

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2017  
Том  
Vol. 30

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Биомаркеры старения

Гормоны и старение

Вопросы гериатрии

Психологические аспекты старения

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

A nighttime photograph of the Peter and Paul Cathedral and the Palace Bridge in Saint-Petersburg, Russia. The cathedral's spire is illuminated, and the bridge's towers are raised and lit up. The scene is reflected in the water in the foreground.

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ  
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

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

# ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 0, N<sup>o</sup> 1

---

## Editorial Board:

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

## Editorial Advisory Board:

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

**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 • 2017

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 0, № 1

---

## Редакционная коллегия:

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

## Редакционный совет:

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

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, 2017. Т. 30. № 1. 148 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 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Печ. л. 18,5.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

<p>Грищенко Д. А., Орлова О. А., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Транскрипционный фактор p53 и старение кожи</p>	10	<p><i>Gritsenko D.A., Orlova O.A., Linkova N.S., Khavinson V.Kh.</i> Transcription factor p53 and skin aging</p>
<p>Павлов К. И., Мухин В. Н., Клименко В. М., Анисимов В. Н. Система теломера–теломеразы и психические процессы при старении, в норме и патологии (обзор литературы)</p>	17	<p><i>Pavlov K.I., Mukhin V.N., Klimenko V.M., Anisimov V.N.</i> Telomere–telomerase system in aging, norm and pathology (literature review)</p>
<p>Бенберин В. В., Танбаева Г. З., Исакова С. А., Дусекеева Г. М. Изучение факторов, влияющих на биологический возраст долгожителей Алматы</p>	27	<p><i>Benberin V.V., Tanbayeva G.Z., Iskakova S.A., Dusekeyeva G.M.</i> Studying of the factors influencing biological age of long-livers of Almaty</p>
<p>Деркач К. В., Бондарева В. М., Трашков А. П., Чистякова О. В., Верлов Н. А., Шпаков А. О. Метаболические и гормональные показатели у крыс с пролонгированной моделью метаболического синдрома, индуцированной высокоуглеводной и высокожировой диетой</p>	31	<p><i>Derkach K.V., Bondareva V.M., Trashkov A.P., Chistyakova O.V., Verlov N.A., Shpakov A.O.</i> Metabolic and hormonal indices in rats with prolonged model of metabolic syndrome induced by high-carbohydrate and high-fat diet</p>
<p>Чалисова Н. И., Вахитов Т. Я., Полевая Е. В., Козина Л. С., Концевая Е. А., Салль Т. С., Заломаева Е. С. Влияние генетически кодируемых аминокислот и их предшественников карбоновых кислот на клеточную пролиферацию в органотипической культуре селезенки у молодых и старых крыс</p>	39	<p><i>Chalisova N.I., Vahitov T.Y., Poleyaya E.V., Kozina L.S., Kontsevaya E.A., Sall T.S., Zalomaeva E.S.</i> Effect of genetically coded amino acids and their precursors carboxylic acids on the cellular proliferation in the organotypic culture of spleen in young and old rats</p>
<p>Бабенко Н. А., Стороженко Г. В. Роль церамида в снижении содержания кардиолипина в сердце у крыс с возрастом</p>	43	<p><i>Babenko N.A., Storozhenko G.V.</i> Role of ceramide in reduction of the cardiolipin content in the heart during aging</p>
<p>Горина Я. В., Комлева Ю. К., Лопатина О. Л., Волкова В. В., Черных А. И., Шабалова А. А., Семечуков А. А., Оловяникова Р. Я., Салмина А. Б. Батарея тестов для поведенческого фенотипирования стареющих животных в эксперименте</p>	49	<p><i>Gorina Ya.V., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Volkova V.V., Chernykh A.I., Shabalova A.A., Semenchukov A.A., Olovyannikova R.Ya., Salmina A.B.</i> The battery of tests for behavioral phenotyping of aging animals in the experiment</p>
<p>Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Чуринов А. А., Федорова Е. П., Ламзина Т. Ю., Попов С. В. Возрастные особенности периферического звена эритрона у крыс и его состояние при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе</p>	56	<p><i>Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Churin A.A., Fedorova E.P., Lamzina T.Yu., Popov S.V.</i> Age features peripheral link erythron rats and its status with experimental cardiosclerosis</p>
<p>Зуев В. А., Трифонов Н. И., Линькова Н. С., Кветная Т. В. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии</p>	62	<p><i>Zuev V.A., Trifonov N.I., Linkova N.S., Kvetnaia T.V.</i> Melatonin as a molecular marker of age-related pathologies</p>
<p>Баллюзек М. Ф., Машкова М. В., Арутюнян А. В., Дюк В. А. Мелатонин как маркер тяжести кардиологических нарушений на этапах развития синдрома кахексии у онкологических больных разного возраста</p>	70	<p><i>Ballyuzek M.F., Mashkova M.V., Arutjunyan A.V., Duke V.A.</i> Melatonin as a marker of the grade of cardiac disorders during cachexia development in oncological patients of different ages</p>
<p>Войтенков В. Б., Команцев В. Н., Скрипченко Н. В., Григорьев С. Г., Клишкин А. В., Аксенова А. И. Возрастная динамика состояния периферической нервной системы и мышц конечностей у здоровых людей</p>	78	<p><i>Voitenkov V.B., Komancev V.N., Skripchenko N.V., Grigoryev S.G., Klimkin A.V., Aksenova A.I.</i> Age-related changes of peripheral nerve system and muscles of the limbs in healthy persons</p>
<p>Бывальцев В. А., Калинин А. А., Оконешникова А. К. Анализ клинической эффективности применения метода фасетопластики при лечении фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста</p>	84	<p><i>Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K.</i> Analysis of the clinical efficacy of fasetoplasty method for the treatment of facet syndrome at lumbar spine in patients with middle and old age group</p>

<i>Понкратов С.В., Хейфец В.Х., Каган О.Ф.</i> Возможности диагностики рака предстательной железы с помощью определения простат-специфического антигена и его модификаций с учетом возрастных особенностей	92	<i>Ponkratov S. V., Kheyfets V. Kh., Kagan O. F.</i> Age peculiarities in prostate cancer detection based on the prostate-specific antigen and its alterations control
<i>Гасанова А.Г., Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С.</i> Исследование показателей минерального обмена у больных разных возрастных групп с остеоартрозом коленного сустава	98	<i>Gasanova A. G., Matveeva E. L., Spirkina E. S.</i> Study into ratios of mineral metabolism in patients of different age groups suffering from osteoarthritis of the knee
<i>Дерябина И.Н., Джос Ю.С.</i> Характеристика когнитивных вызванных потенциалов у лиц пожилого возраста с нарушением когнитивных функций	103	<i>Deryabina I. N., Dzhos Yu. S.</i> Characteristic of the cognitive evoked potentials at elderly people with cognitive decline
<i>Пинелис Ю.И., Малежик М.С., Малежик Л.П.</i> Роль свободнорадикального окисления в патогенезе хронического воспаления пародонта у лиц пожилого возраста	109	<i>Pinelis Y. I., Malezhik M. S., Malezhik L. P.</i> The role of free-radical oxidation for pathogenesis of chronic generalization periodontitis in elderly age patients
<i>Бобошко М.Ю., Голованова Л.Е., Жилинская Е.В., Огородникова Е.А.</i> Эффективность слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста	114	<i>Boboshko M. Yu., Golovanova L. E., Zhilinskaia E. V., Ogorodnikova E. A.</i> The effectiveness of hearing aids in elderly people
<i>Иорданишвили А.К.</i> Личностное реагирование на болезнь при парестезии слизистой оболочки полости рта	121	<i>Iordanishvili A. K.</i> Personal response to disease at paresthesia oral mucosa
<i>Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.Г.</i> Эффективность дозированной ходьбы в комплексной коррекции когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста	128	<i>Zimushkina N. A., Kosareva P. V., Cherkasova V. G.</i> Dosed walking efficacy in the complex correction of cognitive impairment in elderly patients
<i>Селихова М.С., Вдовин С.В., Михайловская М.В.</i> Тактика ведения пациенток при выявлении жидкости в полости матки при ультразвуковом исследовании малого таза в постменопаузе	134	<i>Selihova M. S., Vdovin S. V., Michaylovskya M. V.</i> Improved management of patients in the detection of fluid in the uterine cavity during ultrasound examination of small pelvis in postmenopausal women
<i>Лесонен А.С., Виноградова И.А., Лоскутова Е.Е.</i> Доступность противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов для потребителей старших возрастных групп	138	<i>Lesonen A. S., Vinogradova I. A., Loskutova E. E.</i> The presence of anti-allergic antihistamines for consumers in older age groups
<i>Мальхин Ф.Т.</i> Показатели коморбидности при хронической бронхообструктивной патологии	143	<i>Malykhin F. T.</i> Indicators of comorbidity in chronic broncho-obstructive pathology

В журнале № 2 за 2016 г. на стр. 318 в статье Л.А. Ермолаевой и др. «Особенности патологии пародонта у больных разных возрастных групп с метаболическим синдромом» фамилию одного из авторов следует читать **Е. А. Пеньковой**. Приносим автору извинения за допущенную ошибку.

# 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, одновременно необходимо представлять статью на CD-/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе. В имени файла желательно указывать фамилию автора/первого автора. Статью можно выслать почтовым отправлением либо по электронной почте.
2. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. 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). Список литературы к статье не должен превышать  $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$  объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В статье 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, число 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. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур 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 внедряют в файл Word, а сохраняют в формате исходной программы**). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТ 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 двоеточие 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 точкой с запятой (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; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; **для связи с авторами редакция использует электронную почту.**
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН ([www.gersociety.ru](http://www.gersociety.ru)), где 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>

Д. А. Гриценко<sup>1</sup>, О. А. Орлова<sup>2</sup>, Н. С. Линькова<sup>2, 3</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>2, 4</sup>

## ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР P53 И СТАРЕНИЕ КОЖИ

<sup>1</sup> Институт биологии и биотехнологии растений, Казахстан, 050040, Алматы, ул. Тимирязева, 45;

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

e-mail: khavinson@gerontology.ru; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,

195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; <sup>4</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Обзор посвящен актуальной проблеме геронто-косметологии — одному из молекулярных аспектов старения кожи. При старении процессы клеточного обновления замедляются, и соотношение пролиферация—апоптоз смещается в сторону клеточной гибели. Одним из важнейших проапоптотных белков является транскрипционный фактор p53. Под действием ультрафиолетового излучения экспрессия белка p53 в кератиноцитах кожи возрастает, при этом в 70% кератиноцитов выявлены мутантные формы p53. С одной стороны, подавление экспрессии p53 снижает апоптоз в клетках кожи, что замедляет процесс их старения, с другой стороны, это способствует развитию новообразований в коже. Таким образом, поддержание физиологического баланса экспрессии p53 в клетках кожи важно для фундаментальной и практической геронтокосметологии. Кроме того, белок p53 можно использовать как маркер функционального состояния клеток кожи при применении геропротекторных косметологических средств и методов аппаратной косметологии.

**Ключевые слова:** белок p53, кожа, старение

Старение кожи является комплексным процессом, включающим влияние эндогенных и экзогенных факторов. К эндогенным факторам относят накопление клеточных мутаций, укорочение теломера, изменение метаболизма клеток кожи, возрастные гормональные нарушения и т. д.; к экзогенным — ультрафиолетовое (УФ) излучение, ионизирующее излучение, поллютанты, микроорганизмы. Так как старение кожи опосредуется эндогенными и экзогенными факторами, от их качества и количества будет зависеть, какой процесс старения доминирует. Старение включает два основных процесса — физиологический и патологический [5]. Физиологическое (хронологическое) старение кожи осуществляется под действием эндогенных факторов и клинически характеризуется сухостью, дряблостью кожи, появлением мелких морщин, доброкачественных новообразований. Патологическое старение кожи, например фото-

старение, вызывается экзогенными факторами. Экзогенное старение кожи характеризуется глубокими морщинами, шероховатостью, желтизной, повышенной чувствительностью, пигментацией, сниженной способностью к заживлению ран и предрасположенностью к возникновению доброкачественных и злокачественных новообразований.

При изучении кожи, не подвергающейся воздействию солнца, было выявлено, что с возрастом наблюдается атрофия эпидермиса, который может утончаться на 10–50% в 30–80 лет. Атрофии подвергается, в основном, шиповатый слой [64]. Количество меланоцитов снижается на 8–20% каждую декаду после 30 лет, повышается гетерогенность меланоцитов [22]. Гистологическое исследование эпидермиса показало, что выраженные изменения происходят в базальном слое стареющей кожи. Была выявлена значительная гетерогенность в размерах кератиноцитов базального слоя в сторону увеличения общего объема клетки [10]. Данные изменения называют «эпидермальной дискразией», они выражены в эпидермисе кожи, поврежденной УФ-излучением [71]. Эпидермальная дискразия характеризуется снижением митотической активности клеток, увеличением времени прохождения клеточного цикла и повышением времени миграции кератиноцитов из базального слоя в роговой [18]. В 25–70 лет снижается иммунная функция кожи, количество белых отростчатых эпидермоцитов (клеток Лангерганса) уменьшается на 50%. При старении в коже снижается общее количество и активность T- и B-лимфоцитов [50]. У пожилых людей замедляются репаративные процессы в коже — ремоделирование коллагена, пролиферация клеток и метаболизм фибробластов [49].

При воздействии УФ-излучения на эпидермис кожи происходит его истончение [16, 21], количество мРНК и белка интегрин В1 в кератиноцитах базального слоя снижается [70]. В1 интегрин

участвует в соединении кератиноцитов базального слоя между собой и с базальной мембраной. *B1* интегрин включает два основных типа белков — *a2b1* и *a3b1*, которые взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса — фибронектином, ламинином-1 и -5, коллагеном 1-го и 4-го типа. Снижение экспрессии *B1* интегрин в кератиноцитах кожи при ее старении указывает на снижение пролиферации и адгезии кератиноцитов.

При постоянном воздействии УФ-излучения на кожу, повреждению подвергается также дермо-эпидермальное соединение. В верхних слоях дермы кожи, которая подвергалась постоянному воздействию УФ-излучения, происходит снижение экспрессии фибриллина-1 и коллагена 7-го типа, формирующего якорные фибриллы в дермо-эпидермальном соединении [23]. При фотостарении кожи выявлено накопление нехарактерных эластичных волокон в среднем и в глубоком слоях дермы. Эти дегенеративные изменения называют солнечным эластозом [32]. Накапливающиеся при фотостарении кожи эластичные волокна могут замещать нормальные компоненты матрикса. Кроме того, при фотостарении кожи изменяется состав коллагена. Количество коллагена 1-го типа при старении кожи уменьшается, в то время как уровень экспрессии его не снижен. Этот эффект вызван усиленной деградацией коллагена 1-го типа [32, 60]. *In vitro* и *in vivo* было показано, что УФ-А и УФ-Б активируют процессы деградации коллагена матриксными металлопротеиназами и протеазами [4, 26, 68]. Однако наиболее характерным признаком фотостарения кожи является гиперэкспрессия белка *p53* [6]. При физиологическом старении также отмечено повышение экспрессии активных форм белка *p53*. Это связано с накоплением мутаций в кератиноцитах и укорочением теломера.

Таким образом, белок *p53* играет важную роль в регуляции апоптоза клеток кожи и других типов клеток, а нарушение его экспрессии, в том числе и под действием УФ-излучения, может привести к образованию раковых клеток. В основе этих процессов лежат молекулярные каскады, в которые вовлечен белок *p53*. Эти каскады являются общими для разных типов клеток, поэтому их подробное описание не является целью нашего обзора. Приведем только краткую информацию о метаболизме белка *p53* и его участии в регуляции разных групп генов в клетке, так как это важно для понимания влияния белка *p53* на старение клеток, в том числе и кожи.

### Белок *p53*: внутриклеточный метаболизм и регуляция экспрессии разных групп генов

Влияние белка *p53* на старение кожи разнообразно и включает, как было отмечено, снижение толщины дермы и эпидермиса, изменение роста волос, заживление ран, кроме того, он влияет на секреторные функции сальных желез кожи и снижение количества подкожного жира [27].

Для изучения влияния белка *p53* на изменение секреторных способностей сальных желез и сокращение сального жира использовали модель мыши с двумя фосфомиметическими мутациями. При повреждении ДНК запускается активация белка *p53* через фосфорилирование по 21-му и 23-му аминокислотным остаткам, тем самым предотвращая его взаимодействие с *Mdm2* и *MdmX* и дальнейшую деградацию. Мутации по треонину в 21-м и серину в 23-м положении с заменой их на аспарагиновую кислоту у белка дикого типа приводят к имитации фосфорилированного состояния белка [34]. У *p53*<sup>21/23</sup> сокращается количество постнатальных стволовых клеток в разных органах, что приводит к преждевременному старению. В коже у мутантных мышей (*p53*<sup>21/23</sup>) не выявлено изменения в экспрессии апоптозных маркеров *Puma*, *Noxa*, *Bim*. В то же время, отмечена повышенная экспрессия маркеров, ассоциированных со старением, — *p16*, *p21*, *p27*, *pAI1* и снижение экспрессии белка пролиферации *Ki67*. Белок *p53* ингибирует *mTORC1* и приводит к сокращению размеров жировой ткани у мутантных животных. Кроме того, у мутантных мышей снижается уровень фосфорилированной рибосомальной протеинкиназы *S6*, являющейся эффектором для *mTOR*.

Изучение себоцитов у мутантных мышей показало, что в этих клетках активируется  $\gamma$ -рецептор, активируемый белком пероксисом *PPAR $\gamma$* . Последний участвует в дифференцировке адипоцитов и себоцитов кожи. Активация белка *PPAR $\gamma$*  у мышей с мутацией в гене *p53*<sup>21/23</sup> вызвала прекращение синтеза белка *Blimp1* в предшественниках себоцитов в сальных железах и эпидермисе. Введение антагониста *PPAR $\gamma$*  привело к восстановлению синтеза *Blimp1*. Кроме того, было отмечено, что у старых мышей с мутацией *p53*<sup>21/23</sup> сальные железы практически отсутствовали в жировой ткани. Снижение количества жировой ткани и активацию *PPAR $\gamma$*  наблюдали у старых мышей с диким типом белка *p53*. Таким образом, признаки старения, проявляющиеся в коже мышей с феноти-

пом  $p53^{21/23}$ , коррелируют с признаками естественного старения кожи [27].

У трансгенных мышей с инактивированным белком *Mdm2* и гиперэкспрессией белка  $p53$  в коже выявлено уменьшение толщины эпидермиса и снижение численности пула стволовых клеток волосяных фолликул [27]. Изменение количества и функций эпидермальных стволовых клеток у таких мышей привело к снижению скорости заживления ран и росту шерсти [17]. Активацию  $p53$ -индуцированного клеточного старения в эпидермальных стволовых клетках также наблюдали у мышей, клетки которых несут укороченные теломеры. Инактивация *Mdm2* и последующее накопление активных форм белка  $p53$  отмечены в коже у молодых мышей (до 10-месячного возраста), но без изменений в регуляции  $p53$ -активируемых генов. Далее наблюдали уменьшение толщины эпидермиса, выпадение шерсти. У трансгенных мышей с усеченной формой белка  $p53$ , помимо уменьшения толщины эпидермиса и выпадения шерсти, выявлены изменения в дерме, характерные для естественного старения кожи. У старых (24-месячных) мышей-гетерозигот по гену  $p53^{+}/m$ , несущих *m*-аллель, кодирующий усеченную форму белка  $p53$ , зафиксировано уменьшение толщины дермы по сравнению с мышами дикого типа [61].

Белок  $p53$  быстро деградирует в клетках, не подверженных стрессорному воздействию, благодаря взаимодействию с убиквитинозой лигазой *E3* — *Mdm2*, которая способна ингибировать активность  $p53$  двумя путями: связываться с трансактивирующими доменами, подавлять транскрипционную активность  $p53$  [39, 44] и пришивать к  $p53$  молекулы убиквитина, которые направляют белок на деградацию в 26S-протеосомы [20, 24, 30]. Конформационные модификации белка  $p53$ , опосредуемые через фосфорилирование, ацетилирование, метилирование и сумоилирование, могут приводить к стабилизации  $p53$  и активации его транскрипционной способности. Фосфорилирование  $p53$  осуществляется АТМ-, АТР-, DNA-РК-, *Chk1*-, *Chk2*-киназами. Фосфорилирование по 81-треонину наблюдается только при воздействии УФ-излучения и пероксида водорода и осуществляется JNK-киназой, которая стабилизирует и активирует белок  $p53$  [46]. Предполагается, что фосфорилирование сериновых остатков белка  $p53$  предотвращает связывание с белками-ингибиторами *Mdm2*, *MdmX* и способствует стабилизации  $p53$ .

Белок  $p53$  участвует в репарации ДНК, выступает в роли адапторного белка, кофактора белковых комплексов, но основная его роль заключается в регуляции транскрипции генов [3, 47]. Белок  $p53$  контролирует транскрипцию генов, кодирующих  $p21$ , *MDM2*, белок-3, который связывает инсулиноподобный ростовой фактор (*IGFBP-3*), *TP53I3* [38]. Гены, контролируемые белком  $p53$ , могут содержать более одного  $p53$ -связывающего элемента, что повышает их чувствительность к регуляции. Промоторный регион белка  $p21$  имеет один  $p53$ -связывающий элемент с высокой аффинностью и несколько — со слабой аффинностью. Связывающие элементы могут находиться в промоторном регионе, в интронах и на значительном расстоянии от места начала транскрипции [25].

Гены, в транскрипции которых участвует белок  $p53$ , можно разделить на четыре группы. Первая группа включает гены, участвующие в остановке клеточного цикла. Белок  $p53$  напрямую участвует в экспрессии белка  $p21^{WAF1/CIP1}$  — ингибитора циклинзависимых киназ и маркера клеточного старения.  $p21$  ингибирует прохождение точек рестрикции  $G_1$ -S и G2-митоз клеточного цикла. В эту же группу входит ген *Reprimo*, который участвует в остановке клеточного цикла в  $G_2$  фазе [64]. Вторая группа включает гены, ответственные за апоптоз. Существует два основных пути запуска апоптоза, целью которых является активация инициаторных каспаз-8, -9, активирующих эффекторные каспазы-2, -3, -7. Первый путь запускается «рецепторами смерти» и является внешним. Вторым путем опосредуется через выброс цитохрома С из митохондрий и является митохондриальным путем запуска апоптоза. Проапоптозные гены *Bax*, *NOXA*, *p53AIP1*, *PUMA* участвуют в митохондриальном пути апоптоза. Их транскрипция запускается с помощью  $p53$  [42, 43]. *Bax* кодирует белок, способствующий повышению проницаемости мембран митохондрий и выбросу цитохрома С. Данный ген несет в регуляторном участке  $p53$ -связывающие сайты и непосредственно активируется белком  $p53$  в некоторых типах клеток человека [65]. Третья группа включает гены, участвующие в сохранении стабильности клеток. К данной группе относятся гены, продукты которых участвуют в репарации ДНК. Несмотря на то, что эти гены не контролируют непосредственно пролиферацию и апоптоз клеток, их мутации и инактивация приводят к возникновению повреждений ДНК. Четвертая группа генов, регулируемых белком  $p53$ , участвует в ингибировании ангиогенеза. Образование новых

кровеносных сосудов способствует быстрому росту опухоли, что наблюдают на последних стадиях развития рака.  $p53$ -контролируемые гены, предотвращающие ангиогенез, включают *GD-AIF* [63], *BAI1* [13], желатиназу *MMP2* [45], *MASPIN* [13], ингибиторы инвазии и метастазирования *KAI1*, ингибитор активатора плазминогена *PAI-1* [48].

### Белок $p53$ , старение и рак кожи — основные взаимосвязи

Основная функция белка  $p53$  — поддержание стабильности генома и генетической однородности клеток. Стабильность генома обеспечивается путем активации  $p53$  и соответствующего ответа на стрессорные сигналы — повреждение ДНК, активацию онкогенов, гипоксию, недостаток питательных веществ, укорочение теломер [9, 14, 15, 19, 31]. Ответом на стрессорные сигналы, опосредованные через  $p53$ , могут служить остановка клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК, дифференцировка, старение клетки.

Экспрессия белка  $p53$  в эпидермисе детектируется уже после 30 мин воздействия УФ-излучения [2, 9, 29, 36] (рис. 1). Последствием воздействия УФ-излучения является образование сшивок ДНК, образуемых димерами тимина, что является препятствием для реализации функций РНК-полимераз. Известно, что РНК-полимераза II осуществляет репарацию, совмещенную с транскрипцией. Ингибирование продвижения РНК-полимеразы II при образовании сшивок после воздействия УФ-излучения на стадии элонгации приводит к накоплению формы белка  $p53$ , фосфорилированного по серину в 15-м и лизину в 382-м положении [2]. Ингибирование РНК-полимеразы II приводит к активации киназы *ATR*, которая может участвовать в фосфорилировании  $p53$  по серину в 15-м положении и активировать киназу *Chk1*. Киназы *Chk1* и *Chk2* могут фосфорилировать белок  $p53$  по серину в 20-м положении. Кроме активации *ATR* киназы, вызванной остановкой РНК-полимеразы II, существует механизм привлечения репаративных ферментов через фосфорилирование белка *BRC1*. Последний ассоциирован с РНК-полимеразой II при элонгации, во время остановки транскрипции происходит его фосфорилирование и удаление из транскрипционного комплекса [35].

Воздействие УФ-А (длинноволновый диапазон) приводит к повышенной экспрессии  $p53$

в базальном слое эпидермиса, а УФ-В (коротковолновый диапазон) — в клетках всех слоев эпидермиса [53, 62]. Детекция может осуществляться с помощью иммуногистохимии и позволяет визуализировать разбросанные в эпидермисе  $p53^+$  кератиноциты и кластеры  $p53^+$  эпидермальных клонов [54]. Кластеры  $p53^+$  клеток могут встречаться в эпидермисе кожи, постоянно подвергающейся воздействию солнца, в клетках, примыкающих к кератиноцитам немеланомного рака. Генетический анализ показал, что 70 % таких клонов несут мутации в белке  $p53$  [37, 66].

Мутации белка  $p53$ , затрагивающие его функции, приводят к возникновению злокачественных образований в 50 % типов рака [12]. При этом только 5 % мутаций реализуется в регуляторном домене  $p53$ , а 95 % — в центральном регионе ответственного за специфическое связывание белка  $p53$  с ДНК [67]. При некоторых типах рака (новообразования толстой кишки) появление измененных форм белка  $p53$  наблюдают на стадиях прогрессирующей злокачественности, в то время как при раке кожи мутантный белок  $p53$  появляется на ранних стадиях развития новообразований [51].

Немеланомный рак кожи (базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома) является наиболее распространенной формой рака у человека [57]. Характерными признаками базально-клеточной и плоскоклеточной карциномы являются мутантные формы гена  $p53$  [9]. Мутации в белке  $p53$  при актиническом кератозе встречаются в 60 % случаев [42, 51, 53, 57], при плоскоклеточной карциноме — в 69 % [7, 50, 56]. Мутациями в коже, характерными для действия УФ-излучения, чаще всего являются тандемные замены *СС→ТТ*

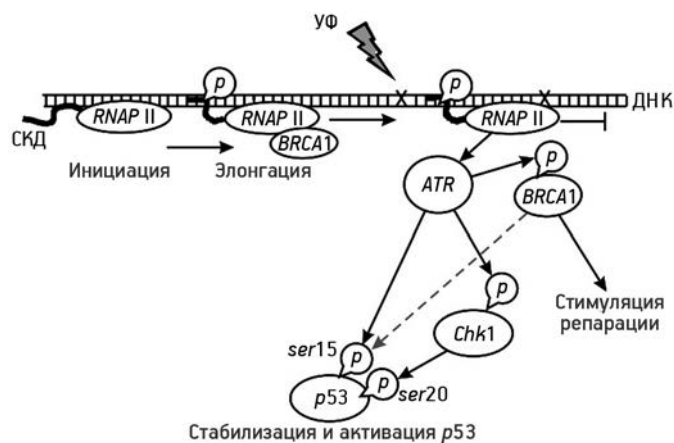


Рис. 1. Влияние ультрафиолетового излучения на активацию белка  $p53$  [2]

[55]. Основной механизм активации белка  $p53$  при действии УФ-излучения изображен на рис. 1 [2].

УФ-А-излучение может индуцировать повреждение ДНК при опосредованном воздействии. Повреждение ДНК осуществляется через накопление УФ-чувствительными к свету молекулами (рибофлавин, птерин, порфирин) [8].

Повышение уровня белка  $p53$  в клетках кожи наблюдают и при естественном старении клеток, и при старении в культуре. В «старой» культуре фибробластов кожи человека отмечают повышенное количество активных форм белка  $p53$  [11, 28]. Кроме того, при старении фибробластов *in vitro* наблюдают повышенную экспрессию каспазы-3 и снижение экспрессии  $Ki67$ . Каспазу-3 и  $Ki67$  широко используют как маркеры апоптоза и пролиферации клеток кожи, соответственно. Каспаза-3 является маркером апоптоза клетки, экспрессия которого верифицируется на стадиях, предшествующих апоптозу. Белок  $Ki67$  синтезируется в клетках в G1, G2, S и M-фазах клеточного цикла. Опыты на фибробластах кожи крыс показали возможность снижения экспрессии каспазы-3 и повышение экспрессии  $Ki67$  с помощью пептидов  $AEDG$ ,  $KED$ ,  $KE$ ,  $AED$ , разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии [1].

Изучение эпидермальных клеток кожи человека в норме позволило выявить  $p53^+$  кератиноциты, расположенные единично или кластерами в разных слоях эпидермиса, в 70 % случаев с содержа-

ем мутантных форм  $p53$  [40, 58, 60]. Мутации в большинстве своем несут признаки воздействия УФ-излучения, прежде всего С-Т замены в дипиримидиновых сайтах. Кроме того, выявлено до трех разных мутаций гена  $p53$  в одном кератиноците. Исследование клеток эпидермального клона показало, что миссенс-мутации 8-го экзона (кодон 281) и 7-го экзона (кодон 241) присутствовали во всех слоях эпидермиса и, соответственно, могли являться потомством одной клетки (рис. 2). Данные мутации захватывают участок белка  $p53$ , ответственного за специфическое связывание с ДНК [33].

Анализ кератиноцитов кожи, не подверженных воздействию солнечных лучей в течение 2 мес, показал присутствие клеток с мутациями  $p53$ , характерных для УФ-излучения, несмотря на то, что количество  $p53^+$  клеток снижалось на 66 % [69]. Кроме того, было отмечено наличие мутантных форм белка  $p53$ . Однако данные мутации не ассоциированы с развитием рака.

### Заключение

Изучение сигнальных каскадов белка  $p53$  и их роли в старении и онкогенезе в коже является актуальной проблемой современной геронтокосметологии и молекулярной биологии ввиду полифункциональности данного белка. С одной стороны, снижение экспрессии  $p53$  снижает апоптоз в клетках кожи, что замедляет процесс их старения, но, с другой стороны, это способствует развитию новообразований в коже. Гиперэкспрессия  $p53$  снижает риск развития раковых заболеваний кожи, но приводит к быстрому достижению лимита Хейфлика и ускоренному старению клеток кожи. Таким образом, поддержание физиологического баланса экспрессии  $p53$  важно для фундаментальной и практической геронтокосметологии. Кроме того, белок  $p53$  можно использовать как маркер функционального состояния клеток кожи при использовании геропротекторных косметологических средств и методов аппаратной косметологии.

### Литература

1. Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro* // Клеточные технологии в биол. и мед. 2016. №1. С. 40–44.
2. Чумаков П. Белок  $p53$  и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биол. химии. 2007. Т.47. С. 38–52.

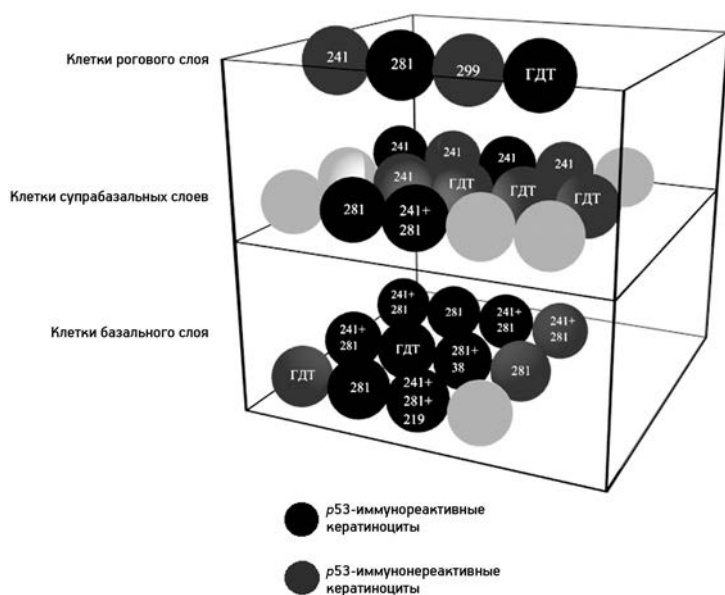


Рис. 2. Локализация мутаций белка  $p53$  в клетках кожи [33]; ГДТ — ген дикого типа; 241, 281, 299, 38, 219 — кодоны, в которых были обнаружены мутации

3. Adikesavan A.K., Karmakar S., Pardo P. et al. Activation of p53 transcriptional activity by SMRT: a histone deacetylase 3-independent function of a transcriptional corepressor // *Molec. Cell Biol.* 2014. Vol. 34. № 7. P. 1246–1261.
4. Agnez-Lima L.F., Melo J.T., Silva A.E. et al. DNA damage by singlet oxygen and cellular protective mechanisms // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751. № 1. P. 15–28.
5. Akase T., Nagase T., Huang L. et al. Aging-like skin changes induced by ultraviolet irradiation in an animal model of metabolic syndrome // *Biol. Res. Nurs.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 180–187.
6. Ashley B.W., Schumacher B. P53 in the DNA-Damage-Repair Process // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6. № 5. P. 1–16.
7. Bernard J.J., Lou Y.R., Peng Q.Y. et al. Inverse relationship between p53 and phospho-Chk1 (Ser317) protein expression in UVB-induced skin tumors in SKH-1 mice // *Exp. Molec. Pathol.* 2014. Vol. 96. № 1. P. 126–131.
8. Bosch R., Philips N., Suárez-Pérez J.A. et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals // *Antioxidants.* 2015. Vol. 4. № 2. P. 248–268.
9. Brash D.E. Cancer. Preprocarcinoma // *Science.* 2015. Vol. 348. № 6237. P. 867–868.
10. Bregegere F., Soroka Y., Bismuth J. et al. Cellular senescence in human keratinocytes: unchanged proteolytic capacity and increased protein load // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 619–629.
11. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., Van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. № 12. P. 1424–1435.
12. Choy B., Findeis-Hosey J.J., Li F. et al. High frequency of coexpression of maspin with p63 and p53 in squamous cell carcinoma but not in adenocarcinoma of the lung // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 6. № 11. P. 2542–2547.
13. Duman J.G., Tu Y.K., Tolias K.F. Emerging Roles of BAI Adhesion-GPCRs in Synapse Development and Plasticity // *Neural Plast.* 2016. Vol. 2016. № 17. P. 1–9.
14. Emami S. Interplay between p53-family, their regulators, and PARPs in DNA repair // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011. Vol. 35. № 2. P. 98–104.
15. Finzel A., Grybowski A., Strasen J. et al. Hyper-activation of ATM upon DNA-PKcs inhibition modulates p53 dynamics and cell fate in response to DNA damage // *Molec. Biol. Cell.* 2016. Vol. 27. № 15. P. 1–18.
16. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 308–319.
17. Gannon H.S., Donehower L.A., Lyle S., Jones S.N. Mdm2-p53 signaling regulates epidermal stem cell senescence and premature aging phenotypes in mouse skin // *Dev. Biol.* 2011. Vol. 353. № 1. P. 1–9.
18. Grove G.L., Kligman A.M. Age-associated changes in human epidermal cell renewal // *J. Gerontol.* 1983. Vol. 38. № 2. P. 137–142.
19. Hasty P., Christy B.A. P53 as an intervention target for cancer and aging // *Pathobiol. Aging Age Relat. Dis.* 2013. Vol. 3. P. 1–11.
20. Haupt Y., Maya R., Kazaz A. et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 // *Nature.* 1997. Vol. 387. № 6630. P. 296–299.
21. Helton E.S., Chen X. P53 modulation of the DNA damage response // *J. Cell Biochem.* 2007. Vol. 100. № 4. P. 883–896.
22. Hendi A., Wada D.A., Jacobs M.A. et al. Melanocytes in nonlesional sun-exposed skin: a multicenter comparative study // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 65. № 6. P. 1186–1193.
23. Hibbert S.A., Watson R.E., Gibbs N.K. et al. A potential role for endogenous proteins as sacrificial sunscreens and antioxidants in human tissues // *Redox Biol.* 2015. Vol. 5. P. 101–113.
24. Honda R., Tanaka H., Yasuda H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53 // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 420. № 1. P. 25–27.
25. Kastan M.B., Zhan Q., El-Deiry W.S. et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia // *Cell.* 1992. Vol. 71. № 4. P. 587–597.
26. Kim J.A., Ahn B.N., Kong C.S. et al. Antiphotoprotection effect of chitooligosaccharides on human dermal fibroblasts // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2012. Vol. № 6. P. 299–306.
27. Kim J., Nakasaki M., Todorova D. P53 induces skin aging by depleting Blimp1+ sebaceous gland cells // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 1–10.
28. Kim R.H., Kang M.K., Kim T. et al. Regulation of p53 during senescence in normal human keratinocytes // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. № 5. P. 838–846.
29. Kircik L.H. Histologic improvement in photodamage after 12 months of treatment with tretinoin emollient cream (0.02%) // *J. Drugs Dermatol.* 2012. Vol. 11. № 9. P. 1036–1040.
30. Kubbutat M.H., Jones S.N., Vousden K.H. Regulation of p53 stability by Mdm2 // *Nature.* 1997. Vol. 387. № 6630. P. 299–303.
31. Lane D.P. Cancer, p53, guardian of the genome // *Nature.* 1992. Vol. 358. № 6381. P. 15–16.
32. Le V.H., Lee S., Kim B., Yoon Y. et al. Correlation between polarization sensitive optical coherence tomography and second harmonic generation microscopy in skin // *Biomed. Opt. Express.* 2015. Vol. 6. № 7. P. 2542–2551.
33. Ling G., Persson A., Berne B. et al. Persistent p53 mutations in single cells from normal human skin // *Amer. J. Pathol.* 2001. Vol. 159. № 4. P. 1247–1253.
34. Liu D., Ou L., Clemenson G.D. Puma is required for p53-induced depletion of adult stem cells // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12. № 10. P. 993–998.
35. Ljungman M., Lane D.P. Transcription — guarding the genome by sensing DNA damage // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. Vol. 4. № 9. P. 727–737.
36. Loriaux M., Hoffmann A. A Protein Turnover Signaling Motif Controls the Stimulus-Sensitivity of Stress Response Pathways // *PLoS Comput. Biol.* 2013. Vol. 9. № 2. P. 1–12.
37. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M. et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin // *Science.* 2015. Vol. 348. № 6237. P. 880–886.
38. Menendez D., Inga A., Resnick M.A. The expanding universe of p53 targets // *Nature Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 724–737.
39. Momand J., Zambetti G.P., Olson D.C. et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation // *Cell.* 1992. Vol. 69. № 7. P. 1237–1245.
40. Neto P.D., Alchorne M., Michalany N. et al. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: a preliminary study // *Indian J. Dermatol.* 2013. Vol. 58. № 4. P. 325.
41. Nonaka T., Toda Y., Hiai H. et al. Involvement of activation-induced cytidine deaminase in skin cancer development // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126. № 4. P. 1367–1382.
42. Oda E., Ohki R., Murasawa H. et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis // *Science.* 2000. Vol. 288. № 5468. P. 1053–1058.
43. Oda K., Arakawa H., Tanaka T. et al. P53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53 // *Cell.* 2000. Vol. 102. № 6. P. 849–862.
44. Oliner J.D., Pieterpol J.A., Thiagalingam S. et al. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53 // *Nature.* 1993. Vol. 362. № 6423. P. 857–860.
45. Pei J., Park I.H., Ryu H.H. et al. Sublethal dose of irradiation enhances invasion of malignant glioma cells through p53-

