагрузку на дорсальную конструкцию [13]. R. Hartensuer и соавт. (2013) в своем биомеханическом исследовании не обнаружили каких-либо признаков аддитивного функционального дополнения к первичной стабильности ТПФ, что, возможно, связано с ограничением коррекции высоты тела позвонка баллонной кифопластикой.

Таким образом, некоторые выводы, содержащиеся в литературе, о результатах лечения, достигаемых увеличением первичной стабильности, не могут быть объяснены их биомеханическим исследованием [34]. Частота утечек костного цемента при использовании кифопластики по поводу

взрывного характера повреждений превышает частоту его миграции при компрессионных переломах на фоне остеопороза [21]; при сочетании с коротко сегментарной ТПФ частота утечек может достигать 40,7% [46]. Из этого следует, что риск осложнений при применении этого метода у больных с взрывным характером переломов тел позвонков является неоправданно высоким, а предложенное нами сочетание остеопластики и задней транспедикулярной фиксации у данной категории пациентов позволяет достичь восстановления потерянной формы тела сломанного позвонка, не подвергая пациентов риску развития грозных осложнений.

Выводы

Использование открытой или транскutánной транспедикулярной фиксации в сочетании с остеопластикой при лечении пациентов с повреждениями грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне остеопороза в большинстве случаев позволяет восстановить высоту сломанного позвонка, устранить кифоз, но при планировании операции следует учитывать то обстоятельство, что на результат влияет характер перелома и степень снижения минеральной плотности кости.

Литература

1. Аветисян А.Р. Пластика тел грудных и поясничных позвонков пористыми биокерамическими гранулами (экспериментальное исследование): Дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2015.
2. Подорожная В.Т., Садовой М.А., Кирилова И.А. и др. Аллогенные костные материалы: структура, свойства, применение // Изв. ВУЗ. Физика. 2013. Т. 56. № 12–3. С. 14–20.
3. Рахматиллаев Ш.Н., Перих В.В., Садовой М.А. Особенности лечения переломов тел позвонков на фоне остеопороза // Хирургия позвоночника. 2006. № 2. С. 43–47.
4. Abdul-Jalil Y., Bartels J., Alberti O. et al. Delayed presentation of pulmonary polymethylmethacrylate emboli after percutaneous vertebroplasty // Spine. 2007. Vol. 32. P. E589–E593.
5. Bernhard J., Heini P.F., Villiger P.M. Asymptomatic diffuse pulmonary embolism caused by acrylic cement: an unusual complication of percutaneous vertebroplasty // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 1. P. 85–86.
6. Bouza C., Lopez T., Magro A. et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: a systematic review // Europ. Spine J. 2006. № 15. P. 1050–1067.
7. Bouza C., López T., Palma M. et al. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: analysis of the national hospital discharge registry // Osteoporos Int. 2007. Vol. 18. № 5. P. 649–657. Epub 2007. Jan. 13.
8. Bolzinger F., Oglaza J.F., Krüger A. et al. Measurement of implant deployment and related forces in kyphoplasty by percutaneous approach // Clin. Biomech. 2014. Vol. 29. № 4. P. 463–467.
9. Chebib N., Cour M., Munther J. et al. An unprecedented radiological presentation of a pulmonary cement embolism // Brit. Med. J. Case Reports. 2014. doi: 10.1136/bcr-2014–208065.
10. Chung S.E., Lee S.H., Kim T.H. et al. Renal cement embolism during percutaneous vertebroplasty // Europ. Spine J. 2006. Vol. 15. № 5. P. S590–S594.
11. Duran C., Sirvanci M., Aydoğan M. et al. Pulmonary cement embolism: a complication of percutaneous vertebroplasty // Acta Radiol. 2007. Vol. 48. P. 854–859.
12. Fan J., Y., N. et al. Evaluation of surgical outcome of Jack vertebral dilator kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fracture-clinical experience of 218 cases // J. Orthop. Surg. Res. 2016. № 11. P. 56.
13. Fuentes S., Blondel B., Metellus P. et al. Percutaneous kyphoplasty and pedicle screw fixation for the management of thoraco-lumbar burst fractures // Europ. Spine J. 2010. Vol. 14. № 8. P. 1281–1287.
14. Gaitanis I.N., Carandang G., Phillips F.M. et al. Restoring geometric and loading alignment of the thoracic spine with a vertebral compression fracture: effects of balloon (bone tamp) inflation and spinal extension // Spine J. 2005. Vol. 5. № 1. P. 45–54.
15. Gan M., Yang H., Zhou F. et al. Kyphoplasty for the treatment of painful osteoporotic thoracolumbar burst fractures // Orthopedics. 2010. Vol. 14. № 2. P. 88–92.
16. Garfin S.R., Buckley R.A., Ledlie J. Balloon kyphoplasty for symptomatic vertebral body compression fractures results in rapid, significant, and sustained improvements in back pain, function, and quality of life for elderly patients // Spine. 2006. Vol. 31. P. 2213–2220.
17. Gold D.T. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. 2001. Vol. 27. P. 255–262.
18. Groen R.J., Du Toit D.F., Phillips F.M. et al. Anatomical and pathological considerations in percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a reappraisal of the vertebral venous system // Spine. 2004. Vol. 29. P. 1465–1471.
19. Hallberg I., Rosenqvist A.M., Kartous L. et al. Health-related quality of life after osteoporotic fractures // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15. P. 834–841.
20. Hartmann F., Gercek E., Leiner L. et al. Kyphoplasty as an alternative treatment of traumatic thoracolumbar burst fractures Magerl type A3 // Injury. 2012. Vol. 14. № 4. P. 409–415.
21. Hartensuer R., Schulze D., Gehweiler M. et al. Biomechanical evaluation of combined short segment fixation and augmentation of incomplete osteoporotic burst fractures BMC // Musculoskelet Dis. 2013. Vol. 14. P. 360.
22. Hasegawa K., Takahashi H.E., Uchiyama S. et al. An experimental study of a combination of method using a pedicle screw and laminar hook for the osteoporotic spine // Spine. 1997. Vol. 22. P. 958–963.
23. Hollingworth W., Jarvik J.G. Evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of vertebroplasty: a review of policy makers' responses // Acad. Radiol. 2006. Vol. 13. P. 550–555.
24. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. Mortality after osteoporotic fractures // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15. P. 38–42.
25. Kado D.M., Duong T., Stone K.L. et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study // Osteoporos Int. 2003. Vol. 14. P. 589–594.
26. Kado D.M., Browner W.S., Palermo L. et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Arch. intern. Med. 1999. Vol. 159. P. 1215–1220.
27. Kaneda K., Asano S., Hashimoto T. et al. The treatment of osteoporotic-posttraumatic vertebral collapse using the Kaneda device and a bioactive ceramic vertebral prosthesis // Spine. 1992. Vol. 17. P. 295–303.
28. Kaneda K., Ito M., Taneichi H. et al. Osteoporotic post-traumatic vertebral collapse with neurological deficits of the thoracolumbar spine: anterior decompression and reconstruction // Rinsho Seikei Geka. 1996. Vol. 31. P. 463–470.
29. Korovessis P.G., Baikousis A., Stamatakis M. Use of the Texas Scottish Rite Hospital Instrumentation in the treatment of thoracolumbar injuries // Spine. 1997. Vol. 22. P. 882–888.

30. Krüger A., Oberkircher L., Figiel J. et al. Height restoration of osteoporotic vertebral compression fractures using different intravertebral reduction devices: a cadaveric study // *Spine J.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 1092–1098.
31. Kruger A., Zettl R., Ziring E. et al. Kyphoplasty for the treatment of incomplete osteoporotic burst fractures // *Europ. Spine J.* 2010. Vol. 14. № 6. P. 893–900.
32. Lombardi I., Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis // *Osteoporos Int.* 2005. Vol. 16. P. 1247–1253.
33. Machinis T.G., Fountas K.N., Feltes C.H. et al. Pain outcome and vertebral body height restoration in patients undergoing kyphoplasty // *South Med. J.* 2006. Vol. 99. P. 457–460.
34. Mermelstein L.E., McLain R.F., Yerby S.A. Reinforcement of thoracolumbar burst fractures with calcium phosphate cement. A biomechanical study // *Spine.* 1998. Vol. 14. № 6. P. 664–670.
35. McCall T., Cole C., Dailey A. Vertebroplasty and kyphoplasty: a comparative review of efficacy and adverse events // *Curr. Rev. Musculoskelet Med.* 2008. № 1. P. 17–23.
36. McLain R.F., Sparling E., Benson D.R. Early failure of short-segment pedicle instrumentation for thoracolumbar fractures. A preliminary report // *J. Bone Joint Surg. Amer.* 1993. Vol. 75. P. 162–167.
37. Nardi A., Tarantino U.L. et al. Domino Effect: mechanic factors role // *Clin. Cases Miner Bone Metab.* 2011. Vol. 8. № 2. P. 38–42.
38. Ponnusamy K.E., Iyer S., Gupta G., Khanna A.J. Instrumentation of the osteoporotic spine: biomechanical and clinical considerations // *Spine J.* 2011. Vol. 14. № 1. P. 54–63.
39. Scoop R., Eskridge J., Britz G.W. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report // *Amer. J. Neuroradiol.* 2002. Vol. 23. P. 868–870.
40. Shapiro S., Abel T., Purvines S. Surgical removal of epidural and intradural polymethylmethacrylate extravasation complicating percutaneous vertebroplasty for an osteoporotic lumbar compression fracture: case report // *J. Neurosurg.* 2003. Vol. 98. № 1. P. 90–92.
41. Silverman S.L. The clinical consequences of vertebral compression fracture // *Bone.* 1992. Vol. 13. № 2. P. S27–S31.
42. Rhyne A., Banit D., Laxer E. et al. Kyphoplasty: report of eighty-two thoracolumbar osteoporotic vertebral fractures // *J. Orthop. Trauma.* 2004. Vol. 18. P. 294–299.
43. Taylor R.S., Taylor R.J., Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety // *Spine.* 2006. Vol. 31. P. 2747–2755.
44. Thomas K.C., Bailey C.S., Dvorak M.F. et al. Comparison of operative and nonoperative treatment for thoracolumbar burst fractures in patients without neurological deficit: a systematic review // *J. Neurosurg. Spine.* 2006. Vol. 14. № 5. P. 351–358.
45. Verlaan J.J., Oner F.C., Verbout A.J. et al. Temperature elevation after vertebroplasty with polymethyl-methacrylate in the goat spine // *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2003. Vol. 67. № 1. P. 581–585.
46. Walter J., Hacıyakupoglu E., Waschke A. et al. Cement leakage as a possible complication of balloon kyphoplasty — is there a difference between osteoporotic compression fractures (AO type A1) and incomplete burst fractures (AO type A3.1)? // *Acta Neurochir. (Wien).* 2012. Vol. 154. № 2. P. 313–319.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 800–805

V.V. Rerikh^{1,2}, S.M. Gudi¹, M.U. Baidarbekov³, K.A. Anikin¹

RECOVERY FORM OF THE VERTEBRAL BODY IN A TRANSPEDICULAR FIXATION AT SPINE FRACTURES ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS

¹ Ya. L. Tsvyvan Novosibirsk Research Institution of Traumatology and Orthopedics, 17, ul. Frunze, Novosibirsk 630091; e-mail: niito@niito.ru; ² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny pr., Novosibirsk 630091; ³ Scientific-Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Republic of Kazakhstan, 15a, pr. Abylay Khan, Astana 010009

We analyzed the correction indexes of posttraumatic deformation in 27 patients aged 61–76 years (62,9±1,4 years), when using an osteoplasty and transpedicular of fixation in respect of fractures of bodies vertebrae of the thoracic and lumbar localization, associated with osteoporosis. Indicators of post-traumatic deformation the wedging index (WI) and the segmental kyphosis (SK) decreased at all patients. At the same time the minimally invasive (transcutaneous) operation allowed to achieve recovery of the lost anatomy and does not concede to results of open intervention. In group of patients with compression fractures decreased WI and SK, and in group with burst nature of damage only WI authentically decreased. Both indicators of deformation decreased at patients with *T*-criterion more than $-3 SD$, and only WI authentically decreased at patients with more expressed decrease in mineral density (*T*-criterion >-3). The received results show recovery of the lost anatomy, at the same time extent of correction depends on character fractures and the number of bone masses.

Key words: osteoporosis, transpedicular fixation, osteoplasty, spine, spine fractures, vertebroplasty, minimally invasive surgery

Е. В. Кузнецова, С. Б. Ткаченко, Е. С. Снарская

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДЕРМАТОГЕЛИОЗА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: katerina_kuznetcova@bk.ru

Разработка методов раннего выявления злокачественных эпителиальных опухолей кожи, оценка риска их развития в процессе дерматогелиоза с применением неинвазивных методов диагностики кожи является приоритетным направлением современной дерматоонкологии и геронтологии. Целью исследования являлось изучение клинических особенностей дерматогелиоза у 92 пациентов старше 50 лет (из них у 50 был верифицирован диагноз актинического кератоза, базально-клеточного рака кожи), выявление факторов риска развития базально-клеточного рака кожи с использованием адаптированной клинической шкалы оценки SCINEXA, а также исследование патоморфологических особенностей дерматогелиоза с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Данный алгоритм диагностики кожи позволяет объективно оценить кумулятивный эффект воздействия ультрафиолетового облучения на кожу пациента и является перспективным для выявления риска развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи.

Ключевые слова: дерматогелиоз, базально-клеточный рак кожи, актинический кератоз, пожилой возраст, шкала SCINEXA, злокачественные эпителиальные опухоли кожи, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

Заболеемость индуцированными ультрафиолетовым облучением (УФО) эпителиальными опухолями кожи неуклонно возрастает на территории РФ, достигая наибольших значений у пациентов старше 65 лет обоих полов [1]. В период 2003–2013 гг. среднегодовой темп роста заболеваемости злокачественными немеланомными опухолями кожи оценивали в 2,7%, а за 10 лет он составил 31,73% [1]. Прогнозируют дальнейшее повышение заболеваемости УФО-индуцированными опухолями кожи, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, а также возрастанием воздействия УФО на кожу человека в связи с изменениями экологической ситуации, растущим посещением экваториальных стран на протяжении года, популяризацией использования

соляриев [1, 5, 6, 9, 13]. В результате реализации кумулятивного эффекта УФО, являющегося наиболее существенным фактором, провоцирующим развитие предраковых и злокачественных заболеваний кожи человека, развивается преждевременное старение кожи — дерматогелиоз (или фотостарение), сопровождающийся высокими рисками развития актинического кератоза, базально-клеточного, метатипического, плоскоклеточного рака кожи [2, 4, 11].

Злокачественные новообразования кожи являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, а снижение заболеваемости и смертности с обеспечением полноценной реабилитации у больных с опухолями кожи после проведенной терапии представляют собой ведущие задачи здравоохранения. Обоснование канцерогенной роли УФО в патогенезе злокачественных эпителиальных опухолей кожи и необходимости использования адекватной фотозащиты, разработка методов прогнозирования их развития и ранней диагностики являются приоритетным направлением развития современной геронтологии и дерматоонкологии. Выявление и оценка уже на этапе осмотра пациента клинических маркеров фотоповреждения, риска развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи необходимы для ранней диагностики и эффективной профилактики развития немеланомных опухолей кожи. Кроме того, характеристика дермоэпидермальных структур с использованием неинвазивных методов исследования, наиболее современным и перспективным из которых является конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ), позволит объективно оценить кумулятивный эффект УФО на кожу пациента на клеточном уровне [10].

Цель исследования — изучение спектра клинических особенностей дерматогелиоза в возрастном аспекте и выявление факторов риска развития

базально-клеточного рака кожи с использованием адаптированной клинической шкалы оценки SCINEXA, а также выявление морфологических особенностей дерматогелиоза у пожилых пациентов с использованием неинвазивной методики КАСМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 42 здоровых добровольца 50 лет и старше (1-я и 2-я группы), а также 50 пациентов 60 лет и старше со злокачественными эпителиальными опухолями кожи (актинический кератоз, базально-клеточный рак кожи) — 3-я группа. Подробная характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Адаптированная шкала оценки фотостарения кожи SCINEXA

Клинические признаки дерматогелиоза оценивали с использованием адаптированной шкалы оценки фотостарения кожи SCINEXA [14]. Она содержит пять параметров для оценки степени хронологического старения кожи и 17 параметров, характеризующих изменения кожи вследствие кумулятивного эффекта воздействия УФ-излучения. Клинической оценке подвергали весь кожный покров участников исследования. Клинические признаки дерматогелиоза оценивали по следующей схеме: 0 баллов — отсутствие признака, 1 балл — слабая выраженность признака (I степень), 2 балла — умеренная выраженность признака (II степень), 3 балла — сильная выраженность признака (III степень). По данной методике оценивали такие паттерны, как наличие тонких морщин, провисания кожи, уменьшение объема жировой ткани, наличие доброкачественных новообразований, веснушек после солнечных ожогов, солнечного лентиги, желтоватого цвета кожи, псевдорубцов, грубых

морщин, эластоза, ксероза кожи, телеангиэктазий, перманентной эритемы. Для таких признаков, как наличие неравномерной пигментации, ромбовидной кожи шеи Ядассона, болезни Фавра—Ракушо, актинического кератоза, базально-клеточного рака, плоскоклеточного рака кожи, меланомы, оценку проводили следующим образом: 0 баллов — отсутствие признака, 3 балла — наличие признака. Таким образом, максимально возможное число баллов, характеризующих степень хронологического старения, — 15, степень повреждения кожи вследствие кумулятивного эффекта УФО — 51, а степень фотостарения кожи в целом — 66 баллов.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

Была проведена неинвазивная оценка состояния кожи лица у 20 пациентов 50–64 лет (из 1-й и 2-й групп были обследованы по 10 человек). Было выполнено сканирование 20 участков кожи, локализованных в правой или левой скуловых областях, а также изучено 30 очагов актинического кератоза у пациентов старше 60 лет. Для получения снимков использовали конфокальный лазерный сканирующий микроскоп «VivaScope 1500» («Lucid Inc», NY, USA). В результате сканирования для каждой исследуемой области получили по четыре мозаичных снимка 8×8 мм, с размером кадра 0,5×0,5 мм (на уровнях рогового, зернистого/шиповатого слоев, дермоэпидермального сочленения, поверхностной дермы). Описание изучаемых признаков и гистопатологическая корреляция были представлены ранее [8, 12].

Статистический анализ данных провели с помощью статистического непараметрического критерия — точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя, также был вычислен относительный риск каждой града-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование клинических признаков выраженности дерматогелиоза по модифицированной шкале SCINEXA

Показатель		1-я группа (50–64 года), n=21	2-я группа (65 лет и старше), n=21	3-я группа (60 лет и старше), актинический кератоз, n=30
Средний возраст, лет		58±0,94	72,2±1,2	72,2±1,1
Пол, n (%)	муж.	4 (19)	2 (9,5)	15 (30)
	жен.	17 (81)	19 (90,5)	35 (70)
Фототип, n (%)	I	2 (9,5)	3 (14,3)	17 (34)
	II	18 (85,7)	16 (76,2)	30 (60)
	III	1 (4,8)	2 (9,5)	3 (6)

ции факторов риска (признаков) с доверительным 95 % интервалом.

Результаты и обсуждение

Оценка хронологического старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

Результаты анализа выраженности хронологического старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA приведены в табл. 2.

Результаты анализа выраженности индуцированного УФО-старения кожи с использованием адаптированной шкалы SCINEXA приведены в табл. 3.

Оценка дерматогелиоза с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

Суммируя баллы по шкале SCINEXA, была вычислена степень дерматогелиоза в каждой группе пациентов: в 1-й группе — $15,7 \pm 1,15$ балла, во 2-й — $19,8 \pm 1,23$, в 3-й — $33,06 \pm 0,84$ (рис. 1).

Таким образом, степень хронологического старения кожи, постепенно увеличиваясь с возрастом, во 2-й и 3-й группах пациентов достоверно не отличалась и составила $10,8 \pm 0,46$ и $11,5 \pm 0,27$ балла, соответственно. Однако проанализировав данные, характеризующие индуцированное УФО-повреждение кожи, выявили, что при постепенном увеличении показателя от 1-й ($7,1 \pm 0,95$ балла) ко 2-й ($9 \pm 1,03$ балла) группе — он резко возрастал в 3-й группе ($21,5 \pm 0,8$ балла), характеризуя кумулятивный эффект воздействия УФО на кожу на протяжении жизни у данной группы пациентов.