- MMP 2 pathway in U87MG mouse brain tumor model // *Radiat. Oncol.* 2015. Vol. 10. № 1. P. 1–11.
46. Picco V., Pagès G. Linking JNK activity to the DNA damage response // *Genes Cancer.* 2013. Vol. 4. № 9–10. P. 360–368.
47. Pistrutto G., Triscioglio D., Ceci C. et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies // *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8. № 4. P. 603–619.
48. Powell T., Piwnica-Worms D., Piwnica-Worms H. Contribution of p53 to metastasis // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. № 4. P. 405–414.
49. Quan T. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases // CRC Press. 2016. P. 51–61.
50. Ratushny V., Gober M.D., Hick R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 2. P. 464–472.
51. Rebel H.G., Bodmann C.A., Van de Glind G.C., De Gruij F.R. UV-induced ablation of the epidermal basal layer including p53-mutant clones resets UV carcinogenesis showing squamous cell carcinomas to originate from interfollicular epidermis // *Carcinogenesis.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 714–720.
52. Rivlin N., Brosh R., Oren M., Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis // *Genes Cancer.* 2011. Vol. 2. № 4. P. 466–474.
53. Seebode C., Lehmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies // *Anticancer Res.* 2016. Vol. 36. № 3. P. 1371–1378.
54. Singh A., Park H., Kangsamaksin T. et al. Keratinocyte stem cells and the targets for nonmelanoma skin cancer // *Photochem. Photobiol.* 2012. Vol. 88. № 5. P. 1099–1110.
55. Skinner A.M., Turker M.S. High frequency induction of CC to TT tandem mutations in DNA repair-proficient mammalian cells // *Photochem. Photobiol.* 2008. Vol. 84. № 1. P. 222–227.
56. Solus J.F., Murphy G.F., Kraft S. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas of the Lower Extremities Show Distinct Clinical and Pathologic Features // *Int. J. Surg. Pathol.* 2016. Vol. 24. № 1. P. 29–36.
57. Song F., Qureshi A., Giovannucci E. et al. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study // *PLoS Med.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1–9.
58. Stahl P.L., Stranneheim H., Asplund A. et al. Sun-induced nonsynonymous p53 mutations are extensively accumulated and tolerated in normal appearing human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131. № 2. P. 504–508.
59. Svobodová A.R., Galandáková A., Sianská J. et al. DNA damage after acute exposure of mice skin to physiological doses of UVB and UVA light // *Arch. Dermatol. Res.* 2012. Vol. 304. № 5. P. 407–412.
60. Tsai K., Lin J., Yang S. et al. Curcumin protects against UVB-induced skin cancers in SKH-1 hairless mouse: analysis of early molecular markers in carcinogenesis // *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.* 2012. P. 1–11.
61. Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J. P53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature.* 2002. Vol. 415. № 6867. P. 45–53.
62. Van de Glind G., Rebel H., Van Kempen M. et al. Fractionation of a tumor-initiating UV dose introduces DNA damage-retaining cells in hairless mouse skin and renders subsequent TPA-promoted tumors non-regressing // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. № 7. P. 8067–8077.
63. Van Meir E.G., Polverini P.J., Chazin V.R. et al. Release of an inhibitor of angiogenesis upon induction of wild type p53 expression in glioblastoma cells // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. № 2. P. 171–176.
64. Vierkötter A., Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 227–231.
65. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. № 6810. P. 307–310.
66. Voskamp P., Bodmann C.A., Koehl G.E. et al. Dietary immunosuppressants do not enhance UV-induced skin carcinogenesis, and reveal discordance between p53-mutant early clones and carcinomas // *Cancer Prev. Res.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 129–138.
67. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. № 8. P. 594–604.
68. Wang F., Smith N.R., Tran B.A. et al. Dermal damage promoted by repeated low-level UV-A1 exposure despite tanning response in human skin // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150. № 4. P. 401–406.
69. Wang S.Q., Lim H.W. Principles and practice of photoprotection. Springer Int. Publ. Switzerland, 2016. P. 23–38.
70. Watt F.M., Fujiwara H. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin // *Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3. № 4. P. 1–14.
71. West M.D. The cellular and molecular biology of skin aging // *Arch. Dermatol.* 1994. Vol. 130. № 1. P. 87–95.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 10–16

D.A. Gritsenko<sup>1</sup>, O.A. Orlova<sup>2</sup>, N.S. Linkova<sup>2,3</sup>, V.Kh. Khavinson<sup>2,4</sup>

#### TRANSCRIPTION FACTOR P53 AND SKIN AGING

<sup>1</sup> Institute of Plant Biology and Biotechnology, 45, ul. Timiryazeva, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan;

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

e-mail: khavinson@gerontology.ru; <sup>3</sup> Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytechnicheskaya, St. Petersburg, 195251; <sup>4</sup> Pavlov Institute of Physiology RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg, 6199034

The review is devoted to an actual problem of cosmetics in gerontology, one of molecular aspects of skin aging. Cell renewal processes slow down with aging, and the proliferation-apoptosis ratio shifts towards cell death. One of the most pivotal apoptotic markers is the transcription factor p53. p53 protein expression in the skin keratinocytes increases under the influence of ultraviolet radiation. Wherein when exposed to ultraviolet radiation mutant forms of p53 have been revealed in 70% of keratinocytes. On the one hand, suppression of p53 expression decreases apoptosis in skin cells that slows down the process of aging. On the other hand, it promotes the development of tumors in the skin. Thus, maintaining the physiological balance of p53 expression in skin cells is important for the basic and practical cosmetic medicine in gerontology. In addition, p53 protein may be used as a functionality marker of skin cells when administered with geroprotective cosmetic means and instrumental cosmetology methods.

**Key words:** p53 protein, skin, aging

К. И. Павлов<sup>1</sup>, В. Н. Мухин<sup>1</sup>, В. М. Клименко<sup>1</sup>, В. Н. Анисимов<sup>2</sup>

## СИСТЕМА ТЕЛОМЕРА–ТЕЛОМЕРАЗА И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ СТАРЕНИИ, В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ (обзор литературы)

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; e-mail: youngexp@yandex.ru;<sup>2</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

В обзоре литературы представлены результаты исследований, демонстрирующих взаимосвязи функциональной активности системы теломера–теломеразы и психических процессов (когнитивных и эмоциональных) в норме и при разных патологических состояниях — хроническом стрессе, депрессивных состояниях, биполярном расстройстве, шизофрении, умеренных когнитивных нарушениях и деменции при старении. Кроме того, рассмотрены возрастные, средовые (психосоциальные, экономические), иммунные, генетические и эпигенетические факторы, влияющие на данные взаимосвязи.

**Ключевые слова:** психические процессы, когнитивные функции, интеллект, теломеры, теломераза, память, старение, болезнь Альцгеймера

Теломеры — это концевые структуры хромосом эукариотических клеток, защищающие линейные хромосомы от деградации и слияния, участвующие в процессе клеточного деления и в поддержании стабильности генома. В результате каждого деления клетки происходит укорочение теломер, это вызвано неполной репликацией концов хромосом [16, 81, 82, 110]. Поддержание определенной длины теломер происходит за счет активности фермента — теломеразы, которая образует с теломерами единую функциональную систему теломера–теломеразы.

В литературе широко представлены работы, демонстрирующие связь системы теломера–теломеразы с нормальными и патологическими процессами в организме. Увеличение риска развития злокачественных опухолей и процессы старения связаны с изменением длины теломер и активностью теломеразы [1, 11, 20, 26, 32, 35, 44, 45, 58, 72, 84, 92, 97, 112]. Возрастание активности теломеразы способствует приобретению соматическими клетками плюрипотентного статуса и является необходимым условием для их репрограммирования, а также приобретения ими иммортальности [5, 15].

Вместе с этим, в литературе имеются сведения, касающиеся связи функциональной активности системы теломера–теломеразы с психическими про-

цессами в норме и патологии. Цель данного обзора литературы — обобщение этих сведений.

### Система теломера–теломеразы

Прежде всего, необходимо кратко описать систему теломера–теломеразы, в которую входят собственно теломеры и фермент — теломераза.

Теломера состоит из повторяющихся двуцепочечных участков ДНК (5'-TTAGGG<sub>n</sub>-3') и одноцепочечного 3'-выступающего участка — G-цепи, которая, переплетаясь с двуцепочечным участком, образует t-петлю. Длина теломеры человека составляет 250–1500 повторов последовательности TTAGGG [18].

Ключевую роль в функционировании системы теломера–теломеразы играет фермент теломеразы. Молекула теломеразы состоит из двух субъединиц и ассоциированных с ними остатков белковых молекул.

Первая субъединица теломеразы — молекула *TERT* (теломеразная обратная транскриптаза, *telomerase reverse transcriptase*). *TERT* создает одноцепочечную ДНК на основе шаблонной одноцепочечной РНК (*TER*). Субстратом фермента *TERT* (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) является дезоксирибонуклеотид-5'-трифосфаты и 3'-конец теломеры [49]. *TERT* имеет четыре функциональных домена: N-концевой домен *TEN*, служащий для посадки *TERT* на одноцепочечную ДНК, *TRBD* — РНК-связывающий домен, образует комплекс *TERT+TER* в активном центре теломеразы, *RT*-обратно-транскриптазный домен, *STE-C*-концевой домен, от которого зависит длина ДНК-РНК дуплекса в активном центре *TERT* (равна длине 7–8 оснований) [23]. Ген *TERT*, кодирующий *TERT* у человека, расположен на 5-й хромосоме в положении 5q15.33. Существует внутриядерная и внеядерная (ассоциированная с митохондриями) форма *TERT* [22].

Вторая субъединица теломеразы — молекула *TER* (теломеразная РНК, *telomerase RNA*). Она содержит матричный участок для удлинения ДНК длиной в 150–550 нуклеотидов [69]. Теломеразная РНК также имеет сложную доменную структуру и включает следующие компоненты: 1) *TRE* (*template recognition element*) — домен узнавания начала матричного участка белковой субъединицей *TERT*; 2) собственно матричный участок, мутации которого могут приводить к изменению активности фермента вплоть до полной его инактивации; 3) 5'-граничный элемент, ограничивающий движение матричного участка *TER* в активном центре теломеразы; 4) псевдоузел, сближающий матричный участок *TER* с активным центром *TERT* [7]. Ген *TERC* (*telomerase RNA component*), кодирующий *TER*, локализуется на 3-й хромосоме в положении 3q26.3 [34, 76]. За стабильность, созревание и локализацию *TER* отвечают белки, непосредственно взаимодействующие с субъединицами теломеразы. В число этих белков входят дискертин, *CAR1*, *NOP10* и *NHP2* [19, 66].

С системой теломера–теломераза ассоциированы белки теломерсвязывающего комплекса — шелтерины (*shelterin*), от которых зависит ферментативная активность теломеразы (процессивность), то есть её свойство последовательно добавлять последовательности *TTAGGG* к концевым участкам ДНК.

Шелтерины локализуются на повторах *TTAGGG* и защищают концевые участки хромосом от повреждающего действия киназ, предотвращают «склеивание» гетерохроматина, формируют трехмерную структуру (*T*-петлю) теломер и регулируют длину теломер путем контроля доступа теломеразы к теломерам [74].

Шелтерины представлены шестью белками: *TRF1*, *TRF2*, *TIN2*, *RAP1*, *TPP1*, *POT1* [66]. *TRF1*, *TRF2* (*telomeric repeat binding factor 1* и *2*) напрямую «узнают» *TTAGGG* повторы и связываются с двуцепочечной частью теломер, при этом регулируется доступ теломеразы к теломерам [99]. Шелтерин *POT1* (*protection of telomere protein 1*) связывается с одноцепочечной частью теломер (*G*-цепью) и играет важную роль в активации теломеразы. С *TRF1* и *TRF2* связывается белок *TIN2* (*telomeric repeat binding factor 1–interacting nuclear factor 2*), а затем с *POT1* через *TPP1* (*tripartite 1–peptidase 1*). На *n*-конце *TPP1* находится домен, взаимодействующий с теломеразой [37]. Наконец, *RAP1* (*Ras-related protein 1*) присоединяется к *TRF2* и регулирует процессы транскрип-

ции, препятствуя рекомбинации на теломерных участках и повышая их стабильность [26].

Установлено, что теломерные повторы могут транскрибироваться полимеразой 2, в результате чего появляется теломерная РНК — *TERRA* (*telomere repeat-containing RNA*). *TERRA* транскрибируется с *C*-богатой цепи ДНК и ассоциирована с теломерным хроматином [25]. *TERRA* подавляет процесс удлинения теломер, модулируя работу экзонуклеазы-1 и теломеразы, и является ингибитором теломеразы [24]. Имеются работы, доказывающие иную причинно-следственную связь. Так, укорочение теломер индуцирует экспрессию *TERRA*, что приводит к накоплению молекул *TERRA*, которые участвуют в создании молекул теломеразы, удлиняющей короткие теломеры [42].

#### Система теломера–теломераза и психические процессы в норме

В норме длина теломер связана с уровнем интеллекта. Интеллект является интегративным выражением способности человека к познанию и адаптации к условиям окружающей среды [106]. В структуре интеллекта выделяется семь первичных умственных способностей: пространственная, перцептивная, вербальная, вычислительная, мнемическая способности, беглость речи и логическое рассуждение [17, 21].

Исследование, проведенное на монозиготных и дизиготных близнецах, установило, что низкому интеллекту у подростков соответствует меньшая длина теломер лейкоцитов крови и сниженная масса тела при рождении. Вероятно, причиной является влияние неблагоприятных факторов в период пренатального развития: недостатка йода, железа, цинка, витамина  $B_{12}$  [102].

Длина теломер моноцитов периферической крови положительно коррелировала с уровнем интеллекта у женщин и с уровнем образования у мужчин 49–51 года. При этом наблюдали отсутствие связи между длиной теломер и массой тела при рождении [86].

Показано, что если хотя бы один из родителей имел высшее образование, то лейкоцитарные теломеры у детей оказывались длиннее на 1178 пар нуклеотидов, в сравнении с детьми, чьи родители не имели высшего образования. Авторы прогнозируют, что продолжительность жизни детей, родители которых имеют высшее образование, будет больше на 6 лет [75].

Более высокий уровень развития интеллектуальных способностей в детстве (в возрасте 3–5 лет) ассоциирован с более длинными теломерами лейкоцитов крови в зрелом возрасте. Высокий уровень интеллекта, вероятно, способствует замедлению процесса старения, снижению риска развития заболеваний и ранней смерти в среднем и пожилом возрасте, а также однозначно рассматривается авторами как предиктор биологического возраста [95]. Это подтверждается работами на больших выборках (895 человек), показывающих зависимость между низким уровнем интеллекта и более короткой длиной теломер лейкоцитов крови, а также ускоренным биологическим старением. Почти 40 % этой ассоциации объяснялось нездоровым образом жизни, в то время как низкое социально-экономическое положение не влияло на полученные результаты [64]. В работах других авторов неудовлетворительное социально-экономическое положение было связано с короткими лейкоцитарными теломерами, наряду с негативными последствиями курения, ожирения, отсутствием физической активности и ускоренным старением [38, 39].

В литературе имеются работы, посвященные изучению взаимосвязей длины теломер при нормальном старении и активности гена *hTERT*. Установлено, что продолжительность жизни у женщин зависит от полиморфизма единичного нуклеотида в промоторной области гена *hTERT-1327T/C, rs2735940*. Аллель гена *hTERT* — *T* связан с повышением активности теломеразы и удлинением теломер, а аллель *C* ассоциирован с повышенным риском развития патологии артериальных сосудов (*peripheral arterial disease*) и рака [116]. Женщины с генотипом *hTERT T/T* жили на 1,8–3 года больше, чем женщины с генотипом *C/C* [60]. Авторы делают вывод, что выживаемость женщин с генотипом *T/T* связана с синергетическим эффектом между генетическим фоном и пожизненным воздействием эндогенных эстрогенов.

На группах мужчин разных национальностей и возраста показано, что длина их теломер напрямую определяет длину теломер у их детей. Причем даже у пожилых мужчин с длинными теломерами в сперматозоидах рождаются дети с длинными теломерами в лейкоцитах [63].

Таким образом, длина теломер связана с уровнем интеллекта, продолжительностью жизни и состоянием здоровья у человека. Длина теломер родителей определяет длину теломер у их потомков. Известно, что интеллект может быть вербальным и невербальным. Развитие вербального интеллекта

больше зависит от социальных условий, невербальный интеллект, напротив, характеризует врожденные интеллектуальные способности, и, вероятно, именно этот тип интеллекта связан с генетически детерминированной длиной теломер.

### Система теломера–теломеразы и психические процессы при патологии

Функционирование системы теломера–теломеразы связано с патологическими состояниями, сопровождающимися нарушением эмоциональной и когнитивной сферы: хроническим психоэмоциональным стрессом, депрессивными расстройствами, биполярным расстройством, шизофренией, деменцией.

Связь длины теломер со стрессом выявлена в ряде исследований, проведенных на людях, подвергавшихся воздействию различных стрессоров. Так, например, показано, что для взрослых людей, перенесших насилие в детстве, характерно увеличение концентрации кортизола, провоспалительных цитокинов *TNF-α, IL-6* в крови, которое связано с подавлением активности теломеразы и укорочением теломер в *T*-лимфоцитах и моноцитах крови. Сочетанное влияние неблагоприятных социальных и нейробиологических факторов способно негативно повлиять на генетический аппарат клеток посредством геномного импринтинга, вызывающего изменения генетических и физиологических характеристик, передающихся по наследству [62, 96].

У женщин, находящихся в состоянии хронического стресса и подвергшихся «домашнему» насилию, наблюдали пониженную активность теломеразы и укорочение теломер моноцитов периферической крови [57]. Кроме того, стресс, переживаемый женщиной на ранних стадиях беременности, приводит к появлению более коротких лейкоцитарных теломер пуповинной крови у новорожденных [46].

Это подтверждается и работами, свидетельствующими о том, что женщины, подвергающиеся хроническому стрессу из-за влияния неблагоприятных социально-демографических, медико-биологических и социально-психологических условий, имели более короткие теломеры, в отличие от мужчин, находящихся в таких же условиях [48]. Вместе с тем, при благоприятных социально-экономических условиях средняя длина теломер оказалась больше именно у женщин [51].

Исследование, проведенное на девятилетних детях, воспитывающихся в благополучных и неблагополучных семьях, показало, что более короткие

теломеры лейкоцитов слюны имеют дети, подверженные хроническому стрессу, из семей неполных, с низким уровнем доходов и уровнем образования матери, семей, практикующих разные формы насилия. У этих детей имеется ряд полиморфизмов генов, отвечающих за синтез и транспортировку серотонина и дофамина, часть из которых ассоциирована с развитием депрессивных расстройств (5-HTT: 5-HTTLPR, STin2; TPH2: rs4570625, rs1386494 и DAT1, rs40184; DRD4, third exon VNTR; DRD2, Taq1a, rs1800497; COMT, Val158Met, rs4680) [71].

На выборке в 2936 человек (средний возраст 41,8 года) показано отсутствие корреляций между укорочением теломер и психосоциальным стрессорным воздействием в раннем детстве. Однако люди, переживавшие стрессовые события в течение последних 5 лет, имели более короткие теломеры. Связь между стрессовым событием, произошедшим более 6 лет назад, и длиной теломер обнаружена не была [107].

Возможно, такие рассогласования в имеющихся литературных источниках являются следствием разной интенсивности стрессорного воздействия. В пользу данного предположения говорят работы, доказывающие возможность нелинейных зависимостей между стрессорными воздействиями и длиной теломер. Легкий стресс часто имеет положительное влияние на продолжительность жизни, в отличие от сильного стресса, при котором наблюдается противоположный эффект. Авторы предполагают наличие зависимости физиологических реакций от интенсивности действия фактора (стрессоров, энергетической ценности пищи, наличия в рационе питания антиоксидантов), имеющей не линейную, а перевернутую U-образную форму [65]. Это подтверждается более ранними работами, показывающими, что у мужчин при трехмесячном изменении стиля жизни (ограничение энергетической ценности пищи, увеличение физической активности) повысился уровень теломеразной активности на 10 %, а количество ЛПНП (холестерина) в крови снизилось и появилось ощущение психологического комфорта [83].

Связь между длиной теломер и стрессом показана и на животных. Крысы, подвергшиеся хроническому стрессу, имели более высокий уровень активности теломеразы и, вместе с этим, демонстрировали повышенную тревожность при наблюдении за их поведением в приподнятом крестообразном лабиринте [29]. Эти данные свидетельствуют о прямой связи активности теломеразы со стрессорными воздействиями; возможно, что

именно стресс определяет активность этого фермента.

Хорошо известно, что для сохранения позитивного эмоционального фона важны гармоничные семейные отношения. Так, люди, состоящие в браке, имели в среднем более длинные теломеры лейкоцитов крови, в отличие от людей, никогда не состоящих в браке. Кроме того, семейные люди, но имеющие опыт развода в прошлом, имеют более короткие теломеры, в отличие от людей, которые были постоянно в браке, или тех, которые никогда не были женаты или не были замужем [112].

Необходимо отметить, что развитие стрессовой реакции затрагивает не только механизмы репликации теломерных участков хромосом, но также имеет место рассогласование деятельности неспецифических и специфических механизмов иммунной системы. Показано влияние систематического жестокого обращения с детьми на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему на уровне иммунных взаимодействий и клеточного старения [96]. Лица, подвергавшиеся систематическому насилию в детстве, имели большую концентрацию провоспалительного IL-6 в крови во время стресс-теста и увеличенное содержание С-РБ в сравнении с концентрациями этих белков у испытуемых контрольной группы [36]. У опекунов пациентов с болезнью Альцгеймера, испытывающих хронический стресс, наблюдается угнетение пролиферации T-клеток и стимуляция активной выработки иммунных регуляторных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-10) [43]. В связи с этим, целесообразно изучить наличие и характер связи между функциональной активностью теломеразы и иммунной системы при стрессе.

Данные литературы позволяют предположить, что длина теломер зависит от уровня стресса, который влияет на активность теломеразы, а нарушение механизмов репликации теломерных участков ДНК сопровождается развитием ряда психических заболеваний, затрагивающих эмоциональную сферу.

В ряде исследований показана связь длины теломер с депрессивными состояниями.

В группе подростков 13–18 лет, находящихся в состоянии депрессии, длина теломер лейкоцитов слюны меньше, чем в группе здоровых сверстников [53]. Кроме того, выявлены статистически значимые корреляционные связи между ранним дебютом депрессивного расстройства и уменьшением объема гиппокампа в правом полушарии, но прямой связи длины теломер с объемом гиппокампа пока установить не удалось. Однако моделирова-

ние депрессивного расстройства на крысах показало, что экспериментальные животные имели более короткую длину теломер, сниженный уровень активности теломеразы и нейротрофического фактора (*BDNF*) в гиппокампе по сравнению с крысами контрольной группы [111]. Это подтверждается работой, в которой установлен факт значительного снижения длины теломер в клетках гиппокампа человека при депрессии [68]. Исходя из принципов взаимосвязи физиологических функций и строения мозговых структур, можно ожидать доказательств наличия связи укорочения теломер с уменьшением объема гиппокампа. Так, активность теломеразы в мононуклеарах периферической крови положительно коррелирует с объемом гиппокампа, что, вероятно, связано с теломеразо-ассоциированным нейрогенезом в гиппокампе [114].

Известно, что в патогенезе депрессивных расстройств важную роль играет дисфункция дофаминергической системы [9]. Однако связей между длиной теломер и уровнем синтеза дофамина в черной субстанции при моделировании болезни Паркинсона на трансгенных мышах установлено не было [79].

Медикаментозная коррекция уровня кортизола, повышенного особенно на ранней стадии развития депрессии, приводит не только к снижению тревожности и восстановлению сна [6, 8], но и к замедлению возрастзависимого укорочения теломер и старения [54]. В то же время, женщины 49–66 лет, сообщающие о короткой продолжительности сна и трудностях засыпания, имеют достоверно более короткие теломеры лимфоцитов [90].

В литературе имеются противоречивые данные о связи длины теломер с биполярным расстройством. Так, установлена положительная корреляция между длиной теломер и лечением биполярного расстройства литием в течение 2 лет и более. Авторы показали, что лечение биполярного расстройства литием повышает экспрессию теломеразы в лейкоцитах крови [101]. С другой стороны, существуют работы, свидетельствующие об отсутствии различий в длине теломер между группами здоровых людей и больных биполярным расстройством [41]. Не выявлены и связи между длиной теломер и полом, возрастом начала заболевания, числом эпизодов суицидального поведения и количеством смен фаз настроения [101].

Еще более противоречивы сведения о связях длины теломер с шизофренией, прогрессивным психическим заболеванием, характеризующимся диссоциативностью эмоциональных и когнитивных психических процессов.

Имеется ряд работ, в которых говорится о наличии более коротких теломер лейкоцитов периферической крови у пациентов с шизофренией в сравнении с группами здоровых людей, являющихся и не являющихся членами семьи больного [61, 89, 91]. Однако, по другим данным, при шизофрении теломеры лейкоцитов крови длиннее, чем у людей, не страдающих этим заболеванием [78].

С уменьшением длины теломер лейкоцитов связано возрастное ухудшение когнитивных функций, начинающееся в зрелом возрасте и затрагивающее скорость обработки информации, визуально-пространственную ориентацию, память (в том числе эпизодическую), внимание, принятие решений [40, 67, 77]. Однако более короткие теломеры могут наблюдаться за несколько лет до наступления ухудшений [40, 67, 77].

Изучение возрастного ухудшения когнитивных функций, связанного с малой длиной теломер лейкоцитов, у здоровых мужчин 65–91 года показало, что оно сочетается с изменением ряда показателей периферической крови: снижением концентрации альбумина, уровнем бета-амилоида, увеличением содержания глюкозы, *C-РБ* и провоспалительного *IL-6*, цистатина *C*, являющегося предиктором ХПН и заболеваний сердечно-сосудистой системы [77]. Авторы предположили, что общей причиной сокращения длины теломер и ухудшения когнитивных функций является окислительный стресс.

Много данных о функционировании системы теломера—теломеразы было получено в ходе изучения патогенеза болезни Альцгеймера (БА). В её основе лежит дистрофический процесс в головном мозге, завершающийся тотальным нарушением всех когнитивных функций. Установлено, что при БА длина теломер в нейронах гиппокампа больше, чем у здоровых людей [105]. Это может быть связано с появлением новых нейронов в поле *CA1* гиппокампа при БА в результате возникновения постнатального нейрогенеза в данной структуре мозга [59]. Кроме того, при БА в лейкоцитах крови (в *T*-клетках (*CD28/CD8+*)), моноцитах крови и клетках эпителия ротовой полости длина теломер меньше, чем у здоровых людей [55, 73, 85, 115]. Также было показано, что укорочение теломер связано не только с фактом наличия заболевания, но и с клиническими и морфологическими проявлениями БА — признаками когнитивных нарушений, наличием амилоидной патологии и гиперфосфорилированием тау-белка [33].

С длиной теломер ассоциирован и один из генетических факторов риска БА — аллель  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина *E* (*APOE $\epsilon 4$* ) [113]. Известно,

что *APOEε4* ассоциируется с повышенным риском БА, повышением уровня триглицеридов, холестерина и ЛПНП в крови [1]. Вероятно, наличие разного типа дислипидемии также может быть звеном в патогенезе БА. Так, известна физиологическая роль ЛПВП в осуществлении транспорта бета-амилоида и поддержании его в растворенном состоянии в биологических жидкостях и тканях организма [10]. При БА длина теломер значительно короче у пациентов гомозиготных, чем у гетерозиготных по гену *APOEε4* [104]. Носительство аллеля *APOEε4* ассоциировано с более длинными теломерами, но ускоренной потерей теломерных нуклеотидов и ухудшением эпизодической памяти у людей с деменцией [113].

Простая связь между длиной теломер и БА обнаруживается не во всех исследованиях [33]. Одна из причин заключается в том, что изучаемая связь носит нелинейный характер, который зависит от возрастной группы пациентов [93]. Фактор пола тоже может влиять на взаимосвязь длины теломер и БА. В частности, обнаружено, что только у женщин короткие теломеры в лейкоцитах являются фактором риска раннего развития деменции [56].

Затруднять установление связи может и то, что с БА связана не только длина, но и другие морфолого-структурные характеристики теломер [70]. Методом трехмерного анализа структуры теломер клеток эпителия слизистой оболочки ротовой полости у больных с БА и у здоровых лиц было выделено пять значимых характеристик: длина теломер, их агрегация, количество, ядерный объем, пространственное распределение. Выяснено, что в контрольной группе здоровых людей профиль 3D теломер существенно отличается по сравнению с больными БА легкой, средней и тяжелой степени. Были выделены четкие профили, характерные для каждой стадии БА. В целом с прогрессированием БА наблюдают сокращение длины теломер, увеличение их числа и степени агрегации.

Факторами, усложняющим работу по выявлению связей длины теломер с проявлениями БА, является высокая межиндивидуальная вариабельность средней длины теломер, которая наблюдается уже у новорожденных [80], вариативность длины теломер между клетками одного организма [85, 105] и между хромосомами клеток одного типа [50, 55].

Усложняет изучение связи и то, что малая длина теломер должна сочетаться с их эпигенетической модификацией [47]. Теломерная ДНК сильно метилирована, и в клетках с отсутствующими *N*-метилтрансферазами (*SUV420H1* и

*SUV39H1*) имеются самые длинные теломеры [28, 30, 87]. Теломерные и субтеломерные участки хромосом содержат гистоны *H3* и *H4*, которые связаны с репрессированными участками гетерохроматина, а они, в свою очередь, ассоциированы с гетерохроматин-связывающими белками семейства *HP1* (*Heterochromatin Protein 1*): *CBX1*, *CBX3*, *CBX5*, участвующих в процессах компактизации ДНК и экспрессии генов [18, 98]. Субтеломерные участки отвечают за позиционирование хромосом в интерфазе, оказывают влияние на их поведение в митозе и мейозе, а субтеломерные делеции приводят к существенным нарушениям когнитивных функций [4]. Уровень субтеломерного метилирования коротких теломер лейкоцитов периферической крови у пациентов с БА достоверно выше, чем в контрольной группе, и считается эпигенетическим маркером этой болезни [50]. Сравнение длины теломер и статуса субтеломерного метилирования в лейкоцитах периферической крови у здоровых женщин и женщин с БА показало у последних снижение числа самых длинных теломер, увеличение количества теломер со средней длиной, а число самых коротких теломер не изменялось.

Вероятно, одним из патогенетических механизмов БА является нарушение регуляции длины теломер, связанное с образованием внеклеточной формы *TERRA* (теломерной РНК, *telomeric repeat containing RNA*) и одновременной активацией биохимических каскадов синтеза провоспалительных цитокинов. Известно, что БА сопровождается увеличением концентрации провоспалительных цитокинов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-1β*, *IL-12*, *IL-18*, *TGF-β*, а нарушение регуляции *TNF-α* ассоциировано с возрастзависимым апоптозом [2, 3, 103]. Внеклеточная форма *TERRA*, обнаруженная в опухоли у мыши (*tumor medulloblastoma*), в эмбриональной ткани головного мозга, а также в культуре нормальных и раковых клеток плазмы крови человека, стимулирует транскрипцию генов *TNF-α*, *IL-6*, а также *CXC* хемокинов 10 (*CXCL10*) [109].

Подтверждением этого служат работы, где показано, что при условии подавления секреции *TNF-α* клетками активированной микроглии или блокирования рецепторов к этому фактору на нейронах, растворимые олигомеры β-амилоида не вызывают депрессию долговременной потенциации синаптического проведения *in vivo* и на срезах гиппокампа у животных [13, 108]. Известно, что лиганд *TNF-α*, активируя рецептор *TNF-R1* в сочетании с активацией рецептора группы I *mGluR5*

и *MAP*-киназы  $p38$ , приводит к опосредованному инозитол-3-фосфатом высвобождению ионов кальция из эндоплазматической сети и накоплению его в цитоплазме нейронов, что нарушает долговременную потенциацию [88]. Следовательно, можно также предположить наличие механизмов нарушения декларативной памяти при БА, связанных с *TERRA*.

Данные литературы свидетельствуют, что в патогенезе БА может иметь значение не только длина теломер, но и активность теломеразы — фермента, восстанавливающего их длину. Обязательное звено сигнальных путей нейрональной гибели при БА — дисфункция митохондрий и вызванный ею окислительный стресс [12, 27, 67, 117]. Предполагается, что её может вызывать перегрузка митохондрий кальцием и накопление в них молекул  $\beta$ -амилоида с нарушенной структурой, поступающих из эндоплазматического ретикула [31]. Дисфункция митохондрий при БА может быть связана и с недостатком *TERT* — одной из субъединиц молекулы теломеразы. В норме *TERT* экспрессируется в цитоплазме зрелых нейронов гиппокампа и активированной микроглии у человека, с одновременным отсутствием экспрессии *TERT* в астроцитах. Кроме того, *TERT* обнаружена в нейронах и микроглии у мышей *in vitro*. Позитивное физиологическое действие теломеразы ассоциировано с изменениями мембранного потенциала митохондрий, при котором происходит улучшение функций дыхательной цепи. Напротив, отсутствие *TERT* приводит к увеличению образования АФК и уровня окислительного повреждения нейронов [22, 52].

Накопление АФК в нейронах при БА, связанное с недостатком *TERT*, ассоциировано с интенсивным образованием тау-белка (*Microtubule-associated protein tau*, *MAPT*), который, при условии гиперфосфорилирования, образует нейрофибрилярные клубки и прекращает стабилизировать микротрубочки цитоскелета нейронов [14, 100]. При этом нейроны гиппокампа (у пациентов с БА), синтезирующие *TERT*, не содержали гиперфосфорилированных тау-белков. И наоборот, нейроны, содержащие высокие уровни патологического тау-белка, не образовывали *TERT*. Исходя из этого, следует, что синтез теломеразы сохраняется в нейронах головного мозга у взрослого человека для защиты от негативного влияния тау-белков [100].

Данные литературы позволяют предполагать, что *TER* — вторая субъединица молекулы теломеразы — тоже принимает участие в патогенезе БА. Так, мыши, нокаутные по гену *TERC* —/—

и имеющие более короткие теломеры, имеют сниженный уровень нейрогенеза в зубчатой извилине, гиппокампе, лобной коре, а также имеют дефицит кратковременной памяти в сравнении с мышами генотипа *TERC* +/+ с более длинными теломерами. Напротив, у трансгенных мышей линии *APP23* (*amyloid precursor protein 23*), которых используют для моделирования БА, при нокауте гена теломеразы также имелись более короткие теломеры, но у них наблюдали замедленное образование амилоидных бляшек и улучшение пространственной обучаемости, вероятно за счет снижения реактивации микроглии [94].

Таким образом, при БА длина теломер и активность теломеразы связаны с нарушениями в когнитивной сфере и лежащими в их основе элементами патогенеза, такими как активация синтеза провоспалительных цитокинов и гуморальных факторов неспецифического иммунитета, расстройство деятельности эпигеномных механизмов регуляции состояния теломерного хроматина, экспрессии и полиморфизма генов.

### Заключение

Функциональная активность системы теломера—теломеразы связана с эмоциональными и когнитивными психическими процессами в норме, при стрессе и развитии таких нарушений психической деятельности, как депрессивные состояния, биполярное расстройство, шизофрения, умеренные когнитивные нарушения и деменция. Доказана положительная связь длины теломер с уровнем интеллекта. Предположительно, что именно высокий уровень невербального интеллекта ассоциирован с длинными теломерами, а их длина генетически детерминирована. Вероятно, воздействие хронического стресса и неблагоприятные факторы социальной среды влияют на активность теломеразы у человека, сочетающейся с разбалансировкой деятельности иммунной, эндокринной и нервной систем. Велика роль эпигеномного механизма поддержания длины теломер в норме и при патологии.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. Бажанова Е.Д., Молодцов В.Н., Павлов К.И. Изменения экспрессии апоптоз-ассоциированных молекул в нейросекреторных клетках гипоталамуса мышей при старении // Морфология. 2006. Т. 130. С. 35–39.
3. Бажанова Е.Д., Павлов К.И., Попович И.Г. и др. Онтогенетические особенности регуляции апоптоза нейросекреторных клеток гипоталамуса у *tnf*-нокаутных мышей // Журн. эволюц. биохим. 2009. Т. 45. № 5. С. 518.