Таблица 2

Характеристика выраженности признаков хронологического старения кожи у пациентов трех групп с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

Признак — баллы	1-я группа, n=21		2-я группа, n=21		3-я группа, n=50		Достоверность различий, p
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Неравномерная пигментация — 3	14	66,7	15	71,4	48	96	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,007$
Тонкие морщины	21	100	21	100	50	100	—
слабо — 1	2	9,5	0	0	4	8	—
умеренно — 2	15	71,4	6	28,6	18	36	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,009$
сильно — 3	4	19	15	71,4	28	56	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,005$
Провисание кожи	21	100	21	100	50	100	—
слабо — 1	5	23,8	1	4,8	5	10	—
умеренно — 2	15	71,4	11	52,4	25	50	—
сильно — 3	1	4,8	9	42,9	20	40	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,003$
Уменьшение объема жировой ткани	21	100	21	100	50	100	—
слабо — 1	9	42,9	3	14,3	7	14	$p_{1-3}=0,01$
умеренно — 2	12	57,1	13	61,9	29	58	—
сильно — 3	0	0	5	23,8	14	28	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,003$
Доброкачественные новообразования кожи	10	47,6	14	66,7	46	92	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,001$
слабо — 1	3	30	4	28,6	19	41,3	—
умеренно — 2	0	0	5	35,7	15	32,6	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,05$
сильно — 3	7	70	5	35,7	12	26,1	$p_{1-3}=0,02$
Хронологическое старение, баллы	$8,6 \pm 0,47$		$10,8 \pm 0,46$		$11,5 \pm 0,27$		—

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5: p — достоверность различий между группами; значение признака (слабо/умеренно/сильно) дано в виде абс. числа и процента от количества пациентов, у которых был выявлен данный признак.

Несмотря на то, что во 2-й и 3-й группах средний возраст пациентов, как и степень хронологического старения кожи, достоверно не отличались и составляли $72,2 \pm 1,2$ и $72,2 \pm 1,1$ года, соответственно, степень фотоповреждения во 3-й группе значительно превышала таковую во 2-й. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии УФО на кожу человека, кумулятивный эффект которого реализовался у пациентов 3-й группы в развитии злокачественных эпителиальных опухолей кожи, таких как актинический кератоз и базально-клеточный рак кожи.

Расчет риска развития базально-клеточного рака кожи у пациентов старше 60 лет

Для оценки взаимосвязи маркеров фотоповреждения, обозначенных в шкале SCINEXA, и наличия базально-клеточного рака кожи (БКР) была выделена группа для обследования из 77 человек старше 60 лет. Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы: с верифицированным диагнозом БКР — 37 пациентов (средний возраст $70,6 \pm 1,2$ года) и контрольная группа без БКР — 40 человек (средний возраст $72,5 \pm 1,1$ года). Для каждого из клинических признаков дерматогелиоза был рассчитан относительный риск (ОР) развития БКР у пациентов

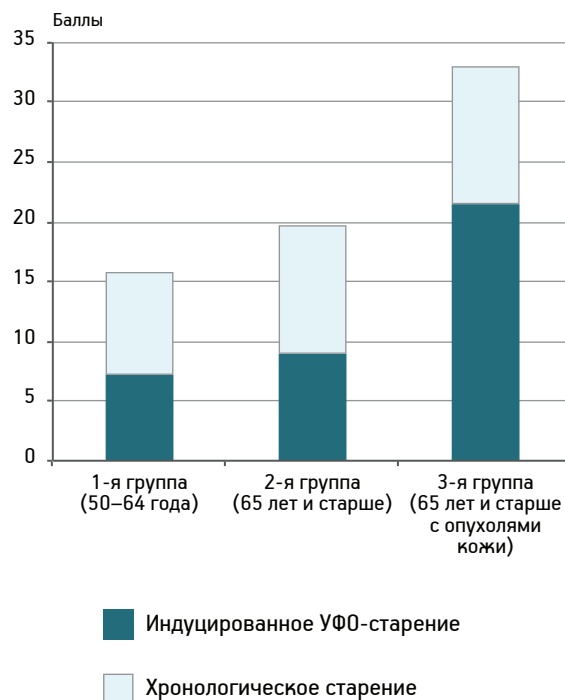


Рис. 1. Степень выраженности дерматогелиоза по адаптированной шкале SCINEXA

старше 60 лет. В табл. 4 представлены полученные результаты.

Анализ полученных данных показал, что наличие солнечного лентиго на коже предплечий в среднем в 2,1 (1,04–4,26) раза увеличива-

Таблица 3

Характеристика выраженности признаков индуцированного УФО-старения кожи у пациентов трех групп с использованием адаптированной шкалы SCINEXA

Признак — баллы	1-я группа, n=21		2-я группа, n=21		3-я группа, n=50		Достоверность различий, p
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Неравномерная пигментация — веснушки после солнечных ожогов (плечи, область верхнего плечевого пояса)	13	61,9	12	57,1	47	94	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,0005$
слабо — 1	3	21,1	6	50	13	27,7	—
умеренно — 2	7	53,8	4	33,3	19	40,4	—
сильно — 3	3	23,1	2	16,7	15	31,9	—
Солнечное лентиго (задняя поверхность предплечий)	9	42,9	9	42,9	45	90	$p_{1-3}=0,00006$ $p_{2-3}=0,00006$
слабо — 1	8	88,9	4	44,4	6	13,3	$p_{1-2}=0,00002$ $p_{2-3}=0,05$
умеренно — 2	1	11,1	4	44,1	24	53,3	$p_{1-3}=0,03$
сильно — 3	0	0	1	11,1	15	33,3	$p_{1-3}=0,05$
Диспигментация (лицо)	13	61,9	12	57,1	48	96	$p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$
слабо — 1	6	26,2	3	25	9	18,8	—
умеренно — 2	5	38,5	5	41,7	24	50	—
сильно — 3	2	15,4	4	33,3	15	31,3	—

Признак — баллы	1-я группа, n=21		2-я группа, n=21		3-я группа, n=50		Достоверность различий, <i>p</i>
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Желтоватый цвет кожи	4	19	17	81	44	88	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0000004$
слабо — 1	2	50	13	76,5	11	25	$p_{2-3}=0,0004$
умеренно — 2	2	50	4	23,5	21	47,7	—
сильно — 3	0	0	0	0	12	27,3	$p_{2-3}=0,01$
Псевдорубцы	1	4,8	3	14,3	25	50	$p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,007$
слабо — 1	1	100	2	66,7	10	40	—
умеренно — 2	0	0	1	33,3	14	56	—
сильно — 3	0	0	0	0	1	4	—
Грубые морщины	14	66,7	20	95,2	50	100	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,00009$
слабо — 1	12	85,7	13	65	11	22	$p_{1-3}=0,00002$ $p_{2-3}=0,002$
умеренно — 2	2	14,3	7	35	23	46	$p_{1-3}=0,04$
сильно — 3 балла	0	0	0	0	16	32	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,003$
Эластоз	6	28,6	17	81	41	82	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,00005$
слабо — 1	4	66,7	9	52,9	3	7,3	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,0003$
умеренно — 2	2	33,3	7	41,2	22	53,7	—
сильно — 3	0	0	1	5,9	16	39	$p_{2-3}=0,01$
Ромбовидная кожа шеи — 3	0	0	0	0	1	27,8	—
Болезнь Фавра–Ракушо — 3	0	0	0	0	0		—
Ксероз кожи (лицо, задняя поверхность предплечий)	18	85,7	19	90,5	47	94	—
слабо — 1	11	61,1	9	47,4	6	12,8	$p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,007$
умеренно — 2	7	38,9	6	31,6	27	57,4	—
сильно — 3	0	0	4	21,1	14	29,8	—
Комедоны (периорбитальная область) — 3	0	0	0	0	0	0	—
Телеангиэктазии (щеки, нос)	16	76,2	9	42,9	42	84	$p_{2-3}=0,001$
слабо — 1	10	62,5	4	44,4	14	33,3	—
умеренно — 2	4	25	5	55,6	19	45,2	—
сильно — 3	2	12,5	0	0	9	21,4	—
Перманентная эритема (щеки, нос)	6	28,6	4	19	20	40	—
слабо — 1	2	33,3	3	75	7	35	—
умеренно — 2	3	50	1	25	8	40	—
сильно — 3	1	16,7	0	0	5	25	—
Актинический кератоз — 3	0	0	0	0	21	42	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Базально-клеточный рак — 3	0	0	0	0	42	84	$p_{1-3}=0,0000008$ $p_{2-3}=0,0000008$
Плоскоклеточный рак — 3	0	0	0	0	0	0	—
Меланома — 3	0	0	0	0	0	0	—
Индукцированное УФО-старение кожи, баллы	7,1±0,95		9±1,03		21,5±0,8		—

Факторы риска и протективные факторы развития базально-клеточного рака (БКР) кожи у пациентов старше 60 лет

Показатель		Пациенты с БКР, n=37	Контрольная группа, n=40	Достоверность различий, p	ОР (95% ДИ)
Пол	муж.	7	10	–	–
	жен.	30	30		
Возраст, лет		70,6±1,2	72,5±1,1	–	–
<i>Факторы риска развития БКР</i>					
Наличие солнечного лентиго кожи предплечий, n (%)		35 (87,5)	23 (62,2)	0,02	2,1 (1,04–4,26)
III (сильная) степень выраженности		14 (40)	2 (8,7)	0,01	1,67 (1,16–2,39)
Диспигментация кожи лица, n (%)		38 (95)	25 (67,6)	0,002	3,2 (1,13–9,05)
Псевдорубцы, n (%)		21 (52,5)	7 (18,9)	0,004	1,87 (1,25–2,8)
Фотостарение >25 баллов, n (%)		36 (90)	14 (37,8)	0,000003	4,13 (1,82–9,33)
<i>Протективные факторы в отношении развития БКР</i>					
Отсутствие доброкачественных новообразований кожи (гемангиомы, кератомы), n (%)		3 (7,5)	11 (29,7)	0,02	1,81 (1,21–2,7)
Эластоз I (слабой) степени выраженности, n (%)		3 (9,1)	11 (39,3)	0,007	2,04 (1,28–3,25)

ло риск развития БКР, а III (сильная) степень его выраженности — в 1,67 (1,16–2,39) раза. Диспигментация кожи лица повышала риск БКР в среднем в 3,2 (1,13–9,05) раза, а наличие псевдорубцов — в 1,87 (1,25–2,8) раза. Кроме того, при суммарном числе баллов >25, начисленных по адаптированной клинической шкале оценки фотостарения SCINEXA, риск БКР возрастал в среднем в 4,12 (1,82–9,33) раза. Более того, были выявлены факторы, являющиеся протективными в отношении БКР. Наличие эластоза I (слабой) степени выраженности снижало риск развития БКР в 2,04 (1,28–3,25) раза, отсутствие доброкачественных новообразований кожи (себорейный кератоз и гемангиомы) — в 2,01 (1,28–3,25) раза. При анализе прочих клинических признаков, оцениваемых по модифицированной шкале SCINEXA, статистически достоверных различий между группами пациентов старше 60 лет обнаружено не было.

Результаты исследования дермоэпидермальных структур кожи с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Данные, полученные при сканировании участков нормальной кожи у пациентов с различной степенью дерматогелиоза с использованием КЛСМ, а также очагов актинического кератоза, представлены в табл. 5.

Данные сканирования эпидермиса и дермоэпидермального сочленения с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Данные, полученные при изучении патоморфологических особенностей эпидермального слоя кожи у пациентов с разной степенью выраженности дерматогелиоза, а также очагов актинического кератоза, свидетельствуют о тенденции к изменению характера геометрии борозд, разделяющих группы кератиноцитов, который является линейным у всех пациентов старше 65 лет и ромбоидальным — у 5 (50%) пациентов 50–64 лет (рис. 2, а, б). В очагах актинического кератоза определить геометрию борозд не представлялось возможным в связи с наличием шелушения и корочек на поверхности элементов.

Структура «медовых сот», характеризующая архитектуру шиповатого и зернистого слоев эпидермиса, не была нарушена у 6 (60%) пациентов 1-й группы (рис. 3, а). У всех 10 (100%) обследуемых пациентов старше 65 лет была зарегистрирована атипичная структура «медовых сот», что отражает диспластические изменения кератиноцитов с прогрессированием дерматогелиоза (см. рис. 3, б). Оценивая площадь на снимке, занимаемую данным паттерном, выявили, что в коже у пациентов с дерматогелиозом она не превышала 50% от исследуемой области, тогда как в очагах актинического кератоза во всех 30 (100%) случаях

Данные сканирования кожи и очагов актинического кератоза у пациентов 50 лет и старше
(*n* — число изученных очагов)

КЛСМ-признак	1-я группа (50–64 года), <i>n</i> =10		2-я группа (65 лет и старше), <i>n</i> =10		3-я группа (60 лет и старше), актинический кератоз, <i>n</i> =30		Достоверность различий, <i>p</i>
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Характер борозд между группами кератиноцитов							
ромбoidalный	5	50	0	0	–	–	$p_{1-2}=0,02$
линейный	5	50	10	100	–	–	$p_{1-2}=0,02$
Атипичная структура «медовых сот» (диспластические изменения кератиноцитов)	4	40	10	100	30	100	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,00005$
менее 10 %	1	25	2	20	0	0	–
10–50 %	3	75	8	80	0	0	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,0000002$
более 50 %	0	0	0	0	30	100	$p_{1-3}=0,0000001$ $p_{2-3}=0,0000001$
Полная утрата паттерна «медовых сот» (утрата нормальной архитектоники шиповатого/зернистого слоев эпидермиса)	0	0	0	0	16	53,3	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,003$
Крапчатая пигментация (пигментированные кератиноциты в супрабазальных слоях эпидермиса)	6	60	7	70	14	46,7	–
Полициклические контуры сосочков	3	30	5	50	8	26,7	–
Коллаген дермы							
тонкий ретикулярный коллаген	2	20	0	0	0	0	–
грубые структуры коллагена	9	90	4	40	18	60	–
бесструктурный коллаген	2	20	4	40	10	33,3	–
извитые светлые структуры	0	0	6	60	12	40	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,02$
Гиперкератоз	0	0	0	0	24	80	$p_{1-3}=0,00001$ $p_{2-3}=0,00001$
Индивидуальные корнеоциты	0	0	0	0	18	60	$p_{1-3}=0,0008$ $p_{2-3}=0,0008$
Чешуйки	0	0	0	0	24	80	$p_{1-3}=0,00001$ $p_{2-3}=0,00001$
Паракератоз	0	0	0	0	14	46,7	$p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,007$
Лимфоцитарный инфильтрат	0	0	0	0	20	66,7	$p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,0004$
Расширенные сосуды	0	0	2	20	20	66,7	$p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,0004$

было отмечено преобладание атипичной структуры «медовых сот». Кроме того, в 16 (53,3%) очагах актинического кератоза, трансформация в который зачастую происходит без каких-либо определенных клинических стадий, была выявлена полная утрата структуры «медовых сот», характеризующая наиболее сильную степень дисплазии эпидермиса с утратой нормальной архитектоники шиповатого/зернистого слоев эпидермиса (см. рис. 3, в).

Крапчатая пигментация и полициклические контуры сосочков не имели статистически достоверных различий между изучаемыми группами, однако была отмечена тенденция к увеличению частоты их выявления у пациентов старше 65 лет (рис. 4, а, б). Данные признаки отражают такие клинические проявления, как солнечное лентиго, себорейный кератоз, гиперпигментация [3, 7].

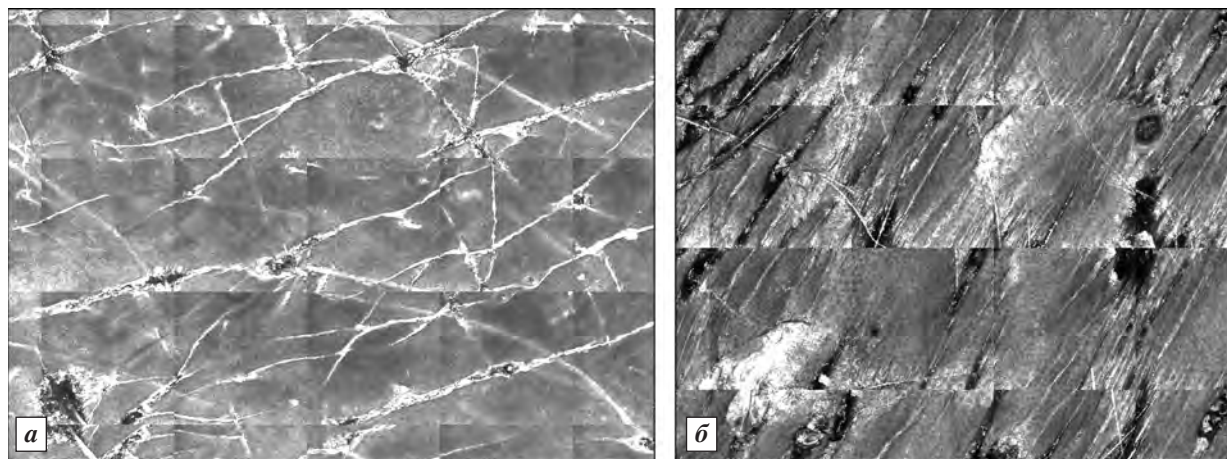


Рис. 2. КЛСМ-сканирование эпидермального слоя кожи.

а — ромбоидальный характер борозд; *б* — линейный характер борозд между группами кератиноцитов

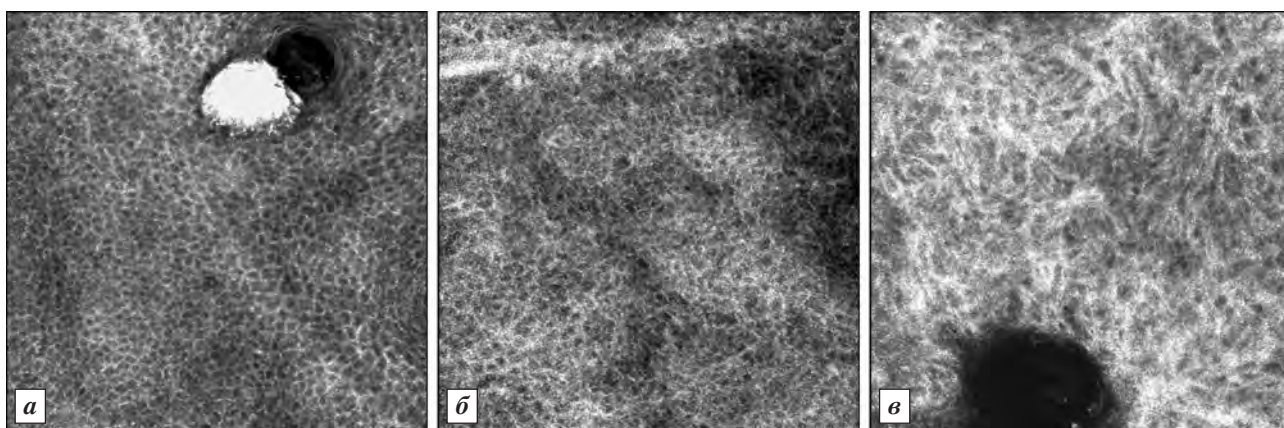


Рис. 3. КЛСМ-сканирование эпидермального слоя кожи, структура «медовых сот».

а — типичная структура «медовых сот», отражающая наличие четко очерченных полигональных кератиноцитов, одинаковых размера и формы; *б* — атипичная структура «медовых сот», визуализирующаяся в виде полигональных кератиноцитов различной формы и размера, границы клеток не всегда определяемы в пределах данной структуры; *в* — отсутствие структуры «медовых сот» из-за полной утраты нормальной архитектоники шиповатого и зернистого слоев эпидермиса

Данные сканирования дермального слоя кожи с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Наиболее выраженные изменения в коже под воздействием УФО претерпевали структуры дермы, что клинически выражалось в виде наличия тонких мимических и грубых морщин, эластоза. Если у 2 (20 %) пациентов 50–64 лет еще выявили ретикулярный коллаген, визуализирующийся в виде волокон, формирующих тонкий паутинообразный паттерн, то для обследуемых 65 лет и старше данный признак не был характерен (рис. 5, *а*). У 9 (90 %) пациентов 1-й группы было зарегистрировано формирование грубых волокнистых структур коллагена, бесструктурного коллагена, который также встречался у 4 (40 %) пациентов

2-й группы (см. рис. 5, *б, в*). Для пациентов 65 лет и старше было характерно наличие извитых светлых структур, которые отражают формирование солнечного эластоза и являются маркером выраженного дерматогелиоза (см. рис. 5, *г*).