4. Барановская Л.И., Антоненко В.Г. Субтеломерные микроанеусомии и структура генома // Мед. генетика. 2010. Т. 9. № 4. С. 3–15.
5. Дашинимаев Э.Б., Файзуллин Р.Р., Чжан М. и др. Индукция теломеразной активности, вызванная введением синтезированной *in vitro* модифицированной мРНК гена hTERT // Молекулярная мед. 2012. № 6. С. 46–51.
6. Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных с психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) // Вопр. мед. химии. 2000. Т. 46. № 4. С. 398–409.
7. Зверева М.Э., Щербак Д.М., Донцова О.А. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности // Успехи биол. химии. 2010. Т. 50. С. 155–202.
8. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Гормональные маркеры анаболического баланса при депрессии // Психофармакол. и биол. наркол. 2008. Т. 8. № 1–2–2. С. 2367–2368.
9. Крупина Н.А., Башарова Л.А., Ветрилэ Л.А. и др. Нейрофизиологические, нейроиммунологические и нейрохимические механизмы депрессивных состояний: Отчет по НИР РФФИ № 97–04–49157. 1997.
10. Кудинова Н.В., Кудинов А.Р., Березов Т.Т. Болезнь Альцгеймера: амилоид-бета и метаболизм липидов // Вопр. мед. химии. 1998. Т. 44. № 1. С. 28–34.
11. Михельсон В.М., Гамалей И.А. Укорочение теломер — основной механизм естественного и лучевого старения // Радиаци. биол. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 3. С. 269–275.
12. Мухин В.Н. Патогенетические механизмы дисфункции базальной холинергической системы при болезни Альцгеймера // Рос. физиол. журн. 2013. Т. 99. № 7. С. 793–804.
13. Мухин В.Н., Клименко В.М. Механизмы нарушения долговременной потенциации при болезни Альцгеймера // Мед. акад. журн. 2014. Т. 14. № 1. С. 42–51.
14. Мухин В.Н., Павлов К.И., Клименко В.М. Механизмы уменьшения численности нейронов при болезни Альцгеймера // Рос. физиол. журн. 2016. Т. 102. № 2. С. 113–129.
15. Мучкаева И.А., Дашинимаев Э.Б., Терских В.В. и др. Молекулярные механизмы индуцированной плюрипотентности // Acta Naturae. 2012. № 1 (4). С. 12–23.
16. Оловников А.М. Иммунный ответ и процесс маргинации в лимфоидных клетках // Вестн. АМН СССР. 1972. № 12. С. 85–87.
17. Павлов К.И. Особенности сенсомоторных и перцептивно-моторных реакций у студенток с разным уровнем когнитивности // Изв. Рос. гос. пед. ун-та. 2012. № 153–1. С. 217–229.
18. Рубцова М.П., Василькова Д.П., Малякко А.Н. и др. Функции теломеразы: удлинение теломер и не только // Acta Naturae. 2012. Т. 4. № 2. С. 44–61.
19. Скворцов Д.А., Рубцова М.П., Зверева М.Э. и др. Регуляция теломеразы в онкогенезе // Acta Naturae. 2009. Т. 1. № 1. С. 51–67.
20. Спивак И.М., Михельсон В.М., Спивак Д.Л. Длина теломер, активность теломеразы, стресс и старение // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 441–448.
21. Холодная М.А. Психология интеллекта: парадоксы исследования. СПб.: Питер, 2002.
22. Ahmed S., Passos J.F., Birket M.J. et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress // J. Cell Sci. 2008. Vol. 121. № 7. P. 1046–1053.
23. Akiyama B.M., Parks J.W., Stone M.D. The telomerase essential N-terminal domain promotes DNA synthesis by stabilizing short RNA–DNA hybrids // Nucleic. Acids Res. 2015. Vol. 43. P. 406.
24. Azzalin C.M., Lingner J. Telomere functions grounding on TERRA firma // Trends Cell Biol. 2015. Vol. 25. № 1. P. 29–36.
25. Azzalin C.M., Reichenbach P., Khoriauli L. et al. Telomeric Repeat–Containing RNA and RNA Surveillance Factors at Mammalian Chromosome Ends // Science. 2007. Vol. 318. № 5851. P. 798–801.
26. Bär C., Blasco M.A. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases // F1000 Res. 2016. doi: 10.12688/f1000research.7020.1.
27. Beal M.F. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration // Ann. Neurol. 2005. Vol. 58. № 4. P. 495–505.
28. Beattie T.L., Zhou W., Robinson M.O. et al. Functional multimerization of the human telomerase reverse transcriptase // Molec. Cell Biol. 2001. Vol. 21. № 18. P. 6151–6160.
29. Beery A.K., Lin J., Biddle J.S. et al. Chronic stress elevates telomerase activity in rats // Biol. Lett. 2012. P. 1–11. doi: 10.12688/f1000research.7020.1.
30. Benetti R., Gonzalo S., Jaco J. et al. Suv4–20h deficiency results in telomere elongation and derepression of telomere recombination // J. Cell Biol. 2007. Vol. 178. № 6. P. 925–936.
31. Bernales S., Soto M.M., McCullagh E. Unfolded protein stress in the endoplasmic reticulum and mitochondria: a role in neurodegeneration // Front. Aging Neurosci. 2012. Vol. 4. P. 5.
32. Brouwers B., Hatse S., Dal Lago L. et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 21. P. 29977–29988.
33. Cai Z., Yan L.-J., Ratka A. Telomere shortening and Alzheimer's disease // Neuromolecular Med. 2013. Vol. 15. № 1. P. 25–48.
34. Cao Y., Bryan T.M., Reddel R.R. Increased copy number of the TERT and TERC telomerase subunit genes in cancer cells // Cancer Sci. 2008. Vol. 99. № 6. P. 1092–1099.
35. Carmona J.J., Michan S. Biology of healthy aging and longevity // Rev. Invest. Clin. 2016. Vol. 68. № 1. P. 7–16.
36. Carpenter L.L., Gawuga C.E., Tyrka A.R. et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. № 13. P. 2617–2623.
37. Chen L.-Y., Liu D., Songyang Z. Telomere maintenance through spatial control of telomeric proteins // Molec. Cell Biol. 2007. Vol. 27. № 16. P. 5898–5909.
38. Cherkas L.F., Aviv A., Valdes A.M. et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length // Aging Cell. 2006. Vol. 5. № 5. P. 361–365.
39. Cherkas L.F., Hunkin J.L., Kato B.S. et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length // Arch. intern. Med. 2008. Vol. 168. № 2. P. 154–158.
40. Cohen-Manheim I., Doniger G.M., Sinnreich R. et al. Increased attrition of leukocyte telomere length in young adults is associated with poorer cognitive function in midlife // Europ. J. Epidemiol. 2016. Vol. 31. № 2. P. 147–157.
41. Colpo G.D., Leffa D.D., Köhler C.A. et al. Is bipolar disorder associated with accelerating aging? A meta-analysis of telomere length studies // J. Affect. Dis. 2015. Vol. 186. P. 241–248.
42. Cusanelli E., Romero C.A.P., Chartrand P. Telomeric noncoding RNA TERRA is induced by telomere shortening to nucleate telomerase molecules at short telomeres // Molec. Cell. 2013. Vol. 51. № 6. P. 780–791.
43. Damjanovic A.K., Yang Y., Glaser R. et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients // J. Immunol. 2007. Vol. 179. № 6. P. 4249–4254.
44. Druley T.E., Wang L., Lin S.J. et al. Candidate gene resequencing to identify rare, pedigree-specific variants influencing healthy aging phenotypes in the long life family study // BMC Geriatr. 2016. Vol. 16. P. 80.
45. Endicott A.A., Taylor J.W., Walsh K.M. Telomere length connects melanoma and glioma predispositions // Aging. 2016. Vol. 8. № 3. P. 423–424.
46. Entringer S., Epel E.S., Lin J. et al. Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length // Amer. J. Obstet. Gynec. 2013. Vol. 208. № 2. P. 134–137.
47. Forero D.A., González-Giraldo Y., López-Quintero C. et al. Meta-analysis of telomere length in Alzheimer's disease // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2016. Vol. 71. № 8. P. 1069–1073.

48. Gebreab S.Y., Riestra P., Gaye A. et al. Perceived neighborhood problems are associated with shorter telomere length in African American women // *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 69. P. 90–97.
49. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // *Cell*. 1987. Vol. 51. № 6. P. 887–898.
50. Guan J.-Z., Guan W.P., Maeda T. et al. Analysis of telomere length and subtelomeric methylation of circulating leukocytes in women with Alzheimer's disease // *Aging. Clin. Exp. Res.* 2013. Vol. 25. № 1. P. 17–23.
51. Guan J.Z., Maeda T., Sugano M. et al. An analysis of telomere length in sarcoidosis // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Vol. 62. № 11. P. 1199–1203.
52. Haendeler J., Dröse S., Büchner N. et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage // *Arterioscler. throm. vasc. biol.* 2009. Vol. 29. № 6. P. 929–935.
53. Henje Blom E., Han L.K.M., Connolly C.G. et al. Peripheral telomere length and hippocampal volume in adolescents with major depressive disorder // *Transl. Psychiat.* 2015. Vol. 5. P. e676. doi:10.1038/tp.2015.172.
54. Hipkiss A.R. Possible benefit of dietary carnosine towards depressive disorders // *Aging Dis.* 2015. Vol. 6. № 5. P. 300–303.
55. Hochstrasser T., Marksteiner J., Humpel C. Telomere length is age-dependent and reduced in monocytes of Alzheimer patients // *Exp. Geront.* 2012. Vol. 47. № 2. P. 160–163.
56. Honig L.S., Kang M.S., Schupf N. et al. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality // *Arch. Neurol.* 2012. Vol. 69. № 10. P. 1332–1339.
57. Humphreys J., Epel E.S., Cooper B.A. et al. Telomere shortening in formerly abused and never abused women // *Biol. Res. Nurs.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 115–123.
58. Ishikawa N., Nakamura K.-I., Izumiyama-Shimomura N. et al. Changes of telomere status with aging: An update // *Geriat. Geront. Int.* 2016. Vol. 16. P. 30–42.
59. Jin K., Peel A.L., Mao X.O. et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease // *PNAS*. 2004. Vol. 101. № 1. P. 343–347.
60. Kalpouzos G., Rizzuto D., Keller L. et al. Telomerase Gene (hTERT) and Survival: Results From Two Swedish Cohorts of Older Adults // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2016. Vol. 71. № 2. P. 188–195.
61. Kao H.-T., Cawthon R.M., Delisi L.E. et al. Rapid telomere erosion in schizophrenia // *Molec. Psychiat.* 2008. Vol. 13. № 2. P. 118–119.
62. Kiecolt-Glaser J.K., Gouin J.-P., Weng N. et al. Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation // *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73. № 1. P. 16–22.
63. Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // *PLoS Genet.* 2008. Vol. 4. № 2. P. e37. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.0040037.
64. Kingma E.M., De Jonge P., Van der Harst P. et al. The association between intelligence and telomere length: a longitudinal population based study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 11. P. e49356. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049356.
65. Le Bourg É. Factors modulating ageing and longevity: Linear or more complex relationships? // *Presse méd.* 2015. Vol. 44. № 10. P. 1003–1008.
66. Ludlow A.T., Ludlow L.W., Roth S.M. Do telomeres adapt to physiological stress? Exploring the effect of exercise on telomere length and telomere-related proteins // *Biomed. Res. Int.* 2013. P. 601368. http://dx.doi.org/10.1155/2013/601368.
67. Ma S.L., Lau E.S.S., Suen E.W.C. et al. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community-dwelling male elders // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42. № 4. P. 450–455.
68. Mamdani F., Rollins B., Morgan L. et al. Variable telomere length across post-mortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder // *Transl. Psychiat.* 2015. Vol. 5. P. e636. doi:10.1038/tp.2015.134.
69. Martin-Rivera L., Blasco M.A. Identification of functional domains and dominant negative mutations in vertebrate telomerase RNA using an in vivo reconstitution system // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 8. P. 5856–5865.
70. Mathur S., Glogowska A., McAvoy E. et al. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients // *J. Alzheimers Dis.* 2014. Vol. 39. № 1. P. 35–48.
71. Mitchell C., Hobcraft J., McLanahan S.S. et al. Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. № 16. P. 5944–5949.
72. Moroz L.L., Kohn A.B. Do different neurons age differently? Direct genome-wide analysis of aging in single identified cholinergic neurons // *Front. Aging. Neurosci.* 2010. Vol. 2. http://dx.doi.org/10.3389/fnro.2010.006.2010.
73. Movérare-Skrtic S., Johansson P., Mattsson N. et al. Leukocyte telomere length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study // *Exp. Geront.* 2012. Vol. 47. № 2. P. 179–182.
74. Nandakumar J., Cech T.R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. Vol. 14. № 2. P. 69–82.
75. Needham B.L., Fernandez J.R., Lin J. et al. Socio-economic status and cell aging in children // *Soc. Sci. Med.* 2012. Vol. 74. № 12. P. 1948–1951.
76. Nencha U., Rahimian A., Giry M. et al. TERT promoter mutations and rs2853669 polymorphism: prognostic impact and interactions with common alterations in glioblastomas // *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 126. № 3. P. 441–446.
77. Nettiksimmons J., Ayonayon H., Harris T. et al. Development and validation of risk index for cognitive decline using blood-derived markers // *Neurology*. 2015. Vol. 84. № 7. P. 696–702.
78. Nieratschker V., Lahtinen J., Meier S. et al. Longer telomere length in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 149. № 1–3. P. 116–120.
79. Oeckl P., Scheffold A., Lechel A. et al. Substantial telomere shortening in the substantia nigra of telomerase-deficient mice does not increase susceptibility to MPTP-induced dopamine depletion // *Neuroreport*. 2014. Vol. 25. № 5. P. 335–339.
80. Okuda K., Bardequez A., Gardner J.P. et al. Telomere length in the newborn // *Pediat. Res.* 2002. Vol. 52. № 3. P. 377–381.
81. Olovnikov A.M. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides // *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1971. Vol. 201. № 6. P. 1496–1499.
82. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. theor. Biol.* 1973. Vol. 41. № 1. P. 181–190.
83. Ornish D., Lin J., Daubenmier J. et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. № 11. P. 1048–1057.
84. Ovadya Y., Krizhanovskiy V. Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies // *Biogerontology*. 2014. Vol. 15. № 6. P. 627–642.
85. Panossian L.A., Porter V.R., Valenzuela H.F. et al. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. № 1. P. 77–84.
86. Pearce M.S., Mann K.D., Martin-Ruiz C. et al. Childhood growth, IQ and education as predictors of white blood cell telomere length at age 49–51 years: the Newcastle Thousand Families Study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 7. P. e40116. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040116.
87. Pedram M., Sprung C.N., Gao Q. et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse // *Molec. Cell Biol.* 2006. Vol. 26. № 5. P. 1865–1878.
88. Piers T.M., Kim D.H., Kim B.C. et al. Translational Concepts of mGluR5 in Synaptic Diseases of the Brain // *Front. Pharmacol.* 2012. Vol. 3. P. 199.
89. Polho G.B., De-Paula V.J., Cardillo G. et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 165. № 2–3. P. 195–200.

90. Prather A.A., Puterman E., Lin J. et al. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality // *J. Aging Res.* 2011. P. 721390. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/721390>.
91. Rao S., Kota L.N., Li Z. et al. Accelerated leukocyte telomere erosion in schizophrenia: Evidence from the present study and a meta-analysis // *J. Psychiat. Res.* 2016. Vol. 79. P. 50–56.
92. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases // *Curr. Aging Sci.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 161–167.
93. Roberts R.O., Boardman L.A., Cha R.H. et al. Short and long telomeres increase risk of amnesic mild cognitive impairment // *Mech. Ageing Dev.* 2014. Vol. 141–142. P. 64–69.
94. Rolyan H., Scheffold A., Heinrich A. et al. Telomere shortening reduces Alzheimer's disease amyloid pathology in mice // *Brain.* 2011. Vol. 134. № Pt 7. P. 2044–2056.
95. Schaefer J.D., Caspi A., Belsky D.W. et al. Early-Life Intelligence Predicts Midlife Biological Age // *J. Geront. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2015. Vol. 71. № 6. P. 968–977.
96. Schury K., Kolassa I.T. Biological memory of childhood maltreatment: current knowledge and recommendations for future research // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1262. P. 93–100.
97. Shay J.W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer // *Cancer Discov.* 2016. Vol. 6. № 6. P. 584–593.
98. Smallwood A., Hon G.C., Jin F. et al. CBX3 regulates efficient RNA processing genome-wide // *Genome Res.* 2012. Vol. 22. № 8. P. 1426–1436.
99. Smogorzewska A., Van Steensel B., Bianchi A. et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2 // *Molec. Cell Biol.* 2000. Vol. 20. № 5. P. 1659–1668.
100. Spilisbury A., Miwa S., Attems J. et al. The role of telomerase protein TERT in Alzheimer's disease and in tau-related pathology in vitro // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. № 4. P. 1659–1674.
101. Squassina A., Pisanu C., Congiu D. et al. Leukocyte telomere length positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder patients // *Europ. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. № 7. P. 1241–1247.
102. Strohmaier J., Van Dongen J., Willemsen G. et al. Low birth weight in MZ twins discordant for birth weight is associated with shorter telomere length and lower IQ, but not anxiety/depression in later life // *Twin Res. Hum. Genet.* 2015. Vol. 18. № 2. P. 198–209.
103. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease // *Biol. Psychiat.* 2010. Vol. 68. № 10. P. 930–941.
104. Takata Y., Kikukawa M., Hanyu H. et al. Association between ApoE phenotypes and telomere erosion in Alzheimer's disease // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67. № 4. P. 330–335.
105. Thomas P., O' Callaghan N.J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease // *Mech. Ageing Dev.* 2008. Vol. 129. № 4. P. 183–190.
106. Thurstone L.L. *The Nature of Intelligence.* London: Routledge Gardners Books, 1924.
107. Verhoeven J.E., Van Oppen P., Puterman E. et al. The Association of Early and Recent Psychosocial Life Stress With Leukocyte Telomere Length // *Psychosom. Med.* 2015. Vol. 77. № 8. P. 882–891.
108. Wang Q., Wu J., Rowan M.J. et al. Beta-amyloid inhibition of long-term potentiation is mediated via tumor necrosis factor // *Europ. J. Neurosci.* 2005. Vol. 22. № 11. P. 2827–2832.
109. Wang Z., Deng Z., Dahmane N. et al. Telomeric repeat-containing RNA (TERRA) constitutes a nucleoprotein component of extracellular inflammatory exosomes // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. № 46. P. 6293–6300.
110. Watson J.D. Origin of concatemeric T7 DNA // *Nature New Biol.* 1972. Vol. 239. № 94. P. 197–201.
111. Wei Y.B., Backlund L., Wegener G. et al. Telomerase dysregulation in the hippocampus of a rat model of depression: normalization by lithium // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 18. № 7. <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyv002>.
112. Whisman M.A., Robustelli B.L., Sbarra D.A. Marital disruption is associated with shorter salivary telomere length in a probability sample of older adults // *Soc. Sci. Med.* 2016. Vol. 157. P. 60–67.
113. Wikgren M., Karlsson T., Nilbrink T. et al. APOE ε4 is associated with longer telomeres, and longer telomeres among ε4 carriers predicts worse episodic memory // *Neurobiol. Aging.* 2012. Vol. 33. № 2. P. 335–344.
114. Wolkowitz O.M., Mellon S.H., Lindqvist D. et al. PBMC telomerase activity, but not leukocyte telomere length, correlates with hippocampal volume in major depression // *Psychiat. Res.* 2015. Vol. 232. № 1. P. 58–64.
115. Zhan Y., Song C., Karlsson R. et al. Telomere length shortening and Alzheimer disease — A Mendelian Randomization Study // *JAMA Neurol.* 2015. Vol. 72. № 10. P. 1202–1203.
116. Zhang W., Chen Y., Yang X. et al. Functional haplotypes of the hTERT gene, leukocyte telomere length shortening, and the risk of peripheral arterial disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 10. P. e47029. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047029>.
117. Zhu X., Perry G., Smith M.A. et al. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 33. P. 253–262.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 17–26

K.I. Pavlov<sup>1</sup>, V.N. Mukhin<sup>1</sup>, V.M. Klimenko<sup>1</sup>, V.N. Anisimov<sup>2</sup>

#### TELOMERE–TELOMERASE SYSTEM IN AGING, NORM AND PATHOLOGY (literature review)

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, 12, ul. acad. Pavlova, St. Petersburg, 197376; e-mail: youngexp@yandex.ru;

<sup>2</sup> N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68, ul. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758

This literature review presents results of research showing association between functional activity of the telomere-telomerase system and mental cognitive and emotional processes in normal and various pathological states: chronic stress, depression, bipolar disorder, schizophrenia, mild cognitive impairment and dementia in aging. It also refers to age-specific, psycho-social, economic, immunological, genetic and epigenetic factors that influence these relationships.

**Key words:** mental processes, cognitive function, intelligence, telomeres, telomerase, memory, aging, Alzheimer's disease

В. В. Бенберин<sup>1</sup>, Г. З. Танбаева<sup>2</sup>, С. А. Искакова<sup>3</sup>, Г. М. Дусекеева<sup>3</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ АЛМАТЫ\*

<sup>1</sup> Медицинский центр Управления делами Президента Республики Казахстан, Казахстан, 010000, Астана, Есильский район, ул. Орынбор, Дом министерств, подъезд 1В; <sup>2</sup> Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, Казахстан, 050091, Алматы, ул. Панфилова 139; e-mail: g\_tanbayeva@mail.ru;

<sup>3</sup> Казахский медицинский университет непрерывного образования, 050057, Казахстан, Алматы, ул. Манаса, 34

**В статье представлены результаты обследования долгожителей (25 пациентов старше 90 лет) Алматы, страдающих ИБС разной степени тяжести, для определения биологического возраста сердечно-сосудистой системы и выявления факторов, влияющих на процессы старения. Выявлена достоверная положительная корреляция между толщиной межжелудочковой перегородки сердца и показателями хронологического возраста, должного биологического возраста. Предполагается, что гипертрофия стенок ЛЖ является основным морфологическим показателем старения сердечно-сосудистой системы.**

**Ключевые слова:** биологический возраст, хронологический возраст, эхокардиография, толщина межжелудочковой перегородки

Изменение демографической обстановки в Республике Казахстан в последние десятилетия характеризуется ростом числа лиц пожилого и старческого возраста. Хронологический (паспортный, или календарный) возраст (ХВ) не дает полного и объективного представления о степени возрастных изменений в организме и не может служить надежным показателем определения ожидаемой продолжительности жизни. Биологический возраст (БВ) является показателем, отражающим индивидуальные особенности процессов старения [3], позволяющим объективно оценить физиологический статус человека, что особенно необходимо при исследовании эффективности средств увеличения продолжительности жизни. Определение БВ имеет значение и как объективный метод характеристики организма при его взаимодействии со средой при осуществлении биологических и социальных функций. Среди многочисленных методов определения БВ наибольшее распространение получили методы, основанные на составлении уравнений множественной регрессии, которые выражают зависимость возраста от ряда физиологических параметров. Несмотря на различия в подходах

к оценке БВ, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки, общим для всех методов определения БВ является стремление выбрать из большого количества признаков старения минимальное их число, позволяющее получить наиболее достоверные показатели [1].

Если процессы старения происходят в пределах физиологических норм, то ХВ и БВ совпадают. Превышение БВ над ХВ является показателем патологического, или преждевременного, старения. В случае, если БВ меньше ХВ, можно считать, что процессы старения в данном организме замедлены, что увеличивает показатель ожидаемой продолжительности предстоящей жизни [8]. Описано более 20 методов определения БВ человека [3, 9, 10].

Учитывая, что в Казахстане сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенными и одной из основных причин смертности, актуальным представляется определение особенностей и темпов старения сердечно-сосудистой системы (ССС). Возраст является определяющим фактором развития заболеваний ССС, но ХВ недостаточно отражает возрастные изменения в организме. Отсюда следует важность определения вклада БВ в развитие заболеваний ССС [6, 8]. В последние годы все более актуальной становится проблема стратификации риска развития заболеваний ССС. Для оценки кардиоваскулярного риска была разработана шкала Score, где одним из основных показателей является возраст. Поскольку ХВ не отражает истинных темпов старения организма, нет оснований утверждать, что данная шкала отражает надлежащим образом кардиоваскулярный риск [2, 10]. Мы предлагаем использовать БВ ССС как новый диагностический показатель, отражающий кардиоваскулярный риск и ожидаемую продолжительность жизни

\* Данная статья была выполнена в рамках научно-технического проекта № 4868 ГФ по грантовому финансированию МОН РК 2015-2016 гг. на базе Центральной клинической больницы г. Алматы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан.

в целом, и как показатель эффективности лечебно-профилактических мер [4, 5]. В настоящей работе представлены результаты применения этого метода при изучении особенностей процессов старения ССС у долгожителей. При определении БВ ССС мы использовали данные эхо-КГ — широко применяемого простого и доступного метода [6, 7, 10].

Цель исследования — определение БВ ССС у долгожителей Алматы и выявление факторов, влияющих на процессы старения.

### Материалы и методы

В 2015 г. нами были обследованы 25 пациентов-долгожителей (старше 90 лет, средний возраст  $92,2 \pm 2,2$  года, 12 (48 %) женщин и 13 (52 %) мужчин) из прикрепленного контингента Центральной клинической больницы Управления делами Президента Республики Казахстан (рис. 1). Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании согласно решению Локального этического комитета от 17.04.2015 г. Всем пациентам определяли антропометрические и общеклинические лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), выполняли физикальное обследование, эхо-КГ. Использовали эхокардиограф «Toshiba №2В7309–42RU\*L», модель SSH-880CV. Основной патологией, по поводу которой пациенты получали лечение, была ИБС. В исследование не включали пациентов со значимыми структурно-функциональными из-

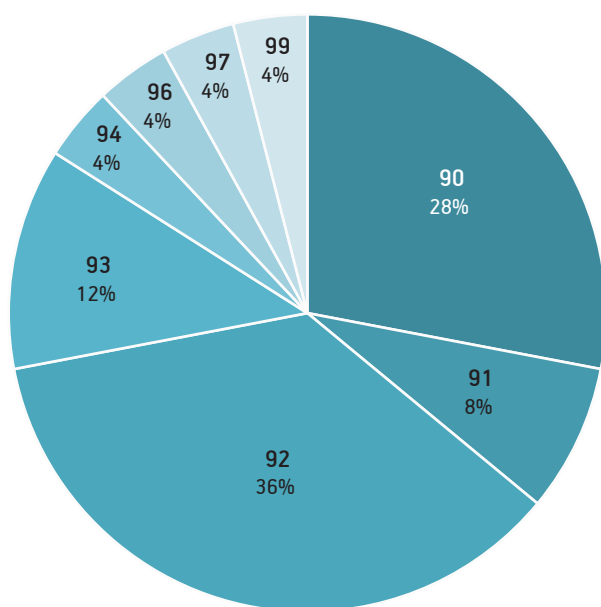


Рис. 1. Распределение обследуемых долгожителей по хронологическому возрасту и полу

менениями сердца (рубцовые постинфарктные изменения, аневризма ЛЖ).

Из всех показателей стандартного протокола эхо-КГ, характеризующих морфофункциональное состояние ССС, методом дискриминантного анализа были отобраны показатели, наиболее изменяющиеся в процессе старения (коэффициент корреляции 0,8 и более) и минимально коррелирующие между собой: ДУА — диаметр устья аорты, см; ЛП — размер левого предсердия, см; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, см. Определены БВ, должный БВ (ДБВ).

БВ ССС определяли по формуле, разработанной Л. М. Белозеровой (2006):

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & -79,4343 + 9,1896 \cdot \text{ДУА} - \\ & -0,3591 \cdot \text{РАК} - 2,0933 \cdot \text{ЛП} + \\ & + 14,1228 \cdot \text{КСР ЛЖ} - \\ & - 7,2436 \cdot \text{КДР ЛЖ} + 0,0428 \cdot \text{КСО ЛЖ} + \\ & + 0,1972 \cdot \text{КДО ЛЖ} - 0,2859 \cdot \text{МОК} + \\ & + 0,1176 \cdot \text{УОК} + 0,823 \cdot \text{ФВ} + \\ & + 0,1285 \cdot \text{ФУ} + 16,4553 \cdot \text{ТМЖП} + \\ & + 18,602 \cdot \text{ТЗСЛЖ} - 4,8474 \cdot \text{ПЖ} - \\ & - 0,1978 \cdot \text{ЧСС}, \end{aligned}$$

где ДУА — диаметр устья аорты (см); РАК — раскрытие аортального клапана (см); ЛП — размер левого предсердия (см); КСР ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ (см); КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ (см); КСО ЛЖ — конечный систолический объем ЛЖ (мл); КДО ЛЖ — конечный диастолический объем ЛЖ (мл); МОК — минутный объем кровообращения (л/мин); УОК — ударный объем кровообращения (мл); ФВ — фракция выброса (%); ФУ — фракция укорочения (%); ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки (см); ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ (см); ПЖ — размер правого желудочка (см); ЧСС — частота сердечных сокращений (уд/мин).

Также был рассчитан ДБВ (рис. 2) по формуле Л. М. Белозеровой (2006) [3]:

$$\text{ДБВ} = 40,5126 + 0,371 \cdot \text{ХВ},$$

где ХВ — хронологический возраст.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы SPSS Statistics 17.0 с использованием метода двусторонней и многофакторной корреляции.

### Результаты и обсуждение

Средний БВ долгожителей составил  $75,6 \pm 15,7$  года, средний ДБВ —  $74,3 \pm 1,5$  года. Средний ХВ ( $92,2 \pm 2,2$  года) превысил БВ в среднем на 16,5 года, что, согласно классификации ФК старения, соответствует I ФК (замедленное старение)

[3]. На основании этих данных можно предположить, что именно замедление процессов старения, под влиянием каких-либо определенных факторов (генетических, факторов окружающей среды, поведенческих, терапевтических воздействий), вносит основной вклад в долголетие этих пациентов. Однако у 4 (16 %) пациентов БВ превышал ХВ, при этом ДБВ все же оставался меньше ХВ. Мы проанализировали факторы, способствовавшие увеличению БВ в данной группе пациентов. У всех 4 пациентов была диагностирована артериальная гипертензия, ИБС и ХСН. Среднее САД пациентов составило  $146 \pm 71,9$  мм рт.ст., средняя ЧСС —  $77,9 \pm 4,6$  уд/мин.

Была выявлена достоверная сильная положительная линейная корреляционная связь между БВ, уровнем САД и ЧСС (таблица).

Выявление достоверной положительной корреляции между ТМЖП и показателями ХВ, ДБВ позволяет предположить, что гипертрофия стенок ЛЖ является основным морфологическим показателем старения ССС (рис. 3).

Анализ терапии, получаемой данными пациентами, показал, что больные не достигли максимальной переносимой дозы бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Целевые значения ЧСС и АД у пациентов также не были достигнуты. Все это говорит о недостаточной блокаде симпатической нервной системы у этих пациентов.

Существенно то, что у долгожителей выявили замедленный темп старения, а у пациентов с ХСН — ускоренное старение, так как  $\Delta T > 0$  (или индекс БВ/ДБВ  $> 1$ ), при этом у пациентов со II ФК степень старения незначительно увеличивается, а у пациентов с ХСН III–IV ФК более выражен ускоренный темп старения (группа сравнения — III–IV ФК,  $p \leq 0,005$ ).

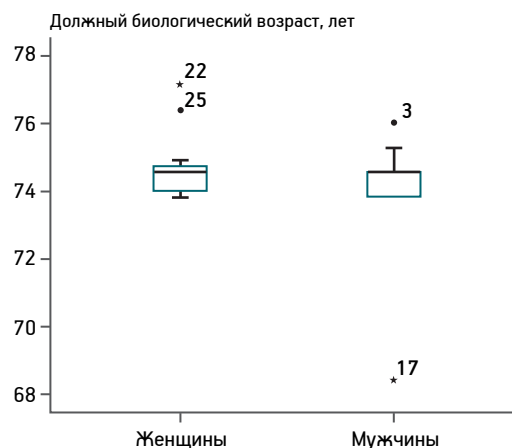


Рис. 2. Распределение обследуемых долгожителей по должному биологическому возрасту и полу

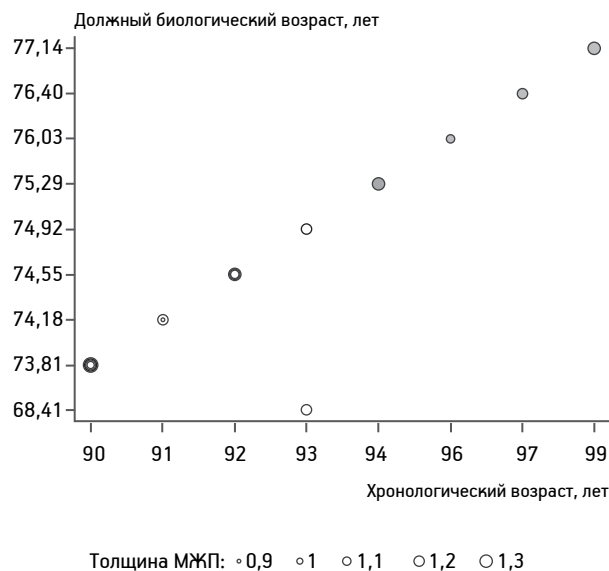


Рис. 3. Корреляционная зависимость толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) от хронологического возраста, должного биологического возраста

**Корреляционная связь по Пирсону**

Показатель	Статистическое значение	САД	Биологический возраст	ЧСС
САД	Корреляция Пирсона	1	0,990*	0,992**
	Двусторонняя корреляция	–	0,010	0,008
	N	4	4	4
Биологический возраст	Корреляция Пирсона	0,990*	1	0,988*
	Двусторонняя корреляция	0,010	–	0,012
	N	4	4	4
ЧСС	Корреляция Пирсона	0,992**	0,988*	1
	Двусторонняя корреляция	0,008	0,012	–
	N	4	4	4

\* Корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя); \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя); N — число показателя.

## Заключение

Биологический возраст у обследованных долгожителей, которые не имеют выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, значительно ниже популяционного стандарта, что отражает замедленный темп старения. ХСН II–IV ФК отрицательно влияет на темп старения, жизнеспособность и увеличивает меру старения пациентов, значительно снижая адаптационные возможности организма и повышая вероятность летального исхода. Используемый нами метод определения биологического возраста удобен для применения в условиях функциональных отделений как поликлиники, так и стационара, так как его определение можно выполнять при ежедневном медицинском осмотре. Знание же возрастной нормы системы кровообращения и биологического возраста пациента необходимо учитывать при выборе врачебной тактики и рекомендаций пациентам. Оценку биологического возраста сердечно-сосудистой системы по эхо-КГ можно применять в амбулаторных условиях, учитывая, что в связи с высокой распространенностью заболеваний сердечно-сосудистой системы это исследование проводят повсеместно. Замедление процессов старения является основным фактором долголетия пациентов, принимавших участие в исследовании. Наличие достоверной положительной корреляции между толщиной межжелудочковой перегородки и показателями хронологического возраста, должного биологического возраста позволяет предположить, что гипертрофия стенок ЛЖ является основным морфологическим показателем старения сердечно-сосудистой системы. Пациенты, не достигшие целевых показателей проводимой терапии, имели более высокий био-

логический возраст. Это может свидетельствовать, что последний является достоверным объективным индикатором эффективности проводимой терапии.

Требуются дальнейшие исследования для определения влияния дисбаланса симпатической нервной системы на биологический возраст сердечно-сосудистой системы (проведение пациентам суточного мониторирования ЭКГ и АД с изучением variability ритма сердца).

## Литература

1. *Абрамович С.Г.* Биологический возраст человека // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 1999. Т. 19. № 4. С. 4–7.
2. *Аносова Е.В., Процаев К.И.* Преимущества и недостатки ультразвуковых методов определения биологического возраста сердечно-сосудистой системы у больных с соматической патологией в клинической терапевтической практике // Геронтология. 2013. Т. 1. № 3. С. 300–308.
3. *Белозерова Л.М.* Оценка биологического возраста по эхокардиографии // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 90–92.
4. *Башук В.В., Павлова Т.В., Бессмертный Д.В. и др.* Инновационные методы исследования возрастной патологии // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 14–17.
5. *Пристром М.С., Сушинский В.Э., Семенов И.И., Воробьева Е.П.* Старение физиологическое и преждевременное: место статинов в предупреждении преждевременного старения // Мед. новости. 2009. № 6. С. 25–30.
6. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Шатило В.Б.* Преждевременное (ускоренное) старение: причины, диагностика, профилактика и лечение // Мед. всевіт. 2011. Т.1. № 1. С. 28–38.
7. *Cannon L., Bodmer R.* Genetic manipulation of cardiac ageing // J. Physiol. 2016. Vol. 594. № 8. P. 2075–2083. doi: 10.1113/JP270563.
8. *Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L.* Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores // J. Amer. Soc. Echocardiogr. 2010. Vol. 23. № 8. P. 802–808.
9. *Keller P.F., Carballo D., Roffi M.* Diabetes in acute coronary syndromes // Minerva Med. 2010. Vol. 101. № 2. P. 81–104.
10. *Pavlova T.V., Prashchaeu K.I., Pozdniakova N.M. et al.* Correcting programmes of biological age for people with chronic somatic pathology // Problemy stareniya i dolgoletiya. 2012. Vol. 21. № 3. P. 316–327.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 27–30

*V.V.Benberin<sup>1</sup>, G.Z.Tanbayeva<sup>2</sup>, S.A.Iskakova<sup>3</sup>, G.M.Dusekeyeva<sup>3</sup>*

### STUDYING OF THE FACTORS INFLUENCING BIOLOGICAL AGE OF LONG-LIVERS OF ALMATY

<sup>1</sup> Medical center of the President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, entrance 1B, House of the ministries, Orynbor str., Esilsky district, Astana, 010000, Kazakhstan; <sup>2</sup> Central hospital of Medical center of the President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, 139, Panfilov str., Almaty, 050091, Kazakhstan, e-mail: g\_tanbayeva@mail.ru; <sup>3</sup> Kazakh medical university of the continuous education, 34, Manas str., Almaty, 050057, Kazakhstan

The article presents the results of a study of centenarians (25 patients older than 90 years) residents of Almaty, suffering from coronary artery disease (CAD) of different severity, for the purpose of definition of biological age of CAD and identify factors influencing aging process. Significant positive correlation between the thickness of an intragastric partition and indexes of chronological age, due biological age was defined. We assume that the hypertrophy of walls of a left ventricle (LV) is the main morphological indicator of an aging of cardiovascular system.

**Key words:** *biological age, chronological age, echocardiography, thickness of an interventricular partition*

К. В. Деркач, В. М. Бондарева, А. П. Трашков, О. В. Чистякова, Н. А. Верлов, А. О. Шпаков

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ПРОЛОНГИРОВАННОЙ МОДЕЛЬЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ И ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТОЙ\*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44;  
e-mail: derkatch\_k@list.ru

Для разработки методов профилактики и лечения метаболического синдрома (МС) необходимы адекватные его модели на животных. Одна из таких моделей индуцируется потреблением комбинированного высокоуглеводного и высокожирового (ВУ/ВЖ) рациона. Однако характер, динамика во времени и степень тяжести метаболических нарушений при индукции МС с помощью ВУ/ВЖ диеты остаются мало изученными. Цель работы состояла в характеристике метаболических изменений в организме крыс линии *Wistar* с МС, вызванных 10- и 15-недельной ВУ/ВЖ диетой, которая включала потребление 30% раствора сахарозы (вместо питьевой воды) и пищи, обогащенной насыщенными жирами. У крыс, получавших ВУ/ВЖ диету в течение 15 нед, отмечали признаки, характерные для МС, — повышение массы тела и удельного содержания абдоминального жира, гипергликемию, гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе, инсулиновую резистентность, дислипидемию, а также маркеры нарушений функции сердечно-сосудистой системы — гипергомоцистеинемию, снижение уровня оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1. У крыс, находящихся на диете в течение 10 нед, метаболические нарушения были выражены намного слабее, что указывает на недостаточность данной продолжительности ВУ/ВЖ диеты для индукции МС. Таким образом, модель МС, вызываемая 15-недельной ВУ/ВЖ диетой, имеет характерные признаки, позволяющие проводить экстраполяцию полученных данных на сходные патологические изменения у человека, и может быть использована для изучения этиологии и патогенеза МС и поиска эффективных путей его профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, высокоуглеводная и высокожировая диета, толерантность к глюкозе, инсулиновая резистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, био-моделирование

Метаболический синдром (МС) представляет собой широко распространенное патологическое

состояние, которое включает комплекс метаболических и функциональных нарушений, таких как абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, артериальная гипертензия, дислипидемия [3, 14]. В настоящее время в мире МС страдают около 200 млн человек, вследствие чего разработка эффективных подходов для профилактики и лечения МС и ассоциированных с ним заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии. Для ее решения необходимо изучение нарушений и функциональных изменений физиологических и биохимических процессов, являющихся компонентами патогенеза МС, а также идентификация биохимических и функциональных показателей, которые могут быть наиболее эффективно использованы для своевременной диагностики, мониторинга МС и оценки эффективности проводимой терапии.

Важную роль в изучении МС, а также в разработке и оптимизации подходов для его диагностики и мониторинга эффективности лечения играют модели МС на животных. Однако, несмотря на большое число таких тест-систем, в отношении их адекватности для изучения МС и возможности экстраполяции полученных данных на человека остается много нерешенных вопросов. До сих пор не определены функциональные, биохимические и патогенетические критерии, позволяющие рассматривать развившийся у животного комплекс метаболических нарушений как МС. Вследствие этого порой одна и та же модель метаболических расстройств разными группами авторов описывается как ожирение, МС, сахарный диабет 2-го типа или неалкогольная жировая болезнь печени. Имеется сравнительно мало исследований, в которых изучается динамика возникновения и развития

\* Работа поддержана Российским научным фондом (проект 14-15-00413).

метаболических нарушений при индукции МС во временном аспекте. В то же время, такие исследования очень важны для оценки сроков развития экспериментального МС. Значительная часть работ по изучению МС выполнена на мутантных линиях грызунов. Однако развитие метаболических нарушений в этом случае существенно отличается от такового у человека [6, 10, 13], что ставит под сомнение адекватность таких моделей МС и не позволяет использовать их в полной мере для изучения разрабатываемых алгоритмов лечения.