Кроме того, в очагах актинического кератоза выявляли гиперкератоз, индивидуальные корнеоциты, чешуйки, паракератоз, лимфоцитарный инфильтрат и расширенные сосуды дермы, что статистически достоверно отличало данную патологию от очагов дерматогелиоза.

Заключение

На основании полученных данных можно заключить, что с нарастанием степени тяжести дер-

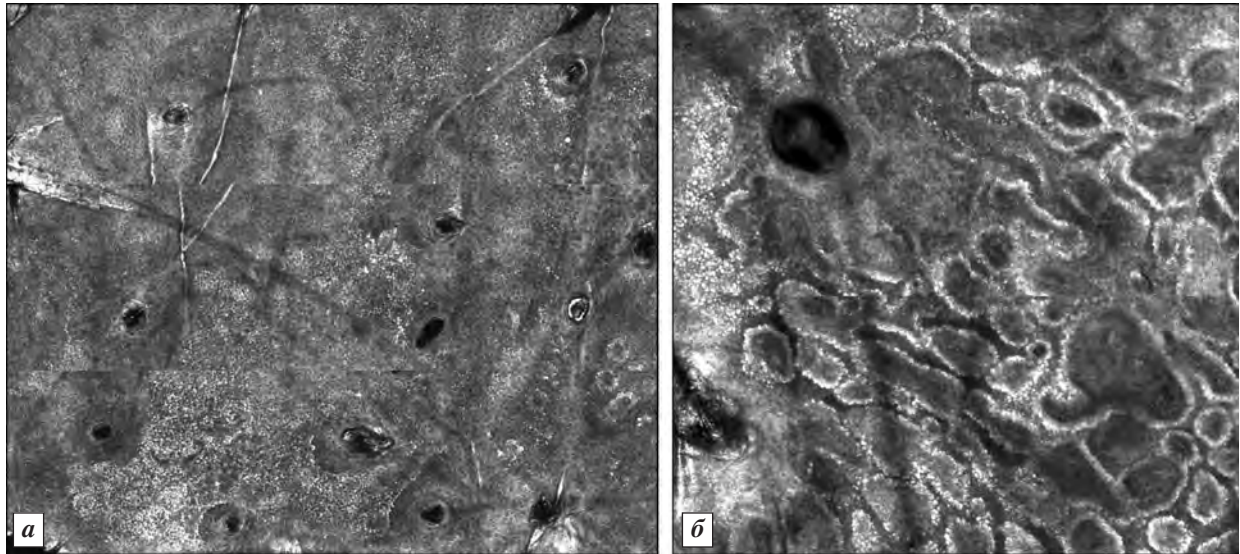


Рис. 4. КЛСМ-сканирование эпидермального слоя кожи и дермоэпидермального сочленения.

а — крапчатая пигментация, визуализирующаяся в виде наличия кластеров светлых кератиноцитов в составе паттерна «медовых сот»; б — полициклические контуры сосочков в виде булавовидных проекции и тяжей, иногда анастомозирующих между собой со сложным извитым расположением

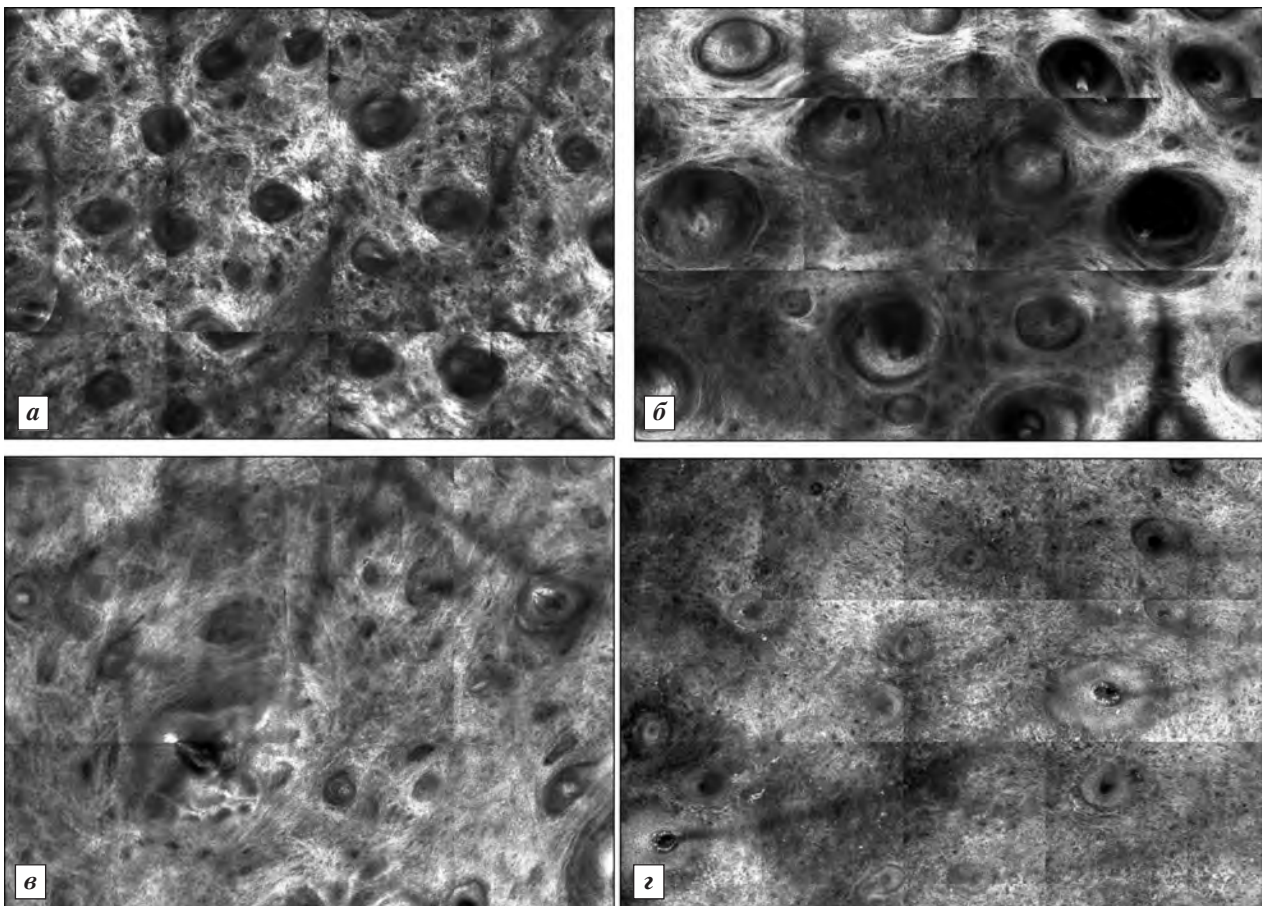


Рис. 5. КЛСМ-сканирование дермального слоя кожи.

а — тонкий ретикулярный collagen в виде светлых тонких волокнистых структур, формирующих тонкий паутинообразный паттерн; б — грубые структуры collagena в виде грубых волокнистых структур с тенденцией к группировке, где сетчатый паттерн все еще определяется, но с более крупными и имеющими разную форму пространствами между волокнами; в — бесструктурный collagen в виде крупных скоплений аморфного материала, где отдельные волокнистые структуры не определяются; г — извитые светлые структуры в виде высоко рефрактивных толстых коротких волокон, иногда формирующих компактные массы

матогелиоза в пожилом возрасте возрастает риск развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи, таких как актинический кератоз и базально-клеточный рак. Адаптированная шкала оценки фотостарения SCINEXA, отражающая общий уровень УФО, полученный пациентом на протяжении жизни, может быть использована для оценки риска развития базально-клеточного рака кожи у пациентов 60 лет и старше.

Неинвазивный метод конфокальной лазерной сканирующей микроскопии позволяет объективно на клеточном уровне охарактеризовать степень дерматогелиоза, выявить признаки атипичии кератиноцитов в коже обследуемых с фотостарением кожи. Данные, полученные при изучении паттерна «медовых сот», позволяют думать о наличии диспластических изменений в коже у пожилых пациентов 65 лет и старше. Этот признак был зарегистрирован у них в 100 %, не превышая 50 % от общей площади снимка. При исследовании дермы была отмечена тенденция к прогрессирующей деградациии коллагена с возрастом и усугублением дерматогелиоза, когда ретикулярный коллаген замещается грубыми волокнами и бесструктурными волокнами с формированием эластога в виде светлых извитых структур, выявляемых только у пациентов 65 лет и старше.

Таким образом, оценка дерматогелиоза с использованием адаптированной шкалы SCINEXA с последующим неинвазивным исследованием кожи методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии является перспективной в отношении определения степени тяжести дерматогелиоза и прогнозирования развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи.

Литература

1. *Злокачественные новообразования* в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015.
2. *Снарская Е.С.* Фотостарение кожи: современные аспекты // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011. № 2. С. 98–103.
3. *Ahlgrimm-Siess V., Cao T., Oliviero M. et al.* Seborrheic keratosis: reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2013. Vol. 69. № 1. P. 120–126.
4. *Beissert S., Loser K.* Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis // *Photochem. Photobiol.* 2008. Vol. 84. № 1. P. 29–34.
5. *Burke K.E., Wei H.* Synergistic damage by UVA radiation and pollutants // *Toxicol. Ind. Hlth.* 2009. Vol. 25. № 4–5. P. 219–224.
6. *Dugo M.A., Han F., Tchounwou P.B.* Persistent polar depletion of stratospheric ozone and emergent mechanisms of ultraviolet radiation-mediated health dysregulation // *Rev. Environm. Hlth.* 2012. Vol. 27. № 2–3. P. 103–116.
7. *Langley R.G., Burton E., Walsh N. et al.* In vivo confocal scanning laser microscopy of benign lentiginos: comparison to conventional histology and in vivo characteristics of lentigo maligna // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. № 1. P. 88–97.
8. *Longo C., Casari A., De Pace B. et al.* Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy // *Skin Res. Technol.* 2013. Vol. 19. № 1. P. 167–173.
9. *Ma W., Wlaschek M., Tancheva-Poór I. et al.* Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue // *Clin. Exp. Dermatol.* 2001. Vol. 26. № 7. P. 592–599.
10. *Que S.K., Fraga-Braghioli N., Grant-Kels J.M. et al.* Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 73. № 2. P. 276–284.
11. *Rabe J.H., Mamelak A.J., Mc Elgunn P.J. et al.* Photoageing: mechanisms and repair // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. P. 1–19.
12. *Ulrich M., Maltusch A., Rius-Diaz F. et al.* Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratosis // *Dermatol. Surg.* 2008. Vol. 34. P. 610–619.
13. *Van der Leun J.C., Piacentini R.D., De Grujil F.R.* Climate change and human skin cancer // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008. Vol. 7. № 6. P. 730–733.
14. *Vierkötter A., Ranft U., Krämer U. et al.* The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing // *J. Dermatol. Sci.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 207–211.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 806–815

E. V. Kuznetsova, S. B. Tkachenko, E. S. Snarskaya

ASSESSMENT OF SKIN PHOTOAGING IN MIDDLE-AGED AND ELDER PATIENTS WITH NON-MELANOMA SKIN CANCERS

I. M. Sechenov First Moscow state medical university, stroen. 2, 8, Trubetskaya ul., Moscow 119991;
e-mail: katerina_kuznetcova@bk.ru

The development of methods of early detection of non-melanoma skin cancers, assessment of risk factors, including photoaging, by means of non-invasive techniques are the main research interests of modern dermatology and gerontology. In our study we aim to investigate the range of clinical features of photoaging in 92 patients older than 50 years (50 patients had malignant epithelial skin tumors (actinic keratosis, basal cell carcinoma), to reveal risk factors for basal-cell carcinoma using adapted SCINEXA scale and to assess of the pathomorphological features of dermatoheliosis using reflectance confocal microscopy. The assessment of photoaging by means of SCINEXA with subsequent non-invasive evaluation using reflectance confocal microscopy allows to evaluate the cumulative effect of the ultraviolet irradiation on the skin with objective criteria. That algorithm is perspective in terms of early detection of the risk factors of non-melanoma skin cancers.

Key words: photoaging, basal-cell carcinoma, actinic keratosis, old age, SCINEXA, malignant epithelial skin tumors, reflectance confocal microscopy

*К. И. Захаров¹, С. А. Парфенов¹, В. Г. Белов², Ю. А. Парфенов³, Е. В. Ершов⁴,
К. В. Сапожников⁵, А. Л. Коваленко⁶, Т. В. Харитонова⁷, В. Д. Скрипко⁸*

БИХЕВИОРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЦИТОФЛАВИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО КОКСАРТРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru; ² Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178 Санкт-Петербург, 12-я линия В. О., 13А; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴ Северо-Западный институт управления РАНХиГС, 199178 Санкт-Петербург, Средний пр. В. О., 57/43; ⁵ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6Ж; ⁶ Институт токсикологии, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; ⁷ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242 Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3А; ⁸ Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина, 76018 Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

Исследована эффективность стандартного курса консервативной терапии деформирующего коксартроза, дополненного Цитофлавином и курсами бихевиоральной терапии, на 104 пациентах пожилого и старческого возраста. Выявлено, что дополнение существующей схемы увеличивает эффективность лечебных мер, что проявляется улучшением как психического, так и физического компонентов качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома и некоторого расширения функций пораженного тазобедренного сустава. В основе положительного клинического эффекта лежит уменьшение процессов воспаления и снижение напряженности регуляторных процессов в организме. Положительным качеством дополнительных лечебных назначений стало отсутствие значимых побочных эффектов при пероральном приеме Цитофлавина, требующих его отмены, а также отказов пациентов от дальнейших сеансов бихевиоральной терапии.

Ключевые слова: деформирующий коксартроз, пожилой и старческий возраст, Цитофлавин, бихевиоральная терапия

В настоящее время примерно у $1/10$ населения земного шара установлен диагноз остеоартроза (ОА), что делает данную нозологическую единицу одним из самых распространенных хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. В Евразии зарегистрировано более 400 млн случаев [15].

Увеличение частоты встречаемости ОА связано, преимущественно, с демографическим старением населения Земли и распространением ожирения. Существует мнение, что к 2020 г. более половины жителей земного шара будут страдать от ОА, что

является не только медико-социальной, но и экономической проблемой [1, 3, 4, 14].

По данным некоторых исследований [9], распространенность ОА в РФ составляет около 4%. Известным фактом является более высокий, по сравнению с популяционным, риск летального исхода у больных с ОА, что является следствием вынужденного ограничения суточной двигательной активности [1].

Одной из наиболее распространенных форм ОА является деформирующий коксартроз (ДКА). Его значимость обусловлена высокой частотой инвалидизации пациентов — 7–37% от числа всех инвалидов с поражениями опорно-двигательной системы [13], поэтому сокращение сроков лечения и недопущение инвалидизации больного являются основными задачами исследований в данной области.

Как известно, любое хроническое воспалительное заболевание сопровождается гипоксией тканей в очаге воспаления [6]. В случае ДКА доказана роль воспалительного процесса в деструкции суставных структур [13]. Поэтому в схему лечения ДКА необходимо включать препараты, направленные на повышение устойчивости тканей к гипоксии. Одним из таких препаратов является «Цитофлавин» [4, 5].

Хроническое течение ДКА, сопровождающееся болевым синдромом и ограничением повседневной активности пациента, неизменно вызывает изменения его психического статуса. В комплекс изменений входят высокая эмоциональная реактив-

ность, тревожность, агрессивность и повышенный уровень депрессии. Установлено, что депрессивные расстройства часто определяют исход заболевания в большей степени, чем сами симптомы артроза [7, 8]. Одним из методов коррекции эмоциональных расстройств пациентов с ДКА является бихевиоральная терапия [8].

Цель исследования — оценка влияния сочетанного использования Цитофлавина и бихевиоральной психотерапии на динамику клинического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ДКА.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе травматологического и гериатрического отделений Городской поликлиники № 91 Санкт-Петербурга. На первом этапе методом рандомизации отобрана медицинская документация 104 пациентов пожилого и старческого возраста с ДКА I–II стадии, на основании которой сформированы две группы: контрольная — 51 пациент, которому проводили консервативную терапию согласно стандарту оказания медицинской помощи (прилож. к Приказу № 516 МЗ РФ от 11.08.2005 г.); основная — 53 пациента, которым, помимо стандартных мер, в схему лечения были включены прием Цитофлавина (НТФФ «Полисан», Россия) и сеансы бихевиоральной терапии. Цитофлавин пациенты принимали *per os* по 2 таблетки 2 раза в сут за полчаса до еды. Длительность курса — 25 дней. Курс бихевиоральной терапии занимал 12 нед и включал 15 сессий: 2 сессии в неделю — 3 нед; далее — 1 сессия в нед. Использовали методику рационально-эмотивной бихевиоральной терапии Альберта Эллиса. В её основе лежит устранение иррациональных суждений пациента и выявление и элиминация системы иррациональных интерпретаций, послуживших причиной нарушений эмоций и поведения. Ядром системы является АВС-теория, в соответствии с которой определенное негативное проявление эмоции или поведения (С) пробуждается к жизни непосредственно каким-либо событием (А), через систему интерпретаций или верований (В) [10–12].

Программа работы с пациентом включала несколько этапов:

- 1) обсуждение с пациентом целей лечения и выяснение его ожиданий от терапии путем тесного сотрудничества пациента и психотерапевта;
- 2) переосмысление иррациональных суждений;

- 3) обучение пациента психологическим техникам по преодолению трудностей повседневной жизни и избегания автоматических суждений;

- 4) закрепление полученных навыков с помощью домашних заданий;

- 5) обсуждение действий пациента после прекращения лечения.

Проводимая терапия включала выявление иррациональных установок пациента с их последующей коррекцией. Также анализировали представления пациента, и ему с помощью психотерапевта давали новый опыт, который противоречил его дезадаптивным убеждениям.

Пациента приучали к наблюдению за собой, проработке и пониманию мыслей, которые возникают у него в ответ на какие-либо внешние события. Также учили пациента искать доказательства своих оценок и видеть в собственных мыслях гипотезы, а не факты. Пациентов обучали техникам исправления иррациональных суждений, по-новому формулировать проблемы. Во время сеансов использовали следующие компоненты: информационный (получение пациентом представления о различных механизмах возникновения боли и факторах, влияющих на её восприятие), целевой (постановка непосредственных и пролонгированных целей), обучение новым навыкам, релаксирующие техники, когнитивный (изменение знаний пациента, связанных с болью), поддержка, разработка комплексов упражнений. Результаты закрепляли с помощью специальных тренировок (ролевых игр) и домашних заданий для повседневной жизни. Также в программу работы входили тренировки с электромиографической биологической обратной связью.

Сеансы когнитивно-эмотивной бихевиоральной терапии проводила психотерапевт ГП № 91 И. М. Гибова.

Группы имели сопоставимые половозрастной состав, анамнез болезни и соматический статус.

Перед началом терапии и по истечении 12 нед от начала лечения в группах оценивали изменения тяжести заболевания и степени функциональной недостаточности ДКА, иммунного статуса, интенсивности болевого синдрома (по BRIEF PAIN INVENTORY), функции тазобедренного сустава по Харрису, а также физического и психического компонентов качества жизни по опроснику SF-36 по сравнению с исходными показателями. Также выполняли поиск межгрупповых различий.

Статистическую обработку полученных данных производили на базе персонального компьютера

в табличном процессоре Excel 2013 и пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0. При анализе количественных данных сначала выполняли оценку нормальности распределения изучаемых параметров с помощью критерия Шапиро—Уилка, равенство дисперсий проверяли критерием Левина. По результатам проверки в подавляющем большинстве случаев выявлено распределение, отличающееся от нормального, поэтому применяли непараметрические методы: *U*-критерий Манна—Уитни для поиска различий между группами и *T*-критерий Вилкоксона для поиска различий между этапами. Описание данных и их дисперсии имело вид $Me (Q25; Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — 25 и 75 %, соответственно.

Доверительные интервалы для частот рассчитывали с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести—Коулу. Анализ качественных данных производили в режиме многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона (при необходимости — с поправкой Йетса на непрерывность) при сравнении групп, критерия Мак-Нимара — при сравнении этапов. Описание данных имело вид: p (нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ), где p — частота встречаемости признака в выборке, %; ДИ — доверительный интервал.

Критический уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, для парных сравнений выбран $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка материалов обследования перед началом лечения показала сопоставимость групп ($p > 0,05$) по исходному иммунному статусу, качеству жизни, а также по некоторым показателям основного заболевания (табл. 1).

Группы также не различались ($p > 0,05$) по частоте встречаемости стадий функциональной недостаточности ДКА и болевого синдрома в покое (табл. 2).

Таким образом, предварительный статистический анализ подтвердил сопоставимость исходного статуса у пациентов обеих групп, что позволит точнее определить особенности выборок после лечения.

Оценка динамики состояния респондентов контрольной выборки выявила снижение показателей иммунного ответа, уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение показателя психологического компонента качества жизни (табл. 3).

Таким образом, проведенная пациентам контрольной группы консервативная терапия привела к стиханию воспалительных процессов в пораженном тазобедренном суставе. Это проявилось в снижении маркеров воспаления в крови и индекса напряжения, отражающего степень напряжения регуляторных процессов, уменьшении интенсивности болевого синдрома и, за счет этого, некоторого улучшения качества жизни пациентов.

Динамика клинического статуса у респондентов основной группы имела более выраженный характер (табл. 4).

Таблица 1

Исходный статус у пациентов обеих групп, $Me (Q25; Q75)$

Показатель	Контрольная группа, $n=51$	Основная группа, $n=53$
Индекс Харриса	51,00 (41,20; 56,00)	51,00 (42,00; 54,00)
Интенсивность боли (по BRIEF PAIN INVENTORY)	7,00 (4,00; 8,00)	7,00 (4,00; 8,00)
<i>TNF-α</i> (спонт.)	1326,54 (1214,85; 1418,55)	1363,56 (1235,05; 1423,16)
<i>TNF-α</i> (стимул.)	2542,22 (2093,06; 2808,95)	2443,06 (2116,45; 2669,36)
<i>IL1β</i> (спонт.)	831,12 (744,20; 880,12)	829,34 (739,45; 882,55)
<i>IL1β</i> (стимул.)	3316,19 (2829,46; 3784,71)	3408,18 (2860,21; 3783,68)
<i>IgA</i>	2,43 (2,13; 2,67)	2,49 (2,15; 2,65)
<i>IgG</i>	15,25 (12,74; 17,63)	15,38 (12,82; 18,87)
Физический компонент качества жизни	45,00 (35,20; 52,00)	44,00 (37,40; 50,50)
Психологический компонент качества жизни	46,00 (36,00; 54,00)	48,00 (36,40; 55,50)
Значение шкалы <i>боль</i> по опроснику SF-36	51,00 (34,00; 61,00)	51,00 (34,40; 64,00)
Индекс напряжения Баевского	383,00 (270,20; 443,00)	393,00 (278,20; 444,50)

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: спонт. — спонтанная продукция; стимул. — стимулированная продукция.

Таблица 2

Как видно из данных табл. 4, клинический статус у пациентов основной группы после терапии характеризуется не только снижением воспалительных процессов и уменьшением болевого синдрома, но и увеличением подвижности тазобедренного сустава, о чем говорят увеличение индекса Харриса и значения физического компонента качества жизни.

Несмотря на положительную динамику многих показателей в обеих группах, встречаемость болевого синдрома в покое и частота распределения стадий функциональной недостаточности ДКА в выборке не перетерпели статистически значимых изменений. Статистический анализ показателей у пациентов обеих групп после терапии выявил

Частота встречаемости стадий функциональной недостаточности деформирующего коксартроза и болевого синдрома в покое у респондентов обеих выборок, p , % (-95% ДИ; +95% ДИ)

Показатель	1-я группа, $n=51$	2-я группа, $n=53$
Боль в покое	15,69 (7,90; 28,28)	18,87 (10,39; 31,56)
Функциональная недостаточность, стадия		
I	39,22 (27,01; 52,94)	35,85 (24,27; 49,34)
II	29,41 (18,63; 43,08)	35,85 (24,27; 49,34)
III	31,37 (20,26; 45,09)	28,30 (17,88; 41,65)

Таблица 3

Значимые изменения клинического статуса у респондентов контрольной группы ($n=51$), Me (Q25; Q75)

Показатель	До лечения	После лечения	Значимость
Интенсивность боли (по BRIEF PAIN INVENTORY)	7,00 (4,00; 8,00)	5,00 (4,00; 6,00)	$Z=-3,67, p<0,001$
IgG	15,25 (12,74; 17,63)	12,81 (11,68; 14,32)	$Z=-4,72, p<0,001$
TNF- α (спонт.)	1326,54 (1214,85; 1418,55)	1210,77 (1112,63; 1290,54)	$Z=-4,89, p<0,001$
TNF- α (стимул.)	2542,22 (2093,06; 2808,95)	2400,63 (2224,17; 2498,60)	$Z=-2,41, p=0,02$
IL1 β (спонт.)	831,12 (744,20; 880,12)	788,48 (759,54; 832,37)	$Z=-2,75, p<0,01$
IL1 β (стимул.)	3316,19 (2829,46; 3784,71)	3156,88 (2841,86; 3546,38)	$Z=-2,20, p=0,03$
Значение шкалы боль по опроснику SF-36	51,00 (34,00; 61,00)	42,00 (35,00; 47,00)	$Z=-4,19, p<0,001$
Психологический компонент качества жизни	46,00 (36,00; 54,00)	51,00 (44,00; 57,00)	$Z=-2,80, p<0,01$
Индекс напряжения Баевского [2]	383,00 (270,20; 443,00)	284,00 (220,00; 320,00)	$Z=-5,33, p<0,001$

Таблица 4

Значимые изменения клинического статуса у респондентов основной группы ($n=53$), Me (Q25; Q75)

Показатель	До лечения	После лечения	Значимость
Индекс Харриса	51,00 (42,00; 54,00)	67,00 (61,50; 71,50)	$Z=-6,34, p<0,001$
Интенсивность боли (по BRIEF PAIN INVENTORY)	7,00 (4,00; 8,00)	3,00 (2,00; 5,00)	$Z=-6,14, p<0,001$
TNF- α (спонт.)	1363,56 (1235,05; 1423,16)	1078,77 (975,47; 1186,91)	$Z=-6,33, p<0,001$
TNF- α (стимул.)	2443,06 (2116,45; 2669,36)	2130,81 (1964,01; 2283,85)	$Z=-5,48, p<0,001$
IL1 β (спонт.)	829,34 (739,45; 882,55)	762,99 (729,15; 809,13)	$Z=-4,19, p<0,001$
IL1 β (стимул.)	3408,18 (2860,21; 3783,68)	2929,03 (2599,68; 3306,77)	$Z=-4,79, p<0,001$
IgA	2,49 (2,15; 2,65)	2,13 (2,03; 2,39)	$Z=-5,37, p<0,001$
IgG	15,38 (12,82; 18,87)	12,45 (10,45; 14,11)	$Z=-5,54, p<0,001$
Физический компонент качества жизни	44,00 (37,40; 50,50)	51,00 (48,00; 55,50)	$Z=-5,28, p<0,001$
Психологический компонент качества жизни	48,00 (36,40; 55,50)	63,00 (58,50; 68,50)	$Z=-6,21, p<0,001$
Значение шкалы боль по опроснику SF-36	51,00 (34,40; 64,00)	35,00 (29,50; 41,00)	$Z=-5,67, p<0,001$
Индекс напряжения Баевского	393,00 (278,20; 444,50)	251,00 (171,00; 309,50)	$Z=-5,78, p<0,001$

Различия клинического статуса у респондентов обеих групп после лечения, *Me (Q25; Q75)*

Показатель	Контрольная группа, n=51	Основная группа, n=53	Значимость
Индекс Харриса	51,00 (44,00; 55,00)	67,00 (61,50; 71,50)	$U=14,00, Z=-8,70, p<0,001$
Интенсивность боли (по BRIEF PAIN INVENTORY)	5,00 (4,00; 6,00)	3,00 (2,00; 5,00)	$U=548,00, Z=-5,33, p<0,001$
TNF- α (спонт.)	1210,77 (1112,63; 1290,54)	1078,77 (975,47; 1186,91)	$U=533,00, Z=-5,32, p<0,001$
TNF- α (стимул.)	2400,63 (2224,17; 2498,60)	2130,81 (1964,01; 2283,85)	$U=562,00, Z=-5,13, p<0,001$
IL1 β (спонт.)	788,48 (759,54; 832,37)	762,99 (729,15; 809,13)	$U=1012,50, Z=-2,20, p=0,03$
IL1 β (стимул.)	3156,88 (2841,86; 3546,38)	2929,03 (2599,68; 3306,77)	$U=986,50, Z=-2,37, p=0,02$
IgA	2,52 (2,31; 2,67)	2,13 (2,03; 2,39)	$U=439,00, Z=-5,93, p<0,001$
Физический компонент качества жизни	47,00 (44,00; 52,00)	51,00 (48,00; 55,50)	$U=728,00, Z=-4,06, p<0,001$
Психологический компонент качества жизни	51,00 (44,00; 57,00)	63,00 (58,50; 68,50)	$U=277,00, Z=-6,99, p<0,001$
Значение шкалы <i>боль</i> по опроснику SF-36	42,00 (35,00; 47,00)	35,00 (29,50; 41,00)	$U=792,50, Z=-3,64, p<0,001$
Индекс напряжения Баевского	284,00 (220,00; 320,00)	251,00 (171,00; 309,50)	$U=981,50, Z=-2,41, p=0,02$

значимые различия между ними по множеству показателей (табл. 5).

Исследование показывает, что клинический статус у пациентов основной группы значимо отличается от статуса у больных контрольной группы в сторону уменьшения воспалительных процессов, стихания клинической картины ДКА и улучшения качества жизни.

Таким образом, исследование показало, что дополнение существующей схемы консервативного лечения ДКА препаратом антигипоксического действия «Цитофлавин» и сеансами бихевиоральной психотерапии существенно увеличивает эффективность лечебных мер. Это проявляется улучшением как психологического, так и физического компонентов качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома и некоторого расширения функций пораженного тазобедренного сустава. В основе положительного клинического эффекта лежит уменьшение процессов воспаления и снижение напряженности регуляторных процессов в организме. Положительным качеством дополнительных лечебных назначений стало отсутствие значимых побочных эффектов при пероральном приеме Цитофлавина, требующих отмены препарата, а также отказов пациентов от дальнейших сеансов бихевиоральной терапии.

Выводы

Значительное снижение качества жизни пациентов с деформирующим коксартрозом, высокая

степень их инвалидизации, повышенный риск летального исхода, сложность и высокая стоимость лечения требуют непрерывного совершенствования схем стационарной терапии данной нозологической формы.

Дополнение стандартной схемы лечения деформирующего коксартроза назначением перорального приема Цитофлавина и сеансов бихевиоральной психотерапии существенно улучшает клинический статус пациентов и их качество жизни.

Отсутствие значимых нежелательных реакций при приеме Цитофлавина в купе с высокой приверженностью респондентов к бихевиоральной терапии существенно расширяют область их применения.

Литература

1. Алексеева Л.И. Современное лечение остеоартроза // Фарматека. 2012. № 1–12. С. 22–27.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
3. Белов В.Г. Здоровье как основа социально-психологической адаптации человека // Учен. записки СПбГИПСР. 2007. Вып. 1. Т. 1. С. 44–48.
4. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Нестеренко М.Ю. и др. Использование антиоксиданта/антигипоксанта в терапии астенического синдрома у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 379–382.
5. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: Рук. для врачей. СПб., 2001.
6. Литвицкий П.Ф. Патолофизиология: Учеб. для вузов (в 2-х т.). Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями (в 2-х т.). Т. 1 / Под ред. А.Н.Белова, О.Н.Щепетова. М.: Антидор, 1998.

8. *Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями: (в 2-х т.). Т. 2 / Под ред. А.Н.Белова, О.Н.Щепетова. М.: Антидор, 1999.*

9. *Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Науч.-практич. ревматол. 2009. № 1. С. 11–17.*

10. *Франова И.В. Теоретико-методологические основания рационально-эмотивной поведенческой терапии А.Эллиса // Вестн. Томск. гос. ун-та. 2007. № 305. С. 174–177.*

11. *Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврол., нейропсихиат., психосом. 2010. № 1. С. 9–12.*

12. *Уолен С., Ди Гусепп Р., Уэссле Р. Рационально-эмотивная психотерапия: когнитивно-бихевиоральный подход. М.: Ин-т гуманитарных знаний, 1997.*

13. *Шахмартова С.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе гемокоагуляционных осложнений у больных коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава: Дис. канд. мед. наук. Саратов, 2015.*

14. *Gore M., Sadosky A., Tai K.-S. et al. Clinical comorbidities, pain-related pharmacotherapy and direct medical costs of patients with osteoarthritis in clinical practice // Osteoarthr. Cartilage. 2010. Vol. 18. № 2. P. 126.*

15. *Datamonitor stakeholder Insight: osteoarthritis. Dec. 2009 seven major markets. Datamonitor pipeline and commercial insight: Osteoporosis, Publication date 07/2009.*

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 816–821

*K. I. Zakharov¹, S. A. Parfyenov¹, V. G. Belov², U. A. Parfyenov³, E. V. Ershov⁴,
K. V. Sapozhnikov⁵, A. L. Kovalenko⁶, T. V. Haritonova⁷, V. D. Skripko⁸*

BEHAVIORAL PSYCHOTHERAPY AND CITOFTAVIN IN THE TREATMENT OF DEFORMING COXARTHROSIS IN ELDERLY PATIENTS

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: sa.parfenov1988@yandex.ru; ² Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13A, 12-ya liniya V. O., St. Petersburg 199178; ³ I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015; ⁴ North-West Institute of Management Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 57/43, Srednii pr. V. O., St. Petersburg 199178; ⁵ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6ZH, ul. akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; ⁶ Toxicology Institute, 1, ul. Bekhtereva, St. Petersburg 192019; ⁷ Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, 3A, ul. Budapeshtskaya, St. Petersburg 192242; ⁸ Ivano-Frankivsk National Medical University, 2, ul. Galtskaya, Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine

The authors studied the efficiency of the expansion of the standard course of conservative therapy of deforming coxarthrosis by appointment Cytoflavin and behavioral therapy. The study was performed on 104 elderly patients. It was found that the addition of the existing scheme increases the effectiveness of therapeutic interventions, which manifests itself as the improvement of the mental and physical components of quality of life by reducing pain and increasing the functionality of some of the affected hip. At the heart of positive clinical effect is a decrease in processes of inflammation and reduction of tension of regulatory processes in the organism. Positive quality extra medical appointments was the absence of significant side effects when taken orally Cytoflavin requiring discontinuation of the drug, as well as the absence of failure patients from further sessions of behavioral therapy.

Key words: *deforming coxarthrosis, elderly age, Cytoflavin, behavioral therapy*

В. И. Долгова¹, А. Ю. Чиглинец²

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ВОСПРИЯТИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИМИ ПАЦИЕНТАМИ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹ Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080 Челябинск, пр. Ленина, 69; e-mail: 23a12@list.ru; ² Лечебно-оздоровительный комплекс «Радуга», 454071 Челябинск, ул. Рождественского, 7а

Проанализировано психофизиологическое детерминирование восприятия качества жизни геронтологическими пациентами с мочекаменной болезнью. Исследование выполнено на 108 пациентах 60–76 лет (51 мужчина, 57 женщин). Для определения психофизиологической феноменологии был выбран срок обследования — перед хирургическим вмешательством, в период выраженной клинической манифестации заболевания. Методы исследования: «Интегративный тест тревожности» (ИТТ, 1997), «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ, 1987), Общий опросник ВОЗКЖ-100. Типы отношения к заболеванию, при которых тревожность в связи с заболеванием существенно не повышается, обуславливали более высокий уровень качества жизни ($86,4 \pm 2,69$) по сравнению с уровнем $70,1 \pm 4,28$ балла ($p < 0,001$, $r = -0,35$), соответствующим типам реагирования при наличии высокой тревожности. Наличие личностной тревожности снижало уровень качества жизни у лиц обоего пола. У мужчин наблюдали наибольшую детерминированность качества жизни уровнем собственной независимости и физических возможностей, у женщин — социальными отношениями и духовной сферой. Наиболее низкие показатели качества жизни были отмечены у женщин и у пациентов с острым началом и осложненным течением мочекаменной болезни.

Ключевые слова: ситуативная тревожность, личностная тревожность, отношение к болезни, качество жизни, физическая сфера, психологическая сфера, уровень независимости, социальные отношения, окружающая среда, духовная сфера, адаптация

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из самых распространенных и коварных урологических заболеваний. Больные пожилого и старческого возраста с МКБ, как правило, поступают с осложнениями и сопутствующими заболеваниями и нуждаются в своевременном, адекватном обследовании, пристальном внимании и тщательном подходе к выбору методов лечения [2, 3].

На пути поиска оптимальной тактики лечения собственная оценка больным комфортности своего состояния выступает индикатором успешности

лечебного процесса. Объективная информация — данные, полученные при инструментальных и лабораторных исследованиях, имеют более вариабельный и изменчивый характер, чем субъективные данные, то есть представление людей о своем здоровье оказывается важнее самого здоровья.

Болезнь влияет не только на физическое состояние, но и на уровень тревожности, внутреннюю картину болезни, часто изменяя качество жизни (КЖ) человека, его место и роль в социуме, а поэтому эффективная помощь больному невозможна без всестороннего изучения этих проявлений.

Уровень тревожности личности интегрирует переживания и представления пациентов о характере и причинах заболевания и выступает ведущим фактором психологической адаптации, формирования внутренней картины болезни и качества жизни в целом. Анализ ситуации проходит сквозь субъективно ощущаемую тяжесть болезни и субкультурную окружающую систему отношений к ней.

Качество жизни больных, измеренное до хирургического вмешательства, имеет прогностическое значение и помогает в отборе больных для оперативного лечения, оценка КЖ после операции стала одним из основных критерием ее эффективности.

В доступной литературе имеются лишь единичные работы [5, 8, 11], посвященные изучению КЖ в геронтологическом возрасте при МКБ и в связи с разными примененными методами оперативного лечения.

Сказанное подчеркивает актуальность проведенного исследования, которое позволяет с различных позиций оценить результаты хирургического вмешательства и определить общую стратегию лечения, соответствующую современным представлениям о качестве жизни людей пожилого и старческого возраста как одной из главных целей здравоохранения [1, 9].

Цель работы — выявление психофизиологических детерминант восприятия КЖ геронтологическими пациентами с МКБ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 108 пациентов 60–76 лет с МКБ (51 мужчина, 57 женщин, соотношение 0,9:1,0). Средний возраст мужчин — $64,5 \pm 1,4$ года, женщин — $68,2 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Больные находились на лечении в урологическом отделении Городской клинической больницы № 6 (Челябинск). Критерии включения: верификация диагноза МКБ, давность МКБ не менее 1 года или почечная колика, отсутствие гинекологических заболеваний у женщин, невыраженная инфравезикальная обструкция доброкачественной гиперплазией простаты у мужчин. Критерии исключения: наличие в настоящее время или в анамнезе органических психических расстройств (включая симптоматические); психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ; шизофрении; шизотипических и бредовых расстройств; расстройств настроения, а также личности и поведения; расстройств психического развития; умственной отсталости, старческой деменции, невротических расстройств.

В городе проживал 81 (75,2%) пациент, в сельской местности — 27 (24,8%). 77 (71,4%, 40 мужчин, 37 женщин) больных имели полные семьи, но дети проживали отдельно от родителей. 31 (28,7%) пациент проживал в одиночестве после смерти супруга (20 женщин), супруги (11 мужчин). По уровню образования мужчины и женщины, включенные в исследование, не различались ($\chi^2 = 2,374$, $p = 0,667$). Предпочтительным аспектом социальной занятости был интеллектуальный труд — у 46,4 и 53,9% мужчин и женщин, соответственно, физический труд — у 53,6 и 46,1% ($\chi^2 = 58,441$, $p = 0,05$). Работающих пенсионеров было 65,3%.

В спектре регистрируемых соматических заболеваний преобладающими у наблюдаемых пациентов были заболевания сердечно-сосудистой системы, при этом была отмечена множественность (затрагивающих две-три системы организма) соматической патологии, особенно у женщин (гипертоническая болезнь у мужчин — 32, у женщин — 19; ИБС — 34 и 46, соответственно; заболевания ЖКТ — 13 и 29; заболевания желчевыводящих путей — 9 и 36; сахарный диабет — 7 и 15; за-

болевания щитовидной железы — 0 и 11, соответственно). О частоте этих сопутствующих заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с урологической патологией говорят и другие исследователи [10].