Наибольший интерес представляют модели МС, вызываемые длительным потреблением лабораторными крысами несбалансированной диеты. Такая диета может включать избыточное количество легко усваиваемых углеводов (высокоуглеводная (ВУ) диета) и жиров, в первую очередь обогащенных насыщенными жирными кислотами (высокожировая (ВЖ) диета), или их комбинацию (ВУ/ВЖ диета) [4, 11, 13, 18]. По патогенезу к МС человека наиболее близок вариант модели патологического процесса у крыс, вызываемый комбинированной ВУ/ВЖ диетой. Предполагается, что основным патогенетическим фактором здесь является эндотоксемия кишечника, которая приводит к усилению воспалительных процессов в организме, нарушению окислительно-восстановительного баланса и, в конечном итоге, становится причиной инсулиновой резистентности, гипергликемии и дислипидемии [11, 18]. Наибольшее число работ по применению ВУ/ВЖ диеты для индукции МС выполнено на мутантных животных [13, 18]. В то же время, данные о влиянии такого рациона на развитие МС у крыс *Wistar*, которые не имеют генетической предрасположенности к ожирению и метаболическим расстройствам, весьма немногочисленны [8, 11, 17]. Модели на крысах *Wistar* различались по составу ВУ/ВЖ диеты и схемам экспериментов и для них не была изучена динамика развития МС при потреблении диеты.

Цель нашего исследования состояла в характеристике широкого спектра метаболических и биохимических показателей у крыс *Wistar* на модели МС, индуцированной ВУ/ВЖ диетой разной продолжительности.

### Материалы и методы

Все эксперименты с животными проводили в строгом соответствии с правилами, разработанными и утвержденными локальным этическим комитетом ИЭФБ РАН (30.12.2015 г.), а также

в соответствии с правилами и требованиями, предусмотренными директивой 1986 г. Европейского парламента (European Communities Council Directive, 1986) и изложенными в «Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных» (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2010).

В работе использовали самцов крыс *Wistar*. Крысята до 26-го дня находились на молочном вскармливании, после чего их отнимали от матери, рандомизировали на две группы. Контрольную группу (К,  $n=10$ ) содержали на стандартном рационе, в то время как МС-крысы (МС,  $n=10$ ), начиная с 26-го дня (после отнятия от матери) и до конца эксперимента, получали специальную диету, которая включала 30% раствор сахарозы (вместо питьевой воды) и полнораціонный экструдированный сухой комбикорм П-120 (ООО «Лабораторкорм») с добавкой насыщенных жиров в виде маргарина (5 г на крысу — в первые 5 нед, 6 г на крысу — с 6-й по 10-ю неделю, 7 г на крысу — с 11-й по 15-ю неделю). Продолжительность диеты составила 10 (МС1,  $n=5$ ) или 15 нед (МС2,  $n=5$ ), после чего животных в возрасте 95 (МС1) или 130 (МС2) дней выводили из исследования. Этим группам соответствовали контрольные группы животных — К1 ( $n=5$ ) и К2 ( $n=5$ ). В течение эксперимента каждую неделю животных взвешивали, оценивали объем потребляемого раствора 30% сахарозы и количество потребляемой пищи. Два раза в месяц определяли уровень глюкозы в крови натошак, для чего крыс лишали пищи в течение 12 ч. Выбор продолжительности ВУ/ВЖ диеты был обусловлен результатами предварительных экспериментов, в том числе наблюдением, что при сроке диеты 6 нед изменения глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности и липидного метаболизма у крыс были слабо выражены или отсутствовали (данные не представлены).

Для оценки толерантности к глюкозе за 2 дня до окончания эксперимента проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ). Крысам вводили раствор глюкозы (ОАО «Дальхимфарм», Россия) в дозе 2 г/кг, после чего на протяжении 120 мин измеряли концентрацию глюкозы и инсулина. Измерение уровня глюкозы проводили в цельной крови, полученной из хвостовой вены крыс, используя тест-полоски «One Touch Ultra» (США) и глюкометр «Life Scan Johnson & Johnson» (Дания). Концентрацию инсулина в сыворотке крови измеряли с помощью набора «Rat Insulin ELISA» («Mercodia AB», Швеция) и планшет-

ного спектрофотометра «Anthos 2020» («Labtec Instruments», Австрия) при длине волны 450 нм. Для оценки чувствительности к инсулину за 1 нед до конца эксперимента проводили инсулиноглюкозотолерантный тест (ИГТТ). При его проведении крысам одновременно вводили глюкозу (в/б, 2 г/кг) и инсулин («Хумалог», п/к, 0,8 МЕ/кг), после чего на протяжении 120 мин измеряли концентрацию глюкозы в крови [2].

Взятие крови для биохимических и иммунологических исследований производили путем транскутанной пункции камер сердца в вакуумные системы («BD Vacutainer») с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Биохимические показатели крови исследовали с помощью анализатора «Random Access A-15» («BioSystems SA», Испания), используя наборы реактивов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Уровень NO, эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови животных определяли методом ИФА, используя наборы реактивов компании «Cusabio» (Китай), в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию триглицеридов, общего холестерина, комплексов холестерина с липопротеидами низкой (Х-ЛПНП) и высокой (Х-ЛПВП) плотности измеряли с помощью колориметрических методов, используя наборы «Olvex Diagnosticum» (Россия).

Результаты анализировали с помощью программы SPSS, они приведены в виде  $M \pm SD$ . Проверку характера распределения данных производили расчетом критерия Колмогорова—Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок выполняли при помощи *t*-критерия Стьюдента (при нормальном варианте характера распределения) и *U*-критерия Манна—Уитни (при варианте распределения, отличном от нормального). Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

У крыс с ВУ/ВЖ диетой продолжительностью 10 нед (группа МС1) масса тела и абдоминального жира составила  $264 \pm 31$  и  $5,1 \pm 0,9$  г, соответственно, и эти показатели были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) таковых у крыс группы К1 ( $218 \pm 18$  и  $3,2 \pm 0,5$  г). Уровни глюкозы и инсулина в крови у крыс группы МС1 были выше, чем в контрольной, но различия не были статистически значимыми. Так, у крыс группы МС1 концентрации глюкозы и инсулина составили  $4,5 \pm 0,5$  ммоль/л и  $0,64 \pm 0,23$  нг/мл, в то время как у крыс К1 —  $4 \pm 0,3$  ммоль/л и  $0,42 \pm 0,15$  нг/мл, соответственно. У крыс МС1 достоверно снижался уровень Х-ЛПВП и повышалось соотношение Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, в то время как различия в уровне триглицеридов, общего холестерина и Х-ЛПНП между группами К1 и МС1 не были статистически значимыми (табл. 1).

При увеличении продолжительности ВУ/ВЖ диеты (группа МС2) отмечали повышение массы тела, которая через 11–15 нед после начала исследования была достоверно выше, чем в контрольной группе, а также повышение уровня глюкозы, который через 13 и 15 нед достоверно превосходил этот показатель в группе К2 (табл. 2). После 15-недельной диеты уровень инсулина у крыс группы МС2 был на 65 % выше, чем в группе К2 ( $0,81 \pm 0,21$  против  $0,49 \pm 0,19$  нг/мл,  $p = 0,037$ ). Наряду с этим, отмечали достоверное повышение уровней триглицеридов, Х-ЛПНП и соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, а также снижение уровня Х-ЛПВП (см. табл. 1). В группе МС2 также выявили повышение массы абдоминального жира в сравнении с группой К2 ( $8,1 \pm 1,3$  против  $3,4 \pm 0,9$  г,  $p < 0,001$ ).

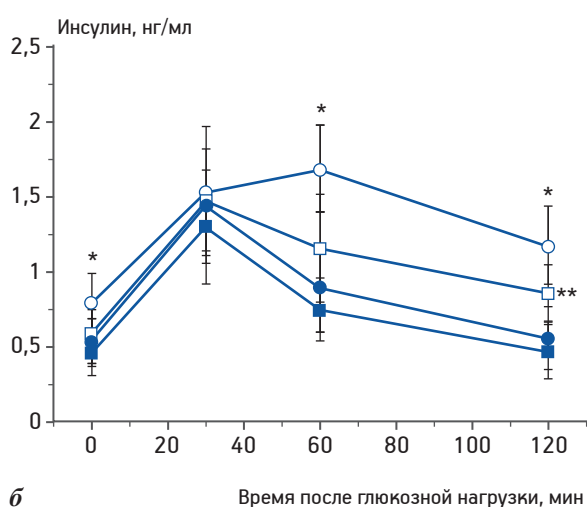
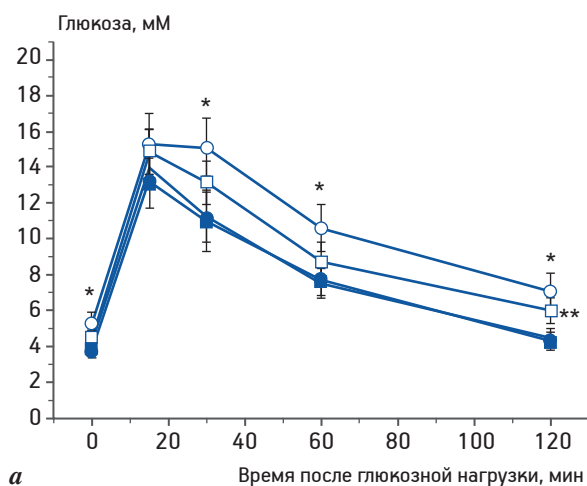
Исследование чувствительности МС-крыс к глюкозе показало, что если у крыс группы МС1, находившихся на ВУ/ВЖ диете в течение 10 нед,

Таблица 1

Показатели липидного обмена у крыс исследованных групп,  $M \pm SD$

Показатель	Группа			
	К1, n=5	МС1, n=5	К2, n=5	МС2, n=5
Триглицериды, ммоль/л	$0,86 \pm 0,19$	$1,07 \pm 0,25$	$0,80 \pm 0,14$	$1,43 \pm 0,31^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,28 \pm 0,31$	$4,78 \pm 0,44$	$4,45 \pm 0,36$	$4,97 \pm 0,38$
Х-ЛПНП, ммоль/л	$1,35 \pm 0,17$	$1,66 \pm 0,33$	$1,48 \pm 0,17$	$2,41 \pm 0,34^{**}$
Х-ЛПВП, ммоль/л	$2,58 \pm 0,15$	$2,26 \pm 0,25^*$	$2,64 \pm 0,18$	$2,20 \pm 0,20^*$
Соотношение Х-ЛПНП/Х-ЛПВП	$0,524 \pm 0,054$	$0,686 \pm 0,062^*$	$0,577 \pm 0,097$	$1,069 \pm 0,069^{**}$

Примечание. Все показатели измерены в конце эксперимента; \*,\*\* различия между группами К1 и МС1 и между группами К2 и МС2 статистически значимы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно.



■ K1      ● K2  
□ MC1     ○ MC2

Рис. 1. Концентрационные кривые для глюкозы (а) и инсулина (б) при проведении глюкозотолерантного теста у MC-крыс и крыс контрольных групп.

Здесь и на рис. 2: K1 — контрольные крысы возраста 95 дней; K2 — контрольные крысы возраста 130 дней; MC1 — крысы с MC возраста 95 дней (10 нед диеты); MC2 — крысы с MC возраста 130 дней (15 нед диеты); различия между группами K1 и MC1 (\*) и между группами K2 и MC2 (\*\*) статистически значимы при  $p < 0,05$ ; данные представлены как  $M \pm SD$

были выявлены начальные стадии ее снижения, то у крыс группы MC2, которые были на диете 15 нед, толерантность к глюкозе была нарушена в значительной степени (рис. 1). В пользу этого свидетельствует более выраженное в сравнении с группой MC1 повышение концентрации глюкозы в ГТТ. Во всех точках глюкозной кривой, за исключением 15 мин, различия между группами MC2 и K2 были статистически значимыми. В группе MC2 значения  $AUC_{0-120}$  и  $AUC_{30-120}$  для глюкозной концентрационной кривой были повышены на

Масса тела и уровень глюкозы у крыс исследованных групп,  $M \pm SD$

Группа	Неделя эксперимента			
	9-я	11-я	13-я	15-я
Масса тела, г				
K2, n=5	209±19	249±14	275±16	296±13
MC2, n=5	239±24	298±25*	341±18**	372±22**
Глюкоза, ммоль/л				
K2, n=5	3,8±0,2	3,8±0,2	4,1±0,4	4,0±0,3
MC2, n=5	4,1±0,3	4,4±0,6	5,0±0,4*	5,6±0,5**

\* \*\* Различия между группами K2 и MC2 статистически значимы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

37 и 43 % в сравнении с группой K2 и существенно превосходили таковые у крыс группы MC1, причем значение  $AUC_{30-120}$  в группе MC2 было достоверно выше, чем в группе MC1 ( $p = 0,041$ ), табл. 3. В ГТТ для крыс группы MC2 было обнаружено повышение концентрации инсулина через 60 и 120 мин после глюкозной нагрузки и достоверное повышение значения  $AUC_{30-120}$  для инсулиновой концентрационной кривой во временном диапазоне 30–120 мин ( $p = 0,008$ ), см. табл. 3. Следует отметить, что для крыс группы MC1 вызываемое глюкозной нагрузкой повышение концентрации инсулина в крови было выражено в существенно меньшей степени, и достоверными различия с группой K1 были только через 120 мин после нагрузки глюкозой ( $p = 0,012$ ), см. рис. 1.

У крыс группы MC2 в значительной степени ослаблялась индуцированная инсулином утилизация глюкозы, что иллюстрируется результатами ИГТТ, причем выявленные нарушения были более выражены в сравнении с группой MC1 (рис. 2). Значение  $AUC_{30-120}$  для глюкозной кривой в группе MC2 было на 59 % выше, чем в соответствующей контрольной группе, и на 16 % превосходило таковое для группы MC1 (см. табл. 3). Таким образом, совокупность полученных данных свидетельствует о том, что у крыс, которые в течение 15 нед находились на ВУ/ВЖ диете, наряду с нарушениями глюкозного гомеостаза и липидного обмена, развивается выраженная инсулиновая резистентность. Это позволяет заключить, что 15-недельная ВУ/ВЖ диета приводит к метаболическим нарушениям, которые соответствуют таковым при MC, в то время как 10-недельной диеты для этого недостаточно.

Значения интегрированной площади под кривой время–концентрация глюкозы и время–концентрация инсулина (AUC) в глюкозотолерантном и инсулиноглюкозотолерантном тестах у крыс исследованных групп,  $M \pm SD$ 

Показатель	Группы			
	K1, n=5	MC1, n=5	K2, n=5	MC2, n=5
<i>Глюкозотолерантный тест</i>				
Глюкоза, $AUC_{0-120}$	949±104	1115±102 <sup>1)*</sup>	943±108	1290±142 <sup>2)*</sup>
Глюкоза, $AUC_{30-120}$	635±64	770±81 <sup>1)*</sup>	643±76	918±109 <sup>2)*, 3)*</sup>
Инсулин, $AUC_{30-120}$	67±18	100±26	78±25	135±26 <sup>2)*</sup>
<i>Инсулиноглюкозотолерантный тест</i>				
Глюкоза, $AUC_{0-120}$	602±66	716±78 <sup>1)*</sup>	571±53	800±88 <sup>2)*</sup>
Глюкоза, $AUC_{30-120}$	314±43	405±47 <sup>1)*</sup>	296±32	471±52 <sup>2)*</sup>

<sup>1)\*, 2)\*</sup> Различия между группами K1 и MC1 и между группами K2 и MC2 статистически значимы при  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно; <sup>3)\*</sup> различия между группами MC1 и MC2 статистически значимы при  $p < 0,05$ .

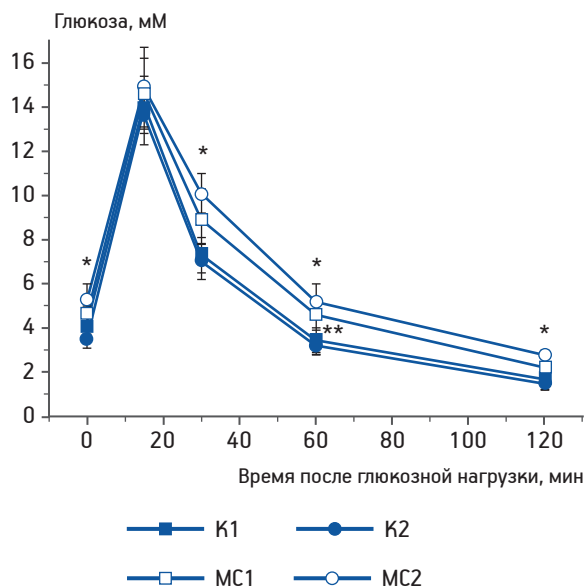


Рис. 2. Изменение уровня глюкозы в крови у MC-крыс и крыс контрольных групп при проведении инсулино-глюкозотолерантного теста

Глубокие нарушения метаболизма, отраженные в изменениях показателей биохимического анализа крови у крыс, получавших ВУ/ВЖ диету на протяжении 15 нед, сопровождались выраженными изменениями работы сердечно-сосудистой системы (табл. 4). В крови животных группы MC2 статистически значимо повышалась концентрация гомоцистеина — эндотелиотропного эндогенного токсина, универсального маркера поражения сердечно-сосудистой системы, — которая в среднем превышала контрольные значения на 19 % ( $p=0,035$ ). Эндотелиальная дисфункция была подтверждена тенденцией к снижению уровня оксида азота на 53 % ( $p=0,117$ ) с одновременным нарастанием продукции эндотелина-1 в среднем на 41 % ( $p=0,072$ ). Концентрации фактора роста

Некоторые биохимические и гормональные показатели крови у крыс исследованных групп,  $M \pm SD$ 

Показатель	Группа K2, n=5	Группа MC2, n=5
Общий белок, г/л	75±1,2	72,8±4,4
Общий билирубин, ммоль/л	4,1±0,7	3,9±0,7
АЛТ, ЕД/л	50,8±7,9	50±10,7
АСТ, ЕД/л	177±85	140±71
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	290±71	344±97
Мочевая кислота, мкмоль/л	71±17	91±33
Креатинин, мкмоль/л	29±6,8	31,8±5,3
Мочевина, ммоль/л	5,1±0,8	4±0,9 ( $p=0,076$ )
Гомоцистеин, мкмоль/л	3,2±0,6	3,8±0,3* ( $p=0,035$ )
Оксид азота (II), мкмоль/л	53±29	25±7 ( $p=0,117$ )
Эндотелин-1, фмоль/л	1,7±0,4	2,4±0,6 ( $p=0,072$ )
Фактор роста эндотелия сосудов, пг/мл	32,4±30,2	26,3±8,9
Инсулиноподобный фактор роста-1, пг/мл	8,1±1,1	9,2±1,6

\* Различия между группами K2 и MC2 статистически значимы при  $p < 0,05$ .

эндотелия сосудов и инсулиноподобного фактора роста-1 у крыс группы MC2 существенно не отличались от их значений в контрольной группе (см. табл. 4).

Нами предложена модель MC на крысах, которую вызывали комбинированной ВУ/ВЖ диетой, включающей потребление животными легкодоступных углеводов (сахарозы) и насыщенных жиров. Выбор ВУ/ВЖ диеты для индукции MC был обусловлен тем, что «кафетерий»-диета, которую

считают одной из основных причин развития МС и сахарного диабета 2-го типа в развитых странах, включает избыточное потребление большого количества легкодоступных углеводов (сахарозы, фруктозы) и насыщенных жиров [1, 7]. Как отмечалось выше, большинство работ по моделированию МС у крыс и мышей было выполнено на мутантных линиях животных, у которых имелась генетическая предрасположенность к ожирению и МС [13, 18]. Следствием этого было ослабление адаптивных и компенсаторных механизмов, направленных на защиту организма от вредного воздействия несбалансированной диеты. Сроки, схемы и метаболические последствия моделирования МС на мутантных животных существенно отличаются от таковых при индукции этого заболевания у крыс линии *Wistar*, которые обладают сравнительно высокой устойчивостью к действию негативных внешних факторов различной природы, в том числе несбалансированной диеты.

Имеется всего несколько работ, авторы которых индуцировали МС у крыс *Wistar* с помощью ВУ/ВЖ диеты. У самцов крыс, потреблявших корм, который был обогащен насыщенными жирами и сахарозой и содержал 20 % молочного белка, уже после 7 нед ВУ/ВЖ диеты отмечали повышение уровня глюкозы, инсулина, триглицеридов. Через 9 нед после начала диеты уровень инсулина у крыс, находившихся на ВУ/ВЖ диете, был на 125 % выше, чем в контрольной группе. Пик инсулина после глюкозной нагрузки у МС-крыс превышал таковой в контрольной группе на 42 %, что сопровождалось снижением индекса инсулиновой чувствительности [8].

Другие авторы для индукции МС у самцов крыс *Wistar* использовали более продолжительную, 16-недельную ВУ/ВЖ диету, которая включала сухое молоко (39,5 %), говяжий жир (20 %) и фруктозу (17,5 %), а также 25 % раствор фруктозы вместо питьевой воды. В результате, у животных развился широкий спектр метаболических и функциональных нарушений, которые указывали на развитие у них МС [11]. Для МС-крыс были характерны увеличенная масса тела и абдоминального жира, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, гиперинсулинемия, повышение концентрации лептина и МДА в плазме, что указывало на резистентность к лептину и нарушение окислительно-восстановительного баланса. Были отмечены нарушения в сердечно-сосудистой системе, приводящие к повышению АД, эндотелиальной дисфункции, а также гипертрофии и фиброзу

миокарда и кардиосклерозу. В печени выявляли жировые отложения и фиброз, что сопровождалось повышением активности аминотрансфераз. Поджелудочная железа характеризовалась увеличением размеров панкреатических островков, что согласуется с данными о повышении уровня инсулина в крови МС-крыс [11].

В 2015 г. появились данные о том, что всего через 1 нед после начала ВУ/ВЖ диеты у 2-месячных крыс *Wistar* отмечали гиперинсулинемию, гипергликемию, дислипидемию, у них повышался индекс инсулиновой резистентности, и все эти процессы были ассоциированы с повышением активности супрессора-3 цитокинового сигналинга (*SOC-3*) в гипоталамических нейронах и в гепатоцитах [17]. Установлено, что *SOC-3* является негативным регулятором лептиновых сигнальных путей и также опосредованно подавляет активность инсулиновой сигнальной системы [9]. У крыс с продолжительностью диеты 8 нед метаболические нарушения усиливались и начали выявляться признаки стеатоза печени, биохимическими маркерами которого являлись повышение экспрессии транскрипционного фактора *SREBP 1c* (*sterol regulatory element binding protein 1c*) и фермента фосфоенолпируваткарбокскиназы [17].

Нами для индукции МС была использована ВУ/ВЖ диета, близкая по составу диетам, которые выбирали другие группы. Однако при продолжительности ВУ/ВЖ диеты 6 нед статистически значимых изменений глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности и липидного метаболизма у МС-крыс выявлено не было (данные не представлены). Через 10 нед диеты (группа МС1) отмечали достоверное повышение массы тела и жировой ткани и начальные стадии дисбаланса липидного состава, что выражалось в повышении соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП. Однако отличия концентрации Х-ЛПНП и Х-ЛПВП у крыс группы МС1 по сравнению с таковыми в контрольной группе не были статистически значимыми, хотя тенденция к повышению Х-ЛПНП и снижению Х-ЛПВП отчетливо прослеживалась. У крыс группы МС1 не было выявлено достоверных изменений в уровне глюкозы и инсулина натощак. Статистически значимые отличия в уровне этих показателей в ГТТ в группе МС1 в сравнении с группой К1 отмечали только через 120 мин после нагрузки глюкозой. В ИГТТ у крыс группы МС1 отмечали снижение утилизации глюкозы под действием экзогенно вводимого инсулина, на что указывает достоверно повышенная концентрация

глюкозы через 60 мин после ее введения и статистически значимое повышение значений  $AUC_{0-120}$  и  $AUC_{30-120}$  для глюкозной концентрационной кривой. Эти данные свидетельствуют о начальных стадиях развития инсулиновой резистентности. Однако ослабление утилизации глюкозы в группе МС1 было выражено намного слабее, чем в группе МС2, которая находилась на ВУ/ВЖ диете в течение 15 нед. Полученные данные свидетельствуют о том, что 10-недельная диета приводит к некоторым метаболическим нарушениям, но они выражены умеренно и недостаточны для классификации этих патологических изменений как МС. В этом плане весьма удивительными представляются результаты, полученные китайскими учеными, которые выявили гипергликемию, гиперинсулинемию и дислипидемию у крыс *Wistar*, находящихся на ВУ/ВЖ диете в течение всего 1 нед, а в дальнейшем через 8 нед диеты обнаружили у животных спектр сильно выраженных метаболических, гормональных и функциональных расстройств [17].

Только через 15 нед ВУ/ВЖ диеты нами выявлены значительные различия с контрольной группой как по массе тела и жировой ткани, так и по ряду метаболических и биохимических показателей. При этом масса тела у крыс группы МС2 достоверно отличалась от группы К2 через 11 нед, а уровень глюкозы (натощак) — через 13 нед после начала диеты. По результатам ГТТ и ИГТТ, у крыс группы МС2 были отчетливо нарушены толерантность к глюкозе, ее утилизация под действием экзогенного инсулина, а также повышена секреция инсулина в ответ на глюкозную нагрузку. Различия между значениями  $AUC_{0-120}$  и  $AUC_{30-120}$  для глюкозных концентрационных кривых в ГТТ и ИГТТ у крыс групп МС2 и К2 были обнаружены при высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,001$ ). Эти данные указывают на развитие умеренной гипергликемии и инсулиновой резистентности у крыс, в течение 15 нед находившихся на ВУ/ВЖ диете. Наряду с этим, у крыс в группе МС2 были нарушены показатели липидного обмена — повышены уровни триглицеридов, общего холестерина, Х-ЛПНП и соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, что указывает на развитие у МС-крыс выраженной дислипидемии и повышенный риск атеросклеротических изменений сосудов. В пользу развития патологии сердечно-сосудистой системы свидетельствует значительное повышение в крови у крыс группы МС2 концентрации гомоцистеина, фактора риска сосудистых нарушений [5], а также нарушение баланса фак-

торов вазодилатации и вазоконстрикции в пользу последних. Так, содержание оксида азота, опосредующего расслабление гладкомышечной мускулатуры регионарных сосудов, в группе МС2 было снижено в 2 раза, а концентрация эндотелина-1 — гормона с выраженной вазоконстрикторной активностью — была в значительной степени повышена. Имеются многочисленные свидетельства в пользу того, что повышение уровня эндотелина-1 и его предшественника про-эндотелина-1, а также снижение активности эндотелиальной формы NO-синтазы и, как следствие, уровня продукции оксида азота являются одними из характерных признаков МС у человека, свидетельствующих о нарушении функций эндотелия и циркуляции крови [12, 15, 16].

### Заключение

Таким образом, нами на крысах *Wistar*, которые в течение 15 нед находились на ВУ/ВЖ диете, получена модель метаболического синдрома с рядом признаков, характерных для этого патологического состояния, такими как повышение массы тела и удельной массы жировой ткани (абдоминального жира), гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, нарушенная толерантность к глюкозе и инсулиновая резистентность, а также характерные для сердечно-сосудистой патологии гипергомоцистеинемия, снижение уровня факторов вазодилатации (оксид азота) и повышение уровня факторов вазоконстрикции (эндотелин-1). При 10-недельной диете метаболические нарушения были выражены сравнительно слабо, что указывает на недостаточность такой продолжительности ВУ/ВЖ диеты для индукции метаболического синдрома. Предложенная нами модель метаболического синдрома, вызываемая 15-недельной ВУ/ВЖ диетой, может быть использована в дальнейшем как для изучения этиологии и патогенеза метаболического синдрома, так и для поиска эффективных подходов и фармакологических препаратов для лечения и профилактики этого заболевания.

### Литература

1. Buettner R., Schölerich J., Bollheimer L.C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents // *Obesity* (Silver Spring). 2007. Vol. 15. № 4. P. 798–808.
2. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V. et al. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose Streptozotocin-induced type 2 diabetes // *Int. J. Endocr.* 2015. Vol. 2015. P. 1–17.

3. Hutcheson R., Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration // *Exp. Diabetes Res.* 2012. Vol. 2012. P. 1–13.
4. Ishimoto T., Lanaspá M.A., Rivard C.J. et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase // *Hepatology.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 1632–1643.
5. Lai W.K.C., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 67. № 1. P. 1–12.
6. Larqué C., Velasco M., Navarro-Tableros V. et al. Early endocrine and molecular changes in metabolic syndrome models // *IUBMB Life.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 831–839.
7. Lottenberg A.M., Afonso Mda S., Lavrador M.S. et al. The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome // *J. Nutr. Biochem.* 2012. Vol. 23. № 9. P. 1027–1040.
8. Mariotti F., Hermier D., Sarrat C. et al. Rapeseed protein inhibits the initiation of insulin resistance by a high-saturated fat, high-sucrose diet in rats // *Brit. J. Nutr.* 2008. Vol. 100. № 5. P. 984–991.
9. Morris D.L., Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2009. Vol. 297. № 6. P. E1247–1259.
10. Oron-Herman M., Kamari Y., Grossman E. et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models // *Amer. J. Hypertens.* 2008. Vol. 21. № 9. P. 1018–1022.
11. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011. Vol. 57. № 1. P. 51–64.
12. Pechánová O., Varga Z.V., Cebová M. et al. Cardiac NO signalling in the metabolic syndrome // *Brit. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172. № 6. P. 1415–1433.
13. Pranprawit A., Wolber F.M., Heyes J.A. et al. Short-term and long-term effects of excessive consumption of saturated fats and/or sucrose on metabolic variables in Sprague Dawley rats: a pilot study // *J. Sci. Food Agric.* 2013. Vol. 93. № 13. P. 3191–3197.
14. Roberts C.K., Sindhu K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome // *Life Sci.* 2009. Vol. 84. № 21–22. P. 705–712.
15. Seissler J., Feghelm N., Then C. et al. Vasoregulatory peptides pro-endothelin-1 and pro-adrenomedullin are associated with metabolic syndrome in the population-based KORA F4 study // *Europ. J. Endocr.* 2012. Vol. 167. № 6. P. 847–853.
16. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A. et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 20. № 2. P. 140–146.
17. Zhang L., Song H., Ge Y. et al. Temporal relationship between diet-induced steatosis and onset of insulin/leptin resistance in male *Wistar* rats // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 2. P. e0117008. doi: 10.1371/journal.pone.0117008.
18. Zhou X., Han D., Xu R. et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 12. P. e115148. doi: 10.1371/journal.pone.0115148.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 31–38

K. V. Derkach, V. M. Bondareva, A. P. Trashkov, O. V. Chistyakova, N. A. Verlov, A. O. Shpakov

**METABOLIC AND HORMONAL INDICES IN RATS WITH PROLONGED MODEL OF METABOLIC SYNDROME INDUCED BY HIGH-CARBOHYDRATE AND HIGH-FAT DIET**

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, 44, Toreza pr., St. Petersburg, 194223; e-mail: derkach\_k@list.ru

To develop the approaches for the prevention and treatment of metabolic syndrome (MS), a pathological state widespread in modern population, that involves a complex of metabolic and functional disorders, appropriate animal models of MS are required. One of these models is induced by the consumption of combined high-carbohydrate and high-fat (HC/HF) diet consisting of excess amount of easily digestible carbohydrates and saturated fats. At the same time, the character, temporal dynamics and severity of metabolic abnormalities in MS induced by HC/HF diet are still poorly understood. The aim of work was the characterization of metabolic changes in *Wistar* rats with MS induced by 10- and 15-week HC/HF diet that includes the consumption of 30% sucrose solution (instead of drinking water) and food rich in saturated fats. Rats that received HC/HF diet for 15 weeks had a number of features characteristic of MS, such as increased body weight and content of abdominal fat, hyperglycemia, hyperinsulinaemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, dyslipidemia, as well as the markers of impaired function of the cardiovascular system (hyperhomocysteinemia, the reduced level of vasodilator nitric oxide, the increased concentration of vasoconstrictor endothelin-1). In rats, which were on the diet for 10 weeks, the metabolic abnormalities were less pronounced, indicating an insufficiency of 10-week duration of HC/HF diet for MS induction. Thus, the model of MS induced by 15-week HC/HF diet has the characteristic features that allow for extrapolation of the obtained data to similar pathologic changes in human, and can be used to study the etiology and pathogenesis of MS and the search of effective ways of MS prevention and treatment.

**Key words:** metabolic syndrome, high-carbohydrate and high-fat diet, glucose tolerance, insulin resistance, dyslipidemia, endothelial dysfunction, biomodeling

Н. И. Чалисова<sup>1</sup>, Т. Я. Вахитов<sup>2</sup>, Е. В. Полевая<sup>2</sup>, Л. С. Козина<sup>3</sup>,  
Е. А. Концевая<sup>3</sup>, Т. С. Салль<sup>3</sup>, Е. С. Заломаева<sup>1,3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ В ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ СЕЛЕЗЕНКИ У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni\_chalissova@mail.ru;

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, 197110, Санкт-Петербург, Пудожская ул., 7; <sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Впервые изучено действие карбоновых кислот, являющихся экзометаболитами микрофлоры кишечника и рассматриваемых в качестве структурных предшественников кодируемых аминокислот, на пролиферативную активность клеток в органотипической культуре селезенки у молодых и старых крыс. Все алифатические карбоновые кислоты, за исключением уксусной кислоты, стимулировали клеточную пролиферацию эксплантатов как от молодых, так и от старых крыс. Однако из 14 активных генетически кодируемых аминокислот у молодых крыс только три обладали стимулирующим действием, а 11 аминокислот ингибировали клеточную пролиферацию. У старых животных наблюдали снижение числа активных аминокислот до четырех, из них ингибирующий эффект был у трех. Таким образом, карбоновые кислоты, в отличие от аминокислот, сохраняют стимулирующее влияние на ткани иммунной системы у старых организмов. Это может служить основанием для исследований в поисках новых лекарственных соединений, включающих низкомолекулярные карбоновые кислоты, которые будут способствовать регенерационным процессам в иммунной системе при старении.

**Ключевые слова:** карбоновые кислоты, аминокислоты, органотипическая культура ткани, селезенка, старение

За последние десятилетия накоплены данные, что генетически кодируемые аминокислоты являются не только пластическим материалом при построении белковых молекул, но сами могут модифицировать экспрессию генов-мишеней и, таким образом, играть роль сигнальных молекул. В наших предыдущих работах [2, 3] показано, что в культуре тканей различного генеза некоторые аминокислоты (АК) являются активными, оказывающими либо стимулирующее пролиферацию влияние (при этом увеличивалась экспрессия пролиферотропных

белков *PCNA*, *Ki67*), либо ингибирующее (за счет процессов апоптоза, когда увеличивалась экспрессия проапоптозного белка *p53*).

В процессе биосинтеза многие АК образуются в результате реакции трансаминирования карбоновых кислот (КбК). Разные производные КбК рассматривают в качестве структурных аналогов соответствующих АК, так как последние отличаются от КбК лишь наличием одной аминокислотной группы в  $\alpha$ -положении [8]. Так, уксусная кислота представляет собой структурный аналог глицина, пропионовая — аланина, серина, гистидина и ароматических аминокислот, изовалериановая — валина, янтарная — аспарагиновой кислоты, глутаровая — глутаминовой кислоты и т. д. Имеются данные о некоторых КбК, которые, являясь метаболитами микрофлоры кишечника, влияют на пролиферативную активность клеток организма хозяина [4, 5, 7]. Однако действие КбК на ткани иммунной системы до сих пор не было изучено, хотя они, так же как аминокислоты, составляют существенную часть метаболома крови и тканевых жидкостей [1, 6].

Целью работы было исследование в органотипической культуре селезенки у молодых и старых крыс влияния КбК и соответствующих им структурных аналогов АК на клеточную пролиферацию лимфоидной ткани.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятыми Европейской конвенцией 19.07.2014. Пять 3-месячных (молодых) и пять 24-месячных (старых)

крыс-самцов линии *Wistar* умерщвляли при помещении в затравочную камеру с эфиром.

Для органотипического культивирования селезенки использовано 800 эксплантатов. Отпарированные в стерильных условиях фрагменты селезенки разделяли на более мелкие по величине части друг от друга. Использовали культуральную среду с  $pH$  7,2 следующего состава: 35 % — раствора Хенкса, 35 % — среды Игла, 25 % — сыворотки крови плодов коровы, с добавлением глюкозы (1мл, 5 %), инсулина (0,5 ед/мл), гентамицина (100 ед/мл). Чашки Петри с эксплантатами помещали в  $CO_2$ -инкубатор при температуре 36,8 °С. На дно чашки Петри с коллагеновой подложкой помещали 20–25 эксплантатов на расстоянии 3 мм друг от друга. Контрольные чашки Петри содержали только культуральную среду (3 мл), в экспериментальные чашки с 3 мл среды вводили либо L-АК — глицин (*Gly*), аланин (*Ala*), гистидин (*His*), лизин (*Lys*), серин (*Ser*), аргинин (*Arg*), аспарагиновую (*Asp*) и глутаминовую (*Glu*) кислоты, тирозин (*Tyr*), цистеин (*Cys*), валин (*Val*), треонин (*Thr*), метионин (*Met*), лейцин (*Leu*), изолейцин (*Ile*), фенилаланин (*Phe*), триптофан (*Trp*), либо КбК — уксусную, янтарную, fumarовую, изовалериановую, глутаровую, масляную, капроновую, валериановую, пропионовую кислоты, ГАМК (фирма «Sigma», США) в разных концентрациях от 0,01 до 50 нг/мл ( $10^{-11}$ – $10^{-12}$  М). Эффективная концентрация для КбК и АК была 0,05 нг/мл. Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали с помощью фазово-контрастного микроскопа через 3 сут после начала культивирования. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной высеяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата (программа PhotoM 1.2). Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–25 — контрольных. Достоверность различий ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

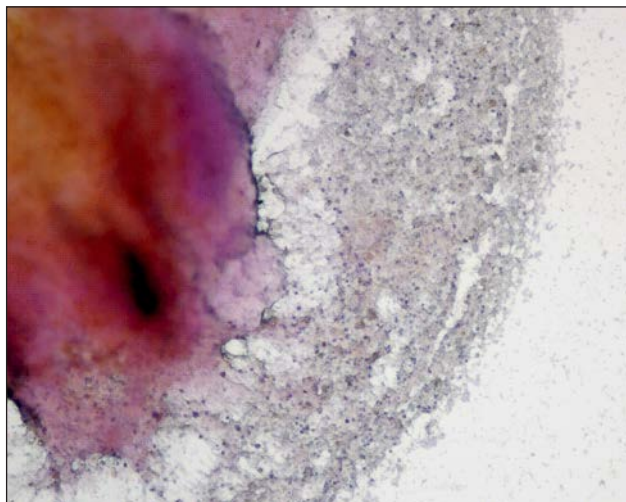
### Результаты и обсуждение

Из данных таблицы видно, что в эксплантатах селезенки у молодых крыс КбК, за исключением уксусной, стимулировали клеточную пролифера-

цию, и ИП увеличивался на 19–31 % по сравнению с ИП в контроле. Так, например, при действии глутаровой кислоты ИП эксплантатов увеличивался на  $31 \pm 4$  % ( $n=23$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контрольным ( $n=21$ ), а при действии пропионовой кислоты ИП увеличивался на  $20 \pm 2$  % ( $n=22$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контрольным ( $n=24$ ). Только уксусная кислота ингибировала клеточную пролиферацию и ИП уменьшался на  $25 \pm 4$  % ( $n=20$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контрольным показателем ( $n=22$ ). При действии изовалериановой кислоты наблюдали статистически недостоверное увеличение ИП на 13 % по сравнению с контрольным показателем.

Однако другие явления наблюдали при введении в культуральную среду АК. Из 17 АК, соответствующих КбК предшественникам, 14 оказывали активное (стимулирующее или угнетающее клеточную пролиферацию) воздействие на рост эксплантатов у молодых крыс. Из них только три АК стимулировали клеточный рост на 25–42 % — *Arg*, *Lys* и *Glu*. У остальных АК активное воздействие проявлялось в виде статистически достоверного угнетения клеточной пролиферации на 35–41 %. Так, при действии *Asp* (предшественник которой — янтарная кислота — стимулировала увеличение ИП на 19 %) происходило ингибирование клеточного роста, ИП уменьшался на  $40 \pm 7$  % ( $n=25$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n=23$ ). Введение в культуральную среду *Phe* (его предшественник — пропионовая кислота — увеличивала ИП на 20 %) приводило к угнетению клеточной пролиферации и ИП уменьшался на  $38 \pm 5$  % ( $n=21$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n=22$ ).

При исследовании роста эксплантатов селезенки от старых крыс выявлено следующее. Все КбК, за исключением уксусной кислоты, так же как и у молодых крыс, стимулировали клеточную пролиферацию и ИП увеличивался на 18–30 % по сравнению с контролем (рисунок). Однако при введении в культуральную среду АК оказалось, что, в отличие от молодых крыс, число активных (стимулирующих или угнетающих пролиферацию) АК у старых животных снижалось до четырех (вместо 14 у молодых), и три из них — *Thr*, *Trp* и *Ser* — ингибировали клеточный рост на 17–31 %. Стимулирующее воздействие на клеточный рост оказывал только *Arg*, ИП увеличивался на  $21 \pm 2$  % ( $n=22$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контролем ( $n=21$ ). Уменьшение числа активных АК у старых животных, возможно, отражает снижение регенерацион-



Прижизненная фотография эксплантата селезенки 24-месячной крысы, 3-й день культивирования.

Введение в культуральную среду 0,05 нг/мл глутаровой кислоты, прижизненная микроскопия. Ув. 70

ных способностей ткани селезенки при старении. При этом важно подчеркнуть, что при воздействии АК в лимфоидной ткани у старых крыс, так же как и у молодых животных, из числа активных АК обрладали ингибирующим эффектом  $2/3$ .

### Заключение

Таким образом, в органотипической культуре лимфоидной ткани селезенки впервые показано, что карбоновые кислоты, так же как генетически кодируемые аминокислоты, могут осуществлять регуляторные влияния в отношении пролиферативных процессов в ткани селезенки как у молодых, так и у старых животных. Причем эти регуляторные влияния во всех случаях (кроме уксусной кислоты) заключаются в стимуляции пролиферации лимфоидных клеток. В настоящее время карбоновые кислоты рассматривают как эволюционных предшественников аминокислот. Сравнительный анализ полученных данных свидетельствует, что генетически кодируемые аминокислоты способны более специфически регулировать основные клеточные процессы за счет не только их стимуляции, но и ингибирования. Эти два основных процесса способствуют поддержанию клеточного баланса в тканях организма. В лимфоидной ткани селезенки, обладающей высоким регенерационным потенциалом, особенно важно поддержание клеточного баланса, участие в котором, как в молодых, так и в старых организмах, принимают аминокислоты и карбоновые кислоты. В теоретическом плане полученные данные могут отражать общебиологи-

### Влияние генетически кодируемых аминокислот и их предшественников, карбоновых кислот, на индекс площади эксплантатов селезенки у молодых и старых крыс

Кислота, аминокислота	Индекс площади, % по отношению к контролю	
	Молодые крысы	Старые крысы
Уксусная кислота	-25±4*	-22±2*
<i>Gly</i>	-3±1	-10±4
Янтарная кислота	+19±2*	+18±2*
<i>Asp</i>	-40±7*	-4±2
Фумаровая кислота	+24±3*	+20±3*
<i>Arg</i>	+30±5*	+21±2*
Изовалериановая кислота	+13±3	+10±2
<i>Val</i>	-39±7*	-2±1
Глутаровая кислота	+31±4*	+30±6*
<i>Glu</i>	+25±3*	+14±5
ГАМК	+25±2*	+21±3*
<i>Thr</i>	-41±5*	-26±3*
Масляная кислота	+20±3*	+18±2*
<i>Met</i>	-40±7*	-12±5
Капроновая кислота	+25±4*	+19±2*
<i>Lys</i>	+42±5*	+2±1
<i>Leu</i>	-38±6*	-12±4
Валериановая кислота	+20±2*	+21±1*
<i>Ile</i>	+3±2	+3±1
Пропионовая кислота	+20±2*	+18±2*
<i>Tyr</i>	-30±6*	-15±6
<i>Phe</i>	-38±5*	-5±2
<i>Trp</i>	-35±7*	-31±5*
<i>Ala</i>	+5±1	-4±1
<i>Ser</i>	-15±7	-17±3*
<i>Cys</i>	-35±5*	+15±5
<i>His</i>	-36±7*	-3±1

\* $p < 0,05$  по сравнению с индексом площади в контрольных эксплантатах.

ческую закономерность эволюции живой материи, заключающуюся в том, что по мере усложнения структуры увеличивается специфичность действия. Так, карбоновые кислоты, приобретая в результате трансаминирования дополнительную аминогруппу, превращаются в аминокислоты, у которых возрастает специфичность их действия.

В практическом плане оказался важным тот факт, что если у большинства аминокислот было отмечено, кроме стимулирующих эффектов, свойство ингибирования клеточной пролиферации в культуре ткани селезенки как у молодых, так и у старых крыс, то карбоновые кислоты в обоих

случаях осуществляют только стимуляцию пролиферации. Особенно ярко это проявляется при исследовании такой карбоновой кислоты, как пропионовая, которая стимулирует развитие эксплантатов селезенки, в то время как ее структурные аналоги — аминокислоты *Tyr*, *Trp*, *Cys*, *His*, *Trp*, *Ser*, *Phe* — ингибируют клеточную пролиферацию иммунной ткани. Важно, что карбоновые кислоты сохраняют стимулирующее влияние на ткани иммунной системы у старых организмов. Это может служить основанием для поиска новых лекарственных соединений, включающих низкомолекулярные карбоновые кислоты, которые будут способствовать регенерационным процессам при патологии иммунной системы при старении.

### Литература

1. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н. Регуляторные функции экзометаболитов бактерий // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 483–488.

2. Чалисова Н.И., Концевая Е.А., Линькова Н.С. и др. Биологическая активность аминокислот в органотипических культурах тканей // Клеточные технологии в биол. и мед. 2013. № 2. С. 224–228.

3. Чалисова Н.И., Концевая Е.А., Войцеховская М.А. и др. Регуляторное влияние кодируемых аминокислот на клеточные процессы у молодых и старых животных // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С.189–197.

4. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // Современная мед. наука. 2013. № 1–2. С. 21–50.

5. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 104–119.

6. Ma D., Lu P., Shi Y. Substrate selectivity of the acid-activated glutamate/ $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) antiporter GadC from *Escherichia coli* // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288. № 21. P. 15148–15153.

7. Martinez-Gomez K., Flores N., Castaneda H.M. et al. New insights into *Escherichia coli* metabolism: carbon scavenging, acetate metabolism and carbon recycling responses during growth on glycerol // Microb. Cell Fact. 2012. Vol. 11. № 46. P. 1–21.

8. Steinmann J., Halldorsson S., Agerberth B. et al. Phenylbutyrate Induces Antimicrobial Peptide Expression // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53. № 12. P. 5127–5133.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 39–42

*N. I. Chalisova<sup>1</sup>, T. Y. Vahitov<sup>2</sup>, E. V. Polevaya<sup>2</sup>, L. S. Kozina<sup>3</sup>,  
E. A. Kontsevaya<sup>3</sup>, T. S. Sall<sup>3</sup>, E. S. Zalomaeva<sup>1,3</sup>*

#### EFFECT OF GENETICALLY CODED AMINO ACIDS AND THEIR PRECURSORS CARBOXYLIC ACIDS ON THE CELLULAR PROLIFERATION IN THE ORGANOTYPIC CULTURE OF SPLEEN IN YOUNG AND OLD RATS

<sup>1</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg, 199034; e-mail: ni\_chalisova@mail.ru; <sup>2</sup> State Scientific Research Institute of Pure Biochemicals, 7, Pudozhskaya ul., St. Petersburg, 197110; <sup>3</sup> St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110

Effect of carboxylic acids — structurally related to amino acids, on the proliferation activity of the cells in organotypic cultures of rat spleen was first studied. It was found that almost all aliphatic carboxylic acids have stimulating effects on proliferative activity of cells in young and old rats. In contrast only 3 from 14 active amino acids in young rats were able stimulate proliferation, but 11 amino acids inhibited it. In the old rats a number of the active amino acids was decreased until 4, an inhibiting effect was observed in 3 of them. Thus, the carboxylic acids are able to stimulate the regeneration processes in the immune tissue both in the young and old organisms. This fact can be a base for the research of new medical substances for the stimulation of the immunogenesis by the aging.

**Key words:** *carboxylic acids, amino acids, organotypic tissue culture, spleen, aging*

Н. А. Бабенко, Г. В. Стороженко

## РОЛЬ ЦЕРАМИДА В СНИЖЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ КАРДИОЛИПИНА В СЕРДЦЕ У КРЫС С ВОЗРАСТОМ

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, НИИ биологии, Украина, 61022, Харьков, пл. Свободы, 4;  
e-mail: babenko@univer.kharkov.ua

Накопление церамида и снижение уровня кардиолипина в кардиомиоцитах является важной причиной дисфункции митохондрий и развития сердечной недостаточности. Учитывая то, что церамид оказывает существенное влияние на метаболизм кардиолипина, целью настоящей работы явилось изучение роли церамида в возрастном снижении содержания кардиолипина в сердце крыс. Работа выполнена на молодых половозрелых, взрослых и старых (3-, 12-, 24-, 30- и 34-месячных) крысах-самцах линии *Wistar*. Установлено, что значительное снижение содержания кардиолипина в процессе старения сопровождается накоплением его предшественника — фосфатидной кислоты. Введение доксорубина крысам или перфузия изолированного сердца буферным раствором, содержащим С16-церамид, повышало содержание церамидов и снижало уровень кардиолипина в сердце 3-месячных крыс. Снижение содержания церамида в сердце 24-месячных крыс при действии ингибиторов кислой сфингомилиназы — мелипрамина и золедроновой кислоты приводило к увеличению уровня кардиолипина. Полученные результаты свидетельствуют об определенной роли сфингомилиназа-зависимого накопления церамида в снижении содержания кардиолипина в процессе старения, что может приводить к нарушению работы сердца. Кислая сфингомилиназа и метаболизм кардиолипина могут быть важной мишенью при лечении патологии сердца в старости.

**Ключевые слова:** старение, кардиолипин, церамид, сердце, мелипрамин, золедроновая кислота, доксорубин

Нарушение метаболизма липидов в сердце рассматривают как предпосылку развития различных возраст-ассоциированных сердечных патологий. В ряде работ установлено накопление в сердце старых крыс церамида [3, 12], который является важным вторичным мессенджером и проапоптозным агентом. Повышение концентрации церамидов в плазматической мембране приводит к кластеризации рецепторов в богатые церамидом участки и изменяет соотношение про- и антиапоптозных белков семейства *BCL-2* на внешней мембране митохондрий, тем самым индуцируя нарушение

работы митохондрий [6]. Установлено, что увеличение уровня церамида в митохондриях при старении [12] подавляет активность комплексов дыхательной цепи, угнетая окисление пирувата, малата и сукцината [7], что приводит к увеличению продукции АФК и нарушению функционирования митохондрий [12]. Дисфункция митохондрий сопряжена со снижением содержания кардиолипина [13]. Мышечная ткань сердца, по сравнению с другими органами, наиболее богата кардиолипином. Снижение содержания последнего с возрастом может приводить к нарушению функционирования митохондрий и развитию инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [13]. В то же время, церамид может оказывать влияние на метаболизм важного митохондриального липида — кардиолипина, повышая активность фосфолипаз *A2* [17] и продукцию АФК, которые усиливают деградацию кардиолипина.

В кардиомиоцитах *AC16* фармакологическое ингибирование ключевого фермента синтеза церамида *de novo* — серинпальмитойлтрансферазы увеличивало биосинтез кардиолипина. Кроме того, снижение церамида в сердце нокаутных мышей с дефицитом специфичной для кардиомиоцитов серинпальмитойлтрансферазы (*Sptlc2*) сопровождалось увеличением содержания кардиолипина и усилением экспрессии генов биосинтеза этого липида [10]. Можно предположить, что в нормальных физиологических условиях процессы синтеза и деградации кардиолипина уравновешены, однако при накоплении церамида этот баланс может нарушаться.

Существенное повышение содержания церамида установлено в митохондриях сердца 26–28-месячных крыс-самцов линии *Fischer 344* [12] и в сердце, печени и мышцах у 24-месячных крыс-самцов линии *Wistar* по сравнению с 3-месячными животными [3]. Учитывая, что в сердце старых животных накапливается церамид и нарушается

функционирование митохондрий [13], можно предположить, что эффекты церамида на митохондрии могут быть опосредованы изменением метаболизма кардиолипина.

Цель работы — изучение содержания кардиолипина в митохондриях кардиомиоцитов в условиях естественного возрастного и индуцированного накопления церамида в сердце у крыс разного возраста.

### Материалы и методы

Все исследования на животных проводили с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1985) и Национальных общих этических принципов экспериментов на животных (Украина, 2001). Наркотизацию животных перед декапитацией проводили диэтиловым эфиром.

Для исследования возрастных особенностей содержания липидов использовали интактных молодых половозрелых, взрослых, старых и очень старых (3-, 12-, 24-, 30- и 34-месячных) крыс-самцов линии *Wistar*. В каждой группе — по 6 животных. Для исследования содержания кардиолипина в условиях экспериментального повышения церамида 3-месячным крысам вводили доксорубин («Pharmachemie B.V.», Голландия) 5 мг/кг внутривенно 1 раз в нед в течение 4 нед до кумулятивной дозы 20 мг/кг (опытная группа — 5 животных) или физиологический раствор (контрольная группа — 5 животных). Для увеличения уровня церамида в сердце 3-месячных крыс в следующей серии экспериментов использовали кратковременную перфузию сердца (15 мин) по методу Лангендорфа [16] оксигенированным буфером Krebs–Хенселейта ( $t=37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) с добавлением 60 мкМ С16-церамида (*D*-эритро-*N*-пальмитоилсфингозин, «Sigma», США) — опытная группа (6 крыс) или растворителя С16-церамида — этанол:додекана — контрольная группа (6 крыс).

Для изучения содержания кардиолипина в условиях коррекции уровня церамида 24-месячные крысы были разделены на следующие группы: 1-я — крысы, получавшие внутримышечно инъекцию золедроновой кислоты (Zometa, «Novartis») по 0,15 мг/кг массы тела крыс в течение 10 дней, через день (6 животных); 2-я — крысы, получавшие внутримышечно мелипрамин («EGIS Pharmaceutical PLC», Венгрия) ежедневно в течение 14 дней, 10 мг/кг массы тела (6 животных);

3-я — крысы, получавшие внутримышечно инъекцию 0,9% *NaCl* в течение 14 дней ежедневно — контрольная группа ко 2-й группе, получавшей мелипрамин (6 животных), 4-я — крысы, получавшие внутримышечно инъекцию 0,9% *NaCl* в течение 10 дней, через день — контрольная группа к 1-й группе, получавшей золедронат (6 животных); 5-я — интактные 24-месячные крысы (6 животных).

Митохондрии сердца 3- и 24-месячных крыс ( $n=10$ ) выделяли методом дифференциального центрифугирования (1500 и 10000 г по 10 мин) в среде, содержащей 0,17М *KCl*, 10 мМ трилона Б, 10 мМ трис-*HCl* и 0,5% бычьего сывороточного альбумина,  $pH\ 7,4$  [15]. Для определения активности сфингомиелазы в сердечной мышце использовали субстрат фермента — [*N*-метил- $^{14}\text{C}$ ]сфингомиелин (58 мCi/мМ) («PerkinElmer», USA). Инкубационная смесь для определения активности кислой сфингомиелазы в сердце содержала 50 мМ ацетатного буфера ( $pH\ 5$ ) с добавлением 1 мМ ЭДТА, 2 мМ [*N*-метил- $^{14}\text{C}$ ]сфингомиелина. Смесь инкубировали при  $t\ 37\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч при постоянном перемешивании. Реакцию останавливали добавлением 1,5 мл охлажденной смеси хлороформ: метанол (1:2, по объему), затем добавляли еще 0,5 мл хлороформа и 0,5 мл воды. Центрифугировали 5 мин при 3000 г. После разделения фаз, в верхней — водной фазе определяли содержание продукта реакции — [ $^{14}\text{C}$ ]фосфорилхолина, в нижней хлороформенной фазе определяли негидролизовавшийся субстрат сфингомиелазы — [ $^{14}\text{C}$ ]сфингомиелин с помощью сцинтилляционного счетчика «БЕТА-1». Экстракцию липидов осуществляли по методу Bligh, Dyer [5]. Разделение липидов на фракции проводили методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (пластины «Sorbfil», Россия) в двух системах растворителей: 1-я система — диэтиловый эфир и 2-я система — хлороформ/метанол/вода (40:10:1, по объему) для сфинголипидов и хлороформ/метанол/уксусная кислота/вода (80:12:8:0,3, по объему) для фосфолипидов. Количественное содержание кардиолипина определяли по неорганическому фосфору методом Бартлетта [4] или методом окрашивания образцов флюоресцентным красителем *N*-нонил-акридин оранж, который с высокой аффинностью связывается с кардиолипином [8]. Интенсивность флюоресценции образцов измеряли на спектрофлуориметре «Hitachi 850 Fluorescent Sp.» (Япония) при 518–530 и рассчитывали по калибровочной

кривой, построенной по известным концентрациям кардиолипин-стандарта («Sigma-Aldrich», США) и *N*-нонил-акридин оранжа («Sigma-Aldrich», США). Содержание белка в пробах определяли методом О. N. Lowry и соавт. [11].

Проверку полученных данных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента, для множественных сравнений — дисперсионный анализ (Апова и Фишера *LSD*-тест). Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили в программе StatSoft Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что содержание кардиолипина в ткани сердца у крыс снижается к 12-месячному возрасту по сравнению с 3-месячными животными (рис. 1). С возрастом уровень кардиолипина в сердце у крыс продолжает уменьшаться. При этом в сердце у старых 24-месячных крыс содержание кардиолипина значительно ниже такового у 3- и 12-месячных животных. В сердце у 30-месячных крыс содержание кардиолипина сохранялось на низком уровне 24-месячных животных. Однако в сердце очень старых — 34-месячных крыс наблюдали еще большее снижение уровня кардиолипина. Снижение уровня кардиолипина в процессе старения сопровождалось постепенным накоплением содержания фосфатидной кислоты, достигающего значимых изменений только в сердце у крыс 34-месячного возраста (см. рис. 1). Учитывая, что фосфатидная кислота является ключевым промежуточным соединением в синтезе кардиолипина и других фосфолипидов, можно предположить, что накопление фосфатидной кислоты в сердце у 34-месячных крыс может свидетельствовать о подавлении метаболизма кардиолипина и других липидов.

Выявленные в работе возрастные изменения кардиолипина в гомогенатах мышечной ткани были подтверждены исследованием митохондриальной фракции сердца у 3- и 24-месячных крыс. Так, в изолированных митохондриях сердца у 24-месячных животных наблюдали снижение содержания кардиолипина и увеличение уровня фосфатидной кислоты по сравнению с 3-месячными крысами (рис. 2). Кроме того, исследование изо-

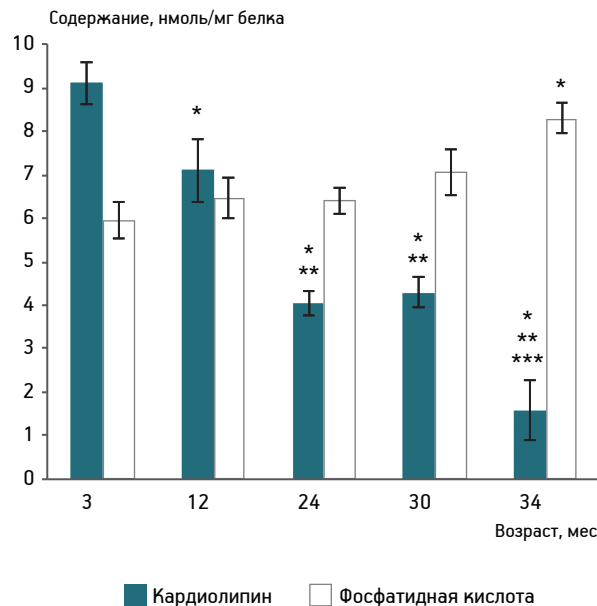


Рис. 1. Возрастные изменения содержания кардиолипина и фосфатидной кислоты в сердце у крыс.

\*  $p < 0,05$  в сравнении с 3-месячными животными; \*\*  $p < 0,05$  в сравнении с 12-месячными крысами; \*\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с 24- и 30-месячными крысами

лированных митохондрий у 3- и 24-месячных крыс выявило увеличение уровня церамида, уменьшение содержания сфингомиелина и возрастание соотношения церамид/сфингомиелин у старых животных (см. рис. 2). Подобное увеличение уровня церамида на фоне снижения содержания сфингомиелина предполагает повышение активности сфингомиелиназ, вызывающих деградацию сфингомиелина и образование церамида. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что в митохондриях сердца у старых крыс-самцов линии Fischer [12] и сердечной мышечной ткани у 24-месячных крыс линии Wistar [3] происходит повышение активности сфингомиелиназ и повышение содержания церамида по сравнению с молодыми животными.

Для выяснения значения возрастного накопления церамида, вызванного активацией сфингомиелиназ, в снижении уровня кардиолипина в сердце в настоящей работе старым 24-месячным животным вводили ингибиторы кислот сфингомиелиназы — мелипрамин и золедроновую кислоту [9, 14]. Мелипрамин является антидепрессантом и вызывает деградацию кислот сфингомиелиназы путем нарушения её связи с негативно заряженными липидами лизосомальных мембран, после чего фермент подвергается протеолизу [9]. Золедроновая кислота — препарат на основе бисфосфанатов, широко применяемый для лечения остеопороза, так

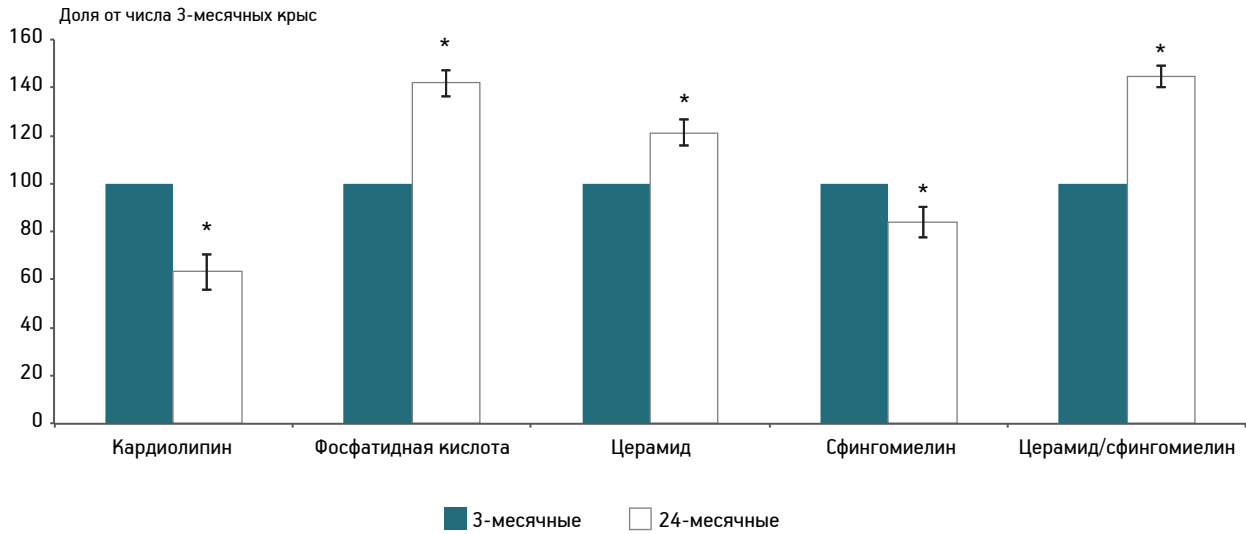


Рис. 2. Содержание сфинго- и глицеролипидов в митохондриях сердца у крыс разного возраста.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с 3-месячными животными

же как и трициклические антидепрессанты ингибирует активность кислой сфингомиелиназы [14].

Установлено, что введение мелипрамина 24-месячным крысам снижало активность кислой сфингомиелиназы в сердечной ткани: содержание субстрата сфингомиелиназы — [14С]сфингомиелина увеличивалось, а уровень продукта реакции — [14С]фосфорилхолина снижался по сравнению с крысами контрольной группы того же возраста (рис. 3). Введение мелипрамина или золедроновой кислоты старым животным повышало содер-

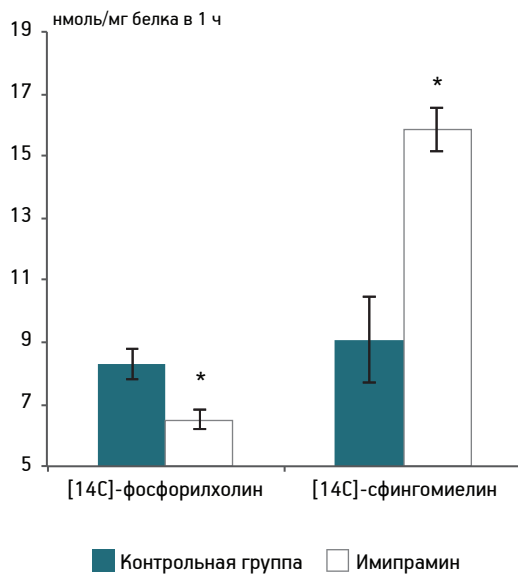


Рис. 3. Влияние мелипрамина на активность кислой сфингомиелиназы в сердце у 24-месячных крыс (в нмолях/мг белка в 1 ч).

\*  $p < 0,05$  по сравнению с животными контрольной группы

жание кардиолипина в сердце у старых животных (рис. 4). В то же время, введение 3-месячным животным известного индуктора сфингомиелиназ — доксорубицина [1] или перфузия изолированного сердца средой, содержащей натуральный

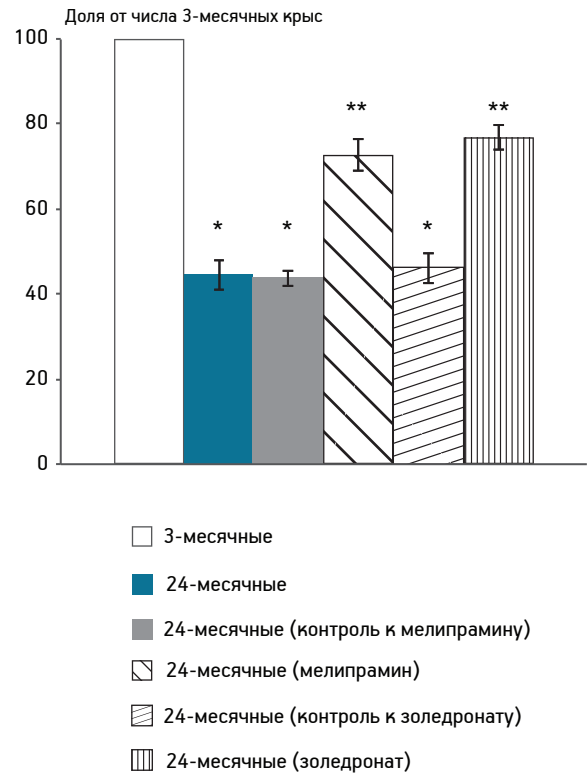


Рис. 4. Влияние ингибиторов кислой сфингомиелиназы на содержание кардиолипина в сердце у 24-месячных крыс.

\*  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных 3-месячных крыс;

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольными 24-месячными крысами

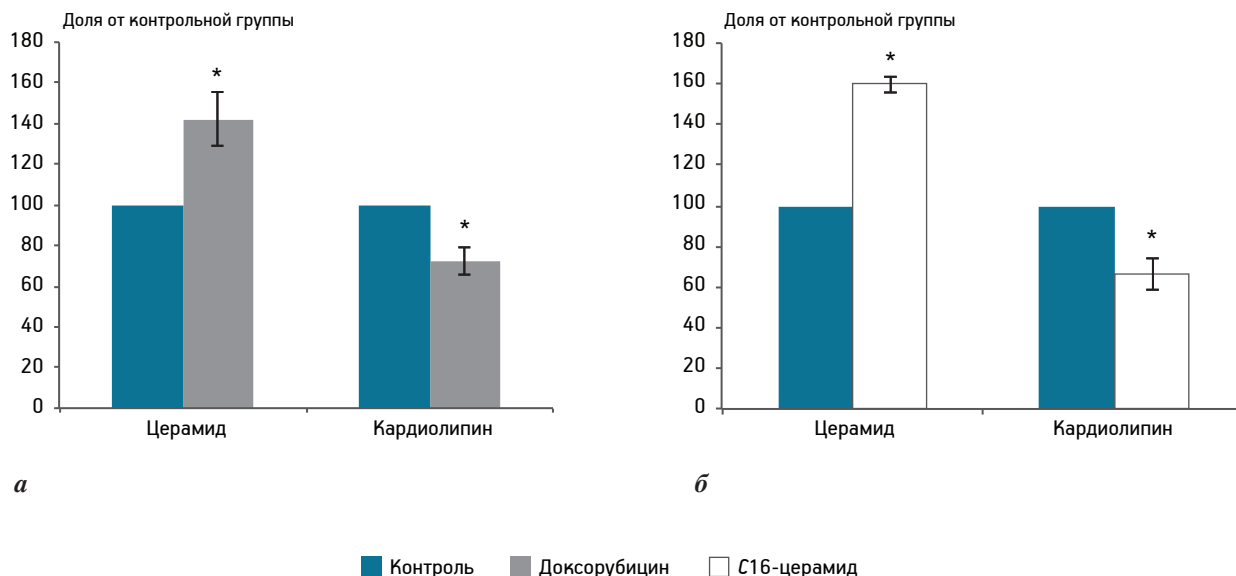


Рис. 5. Влияние доксорубина (а) и С16-церамида (б) на содержание церамида и кардиолипина в сердце у 3-месячных крыс.

\*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

С16-церамид, повышало уровень церамида и снижало содержание кардиолипина в сердце (рис. 5, а, б).

Полученные данные доказывают значение возрастного накопления внутриклеточного церамида, вызванного активацией сфингомиелиназы, в снижении содержания кардиолипина в сердце у старых животных. Мы предположили, что именно активация сфингомиелиназ может приводить к возрастным нарушениям функции сердца. Так, подавление активности сфингомиелиназы с помощью мелипрамина или D609 перед индукцией экспериментальной ишемии предотвращает аккумуляцию церамида и снижение давления в ЛЖ, уменьшает размер инфарктных участков, экспрессию антиапоптозного белка *Bcl-2* и предотвращает гибель кардиомиоцитов [2]. Однако применяемые в работе ингибиторы кислой сфингомиелиназы, значительно увеличивая уровень кардиолипина в сердечной мышечной ткани, не способствовали возвращению содержания этого липида до уровня молодых половозрелых 3-месячных крыс. Эти данные свидетельствуют о том, что, наряду с изменениями метаболизма сфинголипидов, определенный вклад в изменение уровня кардиолипина могут вносить и другие клеточные процессы, открывающие перспективы для дальнейших исследований.

### Выводы

Таким образом, повышение содержания церамида в сердце при естественном старении крыс

или путем индукции образования эндогенных церамидов с помощью доксорубина или С16-церамида сопровождалось снижением содержания кардиолипина. В то же время, введение старым животным препаратов, снижающих уровень церамида — мелипрамина и золедроновой кислоты, приводило к существенному увеличению содержания кардиолипина в сердце у старых крыс. Учитывая то, что как мелипрамин, так и золедроновая кислота являются ингибиторами кислой сфингомиелиназы, можно предположить, что значительную роль в возрастном снижении уровня важного митохондриального кардиолипина играет сфингомиелиназа-зависимое накопление церамида в сердечной мышечной ткани.

Полученные в настоящей работе данные расширяют возможности применения трициклических антидепрессантов и золедроновой кислоты для нормализации сфингомиелиназа-зависимого накопления церамида и нарушения содержания кардиолипина и митохондриальной дисфункции в старости. Выявленная взаимосвязь метаболизма церамида и кардиолипина раскрывает новые подходы к коррекции уровня кардиолипина в сердечной мышечной ткани при старении.

### Литература

1. Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J.-P., Hatem S. et al. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation // FASEB J. 1999. Vol. 13. P. 1501–1510.

2. Argaud L., Prigent A.-F., Chalabreysse L. et al. Ceramide in the antiapoptotic effect of ischemic preconditioning // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 286. P. H246–H251.
3. Babenko N.A., Garkavenko V.V., Storozhenko G.V., Tymofiychuk O.A. Role of acid sphingomyelinase in the age-dependent dysregulation of sphingolipids turnover in the tissues of rats // Gen. Physiol. Biophys. 2016. Vol. 35. № 2. P. 195–205.
4. Bartlett G.R. Phosphorus assay in column chromatography // J. biol. Chem. 1959. Vol. 234. P. 466–468.
5. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Canad. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol. 37. № 8. P. 911–917.
6. Chang K.T., Anishkin A., Patwardhan G.A. et al. Ceramide channels: destabilization by Bcl-xL and role in apoptosis // Biochim. Biophys. Acta. 2015. Vol. 1848 (Iss. 10). Part A. P. 2374–2384.
7. Di Paola M., Cocco T., Lorusso M. Ceramide interaction with the respiratory chain of heart mitochondria // Biochem. 2000. Vol. 39. № 22. P. 6660–6668.
8. Kaewsuya P., Danielson N.D., Ekhterae D. Fluorescent determination of cardiolipin using 10-N-nonyl acridine orange // Ann. Bioanal. Chem. 2007. Vol. 387. P. 2775–2782.
9. Kornhuber J., Tripal P., Reichel M. et al. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications // Cell Physiol. Biochem. 2010. Vol. 26. P. 9–20.
10. Lee S.-Y., Kim J. R., Hu Y. et al. Cardiomyocyte specific deficiency of serine palmitoyltransferase subunit 2 reduces ceramide but leads to cardiac dysfunction // J. biol. Chem. 2012. Vol. 287. № 22. P. 18429–18439.
11. Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. biol. Chem. 1951. Vol. 193. № 1. P. 365–375.
12. Monette J.S., Gomez L.A., Moreau R.F. et al. (R)- $\alpha$ -Lipoic acid treatment restores ceramide balance in aging rat cardiac mitochondria // Pharmacol. Res. 2011. Vol. 63. № 1. P. 23–29.
13. Paradise G., Petrosillo G., Paradise V., Ruggiero F.M. Oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, and cardiolipin in aging // Free Radic. Biol. Med. 2010. Vol. 48. P. 1286–1295.
14. Roth A.G., Drescher D., Yang Y. et al. Potent and selective inhibition of acid sphingomyelinase by bisphosphonates // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2009. Vol. 48. P. 7560–7563.
15. Schulz S., Lichtmanegger J., Schmitt S. et al. A protocol for the parallel isolation of intact mitochondria from rat liver, kidney, heart, and brain // Methods molec. Biol. 2015. Vol. 1295. P. 75–86.
16. Skrzypiec-Spring M., Grotthus B., Szelag A., Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff - still viable in the new millennium // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 2007. Vol. 55. № 2. P. 13–26.
17. Zachman D.K., Chicco A.J., McCune S.A. et al. The role of calcium-independent phospholipase A2 in cardiolipin remodeling in the spontaneously hypertensive heart failure rat heart // J. Lipid Res. 2010. Vol. 51. P. 525–534.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 43–48

N.A. Babenko, G.V. Storozhenko

#### ROLE OF CERAMIDE IN REDUCTION OF THE CARDIOLIPIN CONTENT IN THE HEART DURING AGING

Research Institute of Biology, V.N. Karazin Kharkov National University, 4, pl. Svobody, Kharkov, 61022, Ukraine;  
e-mail: babenko@univer.kharkov.ua

The close correlation between ceramide accumulation and cardiolipin content decrease in cardiomyocytes, mitochondrial dysfunction and heart failure was well documented. Taking into account that ceramide can alter the cardiolipin metabolism the purpose of the present study was to determine the role of ceramide in age-dependent decline of cardiolipin content in rat heart tissue. In the present work the puberty young, adult and old (3-, 12-, 24-, 30- and 34-month-old) Wistar male rats were used. It has been shown, that cardiolipin content significantly decreased, while content of cardiolipin precursor, phosphatidic acid, increased during aging. Doxorubicin injection to the rats or isolated heart perfusion with the C16-ceramide-contained buffer induced ceramide accumulation and cardiolipin level drop in the heart of 3-month-old rats. Treatment of 24-month-old rats with inhibitors of acid sphingomyelinase, melipramine and zoledronic acid, decreased the ceramide level and increased the cardiolipin content in the heart. The results obtained clearly demonstrated that the age-related ceramide accumulation is closely associated with the loss of cardiolipin content and may lead to mitochondrial dysfunction in the heart at old age. Acid sphingomyelinase and cardiolipin metabolism can be important targets for treatment of age-dependent heart pathology.

**Key words:** aging, cardiolipin, ceramide, heart, melipramine, zoledronic acid, doxorubicin

Я. В. Горина<sup>1,2</sup>, Ю. К. Комлева<sup>1,2</sup>, О. Л. Лопатина<sup>1,2</sup>, В. В. Волкова<sup>2</sup>, А. И. Черных<sup>3</sup>,  
А. А. Шабалова<sup>1</sup>, А. А. Семенчиков<sup>1</sup>, Р. Я. Оловянникова<sup>1</sup>, А. Б. Салмина<sup>1,2</sup>

## БАТАРЕЯ ТЕСТОВ ДЛЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ФЕНОТИПИРОВАНИЯ СТАРЕЮЩИХ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ\*

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1; <sup>2</sup> НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ, 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, 1; e-mail: yana\_20@bk.ru; <sup>3</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12А

Цель исследования — разработка батареи тестов, направленных на изучение социальных и когнитивных нарушений при физиологической нейродегенерации, для поведенческого фенотипирования стареющих экспериментальных животных. Исследовали аутбредных мышей-самцов линии CD1, из которых были сформированы две группы: 1-я основная (физиологическое старение) — животные в возрасте 12 мес, 2-я контрольная — мыши в возрасте 2 мес. Для оценки неврологического статуса животных использовали такие поведенческие тесты, как социальный пятипопыточный тест, «Приподнятый крестообразный лабиринт», тест «Открытое поле», тест «Черно-белая камера», тест «Fear conditioning». Анализ результатов социального пятипопыточного теста показал снижение заинтересованности особью противоположного пола у стареющих животных по сравнению с контрольной группой. У основной группы в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Черно-белая камера» выявлено повышение уровня тревожности по сравнению с контрольной группой, в тесте «Открытое поле» — низкая двигательная активность и повышенная тревожность. Результаты теста «Fear conditioning» показали, что физиологическая нейродегенерация сопровождается нарушением ассоциативного обучения и запоминания у мышей-самцов, в частности, существенно подавляется процесс консолидации памяти страха. Анализ поведенческих факторов, социального взаимодействия и уровня тревожности у крыс основной группы подтвердил модель возрастной нейродегенерации у стареющих животных. Определены наиболее информативные поведенческие тесты, а именно «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Fear conditioning», позволяющие выявить типичные для стареющих животных векторы поведения — нарушение социальных контактов и взаимодействия, ограничение интересов, повышение уровня тревожности. Это дает возможность получить не только новые фундаментальные знания поведенческих черт модели возрастной

нейродегенерации, но и разработать новые терапевтические стратегии для лечения возрастзависимых заболеваний головного мозга.