Избыточная масса тела и ожирение выявлены у 82 (75,9%) больных — у 39 (76,5%) мужчин, 49 (86%) женщин. Количество абдоминальной жировой ткани увеличивалось с возрастом.

В зависимости от вида лечения МКБ, пациенты были распределены на три группы: консервативная терапия — 30 (27,8%), малоинвазивные методы — 53 (49,1%), открытые пособия — 25 (23,1%).

В общем массиве пациентов боли умеренного характера в поясничной области отмечены у 30,6%, почечная колика — у 60,2%. Гематурию наблюдали у 9,2% больных. Давность заболевания составила в среднем $6,6 \pm 1,5$ года. Длительность клинических проявлений в виде почечной колики была в среднем $6,3 \pm 1,6$ сут. Рецидивное течение МКБ выявлено у 23,2% пациентов.

Для определения восприятия качества жизни был выбран срок обследования — перед хирургическим вмешательством, в период выраженной клинической манифестации заболевания.

Методы установления рефлексии качества жизни геронтологическими больными

1. Для выявления уровня выраженности ситуативной тревожности (СТ) личностной тревожности (ЛТ) использовали «Интегративный тест тревожности» (ИТТ, 1997) [7]. Получали две равнозначных шкалы методики, которые имели условное название: СТ-С (ситуативная) — первая, СТ-Л (личностная) — вторая.

2. Позицию больных по отношению к своему заболеванию и лечению оценивали по опроснику «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ, 1987) [4]. Методика позволила выявить отношение к болезни с использованием классификации типов отношения к болезни, предложенной А. Е. Личко и Н. Я. Ивановым (1980). При объединении типов отношения к болезни в методике были выбраны два критерия: «адаптивности—дезадаптивности», которые отражают характер влияния системы отношений больного на адаптационные процессы, и «интер-интрапсихической направленности» дезадаптации, если проявляется дезадаптивный характер этих отношений.

3. Параметры КЖ, зависящие от здоровья, измеряли с помощью общего опросника

ВОЗЖ-100 [6]. В его содержании доминируют те аспекты жизненной удовлетворенности, которые проявляются вместе с заболеванием и медицинским вмешательством, поэтому субъективные оценки подчеркиваются сильнее, чем объективные функциональные состояния. Оценивали шесть крупных сфер КЖ — физические функции, психические функции, независимость, социальные отношения, окружающую среду и духовную сферу, параллельно измеряли оценки восприятия респондентами собственного КЖ и здоровья. Расчет значений проводили с использованием формул, предложенных в опроснике [2].

Для сравнения исследуемых групп (мужчин и женщин) по качественным признакам применяли критерий χ^2 . Корреляционные связи устанавливали коэффициентом ранговой корреляции Спирмена со значимыми абсолютными значениями $R > 0,3$ при $p < 0,05$. Достоверными считали результаты, если вероятность безошибочного признака была больше 95%. Влияние уровня СТ на общий показатель тревожности выявляли в процессе регрессионного анализа. Корреляционные связи факторов эмоционального дискомфорта, астенического компонента и тревожной оценки перспективы с уровнем тревожности раскрыли с помощью корреляционного анализа. Факторный анализ проводили методом главных компонент с последующим Varimax-вращением, значимыми считали факторные нагрузки $> 0,5$. Статистические обобщения получили с помощью программ Statistica for Windows и пакета статистической обработки SPSS.

Результаты и обсуждение

1. Изучение ЛТ и СТ у больных МКБ свидетельствовало, что у 81,9% ЛТ присутствовала постоянно, у 74,5% — регистрировали СТ (связанную с заболеванием и обусловленные этим проблемы лечения), у 15,6% ЛТ и СТ отсутствовала.

Из обследованных с постоянно присутствующей тревожностью как чертой личности, сформировавшейся в течение жизни и имеющей стойкий характер, мужчин было 47,7%, женщин — 52,3%.

В изученных группах с СТ больше регистрировали женщин — 68,5%, чем мужчин — 31,5%.

Частота проявления тревожного расстройства по признаку имеющегося образования (начального, среднего, среднего специального, высшего) значительного различия не показала. При этом симптомы тревожности у пациентов со средним специальным и высшим образованием наблюдали

меньше: уровень образования обуславливал более объективный уровень прогнозирования, в том числе и возможных отрицательных событий.

В клинической обусловленности СТ ведущее место занимали: острое начало заболевания — 52,5%, сопровождающееся болевым синдромом — 50,5%; хроническое течение заболевания — 47,5%.

Последующую дифференциацию и детализацию влияния самооценки тревоги у больного провели методом факторного анализа эмпирического материала и получили пять факторов, каждый из которых можно интерпретировать как вспомогательную шкалу эмоционального дискомфорта, астенического компонента тревожности, фобического компонента, тревожной оценки перспективы и социальной защиты. Картину как ЛТ, так и СТ более всего определяли (расположены по убыванию) уровень тревожной оценки перспективы, астенический компонент и эмоциональный дискомфорт.

Регрессионный анализ установил большую выраженность влияния уровня СТ на общий показатель тревожности.

Два коэффициента, характеризующие прямую двустороннюю регрессию в её уравнении ($Y_{i(x)} = a + bx_i$, где $a = R_{ЛТ/СТ} = 0,83$ и $b = R_{СТ/ЛТ} = 1,14$), показали, что прирост ЛТ на 1 балл вел к увеличению СТ на 0,83 балла, а прирост СТ на 1 балл приводил к росту ЛТ на 1,14 балла. Низкие показатели ЛТ и СТ по субшкалам фобического компонента и, особенно, по социальной защите подчеркнули малую связь общего фона тревожности с конкретным содержанием навязчивых переживаний и переживаниями социальной незащищенности личности.

Данные корреляционного анализа по показателям каждой субшкалы ЛТ и СТ раскрыли высокозначимые и достоверные корреляционные связи факторов эмоционального дискомфорта, астенического компонента и тревожной оценки перспективы с общим уровнем ЛТ ($r = 0,5$, $r = 0,8$, $r = 0,7$, соответственно). С общим уровнем СТ, кроме этих факторов, имеющих примерно такие же значения коэффициента корреляции, значимо коррелировал фактор фобической оценки ($r = 0,6$).

В каждой клинической группе оценивали высокий и низкий уровень тревожности. В табл. 1 отражено распределение соотношений уровня СТ по виду лечения.

Как видно из данных табл. 1, женщины обладали достаточно высоким уровнем СТ независимо

Распределение гендерных соотношений уровня ситуативной тревожности по виду лечения у больных мочекаменной болезнью, %

Уровень тревожности	Консервативная терапия	Малоинвазивное пособие	Открытая операция
Высокий	58,3/25,9	48,5/14,6	50,0/31,8
Низкий	16,6/33,3	20,9/41,4	18,7/9,0

Примечание. В числителе — количество женщин, в знаменателе — мужчин.

от вида предполагаемого лечения. У мужчин СТ проявлялась более выражено при консервативной терапии и открытой операции, менее — при малоинвазивном пособии.

Из факторов фобической окраски тревожности в предоперационном периоде на первом месте находились страх оперативного лечения и опасность общей анестезии — страх перед неизвестностью, перед лечением, страх фатального исхода (74,8%), на втором — ожидание физических болей (61,7%). Менее значимыми были длительность лечения и возможная инвалидизация (5,7%).

В свою очередь, интенсивные эмоциональные переживания также затрудняют адекватное восприятие действительности, правильную оценку ситуации, мешают принятию решений и нахождению адекватного выхода из стрессовой ситуации.

В ранжировании психотравмирующих жизненных событий на втором месте по степени значимости было острое начало или ухудшение соматического заболевания.

2. Анализ отношения к болезни свидетельствовал, что у большинства больных при консервативной терапии (73,8% пациентов 1-й группы), перед малоинвазивными пособиями (82,6% — 2-й группы) и открытыми операциями (88,9% — 3-й группы) выявлялись тенденции к отрицанию негативных черт заболевания, проявляющиеся в формировании эргопатического и анозогнозического отношения к болезни без существенного нарушения психической и социальной адаптации (блок I).

Представительство типов реагирования с интрапсихической направленностью (II блок), обуславливающих нарушения психической и социальной адаптации, было не столь выражено во всех группах: 1-я — 16,2%, 2-я — 12,1%, 3-я — 6,8%, с интерпсихической направленностью (III блок): 1-я — 10,0%, 2-я — 15,3%, 3-я — 4,3%.

Они предопределялись характерологическими особенностями пациентов, сохранностью люмбалгии — у 27,3%, неадекватным элиминированием фрагментов уrolитов после дистанционной ударно-

волновой литотрипсии — у 18,7%, рецидивом камнеобразования — у 25,5%. Статистически достоверные межполовые различия ($p > 0,001$) отсутствовали.

Аналогично отсутствовало различие по качественным показателям между блоками ($\chi^2 =$ от 0,026 до 0,519), коэффициенты корреляции в групповых шкальных оценках типов варьировали от 0,32 до 0,68.

Предоперационная реактивная тревожность достоверно выше была у пациентов в блоках с наличием психической дезадаптации — $6 \pm 0,59$, чем у больных при отсутствии её — $4,06 \pm 0,34$ ($p < 0,001$, $r = -0,07$).

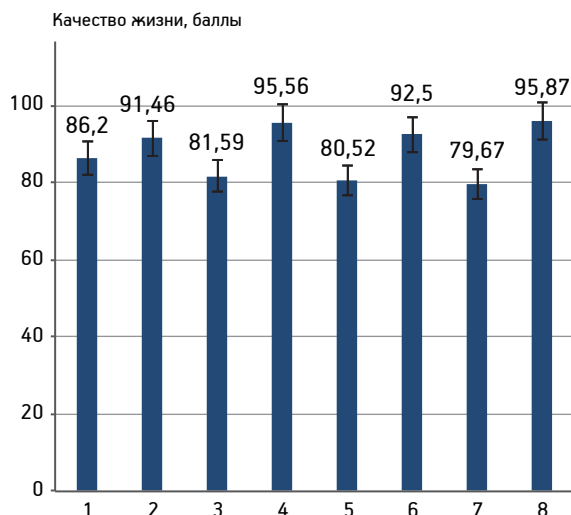
Уровень личной тревожности в этих группах не имел достоверных различий, соответственно $6,31 \pm 0,45$ и $6,08 \pm 0,24$ ($p > 0,001$, $r = -0,008$).

Изучение проецирования пациентами течения заболевания во времени (модель прогноза заболевания) свидетельствовало, что при использовании малоинвазивных методик 40,2% возлагали надежды на положительный результат — выздоровление, 59,8% трактовали предшествующее пособие как «промежуточную модель» — лечение с частичным выздоровлением, как необходимость на данном этапе заболевания.

В случае перспективы открытого вмешательства акцентуация модели прогноза заболевания была сходной и представляла, соответственно, 47,2 и 52,8%.

Типы отношения к заболеванию, при которых тревожность в связи с заболеванием существенно не повышается, обуславливали более высокий уровень КЖ ($86,4 \pm 2,69$) по сравнению с уровнем $70,1 \pm 4,28$ балла ($p < 0,001$, $r = -0,35$), соответствующим типам реагирования при наличии высокой тревожности.

В комплексе эмоционально окрашенных представлений, отражающих желаемую степень восстановления функций (модель ожидаемых результатов лечения), отмечено преобладание доминанты ожидания выздоровления, не зависящее от вида вмешательства, — у 42,8% больных, в меньшей



Уровень качества жизни у больных мочекаменной болезнью при рецидивном течении заболевания и наличии инфекционных осложнений.

Мужчины: 1 — наличие рецидивов; 2 — отсутствие рецидивов ($p > 0,001$, $r = 0,02$); 5 — наличие хронического пиелонефрита; 6 — отсутствие хронического пиелонефрита ($p < 0,001$, $r = 0,22$). Женщины: 3 — наличие рецидивов; 4 — отсутствие рецидивов ($p < 0,001$, $r = 0,27$); 7 — наличие хронического пиелонефрита; 8 — отсутствие хронического пиелонефрита ($p < 0,001$, $r = -0,06$)

степени реалистическое оценивание ситуации — излечение в настоящем — у 30,2% и ожидание исчезновения болей — у 27%.

3. Изучение уровня КЖ у больных МКБ свидетельствовало, что оценка его уровня статистически значимо не зависела от образовательного ценза пациентов ($p > 0,001$). При начальном образовании уровень КЖ у мужчин составил $84,18 \pm 3,09$ балла, у женщин — $87,95 \pm 6,64$ ($r = -0,27$); при среднем образовании у мужчин $86,17 \pm 1,66$ балла, у жен-

щин — $82,02 \pm 1,94$ ($r = 0,52$); при среднем специальном образовании у мужчин — $86,94 \pm 1,91$, у женщин — $82,29 \pm 1,47$ ($r = -0,36$); при высшем образовании у мужчин — $86,06 \pm 2,94$, у женщин — $81,76 \pm 1,75$ ($r = 0,85$).

Острое начало заболевания и сохранность болевого синдрома обуславливали сниженный уровень КЖ, составляющий $76,5 \pm 1,19$, хроническое течение заболевания — $87,37 \pm 1,27$ ($p < 0,001$, $r = 0,94$). Наличие воспалительных осложнений и рецидивов уролитиаза также вызывали его снижение (рисунок).

Корреляцию между показателями сфер ядерного модуля КЖ проводили в ходе факторного анализа с предварительными расчетами по критерию Кателла о числе факторов, подлежащих выделению. Установили достаточность трех обобщающих переменных (факторов). Результаты исследования отражены в табл. 2.

Как видно из данных в табл. 2, у мужчин выделялся I фактор (40,8% дисперсии), II и III факторы были менее значимы почти в 2 раза. У женщин I и II факторы примерно равны по значимости (по уровню объясненной дисперсии — 28,7 и 26,2%, соответственно). И у мужчин, и у женщин все факторы получились униполярными, всем факторным нагрузкам присвоен знак плюс.

Полученное факторное решение даёт основание считать, что I фактор у мужчин образовали пять шкал (пункты приведены с указанием соответствующих факторных нагрузок): независимость — 0,8159; физическая сфера — 0,8113; КЖ — 0,7277; окружающая среда — 0,6784; психическая сфера — 0,6490. II фактор образовала одна шкала социальные отношения — 0,9478.

Таблица 2

Распределение факторных нагрузок для сфер, формирующих качество жизни, у больных мочекаменной болезнью

Сфера	Факторы					
	мужчины			женщины		
	I	II	III	I	II	III
Физическая	0,8113	0,2481	0,1068	0,1612	0,7614	0,0260
Психическая	0,6490	0,4723	0,2426	0,5947	0,4542	0,1381
Независимость	0,8159	0,1413	0,1604	0,1971	0,7630	0,0786
Социальные отношения	0,2917	0,9478	0,0452	0,7695	0,1465	0,1026
Окружающая среда	0,6784	0,4760	0,1641	0,7412	0,1633	0,1211
Духовная	0,1888	0,0637	0,9717	0,1836	0,0845	0,9468
Качество жизни	0,7277	0,4775	0,4716	0,6477	0,6400	0,3945
Дисперсия, %	40,8	23,7	18,4	28,7	26,2	15,8

Примечание. В качестве значимых для интерпретации принимали факторные нагрузки $> 0,5$ (выделены жирным шрифтом).

III фактор образовала тоже одна шкала духовная сфера — 0,9717.

У женщин составляющие I фактора: социальные отношения — 0,7695; окружающая среда — 0,7412; КЖ — 0,6477; психическая сфера — 0,5947. II фактор образовали независимость — 0,7630; физическая сфера — 0,7614; КЖ — 0,6400. III фактор составила духовная сфера — 0,9468.

Таким образом, исследование таких характеристик, как КЖ, тревожность, отношение к болезни, у пациентов геронтологического возраста установило, что МКБ на психофизиологическом уровне относится к категории преходящего, не угрожающего жизни заболевания и ассоциируется с формированием низкой значимости соматического состояния.

Для пациентов не характерно психическое дезадаптивное отношение к заболеванию. Наличие адаптивного типа отношения к болезни связано с адекватной оценкой своего физического состояния, восприятием болезни как потенциально преодолимой преграды, направленностью на выздоровление. Особенности клинического манифестирования МКБ обуславливают психотравмирующее воздействие, связанное с субъективными особенностями течения заболевания.

Заключение

Проведенный нами анализ психофизиологического детерминирования восприятия качества жизни геронтологическими пациентами с мочекаменной болезнью свидетельствовал, что для течения мочекаменной болезни с преобладающим хирургическим видом лечения психические и психопатологические реакции характеризуются общностью содержания — страхом оперативного вмешательства, потери органа и ухудшением его функциональной способности, что обуславливает высокую ситуативную тревожность.

Клиническую актуальность этого феномена определяют не только личностные особенности пациентов и предпочтительные формы их психического реагирования, где преобладает избирательная фиксация на субъективных телесных ощущениях, но и клиничко-динамические характеристики соматического заболевания — острота, тяжесть, прогноз.

При общей содержательности психических феноменов отмечено «эталонное» предпочтение боль-

ными способов хирургического лечения, несущих в себе минимум агрессии для организма.

Для пациентов с мочекаменной болезнью не характерно психическое дезадаптивное отношение к заболеванию. В большинстве случаев пациентами собственная жизнь воспринимается как осмысленная, целесообразная и субконтрольная субъекту с оптимизмом по отношению к будущему.

Валидные критерии наличия адаптивного типа отношения к болезни обусловлены адекватной оценкой своего физического состояния, восприятием болезни как потенциально преодолимой преграды для реализации своих потребностей, направленностью на выздоровление и активной позицией по отношению к болезни. При этом наиболее низкие показатели качества жизни проявились у женщин и у пациентов с острым началом, осложненным течением мочекаменной болезни.

Наличие личностной тревожности снижало уровень качества жизни у лиц обоего пола. У мужчин наблюдали наибольшую детерминированность качества жизни уровнем собственной независимости и физических возможностей, у женщин — социальными отношениями и духовной сферой.

В спектре лечебно-диагностических мер у геронтологических пациентов целесообразна курация психолога для коррекции восприятия больными качества жизни с учетом формы и динамики заболевания, метода лечения и сопутствующего соматического заболевания.

Дальнейшее разностороннее изучение взаимосвязи психического и соматического статусов создаёт возможность расширенного выявления общих закономерностей реагирования, влияния психического состояния на развитие и прогрессирование урологических патологий.

Литература

1. Анисимов В.Н. Борьба со старостью: надежда на разум // Природа. 2012. № 1. С. 88–95.
2. Арпентьева М.Р. Отношение пациентов к болезням и проблемы реабилитации // Валеология. 2015. № 3. С. 22–30.
3. Бобровский Р.Н., Деревянко Т.И. Мочекаменная болезнь у пациентов пожилого возраста // В сб.: Актуальные вопросы гериатрии: Материалы V Межрегион. науч.-практич. гериатрич. конф. на Северном Кавказе. Ставрополь: Ставропол. гос. мед. ун-т, 2014. С. 69–71.
4. Власова Н.В. Специфика влияния клинических факторов на психологические реакции пациентов терапевтического стационара // Проф. и клин. мед. 2013. Т. 4 № 49. С. 88–93.
5. Горилловский Л.М., Зингеренко М.Б. Качество жизни урологических больных пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. 2005. Т. 11. № 1. С. 92–93.
6. Ильина Т.Н., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое объяснение феномена качества жизни //

Изв. Саратов. ун-та. Новая серия. Серия «Социология. Политология». 2011. Т. 11. № 4. С. 20–26.

7. Исаева Е.Р. Психологические адаптационные ресурсы личности в условиях здоровья и болезни // Мед. психол. в России. 2015. Т. 1. № 30. С. 8–19.

8. Койчуев А.А., Амлаев К.Р., Махов З.Д. и др. Результаты изучения качества жизни и приверженности лечению пациентов урологического и онкоурологического профилей // Кубан. науч. мед. вестн. 2013. Т. 5. № 140. С. 110–114.

9. Курдяев С.М. Современные представления о качестве жизни людей пожилого и старческого возраста как одной из

главных целей здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения. 2015. Т. 46. № 6. С. 11–16.

10. Насирова Р.И. Частота сопутствующих заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с урологической патологией // Журн. науч. публ. аспирантов и докторантов. 2010. Т. 6. № 48. С. 117–120.