**Ключевые слова:** поведенческое фенотипирование, модель физиологического старения, когнитивная дисфункция

Поведенческая оценка на мышах, которые становятся предпочтительными грызунами для исследований во многих лабораториях, поскольку их генетика детально изучена [13], прошла долгий путь для более глубокого понимания особенностей их фенотипа [3, 11, 23]. Фенотип мышей является достаточно сложным [4], поэтому необходима оценка широкого спектра поведения животного, а именно — общего состояния здоровья, рефлекторной и двигательной способности, эмоциональности, тревожности, аффективного и социального поведения, а также обучения и памяти [10].

Для реализации данной задачи на протяжении нескольких десятилетий зарубежными учеными был разработан широкий ряд поведенческих тестов, позволяющих изучить сенсорную и моторную функции, нейрофизиологический статус, эмоциональность, социальные и когнитивные функции и т. д. [14, 16]. Проведение батареи тестов на конкретной модели животных (грызунов) обеспечивает не только лучшее понимание поведенческого фенотипа, но и позволяет учитывать ряд ограничений для данной модели [10].

Также следует отметить, что исследование той или иной модели на животных ставит перед собой цель не столько имитировать конкретное человеческое заболевание или нарушение, сколько обеспечить более глубокое понимание основных моле-

\* Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

кулярных механизмов, участвующих в реализации поведения. Это, в свою очередь, позволит разработать новые терапевтические стратегии для лечения того или иного заболевания.

Старение представляет собой сложный процесс, связанный со структурными и физиологическими изменениями в мозге, приводящими к возрастным нарушениям в поведении и увеличению числа случаев нервно-психических расстройств [1], что позволяет интерпретировать эти изменения как хроническую нейродегенерацию. В ряде исследований на грызунах изучали влияние возраста на головной мозг и поведение, тем самым способствуя все большему пониманию механизмов, лежащих в основе поведенческих изменений, которые связаны с нормальным и патологическим старением [20, 22]. Однако, несмотря на обширные исследования, преимущественно выполненные на молодых и старых животных в сравнительном аспекте, возникает вопрос об адекватном подходе в оценке социальных и когнитивных функций при сравнении молодых и стареющих животных, когда процессы физиологической нейродегенерации еще только начинают проявлять себя формирующимися неврологическими дефицитами. Иными словами, особый интерес в этом контексте приобретает поведенческое тестирование для оценки состояния головного мозга у стареющих животных, что, применительно к экспериментальным грызунам, соответствует 12-месячному возрасту [8]. Таким образом, использование батареи определенных поведенческих тестов обеспечит более точную интерпретацию поведенческих фенотипов.

Цель исследования — разработка батареи тестов, направленных на изучение социальных и когнитивных нарушений при физиологической нейродегенерации, для поведенческого фенотипирования стареющих экспериментальных животных.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись мыши-самцы линии *CD1*, из которых были сформированы две группы: основная (физиологическое старение) — животные в возрасте 12 мес ( $n=10$ ) [8], контрольная — животные в возрасте 2 мес ( $n=10$ ). Животных содержали в индивидуально вентилируемых клетках по пять голов (с момента отлучения от матери и до достижения ими необходимого возраста) со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре  $21\pm 1$  °C и регулярном

световом цикле 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС).

Для оценки неврологического статуса животных использовали такие поведенческие тесты, как социальный пятипопыточный тест, «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Fear conditioning».

Социальный пятипопыточный тест использовали для оценки социального распознавания новой особи, когда при повторяющихся столкновениях грызуны привыкали друг к другу, теряли социальный исследовательский интерес, выраженный в снижении времени контакта. При последующем появлении незнакомой особи социальный интерес и время социального контакта увеличивались [5]. В качестве стимулов выступали naive молодые самки в возрасте 8 нед. Самца отсаживали в клетку тестирования на 30 мин для адаптации. Затем проводили пять коротких сессий: четыре попытки — к самцу подсаживали одну и ту же самку с перерывами в 10 мин, в пятой попытке — самку меняли на незнакомую. Продолжительность каждой сессии составляла 60 с, в течение которой проводили видеорегистрацию. Оценивали социальное взаимодействие по принципу фиксации времени (с) следования «голова—хвост».

Для оценки эмоционального состояния, тревожности, боязни высоты, исследовательской и двигательной активности грызунов был использован тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» [9], состоящий из перпендикулярно расположенных относительно друг друга на высоте 1 м двух открытых ( $50\times 5$  см) и двух закрытых рукавов ( $50\times 5$  см). Животное помещали в центр лабиринта и проводили видеорегистрацию в течение 10 мин. Отмечали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, число входов в закрытые и открытые рукава, длительность нахождения животного в центре. Тревожное поведение грызунов оценивали по отношению времени, проведенного в открытых рукавах, ко времени, проведенному в закрытых рукавах, а антитревожное поведение — по увеличению времени пребывания/числу входов в открытые рукавах.

Свободную двигательную активность животных и эмоциональную реактивность исследовали в тесте «Открытое поле» (радиальная арена с непрозрачными бортами,  $d=80$  см, высота 20 см). Данный тест позволяет оценить выраженность

и динамику элементарных поведенческих актов у грызунов в стрессогенных условиях, возникающих в ответ на помещение лабораторного животного в установку, имеющую большую площадь и интенсивность освещения, чем бокс его повседневного содержания [18]. Тестирование выполняли в два этапа с перерывом в 10 мин: на 1-м этапе — животное помещали в центр поля и проводили видеорегистрацию в течение 10 мин, на 2-м — в центр поля помещали несоциальный объект (цилиндр, 10×5 см) и проводили тестирование животного в течение 10 мин. В каждой сессии оценивали двигательную активность по пройденному расстоянию (в метрах).

Одним из подходов в оценке индивидуальной реактивности животных (склонность к тревоге, страху, депрессии) является использование «Черно-белой камеры» [21]. Последняя представляет собой закрытый ящик, состоящий из двух отсеков, разделенных перегородкой, — светлого (30×26×20 см) и темного (30×26×20 см). Отсеки сообщаются между собой через отверстие в перегородке (3×3 см). Сверху темный отсек снабжен плотно подогнанной открывающейся наверх крышкой. Мышь помещали в светлую зону спиной ко входу в темный отсек. Продолжительность тестирования составляла 10 мин. В ходе эксперимента регистрировали следующие показатели: латентное время первого входа в темный отсек, время нахождения в светлом и темном блоках, число входов в темный отсек.

Тест «Fear conditioning» использовали для оценки ассоциативного обучения и консолидации памяти страха [19]. Устройство для тестирования представляет собой акриловую квадратную камеру (размер 33×25×28 см) с электрифицированным решетчатым полом, которую помещают в звукопроницаемую камеру (размер 170×210×200 см), чтобы минимизировать внешние шумы во время тестирования. Подсветку (светоизлучающие диоды 100 лк) и динамик (условный раздражитель — conditioned stimulus, CS) крепят над испытательной камерой. Решетчатый пол подключен к электрогенератору для подачи электрического сигнала (безусловный раздражитель — unconditioned stimulus, US).

В 1-й день (тест условных сигналов — Conditioning) мышь помещали в испытательную камеру для свободного исследования в течение 120 с. После 120 с подавали белый шум (CS) в течение 30 с. Электрический сигнал 0,3 мА (US) подавали

непрерывно в течение последних 2 с белого шума. Через 90 с вновь подавали белый шум в течение 30 с и электрический сигнал 0,3 мА в течение последних 2 с белого шума. Сочетание белого шума и электрического сигнала 0,3 мА повторялось 3 раза в течение тестирования (120, 240 и 360 сек с момента начала тестирования). После этого мышь оставляли в покое в камере в течение 90 с.

Во 2-й день (контекстный тест — Context test) мышь помещали в испытательную камеру для свободного исследования в течение 300 с без подачи белого шума и электрического сигнала 0,3 мА.

В 3-й день (сигнальный тест — Cued test) мышь помещали в другую испытательную камеру с черным полом, черно-белыми стенами и освещенностью 30 лк. В течение первых 180 с мышь свободно исследовала камеру. По истечении указанного времени подавали белый шум в течение 180 с, но без электрического сигнала 0,3 мА.

Далее следовал перерыв в течение 3 дней, а на 7-й и 8-й день проводили Context test и Cued test, соответственно.

Статистический анализ полученных результатов включал методы описательной статистики с использованием программы Statplus 2006 и пакета программы MS Excel 2010. В пределах каждой выборки определяли среднее арифметическое  $M$  и ошибку среднего  $m$ . Сравнение средних осуществляли с помощью  $T$ -теста,  $U$ -критерия Манна—Уитни при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Все результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов социального пятипопыточного теста показал, что происходило статистически значимое снижение заинтересованности особью противоположного пола (время взаимодействия по принципу «голова—хвост») в четвертой попытке теста у животных с физиологическим старением —  $4,66 \pm 0,57$  с по сравнению с контрольной группой —  $26,6 \pm 4,52$  с ( $p \leq 0,005$ ). При подсадке новой самки в пятом тесте у стареющих животных отмечена тенденция к меньшей заинтересованности —  $30 \pm 2,94$  с, чем у молодых особей —  $39,8 \pm 3,24$  с ( $p > 0,05$ ), рис. 1. Таким образом, в опытной и контрольной группах наблюдали процесс запоминания и, как следствие, распознавания новой особи, однако животные контрольной группы проявляли больший интерес к самке как противоположному полу.

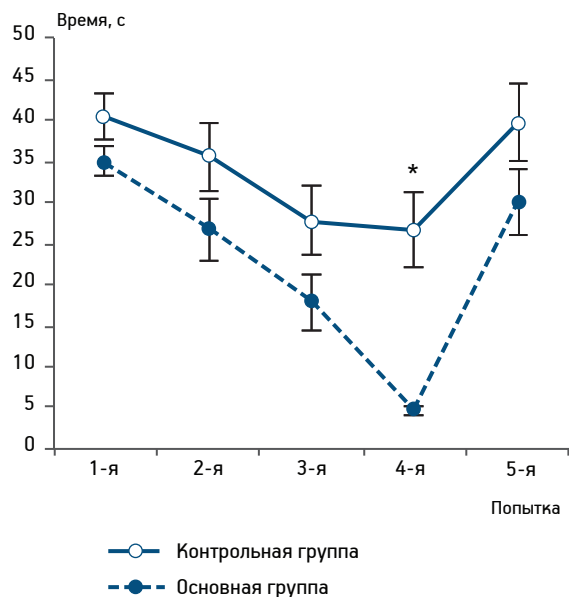


Рис. 1. Результаты нейроповеденческого социального пятипопыточного теста: время взаимодействия по принципу «голова—хвост».

\* сравнение контрольной группы с основной ( $p \leq 0,005$ )

При изучении тревожности с помощью теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» у животных основной группы наблюдали тенденцию ( $p=0,118$ ) к увеличению времени, проведенному в закрытых рукавах, —  $296,68 \pm 54,30$  с по сравнению с контрольной группой —  $213,7 \pm 19$  с, что может свидетельствовать об увеличении уровня тревожности у животных группы физиологического старения (рис. 2).

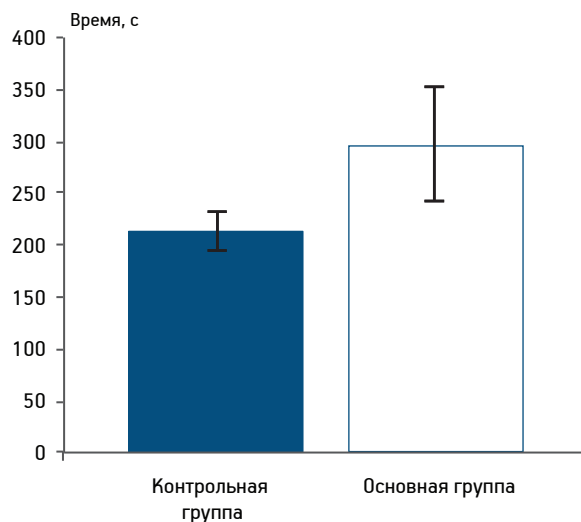
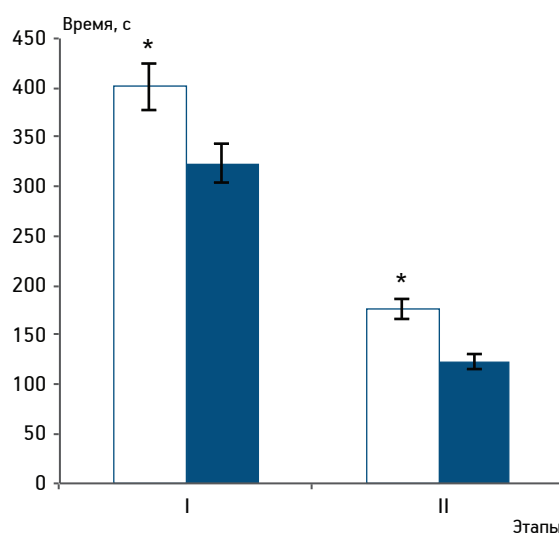
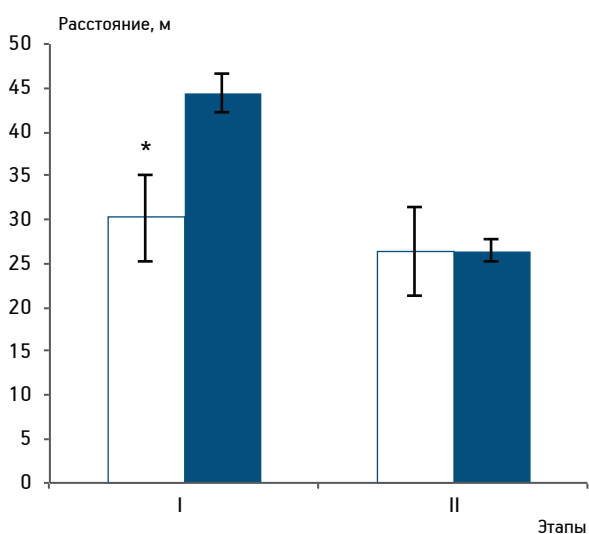


Рис. 2. Результаты нейроповеденческого теста «Приподнятый крестообразный лабиринт», время в закрытых рукавах

При изучении свободной двигательной активности с помощью теста «Открытое поле» было выявлено статистически значимое снижение двигательной активности у стареющих животных —  $30,2 \pm 3,8$  м на 1-м этапе теста по сравнению с контрольной группой —  $44,4 \pm 1,83$  м ( $p \leq 0,005$ ). Однако при появлении в центре поля несоциального объекта (цилиндр) на 2-м этапе тестирования активность животных основной и контрольной групп выравнивалась ( $26,33 \pm 2,24$  и  $26,47 \pm 3,12$  м, соответственно ( $p \geq 0,05$ ), рис. 3, а. Также отмечено, что животные основной группы статистически



а

б

■ Контрольная группа

□ Основная группа

Рис. 3. Результаты нейроповеденческого теста «Открытое поле».

а — дистанция; б — время в наружном круге; \* сравнение контрольной группы с основной ( $p \leq 0,005$ )

значимо ( $p \leq 0,05$ ) больше времени проводили в наружной части поля (на периферии) как на 1-м этапе тестирования  $401,7 \pm 16,4$  с, так и на 2-м —  $176,94 \pm 17,5$  с по сравнению с животными контрольной группы ( $323,7 \pm 18,7$  и  $122,9 \pm 15,7$  с, соответственно), что свидетельствовало о проявлении повышенной тревожности у животных группы физиологического старения (см. рис. 3, б).

Тест «Черно-белая камера» использовали для оценки определенных эмоциональных состояний (склонность к тревоге, страху, ярости, депрессии). Животные основной группы статистически значимо быстрее забегали в черную камеру —  $6,56 \pm 1,43$  с по сравнению с контрольной —  $11,60 \pm 0,96$  с ( $p \leq 0,05$ ), рис. 4, а. Аналогичную ситуацию наблюдали по числу входов в черную камеру животных основной и контрольной групп ( $39,25 \pm 4,76$  и  $23,78 \pm 1,89$  с, соответственно,  $p \leq 0,05$ ), что свидетельствовало о проявлении повышенной тревоги у стареющих животных (см. рис. 4, б).

Нейроповеденческое тестирование «Fear conditioning» использовали для оценки ассоциативного обучения и изучения консолидации памяти. Контекстный (Context test) и сигнальный (Cued test) тесты состояния страха оценивают способность запоминать неприятный (условный) стимул и связывать его с определенной средой. Тест «Fear conditioning» может быть использован для изучения как гиппокамп-зависимой, так и миндалина-зависимой эмоциональной памяти [2, 12, 15]. Так,

установлено, что поведенческая реакция (замирание) во время контекстного теста формируется в гиппокампе, тогда как ответная реакция в контекстном и сигнальном тестах — в миндалине [6, 17]. Эти данные свидетельствуют об ассоциативной роли миндалины и сенсорной роли гиппокампа в проявлении состояния страха.

Мы оценивали число эпизодов замирания, поскольку замирание, как наиболее распространенный элемент в поведении, вызванное сильной болью или страхом, зачастую используют для количественной характеристики в «Fear conditioning» [7]. Животные основной группы демонстрировали больше эпизодов замирания по сравнению с мышами контрольной группы (рис. 5). При этом на протяжении всего периода тестирования у стареющих животных не наблюдали формирования условного рефлекса, а именно: число эпизодов замирания с 1-го дня ( $63,7 \pm 3,12$ ) к 7-му дню ( $50,14 \pm 5$ ) статистически значимо уменьшалось ( $p \leq 0,05$ ), тогда как у животных контрольной группы за аналогичный период времени выявлено статистически значимое увеличение числа эпизодов замирания ( $40,8 \pm 4,44$  и  $51 \pm 3,30$ , соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, физиологическое старение приводит к нарушениям ассоциативного обучения и запоминания у животных, в частности, существенно подавляется процесс консолидации памяти страха.

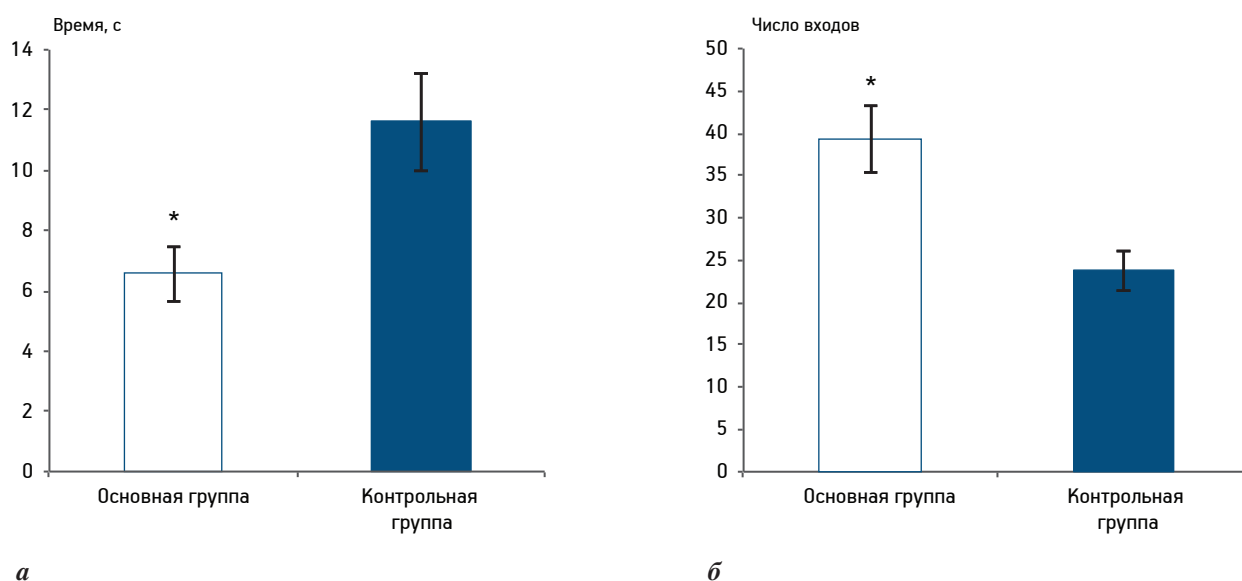


Рис. 4. Результаты нейроповеденческого теста «Черно-белая камера».

а — латентное время до входа в черную камеру; б — число входов в черную камеру; \* сравнение контрольной группы с основной ( $p \leq 0,05$ )

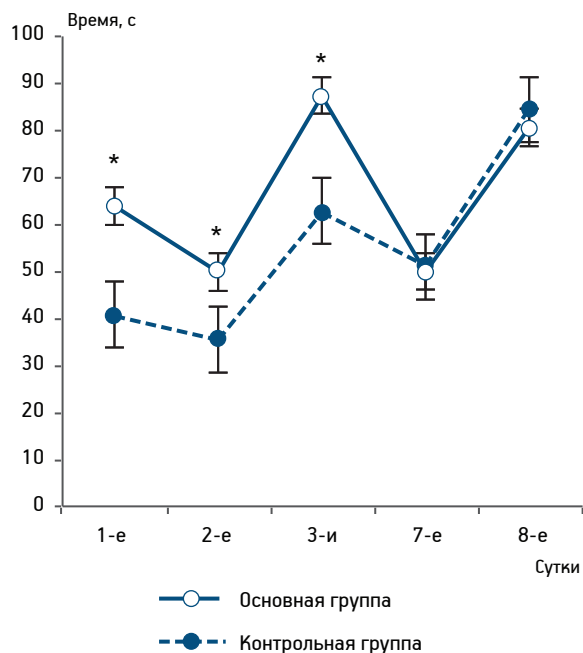


Рис. 5. Результаты нейроповеденческого теста «Fear conditioning», число эпизодов замиранья.

\* Сравнение контрольной группы с основной ( $p \leq 0,05$ )

## Выводы

Анализ поведенческих факторов, социального взаимодействия и уровня тревожности у экспериментальных животных подтвердил модель возрастной нейродегенерации у стареющих животных. Определены наиболее информативные поведенческие тесты, а именно «Открытое поле», «Чернобелая камера», «Fear conditioning», позволяющие выявить типичные для стареющих животных векторы поведения: нарушение социальных контактов и взаимодействия, ограничение интересов, повышение уровня тревожности. Это позволяет получить не только новые фундаментальные знания поведенческих черт модели возрастной нейродегенерации, но и разработать новые терапевтические стратегии для лечения возрастзависимых заболеваний головного мозга.

## Литература

1. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline // *Nature*. 2010. Vol. 464. № 7288. P. 529–535.
2. Brunzell D.H., Kim J.J. Fear conditioning to tone, but not to context, is attenuated by lesions of the insular cortex and posterior extension of the intralaminar complex in rats // *Behav. Neurosci.* 2001. Vol. 115. № 2. P. 365–375.
3. Crawley J.N., Paylor R. A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms to investigate the beha-

vioral phenotypes of transgenic and knockout mice // *Hormone Behav.* 1997. Vol. 31. № 3. P. 197–211.

4. Crawley J.N. What's wrong with my mouse? Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice. New York: John Wiley & Sons, 2000.

5. Crawley J. Behavioral phenotyping strategies for mutant mice // *Neuron*. 2008. Vol. 57. P. 809–818.

6. Debiec J., Díaz-Mataix L., Bush D.E. et al. The amygdala encodes specific sensory features of an aversive reinforce // *Nat. Neurosci.* 2010. Vol. 13. № 5. P. 536–537.

7. Fitch T., Adams B., Chaney S. et al. Force transducer based movement detection in Fear conditioning in mice: a comparative analysis // *Hippocampus*. 2002. Vol. 12. P. 4–17.

8. Fox J.G., Barthold S., Davisson M. et al. The mouse in biomedical research: normative biology, husbandry, and models, 2<sup>nd</sup> ed. USA: Academic Press, 2007.

9. Komada M., Takao K., Miyakawa T. Elevated plus maze for mice // *J. Vis. Exp.* 2008. Vol. 22. P. 1088.

10. Levin E.D., Buccafusco J.J. Animal models of cognitive impairment. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2006.

11. McIlwain K.L., Merriweather M.Y., Yuva-Paylor L.A. et al. The use of behavioral test batteries: effects of training history // *Physio. Behav.* 2001. Vol. 73. № 5. P. 705–717.

12. Oler J.A., Ramos R.L., Penley S.C. et al. Hippocampal and amygdalar involvement in discriminatory place learning // *Neurosci.* 2005. Vol. 132. № 1. P. 1–12.

13. Oliver P.L., Davies K.E. New insights into behaviour using mouse ENU mutagenesis // *Hum. Molec. Genet.* 2012. Vol. 21. P. 72–81.

14. Pennington C., Hayre A., Newson M. et al. Functional cognitive disorder: a common cause of subjective cognitive symptoms // *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 48. № 1. P. 19–24.

15. Phillips R.G., LeDoux J.E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual Fear conditioning // *Behav. Neurosci.* 1992. Vol. 106. № 2. P. 274–285.

16. Pogorelov V.M., Rodriguiz R.M., Inscoll M.L. et al. Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the *Dat1* gene // *Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 30. № 10. P. 1818–1831.

17. Rudy J.W., O'Reilly R.C. Contextual Fear conditioning, conjunctive representations, pattern completion, and the hippocampus // *Behav. Neurosci.* 1999. Vol. 113. P. 867–880.

18. Satoh Y., Endo S., Ikeda T. et al. Extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) knockdown mice show deficits in long-term memory; ERK2 has a specific function in learning and memory // *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. № 40. P. 10765–10776.

19. Shoji H., Takao K., Hattori S. et al. Contextual and cued Fear conditioning Test using a video analyzing system in mice // *J. Vis. Exp.* 2014. Vol. 85. doi: 10.3791/50871.

20. Shoji H., Takao K., Hattori S. et al. Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age // *Molec. Brain*. 2016. Vol. 9. doi: 10.1186/s13041-016-0191-9.

21. Takao K., Miyakawa T. Light/dark transition test for mice // *J. Vis. Exp.* 2006. Vol. 1. doi: 10.3791/104.

22. Takao K., Yamasaki N., Miyakawa T. Impact of brain-behavior phenotyping of genetically-engineered mice on research of neuropsychiatric disorders // *Neurosci. Res.* 2007. Vol. 58. № 2. P. 124–132.

23. Yonezaki K., Uchimoto K., Miyazaki T. et al. Postanesthetic effects of isoflurane on behavioral phenotypes of adult male C57BL/6J mice // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 3. doi: 10.1371/journal.pone.0122118.

Ya. V. Gorina<sup>1,2</sup>, Yu. K. Komleva<sup>1,2</sup>, O. L. Lopatina<sup>1,2</sup>, V. V. Volkova<sup>2</sup>, A. I. Chernykh<sup>3</sup>,  
A. A. Shabalova<sup>1</sup>, A. A. Semenchukov<sup>1</sup>, R. Ya. Olovyannikova<sup>1</sup>, A. B. Salmina<sup>1,2</sup>

#### THE BATTERY OF TESTS FOR BEHAVIORAL PHENOTYPING OF AGING ANIMALS IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup> Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, ul. P. Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022;

<sup>2</sup> Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, ul. P. Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022; e-mail: yana\_20@bk.ru;

<sup>3</sup> I. S. Berzon Krasnoyarsk City Hospital № 20, 12A, Instrumentalnaya ul., Krasnoyarsk, 660123

The purpose of the study was to develop a battery of tests to study social and cognitive impairments for behavioral phenotyping of aging experimental animals with physiological neurodegeneration. Object of the study were outbred CD1 mice in the following groups: 1<sup>st</sup> group — 12-month old male mice (physiological aging); 2<sup>nd</sup> group — 2-month old male mice (control group). Social recognition test, elevated plus maze test (EPM), open field test, light-dark box test, and Fear conditioning protocol were used to estimate the neurological status of experimental animals. We found that aging male mice in a contrast to young ones have demonstrated lower social interest to female mice in the social recognition task. EPM and light-dark box tests showed increased level of anxiety in the group of aged mice comparing to the control group. Fear conditioning protocol revealed impairment of associative learning and memory in the group of aged mice, particularly, fear memory consolidation was dramatically suppressed. Analysis of behavioral factors, social interactions and anxiety level in the experimental mice has confirmed age-related neurodegeneration in the 1<sup>st</sup> group. We found that the most informative approach to identifying neurological impairments in aging mice (social interaction deficit, limitation of interests, increased level of anxiety) should be based on the open field test light-dark box test, and Fear conditioning protocol. Such combination allows obtaining new data on behavioral alterations in the age-associated of neurodegeneration and to develop novel therapeutic strategies for the treatment of age-related brain pathology.

**Key words:** *behavioral phenotyping, model of physiological aging, cognitive dysfunction*

Т. Ю. Реброва<sup>1</sup>, С. А. Афанасьев<sup>1</sup>, А. А. Чурин<sup>2</sup>, Е. П. Федорова<sup>2</sup>,  
Т. Ю. Ламзина<sup>2</sup>, С. В. Попов<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЭРИТРОНА У КРЫС И ЕГО СОСТОЯНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ\*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Томск, ул. Киевская, 111 а; e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

Изучали показатели периферического звена эритрона у крыс 4, 12 и 24 мес. Каждая возрастная группа ( $n=20$ ) включала 10 интактных животных и 10 животных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В группе 24-месячных животных было выявлено увеличение количества эритроцитов при отсутствии разницы в количестве ретикулоцитов. Выраженный анизоцитоз и снижение синтеза гемоглобина у животных этой возрастной группы свидетельствует о возрастном нарушении процессов созревания клеток эритроидного ряда. Развитие постинфарктного ремоделирования миокарда не повлияло на эритроцитоз, характерный для животных старшей возрастной группы. В то же время, у животных этой группы было отмечено достоверное увеличение количества ретикулоцитов в мазках периферической крови. Развитие ПИКС у животных крайних возрастных групп приводит к сглаживанию межвозрастных различий, отмеченных у животных в интактном состоянии.

**Ключевые слова:** эритроциты, гемоглобин, постинфарктный кардиосклероз, крысы, онтогенез

В настоящее время всё большее внимание уделяется изучению возрастзависимых изменений различных систем организма. Эти изменения происходят как при естественной физиологической инволюции [8], так и при старении, отягощенном хроническими заболеваниями [2, 6]. Показано, что патологические процессы в сердечно-сосудистой системе часто сопровождаются нарушением эритропоэза [2, 10]. Причиной этого может являться целый ряд факторов, среди которых в первую очередь нужно отметить ингибирующее действие на эритропоэтин провоспалительных цитокинов и разрушение эритроцитов в результате нарушения гемодинамики [4, 10]. Другим обстоятельством,

определяющим интерес к изучению показателей эритроцитарного звена периферической крови, является то, что клетки красной крови выполняют уникальную функцию — снабжение кислородом жизненно важных органов — и поэтому нуждаются в непрерывном обновлении в процессе жизни организма.

Целью исследования было изучение показателей состояния периферического звена эритрона у крыс разных возрастных групп в условиях сформировавшегося постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 60 крысах-самцах линии *Wistar* трех групп разного возраста: 4 мес (масса тела 280–300 г); 12 мес (масса тела 400–450 г); 24 мес (масса тела 450–500 г). Каждая возрастная группа ( $n=20$ ) была представлена 10 интактными и 10 опытными животными. Всем опытным животным моделировали инфаркт миокарда, выполняя коронароокклюзию в области верхней трети левой коронарной артерии [11]. В течение 45 сут после коронароокклюзии у опытных животных формировался ПИКС [5, 11]. По истечении этого срока животных взвешивали и брали в дальнейшее исследование.

Из хвостовой вены в пробирки с антикоагулянтом К-ЭДТА брали образцы крови. Исследование образцов проводили на автоматическом гематологическом ветеринарном анализаторе «Mythic18» (vet, EU, «Cormay», Франция). Для оценки мор-

\* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-04-01389.

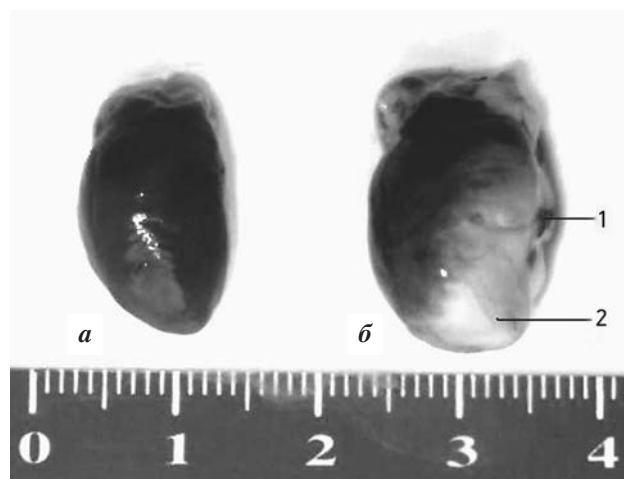
фофункционального состояния эритроцитарного звена крови использовали следующие гематологические параметры: количество эритроцитов ( $RBC$ ,  $\cdot 10^{12}/л$ ), содержание гемоглобина ( $HGB$ , г/л), гематокритное число ( $HCT$ ), средний объем эритроцита ( $MCV$ , фл), ширина распределения красных клеток ( $RDW$ , %), среднее содержание гемоглобина в эритроците ( $MCH$ , пг), средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците ( $MCHC$ , г/дл). Кроме этого, в суправитально окрашенных мазках крови производили подсчет ретикулоцитов на 1 000 эритроцитов (%).

После взятия образцов венозной крови у животных экспериментальных групп измеряли массу тела, массу сердца и отдельно массу ЛЖ [5]. Производили расчет отношения массы сердца (мг) к массе животного (г) [5]. Развитие постинфарктного ремоделирования миокарда подтверждали визуально по наличию соединительнотканного рубца в стенке ЛЖ (рисунок), изменению массы сердца и его ЛЖ.

Показатели представлены в виде медианы и процентилей,  $Me(25;75)$ . Достоверность различия между сравниваемыми показателями оценивали с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При сопоставлении данных, отражающих состояние показателей красной крови в зависимости



Типичный вид гипертрофированного сердца животного.

*a* — интактное сердце крысы; *б* — гипертрофированное сердце крысы на сроке 42 сут после коронароокклюзии (1 — место коронароокклюзии; 2 — область формирования соединительнотканного рубца)

от возраста животных (табл. 1), мы отметили ряд особенностей. Так, в группах крыс 4 и 12 мес были практически равны количества эритроцитов и ретикулоцитов. Для крыс 24 мес, напротив, было характерно достоверно более высокое количество эритроцитов, тогда как содержание в периферической крови ретикулоцитов практически не отличалось от показателя, полученного у молодых 4-месячных крыс. Несмотря на эти значимые изменения, мы не выявили существенных межгрупповых различий по содержанию  $HGB$  и по показателю гематокритного числа ( $HCT$ ), отражающего долю объема крови, занимаемую эритроцитами.

Таблица 1

Гематологические показатели периферической крови у 4-, 12- и 24-месячных крыс в интактном состоянии и с развившимся постинфарктным кардиосклерозом,  $Me(Q2;Q3)$

Группа		Показатели			
		Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Ретикулоциты, %	Гемоглобин, г/л	Гематокритное число, %
4 мес	1-я (интактные), $n=5$	9,660 (8,690; 10,200) $p_{1-2}=0,917$ $p_{1-3}=0,935$ $p_{1-5}=0,012$	33 (20,5; 34) $p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{1-5}=0,22$	181 (177; 187) $p_{1-2}=0,754$ $p_{1-3}=0,073$ $p_{1-5}=0,415$	35,60 (35,20; 36) $p_{1-2}=0,141$ $p_{1-3}=0,935$ $p_{1-5}=0,167$
	2-я (с ПИКС), $n=5$	9,490 (9,190; 9,510) $p_{2-4}=0,379$ $p_{2-6}=0,036$	38 (31,5; 45,5) $p_{2-4}=0,89$ $p_{2-6}=0,046$	176 (175; 182) $p_{2-4}=0,142$ $p_{2-6}=0,865$	35 (34,50; 36,90) $p_{2-4}=0,641$ $p_{2-6}=0,126$
12 мес	3-я (интактные), $n=7$	9,450 (8,555; 10) $p_{3-4}=0,711$ $p_{3-5}=0,025$	34 (25; 38) $p_{3-4}=0,056$ $p_{3-5}=0,701$	158 (147,50; 173) $p_{3-4}=0,203$ $p_{3-5}=0,141$	34,40 (31,75; 37,75) $p_{3-4}=0,314$ $p_{3-5}=0,141$
	4-я (с ПИКС), $n=9$	9,710 (9,200; 10,360) $p_{4-6}=0,106$	35 (33,5; 41,5) $p_{4-6}=0,004$	171 (166; 180) $p_{4-6}=0,223$	36,20 (35,70; 37,90) $p_{4-6}=0,323$
24 мес	5-я (интактные), $n=7$	10,560 (10,415; 10,72) $p_{5-6}=0,964$	34 (25; 38) $p_{5-6}=0,002$	178 (170; 179) $p_{5-6}=0,441$	38 (36,85; 38,10) $p_{5-6}=0,618$
	6-я (с ПИКС), $n=11$	10,770 (9,885; 10,880)	47 (42; 54)	180 (172; 191,50)	39,30 (35,90; 40,85)

Расчетные показатели в рассматриваемых группах животных представлены в табл. 2. Видно, что показатель *MCV*, отражающий средний объем эритроцита, в группах крыс 4 и 12 мес практически не различался. В то же время, в группе животных 24 мес он был статистически значимо меньше, чем у годовалых крыс. Обратную направленность изменений мы получили в отношении показателя *RDW*, отражающего ширину распределения красных клеток по объему. Так, если эритроциты у 4- и 12-месячных крыс по этому показателю практически не различались, то для 24-месячных крыс медиана *RDW* была достоверно выше, чем у 4-месячных животных. В группе 12-месячных крыс показатель *RDW* имел промежуточное значение и достоверно не отличался от значений, полученных в группах 4- и 24-месячных животных.

Уже было отмечено, что определение концентрации гемоглобина в образцах крови у рассматриваемых возрастных групп животных не показало достоверно значимых групповых различий. Однако сопоставление медиан показателя *MCH* позволило выявить его снижение у животных старших возрастных групп. Так, наиболее высокое значение *MCH* было отмечено у интактных животных 4 мес, медиана этого показателя составила 19,4 пг, у крыс 12 мес медиана *MCH* была достоверно ниже — 17,1 пг, у крыс 24 мес — 16,6 пг. Показатель *MCH* в группе старых животных был также достоверно ниже значений, полученных у 4-месячных крыс.