11. Тагиров Н.С. Анализ качества жизни больных, страдающих урологической патологией // Terra Medica. 2013. № 2. С. 65–66.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 822–828

V.I. Dolgova¹, A.Y. Chiglintsev²

PSYCHOPHYSIOLOGICAL DETERMINANTS OF PERCEPTION OF QUALITY OF LIFE
OF GERONTOLOGICAL PATIENTS WITH UROLITHIASIS

¹ South Ural state humanitarian-pedagogical University, 69, pr. Lenina, Chelyabinsk 454080;
e-mail: 23a12@list.ru; ² Therapeutic recreation complex «Rainbow», 7a, ul. Rozhdestvenskogo,
Chelyabinsk 454071

The analysis of psychophysiological determinancy perception of life quality of gerontological patients with urolithiasis. The study was performed on 108 patients aged 60 to 76 years (51men, 57women). In order to determine the psychophysiological phenomenology of life survey was selected — before surgery, during the severe clinical manifestations of the disease. Research Methods «integrative anxiety test» (ICT 1997), «type attitude to the disease» (Tobol, 1987), total questionnaire WHOQOL-100. Types relationship to disease, in which anxiety is not significantly improved due to illness, causes higher levels of QOL (86,4±2,69) compared to the level of 70,1±4,28 points ($p<0,001$, $r=-0,35$) corresponding types of response in the presence of high anxiety. The presence of trait anxiety levels decreased quality of life in both sexes. In men, there was the highest level of determinism of the quality of life of their independence and physical ability; women — social relations and spiritual sphere. The lowest indicators of quality of life were observed in women and in patients with acute onset and complicated urolithiasis.

Key words: *situational anxiety, trait anxiety, attitude towards the disease, quality of life, physical domain, psychological sphere, level of independence, social relationships, environment, spiritual sphere, adaptation*

А. Г. Соловьёв¹, Э. А. Мордовский¹, А. М. Вязьмин²

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕСТА НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республика Беларусь,
220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Для комплексного анализа взаимосвязи социально-демографических характеристик умерших в пожилом возрасте в Архангельске и места наступления смерти, а также фактора наличия отягощенного алкогольного анамнеза были исследованы данные из 2 814 Медицинских свидетельств о смерти (ф. 106/у-08). Выявлено при контроле демографических характеристик, структуры причин смерти, что одинокие лица, а также с более низким уровнем образования имели более высокие относительные шансы умереть без оказания медицинской помощи (дома или на улице), чем в медицинском учреждении. Наличие клинически верифицированного прижизненного диагноза, относящегося к группе «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя» (F10), у умерших лиц не было связано с местом наступления смерти. Обосновано применение результатов исследования при разработке региональных программ демографического развития в сфере улучшения здоровья населения и снижения смертности.

Ключевые слова: *пожилой возраст, место наступления смерти, алкогольный анамнез, социальный статус*

Демографическая ситуация в России в 1990–2000-е гг. характеризовалась беспрецедентным по масштабу, не имеющему аналогов в истории процессом депопуляции [9–11]. По мнению большинства отечественных и зарубежных эпидемиологов, его основная причина — сверхсмертность населения трудоспособного возраста (преимущественно мужчин), а также крайне высокие показатели смертности от некоторых состояний во всех возрастных группах [4, 6, 16]. Как следствие, изучение факторов, ассоциированных с процессом депопуляции и определяющих его масштаб в различных возрастных группах, представляется особенно актуальным.

Касаясь проблемы депопуляции в России, следует отметить, что некоторые ее аспекты традиционно игнорируются научным сообществом.

Например, все еще недостаточно исследованы причины относительно высокой общей смертности населения и смертности от ряда состояний в старших возрастных группах, их взаимосвязь с социальным статусом граждан и роль системы здравоохранения в этой ситуации. Необходимо упомянуть и все еще слабо изученное влияние особенностей самосохранительного поведения пожилых россиян на масштаб депопуляционного процесса.

Обозначенная комплексная медико-социальная проблема может быть исследована при помощи анализа социально-демографических характеристик умерших в зависимости от места наступления смерти. В пожилом возрасте «выбор» последнего, по мнению экспертов, определяется не столько культурными традициями, сколько возможностью обратиться и получить медицинскую помощь в случае угрозы жизни [7, 14]. Последний фактор с учетом региональных условий зависит от неравномерной концентрации населения, транспортной доступности медицинской помощи, степени функциональной ограниченности лиц пожилого возраста, а также особенностей их социального статуса [8]. Влияние самосохранительного поведения на процесс депопуляции, в свою очередь, может быть оценен при помощи анализа взаимосвязи места наступления смерти и факта наличия у умершего отягощенного алкогольного анамнеза, что объективизирует организационные подходы к учету алкоголь-атрибутивной смертности [3].

Цель исследования — комплексный анализ социально-демографических характеристик умерших в пожилом и старческом возрасте (старше 60 лет) в Архангельске в зависимости от места наступления смерти при контроле фактора алкогольного аддиктивного анамнеза.

Материалы и методы

Проанализирована учетная медицинская документация (сплошное документальное наблюдение), оформленная в Архангельске. Согласно рекомендациям Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН при анализе данных лиц, умерших в пожилом (elderly) и старческом (senile) возрасте, рассматривали как одну возрастную группу, соответствующую термину «лица пожилого возраста» или «лица 60 лет и старше» [13].

Данные о месте наступления смерти (объединены в группы «медицинское учреждение», «дома», «на улице» (в том числе, в машине скорой помощи)), продолжительности жизни (в годах), половой принадлежности, уровне образования («высшее образование» соответствует оконченному и неоконченному высшему образованию; «среднее профессиональное образование» соответствует среднему профессиональному и среднему специальному образованию; «среднее образование» соответствует начальному и полному среднему образованию), брачном статусе («в браке» и «одинокие» (в том числе вдовы, разведенные, холостые)), занятости (объединены в группы «специалисты», «рабочие», «пенсионеры», «безработные» и «прочие»), структуре причин смерти умерших (выделены три лидирующие по частоте класса состояний по МКБ-10: Класс 9 «Болезни системы кровообращения» (I00–I99), Класс 2 «Новообразования» (C00–D48), Класс 19 «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» (S00–T98)) всех умерших в Архангельске с 1 июля 2011 г. по 30 июня 2012 г. были выкопированы из Медицинских свидетельств о смерти (ф. 106/у-08). Общая численность умерших в указанный период составила 4 137 человек (из них в возрасте 60 лет и старше — 2 814 человек). В Архангельском психоневрологическом диспансере были выкопированы данные о пациентах, находившихся на учете в учреждении с диагнозами, относящимися к группе состояний «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя» (F10), умерших с 1 июля 2011 г. по 30 июня 2012 г. в Архангельске. Сведения об умерших пациентах диспансера были сопоставлены с данными Медицинских свидетельств о смерти по их номерам, что позволило избежать использования конфиденциальных данных.

Количественные данные были представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей (Q1, Q3). Качественные данные были представле-

ны в виде процентных долей. Для определения их взаимосвязи использовали тест χ^2 Пирсона. Мультиномиальный логистический регрессионный анализ (MLRA) был использован для оценки взаимосвязи характеристик социально-демографического статуса (пол, возраст, брачный и образовательный статусы, занятость), наличия или отсутствия алкогольного анамнеза при контроле структуры причин смерти с тремя категориями, которые относились к месту наступления смерти («медицинское учреждение» выбрано в качестве референтной категории; «дома» и «на улице»).

В модель MLRA были включены только те случаи, когда в Медицинском свидетельстве о смерти (ф. 106/у-08) был указан образовательный и брачный статусы умершего (2 540 человек). В модель MLRA не был включен фактор занятости ввиду того, что подавляющее большинство умерших в этом возрасте уже окончили трудовую карьеру. Все предикторы были включены в модель MLRA как «факторы» методом backward elimination. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$. Обработка статистических данных произведена с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.

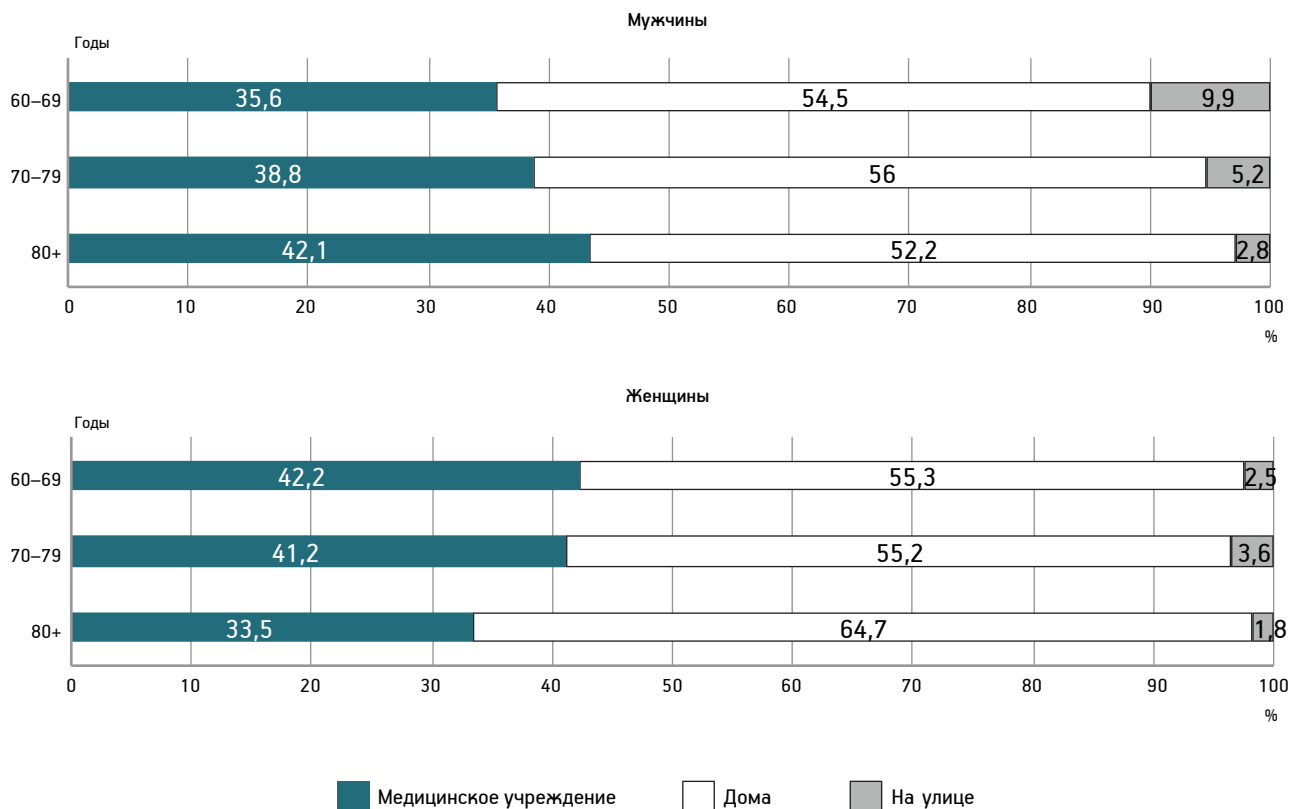
Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство жителей Архангельска, доживших до пожилого возраста (60 лет), умерли на дому или в медицинском учреждении (рисунки). Их социальные характеристики статистически значимо отличались в зависимости от места наступления смерти (табл. 1). Исключение составляет распределение умерших по поводу наличия у них клинически верифицированного прижизненного диагноза, относящегося к группе «психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя» (F10).

Результаты MLRA свидетельствуют о том, что для жителей Архангельска, умерших в пожилом возрасте, более негативные социальные характеристики (одинокие в сравнении с состоявшими в браке; имевшие среднее специальное или среднее образование в сравнении с имевшими высшее образование) при контроле демографических характеристик (пол, продолжительность жизни), а также структуры причин смерти были связаны с более высокими относительными шансами (ОШ) умереть «на улице» или «дома», чем в медицинском учреждении. Наличие клинически верифицированного прижизненного диагноза, относящегося к группе «психические и поведенческие расстрой-

ства, вызванные употреблением алкоголя» (F10) при контроле обозначенных демографических и социальных характеристик, напротив, не было связано с тем или иным местом наступления смерти

(табл. 2). Обнаружено, что для мужчин, а также имевших меньшую продолжительность жизни на момент смерти, относительные шансы умереть «на улице» выше, чем в медицинском учреждении,



Распределение умерших в пожилом возрасте мужчин и женщин в зависимости от места наступления смерти

Таблица 1

Социально-демографический статус, алкогольный анамнез, структура причин смерти умерших в пожилом возрасте в зависимости от места наступления смерти, абс. число (% в разрезе «места наступления смерти»)/ % в разрезе характеристик социально-демографического статуса, алкогольного анамнеза, структуры причин смерти)

Характеристика	Место наступления смерти			χ^2, p
	медицинское учреждение	дома	на улице	
Пол				$\chi^2 (37,0)$ $p < 0,0001$
мужчины	440 (41,7/37,8)	634 (39,1/55,5)	90 (65,7/7,7)	
женщины	614 (58,3/37,2)	989 (60,9/59,9)	47 (34,3/2,9)	
Образовательный статус				$\chi^2 (256,9)$ $p < 0,0001$
высшее	157 (14,9/42,7)	195 (12,0/53,0)	16 (11,7/4,3)	
среднее специальное	543 (51,5/50,6)	487 (30,0/45,4)	43 (31,4/4,0)	
среднее	253 (24,0/21,9)	854 (52,6/73,8)	50 (36,5/4,3)	
неизвестно	101 (9,6/46,8)	87 (5,4/40,3)	28 (20,4/12,9)	

Характеристика	Место наступления смерти			χ^2, p
	медицинское учреждение	дома	на улице	
Брачный статус				
в браке	818 (77,6/44,0)	966 (59,5/51,9)	77 (56,2/4,1)	$\chi^2 (184,8)$ $p < 0,0001$
одинокие	160 (15,2/20,5)	588 (36,2/75,2)	34 (24,8/4,3)	
неизвестно	76 (7,2/44,4)	69 (4,3/40,4)	26 (19,0/15,2)	
Занятость				
специалисты	6 (0,6/40,0)	4 (0,2/26,7)	5 (3,6/33,3)	$\chi^2 (180,4)$ $p < 0,0001$
рабочие	9 (0,9/25,7)	18 (1,1/51,4)	8 (5,8/22,9)	
пенсионеры	1011 (95,9/37,6)	1577 (97,2/58,7)	100 (73,0/3,7)	
прочие	28 (2,6/36,8)	24 (1,5/31,6)	24 (17,6/31,6)	
Алкогольный анамнез (F10)				
отягощен	20 (1,9/31,7)	36 (2,2/57,1)	7 (5,1/11,2)	$\chi^2 (5,7)$ $p = 0,057$
не отягощен	1034 (98,1/37,6)	1587 (97,8/57,7)	130 (94,9/4,7)	
Структура причин смерти				
Класс 2 (C00—D48)	214 (20,3/33,5)	417 (25,7/65,3)	8 (5,8/1,2)	$\chi^2 (278,2)$ $p < 0,0001$
Класс 9 (I00—I99)	553 (52,4/34,4)	977 (60,2/60,7)	79 (57,7/4,9)	
Класс 19 (S00—T98)	25 (2,4/17,0)	86 (5,3/58,5)	36 (26,3/24,5)	
прочие	262 (24,9/62,5)	143 (8,8/34,1)	14 (10,2/3,4)	

при контроле всех предикторов, относящихся к социальному статусу.

Сравнительный анализ социального статуса умерших «на улице» и в «медицинском учреждении»

Анализируя данные Медицинских свидетельств о смерти (ф. 106/у-08), можно сделать вывод, что доля жителей Архангельска пожилого возраста (60 лет и старше), умерших в исследуемый период «на улице», относительно невелика (2,8–9,9 % у мужчин; 1,8–3,6 % у женщин, см. рисунок). В структуре причин смерти умерших в пожилом возрасте «на улице» значимо преобладали «Болезни системы кровообращения» (I00–I99) в отличие от умерших в молодом и среднем возрасте (18–59 лет), основной причиной смерти которых в России, как известно, остаются «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» (S00–T98)

[9]. Соответственно, полученные данные указывают на незначительное влияние рискованного поведения как фактора избыточной смертности населения пожилого возраста. В то же время, нами обнаружено, что социальный статус умерших «на улице» значимо отличался от такового в группе умерших «в медицинских учреждениях». При контроле характеристик демографического статуса (пола, продолжительности жизни), структуры причин смерти, а также влияния алкогольного анамнеза, «одинокие» или имевшие только «среднее» или «среднее специальное» образование обладали более высокими относительными шансами умереть «на улице», чем «в медицинском учреждении», в сравнении с теми, кто состоял в браке или имел «высшее образование» (см. табл. 2). Обнаруженная взаимосвязь нуждается в дополнительном изучении. Однако можно предположить, что граждане пожилого возраста, обладающие указанными характеристиками социального статуса,

Взаимосвязь характеристик социально-демографического статуса умерших в пожилом (60 лет и старше) возрасте, их алкогольного анамнеза и места наступления смерти

Независимая переменная (референтная категория)	Параметры модели мультиномиального логистического регрессионного анализа				
	<i>b</i>	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>	
Место наступления смерти — «дома»					
Свободный член/intercept	–	–1,191	–	–	–
Пол (женщины)	Мужчины	0,140	1,150	0,948–1,396	0,157
Продолжительность жизни (80 лет и старше)	60–69 лет	–0,016	0,984	0,766–1,266	0,903
	70–79 лет	–0,073	0,923	0,751–1,150	0,500
Брачный статус (в браке)	Одинокие	1,072	2,922	2,347–3,638	< 0,0001
Образовательный статус («высшее»)	«Среднее»	1,023	2,781	2,120–3,649	< 0,0001
	«Среднее специальное»	–0,227	0,797	1,702–2,197	0,085
Класс диагноза первоначальной причины смерти по МКБ-10 («прочие классы»)	Класс 2. Новообразования	1,383	3,988	2,959–5,373	< 0,0001
	Класс 9. Болезни системы кровообращения	1,172	3,288	2,483–4,196	< 0,0001
	Класс 19. Травмы, отравле- ния...	1,788	5,975	3,467–10,300	< 0,0001

Переменная «алкогольный анамнез» исключена из окончательной модели

Место наступления смерти — «на улице»					
Свободный член/intercept	–	–5,517	–	–	–
Пол (женщины)	Мужчины	0,847	2,332	1,449–3,752	< 0,0001
Продолжительность жизни (80 лет и старше)	60–69 лет	0,968	2,663	1,414–4,903	0,002
	70–79 лет	0,660	1,934	1,089–3,437	0,024
Брачный статус (в браке)	Одинокие	0,939	2,559	1,580–4,143	<0,0001
Класс диагноза первоначальной причины смерти по МКБ-10 («прочие классы»)	Класс 2. Новообразования	0,597	1,816	0,520–6,340	0,350
	Класс 9. Болезни системы кровообращения	2,125	8,373	2,999–23,374	<0,0001
	Класс 19. Травмы, отравле- ния...	3,685	39,862	12,429–127,840	<0,0001

Переменная «алкогольный анамнез» исключена из окончательной модели

Примечание. $n=2540$; χ^2 (модели)=523,8 ($p<0,0001$), псевдо- R^2 (Nagelkerke)=0,233; в скобках после независимой категории указаны референтные категории; референтная категория для места наступления смерти «медицинская организация».

представляют некий «резерв» сокращения смертности населения.

Сравнительный анализ социального статуса умерших «дома» и «в медицинском учреждении»

По опросам, большинство (до 93,8 %) взрослых и пожилых европейцев предпочитают, чтобы местом наступления смерти явился их собственный дом [15]. Однако это «желание» по разным причинам исполняется не всегда (в зависимости от страны — от менее чем в 60 % случаев в Германии и до 86 % в Испании) [7, 12]. В Архангельске более половины мужчин и женщин, доживших до пожилого возраста, окончили свою жизнь «дома»

(см. рисунок). При контроле характеристик демографического статуса (пола, продолжительности жизни), отсутствия или наличия отягощенного алкогольного анамнеза, лица, состоявшие в браке, имевшие «среднее» или «среднее специальное» образование, обладали значимо более высокими относительными шансами умереть «дома», чем «в медицинском учреждении» (см. табл. 2). По нашему мнению, обнаруженная закономерность связана с особенностями доступности медицинских услуг для представителей обозначенных социальных групп. Во-первых, к пожилому возрасту значительная доля мужчин и женщин имеет хронические заболевания той или иной степени

тяжести. Можно предположить, что, вследствие низкого уровня знаний, многие из них считают свое состояние, часто сопровождающееся физическим дискомфортом или болью, «возрастной нормой». В случае обострения заболевания они могут пренебречь потенциальной угрозой, не обратившись вовремя за медицинской помощью [1]. Во-вторых, объяснением обнаруженных отличий в характеристиках социального статуса у лиц пожилого возраста, умерших «дома», в сравнении с умершими «в медицинском учреждении» может быть различная степень их функциональной ограниченности. Так, А. Dorynska на большом объеме данных, полученных в странах Восточной Европы (в том числе России) доказала, что последней значимо чаще подвержены мужчины и женщины, обладающие более негативными характеристиками социально-экономического статуса [8]. Вероятность негативного исхода в обозначенной ситуации может быть еще более отягощена, если члены семьи пожилого лица, имеющего функциональные ограничения, работают и вынуждены на длительное время оставлять его без контроля [2].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования косвенно свидетельствуют о неравенстве в доступности медицинской помощи для граждан пожилого возраста в urgentных ситуациях. При контроле фактора клинически верифицированного отягощенного алкогольного анамнеза, структуры причин смерти, лица с более негативными характеристиками социального статуса имеют более высокие относительные шансы умереть без оказания медицинской помощи («дома» или «на улице»). Соответственно, граждан, обладающих ими, можно считать «резервом» сокращения смертности населения. Полученные результаты могут быть использованы при разработке региональных программ демографического развития и повышения доступности медицинской помощи пожилым [4, 5].

Возможные ограничения достоверности результатов исследования

Объектом исследования являются Медицинские свидетельства о смерти всех умерших в Архангельске за 1 год, содержащие наиболее достоверные сведения о социальных характеристиках умерших (верифицируются по паспорту). Архангельск является типичным средним по масштабу городом России, в котором население имеет относительно эквивалентный доступ к медицинской помощи. Основной риск искажения результатов

исследования заключается в ошибках, которые допускают медицинские работники при определении причины смерти. В *MLRA* были учтены только лидирующие по частоте классы состояний МКБ-10.

Заключение

Социальный статус лиц пожилого возраста (60 лет и старше) отличается в зависимости от места наступления их смерти. Выявлены характеристики группы «резерва» сокращения смертности населения в указанном возрасте: это граждане, не состоявшие на момент смерти в браке, имевшие «среднее» или «среднее специальное» образование.

При контроле демографических факторов, алкогольного анамнеза они имели более высокие относительные шансы умереть без оказания медицинской помощи («дома» или «на улице»). Обнаруженная взаимосвязь косвенно свидетельствует о неравенстве в доступности медицинской помощи в urgentных ситуациях для граждан пожилого возраста в зависимости от их социального статуса и нуждается в дополнительном детальном анализе.

Литература

1. Гуревич М.А. Особенности лечения хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Рос. кардиол. журн. 2008. № 4 (72). С. 93–100.
2. Косенко О.Ю. Особенности социальных проблем лиц пожилого возраста и связанных с ними потребностей в услугах // Управление экономическими системами. Электронный науч. журн. 2010. № 2(22). URL: <http://www.uecs.ru/uecs-22-222010/item/167-2011-03-23-08-25-54> (дата обращения: 07.10.2016).
3. Мордовский Э.А., Вязьмин А.М., Соловьёв А.Г. Алкоголь-атрибутивная смертность и организационные подходы к её учету в России и за рубежом // Наркология. 2012. Т. 11. № 11 (131). С. 60–69.
4. Соловьёв А.Г., Мордовский Э.А., Вязьмин А.М. Социально-демографический статус лиц пожилого и старческого возрастов, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске // Успехи геронтолог. 2014. Т.27. № 1. С. 165–171.
5. Стародубов В.И., Михайлов А.Ю., Иванова А.Е. Подходы к разработке программ по снижению смертности на региональном уровне // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. № 4 (11). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/324/30/lang,ru/> (дата обращения: 07.10.2016).
6. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Сверхсмертность населения Российской Федерации от болезни системы кровообращения по сравнению с развитыми странами // Пробл. прогнозирования. 2006. № 5. С. 138–151.
7. De Roo M.L., Miccinesi G., Onwuteaka-Philipsen B.D. et al. Actual and preferred place of death of home dwelling patients in four European Countries: making sense of quality indicators // PLoS ONE. 2014. Vol. 9. № 4. P. e93762. doi:10.1371/journal.pone.0093762.
8. Dorynska A., Pajak A., Kubinova R. et al. Socioeconomic circumstances, health behaviours and functional limitations in older

persons in four Central and Eastern European populations // *Age and Ageing*. 2012. № 41. P. 728–735. doi: 10.1093/ageing/afs114.

9. *Health statistics — Atlas on mortality in the European Union 2009*. Eurostat. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009.

10. Leon D.A., Shkolnikov V.M., McKee M. Alcohol and Russian mortality: a continuing crisis // *Addiction* 2009. № 104. P. 1630–1636. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02655.x.

11. Nemtsov A. V. Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. *Addiction*. 2002. № 97. P. 1413–1425.

12. Pinzon L. C. E., Claus M., Zepf K. E. et al. Preference for Place of Death in Germany // *J. palliative Med.* 2011. Vol. 14. № 10. doi: 10.1089/jpm.2011.0136. P. 1097–1103.

13. *United Nations Demographic Yearbook review*. National reporting of age and sex-specific data Implications for interna-

tional recommendations. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Statistics Division, Demographic and Social Statistics Branch. ESA/STAT/2004/1.

14. Vandenheede H., Vikhireva O., Pikhart H. et al. Socio-economic inequalities in all-cause mortality in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania in the 2000s: findings from the HAPIEE Study // *J. Epidem. Community Hlth.* 2014. № 68. P. 297–230.

15. Wilson D. M., Cohen J., Deliens L. et al. The preferred place of last days: results of a representative population-based public survey // *J. palliative Med.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 502–508. doi: 10.1089/jpm.2012.0262.

16. Zaridze D., Lewington S., Boroda A. et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults // *Lancet*. 2014. Vol. 383. № 9927. P. 1465–1473.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 829–835

A. G. Soloviev¹, E. A. Mordovsky¹, A. M. Vyazmin²

DEMOGRAPHIC AND SOCIAL PREDICTORS OF PLACE OF DEATH IN THE GROUP OF ELDERLY

¹ Northern State Medical University, 163000 Arkhangelsk, Troizky pr., 51; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, stroen. 3, ul. P. Brovki, Minsk 220013, Republic of Belarus

Analysis of data from the 2814 Medical certificates of death was performed to reveal socio-demographic characteristics of citizens who died at elderly age, depending on the place of death and alcohol anamnesis. Divorced or single elderly people with lower educational status had greater odds ratio to die «on the street» or «at home» rather than in a «medical organization» (respectively to characteristics of demographic status and the structure of causes of death). Clinically verified diagnosis of «Mental and behavioral disorders due to alcohol» (F10) in anamnesis was not associated with the «choice» of place of death among elderly people. Obtained results can be used to develop the regional programs in the field of public health.

Key words: elderly people, place of death, alcohol anamnesis, social status

А. Г. Соловьёв¹, Е. Г. Ичитовкина², М. В. Злоказова³

АНАЛИЗ КАТАМНЕЗА КОМБАТАНТОВ-ПЕНСИОНЕРОВ МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХ ДЕЛ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000 Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² Медико-санитарная часть МВД России по Кировской обл., 610046 Киров, ул. Московская, 85; ³ Кировская государственная медицинская академия, 610027 Киров, ул. К. Маркса, 112

Проанализирован катамнез комбатантов-пенсионеров МВД России, уволенных в связи с наличием психических расстройств, препятствующих дальнейшему прохождению службы. Показано, что в течение трех лет после увольнения у участников боевых действий отмечается негативная клиническая динамика психического состояния с инвалидизацией и формированием сопутствующей зависимости от алкоголя. Они имеют выраженные социальные проблемы в виде разводов, заняты ручным трудом низкой квалификации или не работают, что диктует необходимость совершенствования подходов к оказанию им медико-психологической и социальной помощи с регулярным динамическим наблюдением. Предложено создание центров психического здоровья в ведомственных региональных медико-санитарных частях МВД России на базе существующих центров психофизиологической диагностики для системного мониторинга психического состояния комбатантов с психическими расстройствами и повышения качества оказания им медицинской помощи.

Ключевые слова: комбатанты-пенсионеры МВД, психические расстройства, катамнез, реабилитация

Одной из основных задач геронтопсихиатрии является улучшение качества жизни и психосоциальной адаптации лиц пожилого возраста с психическими расстройствами [5]. Не менее актуальной она является и для комбатантов-пенсионеров силовых структур, у которых после воздействия стрессорных факторов военного характера формируются выраженные психические расстройства, приводящие к стойкой социальной дезадаптации в мирной жизни [3]. Среди психических нарушений у комбатантов-пенсионеров особое место занимают эмоционально-личностные расстройства, которые являются одной из причин антисоциального поведения [4]. Эффективная реализация психокоррекционных и медико-психологических реабилитационных мер у комбатантов-пенсионеров

с психическими расстройствами выходит за рамки компетенции одних психиатров и может быть действенной лишь при условии объединения их усилий с деятельностью специалистов в области наркологии, социальной и клинической психологии [2].

Цель исследования — анализ катамнеза комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел (МВД) России, уволенных в связи с наличием психических расстройств, препятствующих дальнейшему прохождению службы.

Материалы и методы

Проведено исследование трехлетнего катамнеза у 118 комбатантов-пенсионеров МВД России по Кировской области — участников командировок в Северокавказский регион, уволившихся со службы в период 2006–2012 гг., имевших на момент увольнения выслугу, дающую право на пенсию. Возрастной критерий в данном случае был ниже официально установленного для лиц гражданских специальностей и определялся, в первую очередь, совокупностью профессиональных факторов. Последние, как и комплекс социально-климатических факторов, могут изменять возрастные границы определенных социальных групп [1]. Все комбатанты были подразделены на две группы по критерию наличия психического расстройства в свидетельстве о болезни при прохождении военно-врачебной комиссии на момент увольнения из МВД: основную — 57 человек с психическими расстройствами (средний возраст $40,3 \pm 3,4$ года, среднее число командировок в Северокавказский регион — $12,7 \pm 1,3$) и группу сравнения — 61 человек без психических расстройств (средний возраст $47,4 \pm 3,4$ года, среднее число командировок в данный регион — $11,9 \pm 1,3$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 13.0 с вычислением среднего значения, определения вероятности ошибки, p рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона, уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

По соотношению представителей старшего, среднего, младшего начальствующего и рядового состава существенных отличий между обследованными группами респондентов выявлено не было (таблица). Нозологическая структура диагностированных психических расстройств при увольнении со службы у комбатантов основной группы была представлена: неврастенией ($F 48.0$) — у 20 (35,1%) человек; стойкими изменениями личности после переживания катастрофы ($F 62.0$) — у 6 (10,5%), органическим эмоционально-лабильным расстройством ($F 06.60$) — у 12 (21,1%), органическим расстройством личности ($F 07.0$) — у 18 (31,6%), шизофренией ($F 20.0$) — у 1 (1,7%). У пенсионеров группы сравнения на момент увольнения имелись, преимущественно, сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь ($I.11$) — у 36 (59,1%) человек, ИБС ($I.25$) — у 2 (3,3%), цереброваскулярные нарушения с сопутствующими неврозоподобными синдромами

($I.67$) — у 5 (8,2%) без клинически сформировавшихся психических расстройств.

В основной группе в анамнезе имелись закрытые черепно-мозговые травмы минно-взрывной этиологии — у 31 (54,4%) человека, осколочные ранения различной локализации — у 40 (70,2%), в группе сравнения данные показатели встречались существенно реже (см. таблицу).

В основной группе получили инвалидность по психическому заболеванию 22 (38,6%) человека, один (1,7%) из пенсионеров совершил суицид. В течение трех лет после отставки у 13 (22,8%) человек было диагностировано пагубное с вредными последствиями употребление алкоголя ($F 10.1$) и 3 (5,3%) человека были поставлены на учет у психиатра-нарколога с диагнозом алкогольной зависимости; развелись 12 (21,1%) человек; не работал 31 (54,4%) человек, были заняты ручным трудом низкой квалификации 24 (42,1%) человека. Только 19,3% комбатантов основной группы, несмотря на наличие выраженной клинической психопатологии, получали психофармакотерапию и 10,5% — психотерапию, что связано с нередким отсутствием критики к своему состоянию и сложностями при обращении за помощью (очереди, невнимание персонала, отсутствие понимания со стороны врачей).

В группе сравнения являлись инвалидами по общему заболеванию только 3 человека, суици-

Социальные показатели у комбатантов-пенсионеров МВД России

Социальный показатель	Основная группа, $n=57$		Группа сравнения, $n=61$		Достоверность p
	абс. число	%	абс. число	%	
Старший начальствующий состав	32	56,1	36	59,1	0,143
Средний начальствующий состав	15	26,4	14	22,6	0,156
Младший начальствующий состав и рядовые	10	17,5	11	18,1	0,360
Закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе	31	54,4	2	3,3	<0,001
Осколочные ранения в анамнезе	40	70,2	21	34,2	<0,001
Имеют инвалидность	22	38,6	3	4,9	<0,001
Причинная связь «военная травма»	7	11,5	0	0	<0,001
Суицид	1	1,7	1	1,6	0,098
Пагубное употребление алкоголя	13	22,8	6	9,8	<0,001
Алкогольная зависимость	3	5,3	0	0	–
Разведены	12	21,1	10	16,4	<0,001
Не работают	31	54,4	2	3,3	<0,001
Заняты ручным трудом низкой квалификации	2	3,5	7	11,5	0,092
Получают психофармакотерапию	11	19,3	9	14,7	0,234
Лечение у психотерапевта	6	10,5	5	8,2	0,139
Работают в охранных агентствах	2	3,5	49	80,3	<0,001

дальних попыток и алкогольной зависимости зарегистрировано не было. Несмотря на то, что в этой группе существенно реже диагностировали пагубное с вредными последствиями употребление алкоголя, практически у 10 % обследованных в течение года после увольнения имела данная проблема. Более чем 16 % комбатантов группы сравнения были разведены, что существенно ниже, чем у лиц с психическими расстройствами; тем не менее, это свидетельствует о наличии социальных проблем. У комбатантов группы сравнения достоверно реже встречались нетрудоустроенные лица, более 80 % были трудоустроены по специальности (в охранных структурах), где требуется лицензия на ношение оружия. Комбатанты группы сравнения отмечали необходимость приема успокаивающих препаратов в связи с наличием эмоциональных проблем невротического характера, при этом небольшая часть пенсионеров получала психокоррекционную помощь у психотерапевта (см. таблицу).

Ретроспективный анализ трехлетнего катамнеза комбатантов-пенсионеров МВД России, уволенных в связи с наличием психических расстройств, показал, что у них выявлена значимая негативная клиническая динамика: наличие инвалидности по психическому заболеванию, завершённые суициды, пагубное с вредными последствиями употребление алкоголя, алкогольная зависимость. Они имеют выраженные социальные проблемы в виде разводов, заняты ручным трудом низкой квалификации или не работают.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к орга-

низации терапии, реабилитации и ресоциализации пенсионеров МВД России — участников боевых действий. Необходимо рассмотреть вопрос оказания комплексной медико-психологической помощи данному контингенту с участием всех ведомственных специалистов в области психического здоровья — психиатров, психотерапевтов, наркологов, клинических и социальных психологов. Целесообразно включить проведение терапии и реабилитации в положения о центрах психофизиологической диагностики медико-санитарных частей МВД по регионам России с созданием на их базе центров психического здоровья, что не потребует введения новых штатных единиц и привлечения дополнительных бюджетных средств.

Литература

1. Гузова А.В., Голубева Е.Ю., Соловьёв А.Г. Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2010. № 1. С. 110–114.
2. Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьёв А.Г. Реабилитация как основа сохранения личностной и функциональной надежности полицейских // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2015. № 1. С. 103–108.
3. Морозов Д.В., Марков С.В., Черный Ю.В. и др. Реализация концепции и медико-социальной реабилитации сотрудников правоохранительных органов, пострадавших при исполнении служебных обязанностей // Мед. вестн. МВД. 2011. Т. LII. № 3. С. 2–5.
4. Снедков Е.В., Лыткин В.М. Проблема личностных трансформаций у комбатантов. <http://psychiatry.spsma.spb.ru/lib/kafedra/snedkov/snedkov4.htm>.
5. Соколова И.В., Сиденкова А.П. Структурный психопатологический профиль поздних деменций, протекающих с бредом // Сибир. вестн. психиатр. и наркол. 2014. № 1. С. 45–49.

Adv. geront. 2016. Vol. 29. № 5. P. 836–838

A. G. Solovyev¹, E. G. Ichetovkina², M. V. Zlokazova³

ANALYSIS OF CATAMNESIS COMBATANTS AND PENSIONERS OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS WITH MENTAL DISORDERS

¹ North State medical University, 51, Troitskii pr., Arkhangelsk 163000; e-mail: ASoloviev1@yandex.ru;

² Medical and sanitary unit of the Ministry of internal Affairs, 85, ul. Moskovskaya, Kirov 610046;

³ Kirov State medical Academy, 112, ul. K. Marksa, Kirov 610027

We analysed catamnesis of combatants and pensioners of the Ministry of internal Affairs (MIA) of Russia, dismissed in connection with the presence of mental disorder impeding further passage of service. It is shown that within three years after the dismissal of the combatants noted the negative clinical dynamics of mental state with a disability, the formation of a concomitant alcohol dependence. They have expressed social problems as divorce, do manual work low-skilled or do not work, which requires improved approaches to providing them with medical psychological and social assistance, with regular observation. The establishment of mental health Centers in the departmental regional health units of the Ministry of internal Affairs of Russia on the basis of existing centres of psychophysiological diagnostics, system-monitoring the mental state of the combatants with mental disorders and improve the quality of provision of medical assistance.