Аналогичную динамику межгрупповых различий наблюдали для показателя концентрации гемоглобина в одном эритроците (*MCHC*). Так, этот показатель был меньше у животных 12 и 24 мес по сравнению с молодыми половозрелыми животными 4 мес ( $p=0,004$ ;  $p=0,004$ ). Также были получены достоверные различия между значениями *MCHC* у животных 12 и 24 мес ( $p=0,035$ ). Результаты оценки показателей морфофункционального состояния эритроцитов в рассматриваемых возрастных группах свидетельствуют о том, что в процессе онтогенеза организма в эритропоэтическом звене происходят достаточно значимые изменения. В частности, эритроциты, циркулирующие в крови у старых крыс, характеризуются большей гетерогенностью размеров по отношению к эритроцитам молодых особей. Отмеченное нами возрастзависимое снижение значений *MCH*, возможно, может быть обусловлено как увеличением числа эритроцитов при константном значении гемоглобина, так и повышением степени анизоцитоза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс в процессе старения происходящие физиологические изменения в системе эритропоэза выражаются в увеличении с возрастом количества эритроцитов и степени их анизоцитоза. Наряду с этим, в процессе онтогенеза наблюдается отрицательная динамика показателей, позволяющих судить о наполнении эритроцитов гемоглобином. Достоверное уменьшение медиан *MCH* и *MCHC* у стареющих крыс свидетельствует о возраст-

Таблица 2

Значения эритроцитарных индексов периферической крови у 4-, 12- и 24- месячных крыс в интактном состоянии и с развившимся постинфарктным кардиосклерозом, *Me(Q2;Q3)*

Группа		Показатели			
		<i>MCV</i> , фл	<i>RDW</i> , %	<i>MCH</i> , пг	<i>MCHC</i> , г/дл
4 мес	1-я (интактные), <i>n</i> =5	37,9 (37,2; 39,9) $p_{1-3}=0,935$ $p_{1-5}=0,008$ $p_{1-2}=0,402$	14,4 (14,4; 15,6) $p_{1-3}=0,561$ $p_{1-5}=0,017$ $p_{1-2}=0,596$	19,4 (19,2; 20,4) $p_{1-3}=0,009$ $p_{1-5}=0,004$ $p_{1-2}=0,251$	51,4 (51,3; 52,5) $p_{1-3}=0,004$ $p_{1-5}=0,004$ $p_{1-2}=0,465$
	2-я (с ПИКС), <i>n</i> =5	36,7 (36,6; 36,9) $p_{2-4}=0,739$ $p_{2-6}=0,692$	15,4 (14,4; 16) $p_{2-4}=1,00$ $p_{2-6}=0,395$	18,9 (18,5; 19,1) $p_{2-4}=0,008$ $p_{2-6}=0,004$	51 (50; 51,8) $p_{2-4}=0,004$ $p_{2-6}=0,002$
12 мес	3-я (интактные), <i>n</i> =7	37,5 (36,1; 38,5) $p_{3-5}=0,029$ $p_{3-4}=0,751$	15,1 (14,5; 15,3) $p_{3-5}=0,20$ $p_{3-4}=0,632$	17,1 (16,8; 17,6) $p_{3-5}=0,106$ $p_{3-4}=0,112$	45,8 (45,6; 46,1) $p_{3-5}=0,035$ $p_{3-4}=0,130$
	4-я (с ПИКС), <i>n</i> =9	37,3 (35,6; 38,8) $p_{4-6}=0,518$	15 (15; 15,4) $p_{4-6}=0,221$	17,8 (17,2; 18) $p_{4-6}=0,361$	47,7 (46,2; 48,3) $p_{4-6}=0,939$
24 мес	5-я (интактные), <i>n</i> =7	35,5 (35,4; 35,8) $p_{5-6}=0,077$	16,1 (15,9; 16,2) $p_{5-6}=0,496$	16,6 (16,7; 16,8) $p_{5-6}=0,020$	47,1 (46,8; 47,3) $p_{5-6}=0,295$
	6-я (с ПИКС), <i>n</i> =11	37,3 (35,6; 38)	15,5 (15,2; 17,1)	17,4 (17,1; 17,7)	47,9 (46,7; 48)

Примечание. *MCV* — средний объем эритроцита; *RDW* — ширина распределения красных клеток; *MCH* — среднее содержание гемоглобина в эритроците; *MCHC* — средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците.

зависимом нарушении процессов созревания клеток эритрона. Полученный результат согласуется с данными, представленными в работах [3, 8], и позволяет сделать вывод о формировании возрастзависимых изменений в эритропоэтическом звене кроветворения.

Тот факт, что выявленные различия были получены для интактных животных, дает основание предполагать, что эти возрастзависимые изменения скажутся на морфофункциональных свойствах эритроцитов при хронических патологиях сердца, а это, в свою очередь, будет влиять на эффективность адаптивно-компенсаторных механизмов, позволяющих организму функционировать в условиях патологии.

Для проверки этого предположения мы провели определение показателей красной крови у крыс рассматриваемых возрастных групп, но уже после формирования у них ПИКС. При сопоставлении полученных данных (см. табл. 1) видно, что формирование ПИКС практически не повлияло на межгрупповое соотношение таких показателей, как *RBC*, *HGB* и *HCT*, отражающего уровень гемоглобина. Это обстоятельство позволяет считать, что стрессорные воздействия и метаболические нагрузки, которым подвергается организм в процессе формирования ПИКС, не отражаются на возрастзависимых особенностях процесса гемопоэза клеток красной крови и синтеза гемоглобина. При этом формирование ПИКС у старых животных сопровождалось достоверным увеличением количества ретикулоцитов как относительно этого показателя у интактной возрастной контрольной группы, так и у животных 4 и 12 мес с ПИКС (см. табл. 1).

Изменение других показателей на фоне сформировавшегося ПИКС оказалось иным. Так, согласно данным, представленным в табл. 2, показатели среднего объема эритроцита (*MCV*) практически не различались у опытных крыс разных возрастных групп. Такой результат получился за счет того, что на фоне ПИКС у 4-месячных крыс отмечалось относительное снижение значения *MCV*, а у 24-месячных — напротив, его увеличение. Сопоставление медиан показателя *MCV* у 12-месячных крыс в интактном состоянии и на фоне ПИКС показало абсолютное их равенство. Отмеченная динамика изменений *MCV* в условиях формирования ПИКС привела к нивелированию достоверности возрастзависимого различия показателей *MCV*, выявленного между группами интактных животных до годовалого возраста и двухгодовалых животных.

Подобный результат мы получили и при анализе показателей *RDW*, отражающих гетерогенность эритроцитов по объему. Медианы этого показателя у крыс всех трех возрастных групп при ПИКС были равны. Сопоставление значений *RDW*, полученных в группах животных с ПИКС и в интактных группах соответствующего возраста, показало, что формирование кардиосклероза приводит у молодых животных к увеличению гетерогенности эритроцитов по объему и ее уменьшению у старых. Значение *RDW* у животных с ПИКС среднего возраста (12 мес) было равно показателю у интактной группы.

Динамика показателя *MCH* у крыс разного возраста при формировании ПИКС носила также разнонаправленный характер. У 4-месячных крыс была выявлена тенденция к снижению, а у 24-месячных, наоборот — к повышению этого показателя, тогда как у 12-месячных крыс значения *MCH* при ПИКС практически не изменились. При всех этих различиях, при ПИКС, как и в интактном состоянии животных, значение *MCH* у 4-месячных крыс было достоверно выше, чем у 12- и 24-месячных.

Прямо противоположные результаты были получены при анализе значений *MCHC* — показателя средней концентрации гемоглобина в эритроците. У 4- и 24-месячных крыс со сформировавшимся ПИКС его значения не отличались от таковых, полученных для крыс интактных групп того же возраста. У крыс 12 мес с ПИКС, напротив, была отмечена тенденция к увеличению показателя *MCHC* относительно интактных значений.

Считается, что в основе анемии при ХСН лежит иммуноопосредованный механизм, заключающийся в стимуляции выработки гепсидина провоспалительным *IL-6*, что сопровождается уменьшением уровня сывороточного железа [12]. Процесс постинфарктного ремоделирования сердца сопровождается выраженной воспалительной реакцией и выходом в кровоток как про-, так и противовоспалительных цитокинов [12]. В экспериментальных работах показана возможность взаимосвязи повышенной потребности клеток красной крови к самообновлению у старых животных с активацией оксидативного стресса [8]. Можно предполагать наличие этой же зависимости и в отдаленные сроки постинфарктного ремоделирования сердца, для которых ранее уже было доказано активное протекание свободнорадикальных процессов [7, 9].

Морфометрические показатели у интактных животных и животных с ПИКС 4, 12 и 24 мес представлены в табл. 3. При сопоставлении представленных данных интактные крысы 12 и 24 мес имели ожидаемо статистически значимо большие показатели массы тела и миокарда, чем 4-месячные животные. Показатели отношения массы миокарда к массе тела у крыс старших возрастных групп оказались в 1,3 раза ниже,  $p=0,005$  и  $p=0,002$ , соответственно. Постинфарктное ремоделирование миокарда у молодых животных сопровождалось развитием выраженной гипертрофии сердечной мышцы. Медиана массы сердца в группе 4-месячных животных с ПИКС превышает аналогичный показатель в интактной группе в 1,4 раза ( $p=0,014$ ). Аналогичная направленность изменений выявлена и для медианы массы ЛЖ. У крыс с ПИКС она в 1,7 раза ( $p=0,014$ ) превышает значения таковой у интактной группы. Также у молодых животных с ПИКС выявлено достоверно большее значение отношения массы сердца к массе тела.

Очевидно, что отмеченные изменения свидетельствуют о развитии компенсаторной гипертрофии сердца в ответ на ишемическое поражение миокарда ЛЖ и формирование ПИКС. Ранее нами было показано наличие возрастных особенностей сократительной дисфункции в результате формирования ПИКС у животных 4 и 12 мес [1], заключающихся в том, что в кардиомиоцитах 12-месячных крыс при ПИКС увеличивается  $Ca^{2+}$ -аккумулирующая способность саркоплазматического ретикулула.

У крыс 12 и 24 мес формирование ПИКС не сопровождалось гипертрофией сохранившихся кардиомиоцитов в стенках ЛЖ. Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что у животных этих возрастных групп не было зафиксировано достоверного увеличения массы сердца и массы ЛЖ. Возможно, этот результат является отражением того, что регенераторно-компенсаторные резервы сердечной мышцы, обусловленные регенераторными возможностями кардиомиоцитов, на поздних этапах онтогенеза животных значительно снижены.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что патологические процессы, развивающиеся в организме животных разного возраста на исследуемых сроках формирования постинфарктного кардиосклероза, не оказывают выраженного влияния на эритроидный росток кроветворения костного мозга. На данном сроке формирования постинфарктного кардиосклероза просматривается лишь определённая направленность процессов изменения эритропоэза, которая на более поздних сроках развития патологического процесса, вполне вероятно, может реализоваться в достоверно выраженные изменения. Отмеченные у животных с постинфарктным кардиосклерозом различия параметров красной крови касаются, в основном, расчетных показателей, позволяющих выявить состояние инициации изменений в процессах эритропоэза. Тенденциозные расхождения в гематологических

Таблица 3

Масса тела и миокарда у крыс 4, 12 и 24 мес,  $Me(Q2;Q3)$

Группа		Масса тела, г	Масса сердца, г	Масса ЛЖ, г	Отношение массы сердца к массе тела, мг/г
4 мес	1-я (интактные), $n=5$	298 (285; 310) $p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{1-5}=0,003$	1,030 (1,019; 1,037) $p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{1-5}=0,003$	0,635 (0,601; 0,668) $p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{1-5}=0,003$	3,58 (3,32; 3,67) $p_{1-2}=0,037$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{1-5}=0,005$
	2-я (с ПИКС), $n=5$	380 (355; 390) $p_{2-4}=0,005$ $p_{2-6}=0,002$	1,461 (1,446; 1,596) $p_{2-4}=0,064$ $p_{2-6}=0,103$	1,065 (1,019; 1,109) $p_{2-4}=0,031$ $p_{2-6}=0,069$	3,99 (3,75; 4,45) $p_{2-4}=0,005$ $p_{2-6}=0,002$
12 мес	3-я (интактные), $n=7$	500 (470; 515) $p_{3-4}=0,667$ $p_{3-5}=1,00$	1,268 (1,179; 1,377) $p_{3-4}=0,266$ $p_{3-5}=0,247$	0,913 (0,819; 0,978) $p_{3-4}=0,368$ $p_{3-5}=0,817$	2,61 (2,57; 2,65) $p_{3-4}=0,137$ $p_{3-5}=0,165$
	4-я (с ПИКС), $n=9$	500 (500; 520) $p_{4-6}=0,507$	1,365 (1,291; 1,381) $p_{4-6}=0,160$	0,945 (0,916; 0,985) $p_{4-6}=0,786$	2,73 (2,66; 2,74) $p_{4-6}=0,067$
24 мес	5-я (интактные), $n=7$	500 (480; 517) $p_{5-6}=0,961$	1,353 (1,292; 1,433) $p_{5-6}=0,464$	0,929 (0,863; 0,975) $p_{5-6}=0,188$	2,75 (2,54; 2,87) $p_{5-6}=0,272$
	6-я (с ПИКС), $n=11$	500 (480; 510)	1,396 (1,315; 1,496)	0,968 (0,883; 0,060)	2,81 (2,68; 3,04)

показателях у животных крайних возрастных групп с постинфарктным кардиосклерозом приводят к сглаживанию межвозрастных различий, отмеченных у животных в интактном состоянии.

### Литература

1. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Путрова О.Д. и др. Возрастные особенности внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном remodelировании сердца // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 59–63.
2. Бугрова И.А., Калюта Т.Ю., Корсунова Е.Н., Шварц Ю.Г. Отклонения показателей красной крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — эпидемиология, прогноз и подходы к лечению // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2014. Т. 13. № 6. С. 62–67.
3. Голубева Е.К., Назаров С.Б. Возрастные особенности резистентности эритроцитарной мембраны крыс к гемолитическим факторам *in vitro* // Вестн. новых мед. технологий. 2011. Т. 18. № 4. С. 93–95.
4. Дизрегуляторная патология системы крови / Под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М.: Мед. информ. агентство, 2009.
5. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Ритмоинотропные реакции миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне стрептозоцин-индуцированного диабета // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 48. № 8. С. 143–146.

6. Липунова Е.А., Тукин В.Н., Резанова Т.А. Изменение гематологических показателей у больных сахарным диабетом пожилых людей // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. 2007. Т. 5. № 5. С. 85–89.

7. Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Барзах Е.И. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при remodelировании сердца крыс после экспериментального инфаркта // Кардиология. 2007. № 6. С. 41–45.

8. Теплый Д.Д., Нестеров Ю.В. Особенности морфофизиологических показателей эритроцитов белых крыс на раннем и позднем этапах онтогенеза // Естеств. науки. 2011. Т. 1. № 34. С. 38–143.

9. Федотова А.И., Максимов И.В., Реброва Т.Ю. и др. Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2015. Т. 14. № 2. С. 25–30.

10. Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Показатели эритропоза у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным постреперфузионным гемолизом // Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. Прилож. С. 145.

11. Gomez A.M., Guatimosim S., Dilly K.W. et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling // Circulation. 2001. Vol. 104. № 6. P. 688–693.

12. Silverberg D.S., Wexler D., Palazzuoli A. et al. The anemia of heart failure // Acta Haematol. 2009. № 122. P. 109–119.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 56–61

T. Yu. Rebrova<sup>1</sup>, S. A. Afanasiev<sup>1</sup>, A. A. Churin<sup>2</sup>, E. P. Fedorova<sup>2</sup>, T. Yu. Lamzina<sup>2</sup>, S. V. Popov<sup>1</sup>

#### AGE FEATURES PERIPHERAL LINK ERYTHRON RATS AND ITS STATUS WITH EXPERIMENTAL CARDIOSCLEROSIS

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, ul. Kievskaya, Tomsk, 634012; e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; <sup>2</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634028

Studied the performance of the peripheral unit erythron rats aged 4 months (1<sup>st</sup> group) 12 months (2<sup>nd</sup> group) and 24 months (3<sup>rd</sup> group). Each age group ( $n=20$ ) consisted of 10 intact animals and 10 animals c postinfarction cardiosclerosis (PICS). In the group of animals 24 months of age was showed an increase in the number of erythrocytes in the absence of difference in the amount of reticulocytes. Expressed anisocytosis and decrease in hemoglobin synthesis in animals of this age group suggests that the age-related disorders maturation of erythroid cells. The development of post-infarction myocardial remodeling has not affected polycythemia typical for animals of older age group. At the same time a significant increase in the reticulocyte count of peripheral blood smears was observed for this group of animals. Development of PICS for animals extreme age groups leads to a smoothing interage differences, noted in the animals in the intact condition.

**Key words:** red blood cells, hemoglobin, myocardial infarction, rats, ontogenesis

В. А. Зуев<sup>1</sup>, Н. И. Трифонов<sup>1</sup>, Н. С. Линькова<sup>1, 2</sup>, Т. В. Кветная<sup>1</sup>

## МЕЛАТОНИН КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МАРКЕР ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

В представленном обзоре гормон мелатонин рассматривается в качестве прогностического маркера при диагностике темпа старения организма и возрастной патологии. Установлено, что снижение экспрессии мелатонина в буккальном эпителии коррелирует с возрастом пациента. Показано, что уровень экспрессии мелатонина в лимфоцитах крови у пациентов с болезнью Альцгеймера снижается. Выявлено, что уровень секреции мелатонина в плазме крови коррелирует со степенью тяжести климактерического синдрома. Обнаружено, что при язвенной болезни желудка происходит увеличение секреции мелатонина энтероцитами. Установлено, что у пациентов с различными злокачественными новообразованиями выявлено изменение уровня экскреции метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина с мочой в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Таким образом, мелатонин является маркером, отражающим интегральные процессы старения нейроиммуноэндокринной системы, который может быть верифицирован с помощью неинвазивных методик в периферических тканях и биологических жидкостях организма.

**Ключевые слова:** мелатонин, молекулярный маркер, болезнь Альцгеймера, климактерический синдром, онкологические заболевания, старение

В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению мелатонина (МТ), одного из гормонов диффузной нейроиммуноэндокринной системы (ДНЭС), который в течение многих лет рассматривался исключительно как продукт секреции пинеальной железы. С появлением высокочувствительных антител к индолилалкиламинам МТ был идентифицирован не только в пинеальной железе, но и в экстрапинеальных тканях — сетчатке, мозжечке, костном мозге, слизистой оболочке кишечника, бронхиальном эпителии, почках, яичниках и других тканях. Выявлен активный синтез МТ и в неэндокринных клетках — эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, буккальном эпителии, эндотелии, тучных клетках, НК-клетках. В настоящее время доказано, что многие клетки

в различных органах, в том числе нейроны сетчатки и головного мозга, имеют рецепторы к МТ [13]. Функционально МТ-продуцирующие клетки являются составной частью ДНЭС как универсальной системы адаптации и поддержания гомеостаза организма. Широкое распространение МТ-продуцирующих клеток в организме, значительный спектр биологической активности МТ и особенно его главное свойство универсального регулятора биологических ритмов позволяет предположить, что экстрапинеальный МТ играет ключевую роль в качестве паракринной сигнальной молекулы.

Спектр биологической активности МТ включает не только регуляцию биологических ритмов, но и синтез половых гормонов, стимуляцию функций иммунных клеток, цитостатические и антипролиферативные эффекты [14]. МТ является одной из важнейших эндогенных ловушек свободных радикалов, в некоторых случаях более эффективной, чем глутатион, аскорбиновая кислота и β-каротин [15]. МТ способен связывать высокотоксичные гидроксильные радикалы, анионы пероксинитрита, синглетный кислород, оксида азота (II) и радикал супероксидного аниона. Установлено, что МТ повышает уровень мРНК для СОД, активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (все они являются антиоксидантными ферментами), расширяя, тем самым, возможности своего антиоксидантного действия [33]. Обнаружение растворимой формы длинноцепочечного предшественника β-амилоида (APP) в секреторных гранулах МТ-продуцирующих хромоаффинных клеток сделало очевидным необходимость изучения особенностей МТ для более глубокого понимания патогенеза болезни Альцгеймера (БА) и Паркинсона [36].

Многообразие присущих МТ биологических регуляторных эффектов, а также его антиокси-

дантные свойства вовлекают этот гормон в формирование адаптационных реакций и в патогенез различных заболеваний, особенно ассоциированных с возрастной инволюцией органов и тканей. Установлен факт снижения эндогенной продукции МТ с возрастом, что совпадает с появлением различной возрастной соматической патологии. МТ легко проникает через гематоэнцефалический барьер, в то время как в разных отделах головного мозга человека обнаружены рецепторы к МТ. МТ является выраженным антиоксидантом, эффективность которого по критерию снижения оксидативного повреждения была показана при возрастной патологии [16–19]. Снижение уровня ночного пика секреции МТ наблюдается как при ускоренном и естественном старении, так и при различной патологии [22, 32]. Таким образом, широкий спектр биологической активности МТ дает основание оценить его роль в патогенезе и диагностике заболеваний, ассоциированных с возрастом.

#### *Мелатонин как маркер прижизненной диагностики болезни Альцгеймера*

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), в частности болезнь Альцгеймера (БА), являются патологическими процессами, ассоциированными с возрастом (M. Schneck и др., 1982). Прижизненная диагностика НДЗ чрезвычайно трудна, но крайне необходима для выбора оптимального патогенетически обусловленного варианта лечения. БА — прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся необратимым ухудшением когнитивных и физических функций. В настоящее время, в связи с повышением качества и увеличением продолжительности жизни населения в цивилизованных странах, БА все чаще становится одной из причин смерти и приобретает статус актуальной проблемы общественного здоровья. В механизме развития БА важное место занимает нейротоксическое действие свободных радикалов (D. Price, 1999). МТ является мощным эндогенным антиоксидантом и играет важную роль в защите нейронов от окислительного стресса (R. Reiter и соавт., 1993, 1999).

Проведение исследований по изучению взаимоотношений экстрапинеального МТ с ключевыми молекулами, вовлеченными в патогенез БА, —  $\beta$ -амилоидом и тау-протеином, может быть значимым этапом для разработки прижизненных маркеров НДЗ. У пациентов с БА обнаружено достоверное снижение экскреции метаболита МТ — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT),

пропорциональное степени клинической выраженности деменции [5].

Иммуноцитохимические исследования позволили впервые обнаружить тау-протеин в цитоплазме лимфоцитов крови у пациентов с БА. Явное различие в иммуноцитохимической локализации тау-протеина между здоровыми и больными людьми свидетельствует о том, что этот белок может рассматриваться в качестве перспективного маркера прижизненной диагностики БА, а лимфоциты крови — как удобный объект для прижизненной диагностики БА [5, 8, 9]. При БА в лимфоцитах крови происходит значительное снижение синтеза белка *bcl-x* и МТ как за счет уменьшения количества лимфоцитов, продуцирующих эти факторы, так и за счет снижения уровня секреции веществ в тех клетках, которые сохранили способность продуцировать эти сигнальные молекулы. Выявленное снижение выработки антиапоптозного фактора *bcl-x* и МТ в лимфоцитах крови у пациентов с БА может свидетельствовать об усилении гибели нейронов путем апоптоза и/или об участии продуктов ПОЛ в патогенезе БА [5].

Использование периферических клеток и биопсии тканей человека в качестве объектов для прижизненной диагностики БА и других НДЗ может представлять собой перспективное направление в решении проблем, связанных с оптимизацией, оценкой прогноза и лечения указанных патологических процессов [24].

#### *Мелатонин как маркер старения. Возрастные особенности экспрессии мелатонина в буккальном эпителии*

В настоящее время буккальный эпителий (БЭ) используют как альтернативный источник биологического материала для теломерного теста, а морфологические особенности ядер клеток БЭ отражают темп старения организма [6]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в клетках БЭ с возрастом наблюдается изменение экспрессии ряда сигнальных молекул — маркеров клеточных взаимодействий (*MMP9*, *TIMP1*), роста сосудистой сети (*VEGF*), противоопухолевой защиты организма (*CD64*, *RON*), эндокринной функции (хромогранин *A*) и старения организма (мелатонин) [7, 12].

БЭ можно рассматривать как пограничную зону между внешней и внутренней средой организма [3]. Изменения функциональной активности клеток БЭ (процессы клеточного обновления и дифференцировки, экспрессия различных сиг-

нальных молекул) во многом отражают состояние локального и системного гомеостаза организма или его нарушения при патологических состояниях. Таким образом, БЭ является источником важной диагностической и прогностической информации о состоянии здоровья, стрессорных воздействиях, влиянии факторов внешней среды, соматической патологии и биологического возраста человека.

Установлено, что экспрессия МТ в клетках БЭ у людей с возрастом резко снижается. Наиболее значительное снижение МТ наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, что согласуется с данными возрастного снижения уровня синтеза этого гормона в других экстрапинеальных источниках [10, 31]. При этом следует отметить, что возрастное снижение экспрессии МТ, по данным иммуноцитохимического исследования, наблюдается только по показателю площади экспрессии, тогда как оптическая плотность экспрессии МТ с возрастом не изменяется. Полученные результаты позволяют предположить, что при старении в БЭ снижается число клеток, синтезирующих МТ, но не количество рецепторов к МТ в клетке. Таким образом, изучение экспрессии МТ в клетках БЭ может служить дополнительным неинвазивным методом оценки биологического возраста человека. Следует отметить, что у людей молодого и среднего возраста экспрессия МТ в клетках БЭ сохраняется на стабильно высоком уровне, тогда как значимое изменение его синтеза характерно для людей пожилого и старческого возраста. Поскольку исследуемая молекула является также маркером различных соматических патологий, изучение экспрессии МТ в клетках БЭ является неинвазивным и простым в исполнении методом, который открывает новые перспективы для предиктивной диагностики, оценки и прогноза эффективности лечения, а также темпов старения организма.

#### *Мелатонин и старение репродуктивной системы*

Климактерический период характеризуется процессами инволюции в репродуктивной системе, приводящими к прекращению детородной и менструальной функций на фоне общих возрастных изменений в организме женщины. В патогенезе менопаузы основное значение имеет постепенное снижение продукции эстрогенов в яичниках. Снижение уровня секреции эстрогенов сопровождается повышением образования фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе. Известно, что половые гормоны оказывают множественные

эффекты на различные органы и ткани. На фоне дефицита половых гормонов в постменопаузе могут возникать климактерические расстройства [20].

Наиболее известным ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром (КС), осложняющий естественное течение климактерического периода. Он характеризуется нейропсихическими и вазомоторными нарушениями. Частота КС, по данным разных авторов, варьирует от 40 до 60 % [29, 30, 37]. В России средний возраст наступления менопаузы составляет 49 лет, а к 55–60 годам в менопаузе находятся 100 % женщин. Частота возникновения КС в возрастной группе 40–60 лет составляет 43,4 %, при этом в 20,5 % случаев имеет место тяжелое течение данного синдрома [13]. С учетом продолжительности жизни женщин (в среднем 76 лет) более 20 лет они проводят в состоянии постменопаузы. Таким образом, почти  $\frac{1}{3}$  жизни женщины проходит на фоне эстрогенного дефицита, что обуславливает возрастание значимости медицинских и социальных проблем данной возрастной группы населения. В настоящее время получены многочисленные данные о влиянии МТ на процессы полового созревания и репродукции. Об этом, в частности, свидетельствует обнаружение рецепторов к данному гормону в репродуктивных органах и наличие рецепторов к половым стероидам в эпифизе [39].

Известно, что МТ обладает антигонадотропными свойствами. Первичное кратковременное снижение уровня МТ в период половой зрелости способствует активации гонадотропной функции гипофиза, выработке ФСГ и ЛГ, что обеспечивает репродуктивную функцию [21]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению роли МТ в патогенезе КС. Существует предположение, что десинхронизация регуляции циркадианных ритмов эпифизом может быть причиной наступления менопаузы. Ключевая роль в этом процессе отводится нарушению циклической продукции гонадотропинов и половых стероидов на фоне изменения уровня МТ [28]. Снижение ночного уровня МТ выявляется примерно с 40–50 лет [21], что совпадает со средним возрастом наступления менопаузы. Эстроген-дефицитное состояние, характерное для женщин в постменопаузе, может сопровождаться развитием нейроэндокринных изменений, в частности изменением функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. Механизм нейроэндокринных изменений заключается в снижении дофаминергического и

увеличении норадренергического тонуса. В этом отношении представляет интерес изучение особенностей секреции МТ у женщин разных возрастных групп, страдающих КС.

Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем секреции МТ и наличием КС. Максимальные уровни экскреции 6-СОМТ зарегистрированы в течение первых 3 лет менопаузы. Обнаружена положительная корреляция между уровнем экскреции 6-СОМТ и степенью тяжести КС. Изучено влияние сопутствующей патологии на экскрецию 6-СОМТ у женщин климактерического периода на примере артериальной гипертензии. Выявлено достоверное увеличение уровня экскреции 6-СОМТ при сочетании КС с нарушениями сна. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности использования МТ как биологического маркера при оценке прогноза течения климактерического периода и оценке вероятности возникновения КС. Установленная зависимость между уровнем экскреции 6-СОМТ и степенью тяжести КС позволяет использовать данный маркер для раннего выявления пациентов, относящихся к группе риска по развитию тяжелых вариантов течения КС. Показана ценность определения уровня экскреции 6-СОМТ как неинвазивной процедуры, которая может быть использована в комплексном обследовании женщин, находящихся в климактерическом периоде. Установлено, что определение уровня секреции МТ, совместно с оценкой гормонального статуса пациентов, расширяет возможности диагностики патологии постменопаузы [10].

#### *Мелатонин и патология ЖКТ у лиц старших возрастных групп*

Заболевания органов пищеварения остаются актуальной проблемой клинической медицины. Во всем мире ежегодно увеличивается количество людей, страдающих заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы [1]. У пациентов пожилого и старческого возраста язвенная болезнь желудка протекает, преимущественно, в острой форме с частыми осложнениями. На сегодняшний день хорошо изучена роль гастроинтестинальных гормонов, в том числе и МТ, в регуляции деятельности ЖКТ. Однако до сих пор роль МТ в качестве маркера заболеваний ЖКТ была исследована не в полной мере.

Так, согласно литературным данным, на стадии обострения язвенной болезни желудка наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном ста-

тусе у группы людей с заболеванием и контрольной группой: при обострении количество иммунопозитивных клеток, продуцирующих МТ в слизистой оболочке желудка, достоверно выше. Кроме того, существенным отличием клинико-эндоскопической и истинной ремиссии язвенной болезни является то, что при истинной ремиссии происходит восстановление нейроэндокринного статуса слизистой оболочки желудка, а при клинико-эндоскопической ремиссии такого не происходит: снижается до нормального уровня количество мелатонин- и соматостатин-продуцирующих клеток, а должного снижения серотонин- и гастрин-продуцирующих клеток не происходит [2]. Также было установлено, что секреция МТ коррелирует с алкоголь-индуцированным синдромом кишечной гиперпролифераемости [35].

Таким образом, МТ может являться маркером язвенной болезни желудка, кишечной эндотоксемии, алкогольной болезни печени и других воспалительных процессов, опосредованных алкогольным повреждением тканей и органов.

#### *Мелатонин как маркер опухолевого роста*

Согласно статистическим данным, максимальное число опухолевых заболеваний приходится на возрастную группу 60–64 года (16,3%). В структуре заболеваемости лиц пожилого возраста преобладают опухоли кожи с меланомой (16,6%), трахеи, бронхов, легкого (11,1%), молочной железы (9,8%), желудка (7,8%) [4].

Одним из наиболее важных биологических свойств МТ является его способность контролировать клеточное деление. МТ способен ингибировать митоз клеток, вызывая задержку на стадии метафазы. Были опубликованы сообщения, касающиеся ингибирующего действия МТ на рост клеток, зависимых от половых стероидных гормонов, а также на развитие экспериментальных злокачественных опухолей *in vivo* и *in vitro*. С учетом этих данных, было выдвинуто предположение о том, что МТ является природным онкостатическим нейрогормоном, способным предотвращать неопластический рост [25].

Это обстоятельство определяет актуальность определения секреции МТ у онкологических больных, что может иметь не только фундаментальное значение для более глубокого понимания эндогенных механизмов, участвующих в процессах неопластической трансформации, но и служить основой для разработки новых диагностических и прогностических маркеров при опухолевых заболе-

ваниях. Определение уровня МТ у онкологических больных осуществляют на протяжении последних 20 лет. Вначале содержание МТ в сыворотке крови изучали с помощью газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией; обнаруженный при этом уровень МТ был снижен у больных раком различной локализации по сравнению со здоровыми людьми. Позже было продемонстрировано снижение ночного уровня МТ у больных раком молочной железы. При анализе дневной экскреции МТ у онкологических больных было выявлено повышение уровня МТ у больных раком матки и яичников и снижение этого показателя у больных раком печени, почек, лёгких и кожи [27]. Далее приведем несколько примеров изменения уровня секреции МТ у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации.

У пациенток с большой первичной карциномой щитовидной железы при обследовании до операции обнаружено 56 % снижение ночной экскреции 6-СОМТ. При этом у пациенток с незлокачественными заболеваниями щитовидной железы (простой зоб и аденомы, тиреоидит Хашимото) обнаружено 60 % снижение экскреции 6-СОМТ по сравнению с пациентками контрольной группы, не имеющими заболеваний щитовидной железы. Через неделю после оперативного удаления злокачественной опухоли щитовидной железы ночная экскреция 6-СОМТ повышалась до нормального уровня. Подавление пинеальной функции при раке щитовидной железы, по-видимому, не является специфическим феноменом, обусловленным присутствием только малигнизированных клеток, так как у пациентов с благоприятным течением заболеваний щитовидной железы (простой зоб, аденомы, тиреоидит Хашимото) зарегистрировано статистически достоверное снижение экскреции 6-СОМТ. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие заболеваний щитовидной железы, независимо от того, относятся ли они к злокачественным новообразованиям или нет, может подавлять выработку пинеального МТ. Представляется возможным, что изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, модулируемые МТ, могут реципрокно влиять на эпифиз, или что тиреоидные факторы роста, секретлируемые соответствующими опухолями, ингибируют выработку МТ. Другой возможный механизм может заключаться в том, что гомеостатические изменения, формирующиеся в щитовидной железе, негативным образом влияют на верхний шейный ганглий, который осуществляет симпа-

тический контроль над щитовидной и пинеальной железами.

У пациентов мужского пола с первичным раком гортани, гистологически охарактеризованным как плоскоклеточная карцинома степени G1–3 различных клинических стадий (T2–4N0–2M0–1), обнаружено повышение средней ночной экскреции 6-СОМТ на 12 % по сравнению с контрольной группой. Ранжирование группы больных раком гортани в соответствии с размерами первичной опухоли выявило, что у больных с относительно небольшими опухолями стадии T2 имеется 125 % повышение экскреции 6-СОМТ по сравнению с контрольной группой, тогда как у больных с опухолями T4 было обнаружено снижение уровня 6-СОМТ на 62 %. Поскольку средний возраст пациентов в подгруппах с разными размерами опухолей варьировал в очень небольшом диапазоне (55–57 лет), представляется вероятным, что размер первичной карциномы гортани оказывает модулирующее действие на ночную выработку МТ. При наличии небольших опухолей (T2) выработка МТ повышена, в то время как большие опухоли (T4), по-видимому, приводят к ингибированию этого процесса. Анализ группы больных в соответствии с гистологическими типами дифференцирования опухолей показал, что экскреция 6-СОМТ повышена при наличии высокодифференцированных опухолей, будучи в среднем на 52 % выше, чем в контрольной группе, тогда как у больных с недифференцированными G3 опухолями этот показатель был низким. У больных со слабодифференцированными G2 опухолями экскреция 6-СОМТ имела значения, близкие к норме. Известно, что в карциномах гортани имеются рецепторы к тестостерону и эстрогену. Поэтому и нормальная, и неопластическая ткань гортани являются эндокринно-зависимыми структурами, подверженными влияниям изменений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также воздействию МТ. Хотя злоупотребление алкоголем и табакокурением, по-видимому, являются основной причиной риска развития рака гортани, возрастное изменение уровня циркулирующего тестостерона, наряду с результатом усиленного потребления алкоголя [31] и табакокурения [26], по-видимому, может являться важным фактором, который определяет чувствительность клеток гортани к опухолевой трансформации, первично обусловленной указанными вредными привычками. Снижение уровня циркулирующего МТ при злоупотреблении алкоголем может также непосредственно стимулировать развитие рака гортани

вследствие уменьшения его способности поглощать свободные радикалы [35] и нейтрализовать метаболиты этанола и, в какой-то мере, ингредиенты табака (часто употребляемого вместе с алкоголем), обладающие высоким мутагенным потенциалом для ткани гортани.

У пациентов с неоперированным раком толстой кишки, желудка и легких без отдаленных метастазов был проведен корреляционный анализ между содержанием *PCNA*-позитивных ядер и МТ-позитивных клеток в опухолях и уровнем ночной экскреции 6-СОМТ. У всех пациентов обнаружена положительная корреляция между уровнем экскреции 6-СОМТ с мочой и количеством *PCNA*-позитивных ядер в опухолевой ткани. Анализ уровня экскреции 6-СОМТ выявил отрицательную корреляцию этого показателя с внутриопухолевым содержанием МТ у больных раком толстой и прямой кишки, желудка и легких. Среднее относительное количество МТ-позитивных опухолевых клеток у больных раком толстой кишки было ниже, чем при раке желудка или легких, что указывает на то, что в быстро пролиферирующих опухолях уровень МТ-позитивных клеток снижен.

У пациентов с первичным раком легкого различных клинических стадий, преимущественно с немелкоклеточным раком легкого (плоскоклеточные карциномы и аденокарциномы), показано снижение на 59 % значений ночной экскреции 6-СОМТ по сравнению с контрольной группой без опухолей и отсутствие различий по этому критерию в зависимости от размеров опухолей. При этом нарушения суточного ритма уровня МТ в крови у больных немелкоклеточным раком легкого можно устранить путём применения *IL-2* [34].

У пациенток с саркомой Ходжкина обнаружили повышение уровня экспрессии ночного МТ. Утренний уровень МТ в плазме у больных множественной миеломой был существенно выше контрольных значений [38].

Механизм взаимодействия процессов пролиферации опухолевой ткани и синтеза МТ пока до конца неясен. Однако отмеченные закономерности могут указывать на наличие прямых и обратных связей между опухолевыми клетками и МТ, который оказывает ингибирующее действие на пролиферацию нормальных и малигнизированных клеток.

Представляется возможным предположить, что онкогенетически закодированные факторы роста секретируются опухолевыми клетками, по кровотоку или паракринно поступают в МТ-

продуцирующие клетки и там оказывают влияние на биосинтез МТ. Однако не исключено, что факторы роста, секретируемые опухолевыми клетками, влияют на те участки симпатической нервной системы, которые вовлечены в нервную стимуляцию пинеального биосинтеза МТ, то есть на постганглионарные симпатические норадренергические нервные волокна, иннервирующие эпифиз и регулирующие активность фермента, лимитирующего скорость трансформации, — серотонин-*N*-ацетилтрансферазу.

Имеющиеся результаты о тесной корреляции между синтезом *PCNA* и уровнем ночной экскреции 6-СОМТ подтверждают идею о том, что пролиферативную активность опухолевых клеток можно контролировать неинвазивным способом. Что касается прогностического значения определения *PCNA* в опухолевой ткани, то, по-видимому, высокая экспрессия *PCNA* может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе, как об этом уже сообщалось для пациентов с карциномами щитовидной железы, желудка, молочной железы, с саркомами мягких тканей, а также с фиброзной гистиоцитомой [23].

Выявление отрицательной корреляции между *PCNA* и МТ-иммунопозитивными опухолевыми клетками показывает, что связывание или поглощение циркулирующего МТ опухолевыми клетками и/или биосинтез МТ в опухолевых клетках снижается при усилении пролиферации.

Судя по всему, наличие МТ в опухоли имеет диагностическое и прогностическое значение, как это продемонстрировано для других биологически активных веществ (гормонов, нейропептидов и биогенных аминов). Если МТ действительно синтезируется в ткани злокачественных опухолей, это может служить подтверждением концепции, что гормоны вырабатываются не только в классических нейроэндокринных опухолях, но также и в карциномах различных типов [23]. Мы предполагаем, что около 25–30 % всех эпителиальных злокачественных опухолей способны вырабатывать биогенные амины или пептидные гормоны. Этот тезис может не только привести к новому взгляду на концепцию неопластического развития, но также может иметь практическое диагностическое и прогностическое применение.

Таким образом, полученные данные у онкологических больных с новообразованиями, локализованными вне репродуктивной системы, подтверждают концепцию активного участия МТ в эндогенных механизмах опухолевого роста, ко-

торая подтверждается и многими экспериментальными исследованиями. В ходе этих работ было показано, что пинеалэктомия стимулирует рост экспериментальных опухолей, в то время как водные экстракты эпифиза и МТ ингибируют этот процесс.

У пациентов с различными злокачественными новообразованиями нами продемонстрированы варианты изменения уровня экскреции 6-СОМТ, которые зависели как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания. Механизмы этого явления плохо изучены. Более глубокое изучение этих процессов будет способствовать лучшему пониманию сложных системных эффектов опухолевого роста на организм, а также окажется полезным для разработки новых диагностических и прогностических опухолевых маркеров.