Key words: *ex-combatants- pensioners of the Ministry of interior, mental disorders, catamnesis, rehabilitation*

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2016 г. (Т. 29, № 1–5)

- Hairong Zhang* 2, 205–209¹
Juan Sun 2, 205–209
Lei Xi 2, 205–209
Lifu Chen 2, 205–209
Maolin Du 2, 205–209
Qingxia Wang 2, 205–209
Yuan Xia 2, 205–209
Yueling Hu 2, 205–209
Yun Li 2, 205–209
Zhihui Hao 2, 205–209
Абашидзе А. Х. 3, 399–406
Абузаб Б. С. 5, 737–741
Агзаев М. К. 2, 229–238;
 4, 548–554
Адъширин-Заде К. А. 3, 461–470
Азаров К. С. 1, 74–78
Азиева А. З. 5, 737–741
Акашева Д. У. 1, 79–85;
 3, 495–501
Алексеева Т. М. 4, 658–662
Алсардиа М. М. А. 4, 555–566
Алтухова О. Б. 5, 717–721;
 760–763
Аль-Бахадли А. М. М. 4, 555–566
Амарантов Д. Г. 4, 670–675;
 676–680
Ананян А. А. 1, 52–58
Аникин К. А. 5, 800–805
Анисимов В. Н. 1, 29–37;
 2, 210–217; 3, 417–423
Аничков Н. М. 5, 717–721;
 760–763
Аносова Е. И. 1, 74–78
Аристархов В. Г. 3, 487–490;
 491–494
Аристархов Р. В. 3, 491–494
Ароян А. Р. 1, 154–158
Арутюнов В. А. 5, 776–783
Арутюнян А. В. 2, 239–246
Архипов О. Г. 4, 639–645
Арьев А. Л. 1, 173–176; 2, 313–317
Ахвердян Ю. Р. 2, 286–290
Ахмедов Т. А. 2, 297–305
Бабийчук В. Г. 2, 254–261
Бабийчук Л. В. 2, 254–261
Багишева Н. В. 1, 154–158
Байдарбеков М. У. 5, 800–805
Баландин А. А. 4, 670–675;
 676–680
Баландина И. А. 4, 670–675;
 676–680
Баллюзек М. Ф. 1, 107–115;
 2, 262–268
Барашкова А. С. 5, 695–701
Баринов Э. Ф. 1, 189–194
Башкирёва А. С. 2, 379–386
Белишева Н. К. 2, 360–368
Белов В. Г. 5, 816–821
Бирюков С. В. 3, 491–494
Блаженко А. А. 5, 788–794
Блаженко А. Н. 5, 788–794
Блахов Н. Ю. 3, 502–506
Бобак М. 5, 702–708
Бобошко М. Ю. 4, 663–669;
 5, 795–799
Богущ И. В. 2, 262–268
Божков А. И. 4, 555–566
Бойцов С. А. 1, 79–85; 3, 495–501
Болотнова Т. В. 5, 764–769
Болотов И. И. 4, 646–650
Болотова Е. В. 3, 471–477;
 4, 628–632
Большевидцева И. Л. 3, 511–516
Бондарев И. Э. 2, 218–221
Боровкова Т. А. 4, 594–601
Бородулин Д. В. 4, 670–675;
 676–680
Бурдыгин А. И. 1, 107–115
Бычковская И. Б. 1, 38–43;
 4, 541–547
Вержебицкая Т. Ю. 4, 594–601
Виноградова И. А. 2, 279–285
Виткина Т. И. 5, 784–787
Внуков В. В. 1, 52–58
Воевода М. И. 5, 702–708
Волков А. В. 1, 164–167
Волобуев А. Н. 3, 461–470
Волотова Е. В. 1, 59–67
Воропаева Е. Н. 5, 702–708
Вохмина Ю. В. 1, 44–51
Выгодин В. А. 1, 79–85
Вылегжанин С. В. 2, 379–386
Вязьмин А. М. 5, 829–835
Гаврилов И. В. 4, 594–601
Гайфулин Р. А. 4, 639–645
Гарганеева А. А. 1, 123–127
Гвозденко Т. А. 5, 784–787
Глушков Н. И. 1, 93–96
Голованова Л. Е. 4, 663–669;
 5, 795–799
Голубева Е. Ю. 2, 347–352
Голубцова Н. Н. 2, 222–228;
 4, 577–585
Горшенин Т. Л. 1, 93–96
Горшунова Н. К. 2, 324–328
Гребнев Д. Ю. 3, 433–436
Григорьева Н. В. 1, 59–67
Губарева Е. А. 1, 29–37;
 3, 417–423
Гуди С. М. 5, 800–805
Гудошников В. И. 4, 536–540
Гунин А. Г. 2, 222–228; 4, 577–585
Давыдкин И. Л. 4, 602–608
Данилов Н. В. 3, 487–490;
 491–494
Дворецкий Д. П. 4, 567–572
Деревцова С. Н. 2, 337–341
Деркач К. В. 2, 262–268
Дзахова С. Д. 1, 173–176;
 2, 313–317
Ди Берардино Ф. 5, 795–799
Долгова В. И. 2, 372–378;
 5, 822–828
Дробаха В. Е. 4, 651–657
Дробинцева А. О. 4, 646–650
Дубинина Е. А. 2, 329–336;
 5, 770–765
Дубров В. Э. 5, 788–794
Дуданов И. П. 5, 737–741
Дудинская Е. Н. 1, 79–85
Дудникова А. В. 4, 628–632
Дьяконов М. М. 4, 646–650
Егорин К. В. 4, 594–601
Емануилов А. И. 2, 247–253
Емельянов В. В. 3, 407–416
Ермилов В. В. 1, 59–67

¹ Номер, страницы.

- Ермолаева Л. А. 2, 318–323
 Ершов Е. В. 5, 816–821
 Еськов В. В. 1, 44–51
 Еськов В. М. 1, 44–51
 Ефимова Е. В. 1, 123–127
 Ефремова В. П. 5, 732–736
 Жаринов Г. М. 2, 210–217
 Железнов Л. М. 4, 670–675;
 676–680
 Жилинская Е. В. 4, 663–669;
 5, 795–799
 Жукова О. В. 2, 279–285
 Забиняков Н. А. 1, 74–78
 Забродин М. А. 1, 52–58
 Завалишина С. Ю. 3, 442–453
 Заводовский Б. В. 2, 286–290
 Задворьев С. Ф. 2, 297–305
 Залозня И. В. 2, 239–246
 Захаров К. И. 5, 816–821
 Захарова Н. О. 3, 461–470
 Звездина Е. М. 4, 594–601
 Злоказова М. В. 5, 836–838
 Золотовская И. А. 4, 602–608
 Золотухин П. В. 5, 776–783
 Зоткин Е. Г. 2, 342–346
 Иванова М. А. 5, 690–694
 Иванова О. Г. 1, 154–158
 Иванощук Д. Е. 5, 702–708
 Игнатьева П. А. 2, 262–268
 Ильинских Е. Н. 5, 756–759
 Ильинских Н. Н. 5, 756–759
 Илюха В. А. 2, 279–285
 Иноземцев О. В. 1, 116–122
 Иорданишвили А. К. 1, 128–133
 Ичитовкина Е. Г. 5, 836–838
 Калицкая А. В. 2, 329–336
 Кантемирова Р. К. 1, 177–181
 Карапетян А. Р. 1, 86–92
 Каримов Д. Д. 5, 709–716
 Каркавина А. Н. 1, 168–172
 Кароль Е. В. 1, 177–181
 Кацко И. А. 5, 788–794
 Квасов А. В. 3, 487–490
 Кедик С. А. 1, 68–73
 Ким Л. Б. 2, 360–368
 Киреев К. А. 1, 97–101;
 4, 618–623
 Киреева Т. С. 1, 97–101;
 4, 618–623
 Климова Е. М. 4, 555–566
 Коваленко А. Л. 1, 102–106;
 5, 816–821
 Ковалькова Д. А. 5, 751–755
 Кожевникова О. С. 3, 424–432
 Кожин П. М. 2, 360–368
 Козина Л. С. 4, 646–650;
 5, 722–731; 776–783
 Козлов К. Л. 4, 609–617;
 646–650; 5, 737–741
 Колосова Н. Г. 3, 424–432
 Колсанов А. В. 5, 742–750
 Конради А. О. 1, 107–115
 Корень Н. А. 2, 275–278
 Коротков Д. А. 4, 609–617
 Коротков С. М. 1, 107–115
 Косарева П. В. 4, 670–675;
 676–680
 Косачев В. Д. 4, 658–662
 Краснопеев А. В. 4, 618–623
 Кролевец И. В. 1, 52–58
 Кругликова А. В. 3, 495–501
 Кругликова А. С. 1, 79–85
 Кудрявцева Г. В. 4, 586–593
 Кузнецова Е. В. 5, 806–815
 Кузник Б. И. 5, 722–731
 Куимова Ж. В. 5, 764–769
 Кулеш А. А. 4, 651–657
 Кулеш А. М. 1, 159–163
 Куркин Д. В. 1, 59–67
 Кутукова Н. А. 4, 586–593
 Кыткова О. Ю. 5, 784–787
 Кэрэуш Я. В. 3, 511–516
 Лебедь Е. Н. 4, 555–566
 Легостаева Т. В. 5, 795–799
 Ленькевич Е. С. 4, 555–566
 Линькова Н. С. 4, 646–650;
 5, 722–731
 Лутов Ю. В. 1, 86–92
 Лысых Е. Г. 5, 788–794
 Мазанко М. С. 5, 776–783
 Майбородин И. В. 2, 229–238;
 4, 548–554
 Майбородин И. И. 2, 229–238
 Майбородина В. И. 4, 548–554
 Майстренко Н. А. 2, 269–274
 Маклакова И. Ю. 3, 433–436
 Максимов В. Н. 5, 702–708
 Маличенко В. С. 3, 399–406
 Маличенко С. Б. 3, 399–406
 Малова Н. Г. 2, 254–261
 Малютина С. К. 5, 702–708
 Мартынова Ю. В. 2, 254–261
 Маслюков П. М. 2, 247–253
 Медведев И. Н. 3, 442–453;
 4, 633–638
 Медведев Н. В. 2, 324–328
 Медников Д. С. 1, 59–67
 Мельник М. Г. 3, 523–525
 Мельникова Н. Н. 4, 567–572
 Мещанинов В. Н. 4, 594–601
 Милютина Н. П. 1, 52–58
 Милютина Ю. П. 2, 239–246
 Михайлова Е. С. 2, 318–323
 Михалойко И. Я. 1, 102–106
 Можеев Г. А. 4, 541–547
 Мордовский Э. А. 5, 829–835
 Мордык А. В. 1, 154–158
 Москалец О. В. 5, 751–755
 Мустафина О. Е. 5, 709–716
 Муханов М. Л. 5, 788–794
 Мыльников С. В. 1, 38–43;
 4, 541–547
 Мякотных В. С. 4, 594–601
 Назаров Е. М. 1, 164–167
 Назаров П. Г. 4, 586–593
 Насибуллин Т. Р. 5, 709–716
 Нестеров В. П. 1, 107–115
 Нестеров С. В. 1, 107–115
 Никель В. В. 5, 732–736
 Никитченко Ю. В. 4, 555–566
 Новикова И. А. 1, 141–153
 Новикова Ю. Г. 2, 329–336;
 5, 770–765
 Ноздрачев А. Д. 2, 247–253
 Обухова Е. С. 2, 279–285
 Огородникова Е. А. 4, 663–669
 Оконечникова Н. С. 5, 764–769
 Округин С. А. 1, 123–127
 Ордынец С. В. 5, 737–741
 Орехова А. С. 3, 478–480
 Орлов П. С. 5, 702–708
 Остапенко В. С. 2, 306–312
 Панина С. Б. 1, 52–58
 Панов А. В. 1, 68–73
 Панченко А. В. 1, 29–37;
 3, 417–423
 Парфенов С. А. 5, 816–821
 Парфенов Ю. А. 5, 816–821
 Пенькова Е. А. 2, 318–323
 Перфилова В. Н. 1, 116–122

- Петров А. С. 4, 609–617
 Петров В. В. 3, 507–511;
 4, 624–627
 Пинхасов Б. Б. 1, 86–92
 Платицына Н. Г. 5, 764–769
 Плохова Е. В. 1, 79–85; 3, 495–501
 Полоников А. В. 5, 760–763
 Полторацкий А. Н. 1, 74–78
 Полякова Ю. В. 2, 286–290
 Пономарева В. В. 2, 369–371
 Пономаренко И. В. 5, 717–721;
 760–763
 Попов В. В. 1, 141–153
 Празднова Е. В. 5, 776–783
 Прокопенко Н. А. 1, 182–188
 Прокофьев И. И. 1, 116–122
 Прохорова Л. В. 2, 353–359
 Процаев К. И. 1, 74–78;
 5, 717–721; 760–763
 Пузин Д. А. 3, 491–494
 Пустыгина А. В. 2, 239–246
 Путьянина А. Н. 2, 360–368
 Пушкин А. С. 2, 297–305
 Пыхтина В. С. 1, 79–85;
 3, 495–501
 Пятин В. Ф. 5, 742–750
 Рагимова Т. М. 2, 229–238;
 4, 548–554
 Разумникова О. М. 2, 353–359
 Рерих В. В. 5, 800–805
 Ровкина Е. И. 2, 379–386
 Романенко А. А. 2, 337–341
 Романов Д. В. 3, 461–470
 Романчук Н. П. 3, 461–470
 Романчук П. И. 3, 461–470
 Рубаненко А. О. 3, 478–480
 Рубаненко О. А. 3, 481–486
 Руденко С. А. 1, 154–158
 Рукавишников С. А. 2, 297–305
 Румянцева Ю. В. 1, 68–73
 Рунихина Н. К. 2, 306–312
 Русанова Е. В. 5, 751–755
 Русских Г. С. 2, 360–368
 Рыжак Г. А. 1, 74–78; 128–133;
 2, 275–278; 291–296;
 5, 722–731
 Сабатош Р. В. 1, 102–106
 Сагакянц А. Б. 1, 52–58
 Садикова Н. В. 1, 116–122
 Сазонов А. А. 2, 269–274
 Салль Т. С. 5, 722–731
 Самородская И. В. 3, 471–477
 Самсонов В. В. 1, 128–133
 Сапожников К. В. 5, 816–821
 Сафонова Ю. А. 2, 342–346;
 3, 517–522
 Селятицкая В. Г. 1, 86–92
 Сергеев И. В. 2, 291–296;
 4, 567–572
 Сериков А. А. 1, 128–133
 Сивордова Л. Е. 2, 286–290
 Сиротенко Л. А. 2, 254–261
 Сиротина С. С. 5, 717–721
 Скрипка В. Д. 1, 102–106;
 5, 816–821
 Слугина А. Г. 1, 128–133
 Смирнов А. В. 1, 59–67
 Смолькин А. А. 1, 134–140
 Снарская Е. С. 5, 806–815
 Соколова И. Б. 2, 291–296;
 4, 567–572
 Соколович Н. А. 2, 318–323
 Соловьёв А. Г. 1, 141–153;
 5, 829–835; 836–838
 Стафеева И. В. 5, 737–741
 Стражеско И. Д. 1, 79–85
 Стрельцова Л. И. 3, 495–501
 Сукнёва С. А. 5, 695–701
 Сумин А. Н. 4, 639–645
 Телегина Д. В. 3, 424–432
 Тепляков Д. В. 1, 164–167
 Тимашева Я. Р. 5, 709–716
 Титова Л. А. 2, 369–371
 Тихонова Н. В. 2, 337–341
 Ткачева О. Н. 1, 79–85;
 2, 306–312; 3, 495–501
 Ткаченко Е. Л. 4, 594–601
 Ткаченко С. Б. 5, 806–815
 Ткаченко Т. Б. 2, 275–278
 Торгашов М. Н. 4, 594–601
 Тукиш О. В. 1, 123–127
 Туктарова И. А. 5, 709–716
 Тхагапсов А. З. 1, 164–167
 Тюкова В. С. 1, 68–73
 Тюренок И. Н. 1, 59–67; 116–122
 Удалова Т. Ю. 1, 154–158
 Федорец В. Н. 4, 609–617
 Федотова О. Р. 4, 567–572
 Фидарова З. Д. 1, 177–181
 Филиппов Ф. Н. 2, 222–228;
 4, 577–585
 Финагентова Н. В. 2, 329–336
 Фокин А. А. 1, 97–101; 4, 618–623
 Фурсова А. Ж. 1, 68–73
 Хабарова О. В. 2, 318–323
 Хавинсон В. Х. 2, 218–221;
 291–296; 4, 646–650;
 5, 722–731
 Хадарцев А. А. 1, 44–51
 Халмурзина А. Н. 4, 658–662
 Харитонов Т. В. 5, 816–821
 Харченко Е. Ю. 5, 776–783
 Хижкин Е. А. 2, 279–285
 Хромов-Борисов Н. Н. 3, 454–460
 Цезарани А. 5, 795–799
 Цыгвинцев С. Н. 1, 107–115
 Цыпышева О. Б. 2, 360–368
 Черкасова В. Г. 1, 159–163
 Чесноков А. А. 1, 173–176;
 2, 313–317
 Чиглинцев А. Ю. 5, 822–828
 Чистяков В. А. 5, 776–783
 Чурнос М. И. 5, 717–721;
 760–763
 Шагинян Г. Г. 5, 717–721;
 760–763
 Шаповалов С. Н. 1, 11–22; 23–28
 Шарашкина Н. В. 2, 306–312
 Шахгириева М. Р. 5, 737–741
 Шевелёва М. А. 2, 318–323
 Шевелёва Н. А. 2, 318–323
 Шемарова И. В. 1, 107–115
 Шестаков В. В. 4, 651–657
 Широлапов И. В. 5, 742–750
 Шишкин А. Н. 2, 318–323
 Шишкин В. И. 4, 586–593
 Шляфер С. И. 5, 690–694
 Шмидт М. В. 1, 59–67
 Шпаков А. О. 2, 262–268
 Экова М. Р. 1, 59–67
 Эрдман В. В. 5, 709–716
 Юнусова Е. Ю. 1, 123–127
 Яковлев А. А. 2, 297–305
 Ястребов А. П. 3, 433–436
 Яшанина А. А. 2, 353–359

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

Редакционная коллегия журнала «Успехи геронтологии» выражает глубокую благодарность коллегам за их большой и бескорыстный труд по рецензированию статей, поступивших в редакцию в 2016 г. Ваша высокая квалификация, объективность, конструктивность, благожелательность и добрые рекомендации, несомненно, способствовали повышению качества публикуемых работ, укреплению репутации журнала.

С надеждой на продолжение сотрудничества в Новом году —

*главный редактор журнала «Успехи геронтологии»
член-корреспондент РАН В. Н. Анисимов*

ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2016 Г. СТАТЬИ РЕЦЕНЗИРОВАЛИ:

Азин А. Л. (Йошкар-Ола)	Иванов С. В. (Сыктывкар)	Никулин М. С. (Бордо, Франция)
Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург)	Иванов С. Д. (Санкт-Петербург)	Оловников А. М. (Москва)
Арьев А. Л. (Санкт-Петербург)	Ивко О. М. (Астана)	Павлов К. И. (Санкт-Петербург)
Балдуева И. А. (Санкт-Петербург)	Ильницкий А. Н. (Москва)	Панченко А. В. (Санкт-Петербург)
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)	Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)	Попов И. Ю. (Санкт-Петербург)
Баранов В. С. (Санкт-Петербург)	Иорданишвили А. К. (Санкт-Петербург)	Попович И. Г. (Санкт-Петербург)
Батагов С. Я. (Санкт-Петербург)	Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)	Протасов А. А. (Санкт-Петербург)
Бахидзе Е. В. (Санкт-Петербург)	Карпищенко С. А. (Санкт-Петербург)	Прощаев К. И. (Москва)
Берлев И. В. (Санкт-Петербург)	Кветной И. М. (Санкт-Петербург)	Рыбников В. Ю. (Санкт-Петербург)
Бондарев И. Э. (Санкт-Петербург)	Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)	Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург)
Борисенков М. Ф. (Сыктывкар)	Колосова Н. Г. (Новосибирск)	Сафарова Г. Л. (Санкт-Петербург)
Борисова Е. В. (Санкт-Петербург)	Куликов А. В. (Пущино)	Сердюков С. В. (Санкт-Петербург)
Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург)	Кольтовер В. К. (Черноголовка)	Сидоренко А. В. (Вена, Австрия)
Виноградова И. А. (Петрозаводск)	Левченко Е. В. (Санкт-Петербург)	Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)	Линькова Н. С. (Санкт-Петербург)	Татаринова О. В. (Якутск)
Голубева Е. Ю. (Архангельск)	Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)	Ткачева О. Н. (Москва)
Гончарова Н. Д. (Сочи)	Мерабишвили В. М. (Санкт-Петербург)	Ткаченко Т. Б. (Санкт-Петербург)
Горшунова Н. К. (Курск)	Милютин Н. П. (Ростов-на-Дону)	Трашков А. П. (Санкт-Петербург)
Григорьева И. А. (Санкт-Петербург)	Михальский А. И. (Москва)	Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)
Долгова В. И. (Челябинск)	Михельсон В. М. (Санкт-Петербург)	Угрюмов М. В. (Москва)
Жаринов Г. М. (Санкт-Петербург)	Михнин А. Е. (Санкт-Петербург)	Фролова Е. В. (Санкт-Петербург)
Захаров Ю. М. (Челябинск)	Мыльников С. В. (Санкт-Петербург)	Хохлов А. Н. (Москва)
Захарова Н. О. (Самара)	Мякотных В. С. (Екатеринбург)	Цырлина Е. В. (Санкт-Петербург)
Зоткин Е. Г. (Санкт-Петербург)	Назаров П. Г. (Санкт-Петербург)	Юрова М. Н. (Санкт-Петербург)

В пяти номерах журнала, вышедших в 2016 г., опубликовано 123 статьи, авторами которых были 379 человек. Из общего числа 218 рукописей, поступивших в редакцию за период с ноября 2015 г. по ноябрь 2016 г., были приняты в печать 156, отклонены — 32.

**Публикационная активность журнала «Успехи геронтологии»
по данным Российского индекса научного цитирования**

Показатель	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Число статей в РИНЦ	118	88	99	107	111	114	115	115
Число выпусков журнала в РИНЦ	4	4	4	4	4	4	4	4
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ	0,476	0,290	0,364	0,818	0,534	0,450	0,862	0,734
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом переводной версии	0,476	0,290	0,364	0,818	0,539	0,509	0,956	0,873
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников	0,714	0,403	0,476	0,979	0,587	0,592	1,044	0,969
Общее число цитирований журнала в текущем году	154	218	249	481	389	452	617	586