### Заключение

В обзоре мелатонин рассматривается в качестве маркера старения и возрастной патологии — болезни Альцгеймера, климактерического синдрома, ЖКТ, опухолевого роста. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень мелатонина в лимфоцитах крови у пациентов понижается при климактерическом синдроме, а снижение экспрессии мелатонина в буккальном эпителии коррелирует с возрастом пациента. Была выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем секреции мелатонина и наличием климактерического синдрома, а также степенью тяжести климактерического синдрома. При язвенной болезни желудка было выявлено увеличение секреции мелатонина. У пациентов с различными злокачественными новообразованиями были выявлены разные изменения уровня экскреции мелатонина, которые зависели как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания. Так, у пациентов с раком щитовидной железы и легкого наблюдали уменьшение секреции мелатонина, а у пациентов с раком ЖКТ, саркомой Ходжкина и множественной миеломой — увеличение секреции мелатонина. Анализ групп больных раком гортани показал, что у больных с опухолями стадии T2 наблюдается увеличение уровня мелатонина, тогда как у больных с опухолями T4 было обнаружено снижение уровня мелатонина. Таким образом, уровень экспрессии мелатонина в соответствующих тканях может быть использован для оценки прогноза течения патологических процессов, а именно болезни Альцгеймера, старения, климактерическо-

го синдрома, патологии ЖКТ, опухолевого роста или для оценки вероятности его возникновения.

Показана возможность определения уровня экскреции 6-СОМТ как неинвазивной процедуры, которая может быть использована в комплексном обследовании женщин в климактерическом периоде. Установлено, что определение уровня секреции МТ, совместно с оценкой гормонального статуса пациенток, расширяет возможности диагностики патологии постменопаузы. Также определение уровня экскреции 6-СОМТ может быть использовано при обследовании пациентов с раковыми заболеваниями различной локализации.

Таким образом, мелатонин является маркером, отражающим интегральные процессы старения нейроиммуноэндокринной системы, который может быть верифицирован с помощью неинвазивных методик в периферических тканях и биологических жидкостях организма.

### Литература

1. Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тюльтева Л.А. и др. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы // Саратов. науч.-мед. журн. 2011. Т. 7. № 4. С. 772–776.
2. Жернакова Н.И., Медведев Д.С., Иванова К.А., Антропов А.В. Мелатонин и другие сигнальные молекулы в развитии соматической патологии у пожилых // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. 2010. Т. 22. № 12–1. С. 75–77.
3. Калаев В.Н., Никитина О.Г., Никитина Т.Ю., Карпова С.С. Микроядерный тест в буккальном эпителии больных шизофренией на разных стадиях лечения заболевания // Системный анализ и управление в биомед. системах. 2010. Т. 9. № 4. С. 817–821.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2015. С. 250.
5. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. СПб.: ВМедА, 2004.
6. Кветная Т.В., Линькова Н.С., Седов Е.В. и др. Экспрессия факторов дифференцировки клеток в буккальном эпителии человека при старении // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 432–436.
7. Коновалов С.С., Литвякова О.М., Линькова Н.С. и др. Иммуноцитохимическое исследование буккального эпителия: оптимизация диагностики рака молочной железы // Молекулярная мед. 2012. Т. 6. С. 57–59.
8. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии (3-е изд.). М.: Шико, 2014.
9. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии. СПб.: Наука, 2012.
10. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Кветная Т.В. и др. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине // Мед. академ. журн. 2007. Т. 7. № 2. С. 95–105.
11. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Кветная Т.В. и др. Мелатонин — молекулярный маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний // Молекулярная мед. 2005. Т. 1. С. 25–32.

12. Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л. и др. Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 574–578.
13. Сметник В.П. Медико-социальные аспекты климактерия // В сб.: Материалы симпозиума «Орион Корпорейшн». М.: МИК, 1997. С. 70.
14. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // Cell. Molec. Life Sci. 2014. Vol. 71. № 16. P. 2997–3025.
15. Akinci A., Esrefoglu M., Cetin A., Ates B. Melatonin is more effective than ascorbic acid and  $\beta$ -carotene in improvement of gastric mucosal damage induced by intensive stress // Arch. Med. Sci. 2015. Vol. 11. № 5. P. 1129–1136.
16. Buendía I., Navarro E., Michalska P. et al. New melatonin-cinnamate hybrids as multi-target drugs for neurodegenerative diseases: Nrf2-induction, antioxidant effect and neuroprotection // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. № 15. P. 1961–1969.
17. Gubin D.G., Weinert D., Bolotnova T.V. Age-dependent changes of the temporal order — causes and treatment // Curr. Aging Sci. 2016. Vol. 9. № 1. P. 14–25.
18. Gursoy A.Y., Kiseli M., Caglar G.S. Melatonin in aging women // Climacteric. 2015. Vol. 18. № 6. P. 790–796.
19. Hill S.M., Belancio V.P., Dauchy R.T. et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. 2015. Vol. 22. № 3. P. 183–204.
20. Jyotsna V.P. Postmenopausal hormonal therapy: Current status // Indian. J. Endocr. Metab. 2013. Vol. 17. P. 45–49.
21. Khavinson V.Kh., Linkova N.S. Morphofunctional and molecular bases of pineal gland aging // Hum. Physiol. 2012. Vol. 38. № 1. P. 101–107.
22. Kvetnoy I.M. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system // Histochem. J. 1999. Vol. 31. № 1. P. 1–12.
23. Kvetnoy I.M., Kvetnaia T.V., Yuzhakov V.V. Role of extrapineal melatonin and related APUD series peptides in malignancy // In: C. Bartsch et al. (Eds.). The Pineal Gland and Cancer: Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Heidelberg: Springer, 2000. P. 259–274.
24. Kvetnoy I.M., Paltsev M.A., Polyakova V.O. et al. Tau-Protein Expression in Human Buccal Epithelium: A Promising Non-Invasive Marker for Life-Time Diagnosis of Alzheimer's Disease // J. Adv. Biomarkers Res. 2015. Vol. 1. P. 1–6.
25. Limón-Pacheco J.H., Gonsebatt M.E. The glutathione system and its regulation by neurohormone melatonin in the central nervous system // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. 2010. Vol. 10. № 4. P. 287–297.
26. Mayne S.T., Cartmel B., Kirsh V., Goodwin W.J. Jr. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. № 12. P. 3368–3374.
27. Middleton B. Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin // Methods Mol. Biol. 2013. Vol. 1065. P. 171–199.
28. Morozova E.A., Lin'kova N.S., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. The Ovary: Ontogenesis and Ageing // Adv. Geront. 2012. Vol. 2. № 2. P. 119–122.
29. Oliveira D., Hachul H., Tufik S., Bittencourt L. Effect of massage in postmenopausal women with insomnia — A pilot study // Clinics (Sao Paulo). 2011. Vol. 66. № 2. P. 343–346.
30. Pandey S., Srinivas M., Agashe Sh. et al. Menopause and metabolic syndrome: A study of 498 urban women from western India // J. Midlife Hlth. 2010. Vol. 1. № 2. P. 63–69.
31. Pelucchi C., Tramacere I., Boffetta P. et al. Alcohol consumption and cancer risk // Nutr. Cancer. 2011. Vol. 63. № 7. P. 983–990.
32. Polyakova V.O., Linkova N.S., Kvetnoy I.M., Khavinson V.Kh. Functional unity of the thymus and pineal gland and study of the mechanisms of aging // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 5. P. 627–630.
33. Reiter R.J., Rosales-Corral S.A., Manchester L.C., Tan D.X. Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time // Int. J. Molec. Sci. 2013. Vol. 14. № 4. P. 7231–7272.
34. Rosengurt E. Autocrine loops, signal transduction, and cell cycle abnormalities in the molecular biology of lung cancer // Curr. Opin. Oncol. 1999. Vol. 11. P. 116–122.
35. Swanson G.R., Gorenz A., Shaikh M. et al. Decreased melatonin secretion is associated with increased intestinal permeability and marker of endotoxemia in alcoholics // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2015. Vol. 308. № 12. P. 1004–1011.
36. Toneff T., Funkelstein L., Mosier C. et al. Beta-amyloid peptides undergo regulated co-secretion with neuropeptide and catecholamine neurotransmitters // Peptides. 2013. Vol. 46. P. 126–135.
37. Vaze N., Joshi S. Yoga and menopausal transition // J. Midlife Hlth. 2010. Vol. 1. № 2. P. 56–58.
38. Vriend J., Reiter R.J. Melatonin, bone regulation and the ubiquitin-proteasome connection: A review // Life Sci. 2015. Vol. 15. P. 30124–30127.
39. Ziółko E., Kokot T., Skubis A. et al. The profile of melatonin receptors gene expression and genes associated with their activity in colorectal cancer: a preliminary report // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2015. Vol. 29. № 4. P. 823–828.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 62–69

V.A. Zuev<sup>1</sup>, N.I. Trifonov<sup>1</sup>, N.S. Linkova<sup>1,2</sup>, T.V. Kvetnaia<sup>1</sup>

#### MELATONIN AS A MOLECULAR MARKER OF AGE-RELATED PATHOLOGIES

<sup>1</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg, 197110; e-mail: linkova@gerontology.ru; <sup>2</sup> Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytechnicheskaya, St. Petersburg, 195251

The review has described melatonin as a prognostic marker of invasive and non-invasive diagnostic of organism aging time and age-related pathology. Decreasing of melatonin level in buccal cells has correlated with patient age. Melatonin level in patients with Alzheimer disease has decreased. Melatonin level in blood plasma has correlated with severity of menopausal syndrome. Melatonin secretion in enterocytes increased during gastric ulcer. In oncology patients was described changes of 6-COMT — metabolite of melatonin in urine in dependent of histology type and stage of disease. Thus, melatonin is the molecular marker, which characterized integral processes in neuro-immuno-endocrine system and can be verified by non-invasive methods in peripheral tissues and biological fluids of organism.

**Key words:** melatonin, molecular marker, Alzheimer's disease, menopausal syndrome, cancer, aging

*М. Ф. Баллюзек<sup>1, 2</sup>, М. В. Машкова<sup>1</sup>, А. В. Арутюнян<sup>3</sup>, В. А. Дюк<sup>4</sup>*

## МЕЛАТОНИН КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КАХЕКСИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, 194017, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 72, лит. А; e-mail: mashkovamaria@epage.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; <sup>3</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; <sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН, 199178, Санкт-Петербург, 14-я линия, 39

Обследованы 103 пациента 28–78 лет с наличием впервые выявленного онкологического заболевания II–IV стадий до начала проведения курсов противораковой терапии. Проведено выявление признаков синдрома кахексии (СК) и определение его стадии (прекахексия, развернутая кахексия) на основании критериев CASCO (2011) с учетом возрастных характеристик. Установлено, что сердечно-сосудистые нарушения коморбидны онкологической патологии достоверно чаще у лиц с признаками СК уже на стадии прекахексии, а суммарный показатель кардиальных нарушений у онкологических пациентов повышается по мере тяжести СК на этапах ее развития. У онкологических пациентов по мере нарастания проявлений СК отмечено достоверное снижение экскреции мелатонина, которую оценивали по количеству выделенного основного метаболита мелатонина — 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT). Наименьшие изменения уровня 6-SOMT наблюдали у пациентов старше 60 лет, отнесенных к группе прекахексии, что может говорить о неоднородности данной выборки за счет сочетания проявлений старческих синдромов и раковой патологии. У пациентов, особенно пожилых и стариков, следует учитывать возможности ложноположительной диагностики прекахексии в связи с сочетанием полигенных метаболических и возрастных изменений, которые в сумме просто будут соответствовать современным критериям СК. Поэтому определение показателя экскреции мелатонина можно рекомендовать в качестве дополнительного маркера диагностики и дифференциальной диагностики СК на этапах его развития, особенно в геронтологической группе больных. Выявлена достоверная связь возникновения и/или ухудшения течения кардиальной патологии у онкологических больных с признаками СК и сниженным содержанием 6-SOMT.

**Ключевые слова:** синдром кахексии, прекахексия, возрастные особенности, кардиоонкология, онкологическая патология, сердечно-сосудистые нарушения, экскреция мелатонина, 6-сульфатоксимелатонин (6-SOMT)

Синдром кахексии (СК) — патологический процесс, сопровождающий течение многих хронических заболеваний, а также процессы возрастной инволюции, в настоящее время рассматривают как комбинированный метаболический синдром, главным механизмом развития которого признано хроническое системное воспаление.

Патофизиологические механизмы, приводящие к возникновению СК, остаются до конца неясными, но пусковым моментом начала воспалительного ответа является клеточное повреждение с активацией различных звеньев иммунной системы, приводящих к повышенной выработке провоспалительных цитокинов, последующему снижению массы тела, развитию анемии и других проявлений синдрома. В зависимости от основных причин, вызвавших воспалительный ответ, течение СК может иметь свои особенности, будь то развитие раковой, сердечной, старческой или других форм возникновения основного клинического признака кахексии — прогрессирующего похудения, часто сопровождающегося анорексией. «Полиморбидность» старости, другие возможные факторы потери массы тела в процессе возрастной инволюции определяют «возраст-ассоциированность» синдрома [4].

Безусловно, СК чаще всего рассматривают в связи с онкологической патологией. Принято считать, что кахексия сопровождает терминальные стадии рака, однако сейчас доказано, что этот синдром, являясь нередким проявлением паранеопластического процесса, может развиваться и на значительно более ранних стадиях «раковой болезни» [3].

С другой стороны, возникновению и/или прогрессированию сердечно-сосудистой патологии

у онкологического пациента, особенно в пожилом и старческом возрасте, может способствовать не только активно изучаемая в последнее время кардиотоксичность противораковой терапии [11], но и патогенетические факторы развития кардиальной патологии при паранеопластических синдромах, в частности СК [3].

Сегодня критериями диагностики синдрома у онкологических больных признают снижение массы тела на 5–10% и более за 6 мес и за год или прогрессивное снижение ИМТ от исходно низких показателей (ИМТ  $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup>), мышечной силы, а также развитие усталости, анорексии и хотя бы трех из пяти таких признаков, как низкая безжировая масса тела, увеличение уровня С-РБ и IL-6, анемия (концентрация гемоглобина  $Hb < 12$  г/л), уменьшение уровня сывороточного альбумина ( $< 3,2$  мг/дл) [10].

По течению СК при онкологических заболеваниях принято делить на три стадии — прекахексия, кахексия и рефрактерная кахексия. Прекахексия характеризуется определением ранних клинических и лабораторных признаков истощения при отсутствии выраженного снижения массы тела. Эта стадия развития СК важна тем, что именно в этом периоде своевременно начатая коррекция может быть эффективна, тогда как стадия кахексии и, особенно, рефрактерной кахексии, как правило, необратимы. СК не только приводит к снижению эффективности специфической терапии, но также считается одной из ведущих причин смертности у онкологических больных [15].

Потеря более чем 5–10% от исходной массы тела позволяет практически безошибочно начать поиски развития СК, то есть уже на стадии прекахексии. Существуют и более ранние предикторы данного синдрома. Это подтвердили исследования, в которых признаки СК фиксировали у пациентов с потерей массы тела на 5–10% в течение года, и именно у этих больных определяли выраженные признаки системного воспаления (например, уровень С-РБ  $> 10$  мг/дл) [10].

Так как СК связывают с ухудшением прогноза основного заболевания, снижением качества жизни, повышением смертности, возникает очевидная необходимость разработки алгоритма его раннего выявления, ведения и лечения. Поскольку сегодня обратного развития синдрома возможно добиться только на стадии прекахексии, становится крайне важным поиск новых маркеров этого патологического состояния.

Мелатонин — гормон пинеальной железы, играет важную роль в регуляции многих гомеостатических процессов организма, в том числе при онкологических заболеваниях, а также в процессе старения [5–7]. О продукции этого гормона в организме можно косвенно судить, определяя в моче его основной метаболит 6-сульфатоксимелатонин (6-СОМТ). В клинических исследованиях эффективности различных групп препаратов для лечения развернутой кахексии у онкологических пациентов было показано, что наиболее значимое положительное действие на стабилизацию состояния больных оказывает именно прием препаратов мелатонина [13]. В связи с этим, актуально было бы уточнить значение этого гормона как маркера развития СК на этапах течения синдрома с учетом возрастных характеристик и определить возможную ассоциацию синдрома и уровня 6-СОМТ с кардиологическими нарушениями у онкологических больных. Работ, посвященных данной проблеме, в доступной литературе нам не встретилось.

Цель исследования — определение значения мелатонина как диагностического маркера развития синдрома раковой кахексии в разных возрастных группах, а также оценка у онкологических пациентов возможных корреляций этого гормона по показателю уровня секреции 6-СОМТ с тяжестью течения кардиальной патологии.

### Материалы и методы

Исследования проводили на базе поликлинического и терапевтического отделения Санкт-Петербургской больницы РАН в период 2013–2016 гг. Методом сплошной выборки в исследование были включены 103 человека. Все пациенты проходили углубленное обследование на предмет уточнения общесоматического состояния. Схема исследования предполагала наличие критериев включения и исключения пациентов. Критерии включения: подписанное пациентами информированное согласие на участие в исследовании; возраст пациентов мужского и женского пола 18 лет и старше; наличие впервые выявленного онкологического заболевания II–IV стадии, установленного инструментальными методами с документально подтвержденными данными гистологического, иммуногистохимического обследований, свидетельствующими о его злокачественном характере; отсутствие проводимых за последние 5 лет курсов полихимиотерапии (ПХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ) по поводу онкологического

процесса. Критерии исключения: острый коронарный синдром, инсульт, хирургические операции на сердце и магистральных сосудах в течение 6 мес до начала обследования; данные о наличии активной формы злокачественной опухоли, диагностированной в течение предыдущих 5 лет; установленная наркотическая и/или алкогольная зависимость.

Обследованы 11 (10,68%) мужчин и 92 (89,32%) женщины 28–78 лет. Рак молочной железы зарегистрирован у 76 пациентов, рак других локализаций (толстой кишки, легкого, почки и предстательной железы) диагностирован у 27 человек. Данные о возрасте и гендерной принадлежности пациентов представлены в *табл. 1*.

Диагностику СК и определение его стадии (прекахексия, кахексия) проводили на основании современных диагностических критериев CASCO (2011) [8].

Признаками прекахексии считали: снижение массы тела за год до 5% от исходной, наличие усталости I–II степени (легкая или средняя), анорексии 0–I степени (нет или легкая степень) по опроснику SNAQ [12], снижение мышечной силы — 4 балла по шкале *Harrison*, изменение биохимических показателей — С-РБ >10 мг/л, альбумин <35 г/л, гемоглобин <120 г/л.

К признакам наличия кахексии относили: снижение массы тела за год >5% от исходной, наличие усталости II–III степени (средняя или тяжелая), анорексии I–III степени (легкая или тяжелая), снижение мышечной силы — 2–3 балла, изменение данных анализа крови — С-РБ >10 мг/л, альбумин <35 г/л, гемоглобин <120 г/л.

Для оценки концентрации С-РБ и альбумина — важных биохимических маркеров СК — применяли модифицированную шкалу *Glasgow* [14].

Таблица 1

**Характеристика пациентов основной группы по полу и возрасту**

Возраст	Пол	Число пациентов	Средний возраст пациентов, лет
Все пациенты	–	103	58,1±1,3
	мужчины	11	63,1±3,7
	женщины	92	57,6±1,3
До 60 лет включительно	мужчины	5	52,2±4,1
	женщины	58	49,9±1,2
Старше 60 лет	мужчины	6	72,2±1,9
	женщины	34	70,6±1,0

В зависимости от наличия или отсутствия признаков СК были сформированы три группы: 1-я — пациенты с отсутствием признаков СК; 2-я — больные с признаками прекахексии; 3-я — пациенты с наличием признаков кахексии.

Следует подчеркнуть, что пациентов, даже с признаками развернутой кахексии на момент начала программы противоопухолевого лечения, врачи-онкологи не рассматривали как инкурабельных, и данный диагноз не был установлен при рутинном клиническом обследовании. Таким образом, несмотря на формальное наличие у пациентов признаков СК, онкологи их оценивали как перспективно излечимых с применением стандартных для данного онкологического диагноза химиотерапевтических схем.

Перед включением в исследование все пациенты были обследованы врачами-онкологами с определением плана ведения, включавшего противоопухолевую терапию, а также проходили консультацию врача-терапевта, кардиолога и других специалистов по показаниям. Пациенты проходили анкетирование, которое включало подробный сбор жалоб, анамнеза с анализом амбулаторной карты, больничных эпикризов. Распределение по возрасту и стадии онкологического процесса представлено в *табл. 2*.

Определяли антропометрические показатели — рост, массу тела, ИМТ. Степень ожирения оценивали по индексу Кетле (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), определяемый как соотношение массы (кг) и роста (м<sup>2</sup>) [1].

Наличие анорексии оценивали по специальному опроснику SNAQ [12].

Степень усталости определяли по данным, указанным при заполнении анкеты SF-36 и FACIT-F [9]. Мышечную силу оценивали по шкале оценки мышечной силы *Harrison*.

Лабораторное обследование выполняли на базе клиничко-диагностической лаборатории СПб больницы РАН. Определяли кардиальные маркеры:

Таблица 2

**Распределение пациентов основной группы по возрасту и стадии онкологического процесса**

Стадия	Возраст		Итого
	до 60 лет включительно	старше 60 лет	
I–II	44	33	77
III–IV	16	10	26
<i>Всего</i>	60	43	103

креатининфосфокиназу-МВ (КФК-МВ) и тропонин I, а также D-димер, являющийся маркером высокого риска тромбообразования. Кроме того, выполняли анализ крови на маркеры, входящие в диагностические критерии СК: клинический анализ крови с оценкой уровня гемоглобина, С-РБ, альбумин. Также у пациентов определяли тиреоидный статус по уровню ТТГ. Оценивали содержание мелатонина по уровню экскреции 6-СОМТ. Исследование уровня мелатонина проводили на базе НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта. Исходя из литературных данных, оценка 6-СОМТ, являющегося основным метаболитом мелатонина, в утренних пробах мочи достоверно определяет синтез мелатонина в ночной период [6]. Мочу собирали в отдельную емкость в интервале времени между 23 и 7 ч в темноте, измеряли ее объем, отбирали аликвоту, которую хранили при  $-80^{\circ}$  сроком до 3–4 мес для определения 6-СОМТ иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Bühlmann» (Швейцария).

Дополнительно была набрана контрольная группа, включавшая 41 пациента, не имевшего тяжелых хронических, онкологических и кардиологических заболеваний. Данная группа была также разделена на две подгруппы, сопоставимые по возрасту с возрастными подгруппами основной выборки.

Для проведения стандартного статистического анализа использовали пакет StatGraphics Plus for Windows. Применяли процедуры сравнительного анализа гистограмм распределений показателей, кросс-табуляции, однофакторного дисперсионного анализа. Применяли критерий согласия Колмогорова–Смирнова, *t*-критерий для сравнения средних, тест Манна–Уитни, Chi-Square Test ( $\chi^2$ ).

### Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по наличию или отсутствию признаков СК, а также возрасту представлено в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, наиболее многочисленная выборка была представлена пациентами без признаков СК в возрасте до 60 лет, тогда как пациенты с признаками развернутого синдрома чаще встречались в группе лиц пожилого и старческого возраста.

Интересным оказался факт, что уже на начальных стадиях онкологического процесса признаки прекахекии выявляли достаточно часто — в 39%

Распределение пациентов основной группы по возрасту и наличию синдрома кахекии

Группа	Возраст		Итого, <i>n</i> (%)
	до 60 лет включительно	старше 60 лет	
1-я (нет кахекии)	28	10	38 (36,9)
2-я (прекахекия)	24	22	46 (44,6)
3-я (кахекия)	6	13	19 (18,4)
<i>Всего</i>	58	45	103

случаев, преимущественно в группе пациентов пожилого и старческого возраста ( $p < 0,008$ ), тогда как в III–IV стадии — примерно в одинаковой пропорции. Развернутый СК был зафиксирован на поздних стадиях заболевания в 18,2% случаев также независимо от возраста. Пациенты, у которых признаков пре- и кахекии не отмечали, принадлежали, в основном, к возрастной группе до 60 лет, независимо от стадии онкологического процесса (рис. 1).

С возрастом у пациентов увеличивается частота выявления кахекии и прекахекии: средний возраст пациентов без кахекии — 53,2 года, с прекахекией — 60,5 лет, с кахекией — 62,5 года.

Полученные результаты указывают на важный вклад возраста в развитие как прекахекии, так и СК, поскольку он может быть дополнительным фактором возникновения данных патологических состояний. Не следует забывать также о возможном формировании сочетанной с онкологическим процессом старческой кахекии. Кроме того, диагностируя СК по таким показателям, как потеря массы тела, потеря мышечной силы, усталость, мы можем формально включать в группу, особенно прекахекии, пожилых пациентов, у которых данные признаки могут являться следствием развития других старческих синдромов, таких как саркопения и ряда других причин потери массы тела в старости [4].

Наиболее частыми кардиологическими нарушениями у онкологических больных на фоне пре- и кахекии, в сравнении с пациентами без признаков СК (рис. 2, 3), были нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Ryan ( $p < 0,0008$ ) и изменение электрической систолы сердца, характеризующейся удлинением скорректированного QT-интервала ( $p < 0,001$ ).

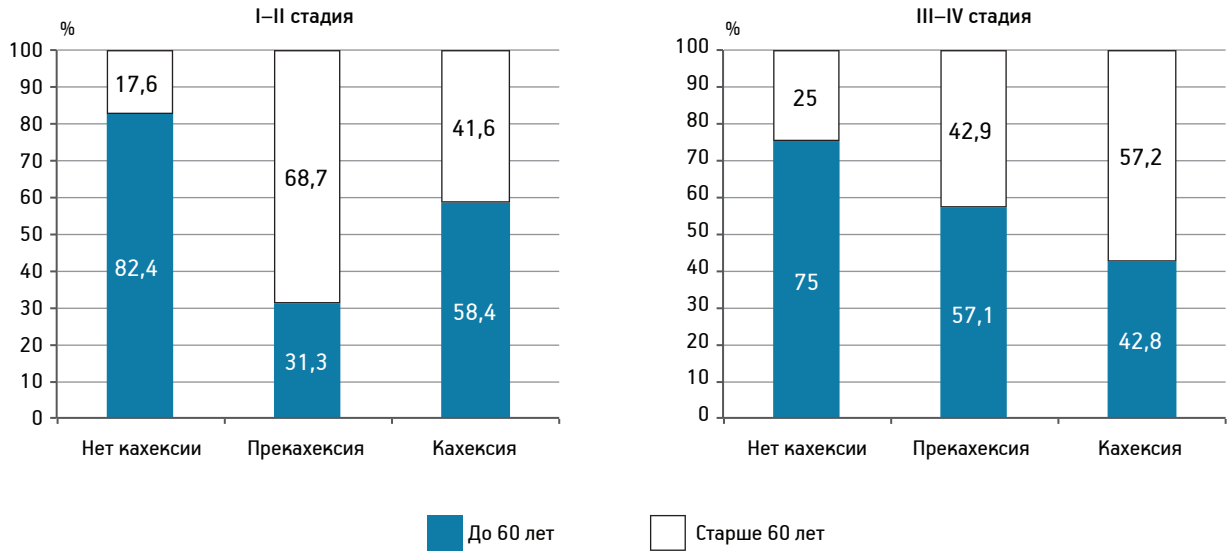


Рис. 1. Встречаемость признаков пре- и кахекии на стадиях онкологического процесса у пациентов разного возраста

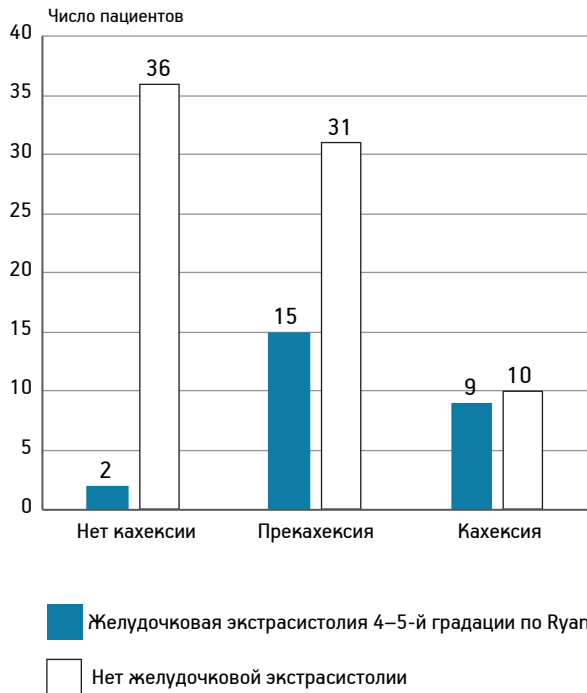


Рис. 2. Частота желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Руан у онкологических пациентов в зависимости от наличия/отсутствия кахекии

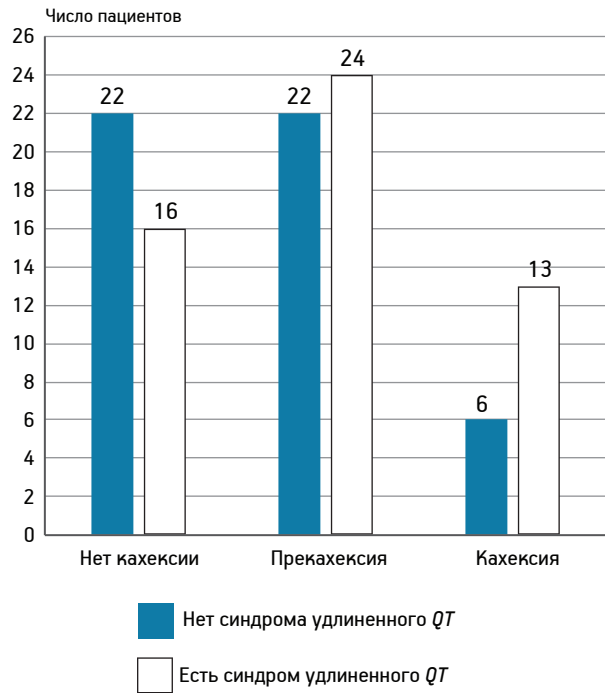


Рис. 3. Частота синдрома удлинненного QT у онкологических пациентов в зависимости от наличия/отсутствия кахекии

Кроме того, на фоне выявления у раковых больных признаков как прекахекии, так и развернутого СК, чаще отмечено развитие или ухудшение течения артериальной гипертензии ( $p < 0,009$ ), а также возникновение и/или прогрессирование симптомов стенокардии ( $p < 0,001$ ), рис. 4.

Для оценки зависимости развития или ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии от наличия/отсутствия признаков СК у онкологического больного методом однофакторного диспер-

сионного анализа выделен суммарный показатель имевшихся кардиальных нарушений в группах обследованных. Его составляющие включали данные по следующим параметрам: наличие кардиальных жалоб, наличие по данным эхо-КГ — увеличения полости левого предсердия, гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ; наличие по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы — желудочковой экстрасистолии высоких

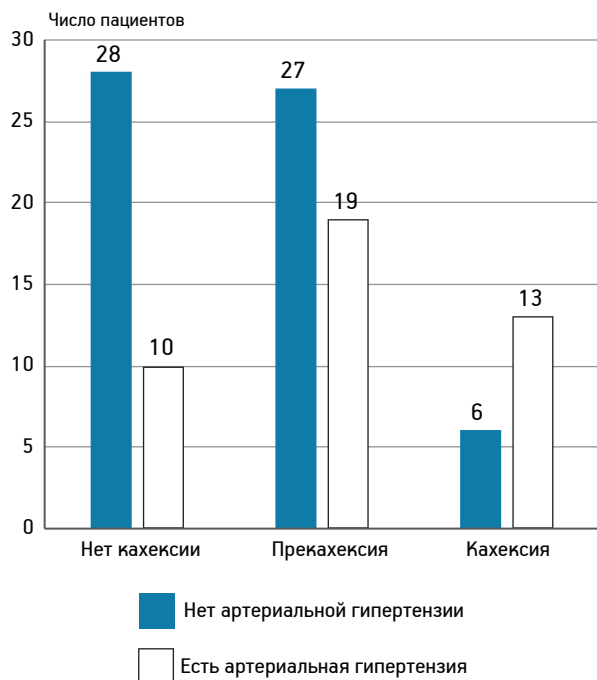


Рис. 4. Частота артериальной гипертензии у онкологических пациентов в зависимости от наличия/отсутствия кахекии

градаций, значимых наджелудочковых нарушений ритма, патологических изменений циркадного индекса, изменений ишемического характера, нарушения процессов реполяризации, удлинения предсердно-желудочкового проведения (интервала PQ) и корригированного интервала QT. Было выделено три степени выраженности данного показателя — низкая, средняя и высокая.

Как видно из данных рис. 5, суммарный показатель кардиальных нарушений у онкологических пациентов пропорционально повышается по мере нарастания степени тяжести кахекии.

Анализ данных, полученных при определении 6-СОМТ у онкологических пациентов в группах сравнения, показал, что при их попарном сравнении статистически значимые различия средних значений экскреции мелатонина ( $p < 0,05$ ) наблюдаются между контрольной и всеми другими группами. В то же время, между самими группами статистически значимых различий в отношении экскреции мелатонина выявлено не было. Результаты представлены в табл. 4 и на рис. 6.

Оценка полученных данных с учетом возраста обследованных показала статистически достоверное снижение уровня экскреции мелатонина у пациентов старше 60 лет, особенно значимо в 3-й группе с кахекией, тогда как во 2-й группе у пациентов с прекахекией этот параметр незначим. Для старшей возрастной категории контрольная



Рис. 5. Средние значения суммарного показателя кардиальных нарушений у онкологических пациентов исследованных групп

Таблица 4

Средний уровень экскреции мелатонина у пациентов обследованных групп

Группа	Средний уровень экскреции мелатонина, нг
Контрольная, n=31	7750,18±699,62
1-я (нет кахекии), n=38	5117,13±912,79
2-я (прекахекия), n=46	4238,85±396,78
3-я (кахекия), n=19	3650,26±605,27

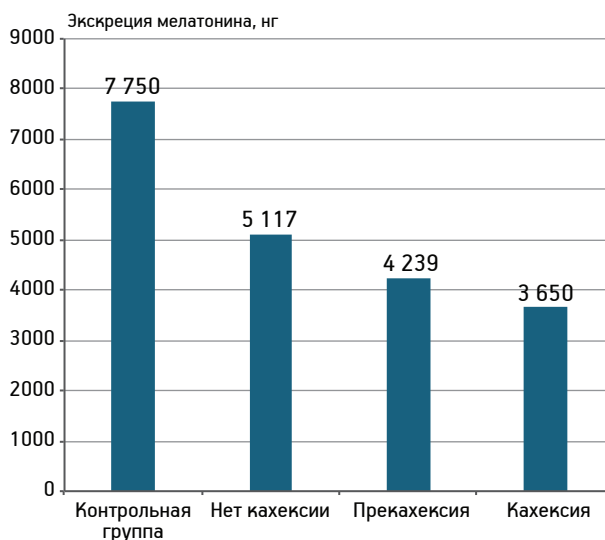


Рис. 6. Средние значения экскреции мелатонина у пациентов обследованных групп

группа достоверно различалась со всеми другими группами. Анализ группы, в которую входили пациенты до 60 лет, показал, что контрольная груп-

Средние значения экскреции мелатонина у пациентов обследованных групп с учетом возраста

Возраст	Средние значения экскреции мелатонина, нг			
	контрольная группа, n=31	1-я группа (нет кахексии), n=38	2-я группа (прекахексия), n=46	3-я группа (кахексия), n=19
До 60 лет включительно	8148,78 m=776,9	5869,52 m=1132,61	4332,62* m=430,171	4586,25* m=430,539
Старше 60 лет	7025,45 m=404,17	2692,78* m=916,83	4116,95 m=734,63	2969,55** m=966,74

Примечание. Различия в группах в сравнении с контрольной группой соответствующего возраста достоверно: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; m — стандартная ошибка среднего.

па достоверно различалась со 2-й и 3-й группами. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Кроме того, при оценке экскреции мелатонина у обследованных пациентов в зависимости от суммарного показателя тяжести кардиальных нарушений (рис. 7) было отмечено, что в группе больных с развернутым СК уровень 6-СОМТ по мере ухудшения сердечно-сосудистого статуса значимо снижается. В то же время, пациенты с признаками прекахексии при высоком кардиальном риске имеют максимально высокий суммарный уровень экскреции мелатонина. Данные изменения еще раз могут свидетельствовать о неоднородности выборки пациентов с признаками прекахексии в старшей возрастной группе и быть следствием не столько онкологического заболевания, сколько простой суммацией признаков, характеризующих полигенность метаболических изменений на фоне

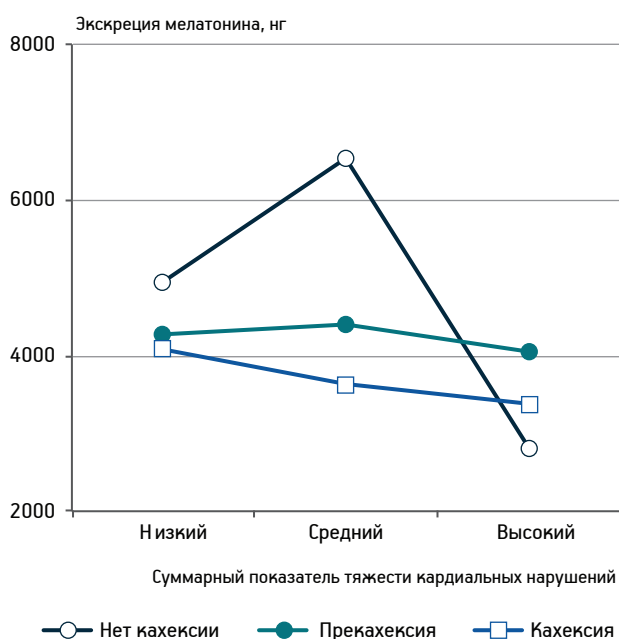


Рис. 7. Средний уровень экскреции мелатонина у пациентов обследованных групп в зависимости от суммарного показателя тяжести кардиальных нарушений

процессов старения. Другими словами, не все пациенты, отнесенные к группе прекахексии, являются больными, истинно страдающими от начальных проявлений данного синдрома. Кроме того, полученные данные позволяют предположить, что на стадии прекахексии за счет адаптогенных свойств мелатонина может формироваться компенсаторная реакция, которая позволяет на период до развития стадии развернутой кахексии корректировать гомеостатические процессы в организме. Изучение возникновения адаптивных реакций, в том числе и с участием мелатонина на стадии прекахексии, требует дополнительных исследований.

### Заключение

Сердечно-сосудистые нарушения коморбидны онкологической патологии достоверно чаще у лиц с признаками синдрома кахексии уже на стадии прекахексии, которая в клинической практике практически не диагностируется.

У пациентов, особенно пожилого и старческого возраста, следует учитывать возможности ложноположительной диагностики прекахексии в связи с сочетанием полигенных метаболических и возрастных изменений, которые в сумме будут соответствовать современным критериям синдрома кахексии.

Суммарный показатель кардиальных нарушений у онкологических пациентов пропорционально повышается по мере тяжести кахексии на этапах ее развития.

У онкологических пациентов в группах сравнения отмечено достоверное снижение показателя уровня экскреции мелатонина по мере нарастания проявлений синдрома кахексии. Однако уровень 6-сульфатоксимелатонина оказался наименее сниженным у пациентов старше 60 лет, отнесенных к группе прекахексии, что как раз и может свидетельствовать о неоднородности данной выборки за счет сочетания проявлений старческих синдромов

и раковой патологии. Вследствие этого, можно рекомендовать ориентироваться на определение показателя экскреции мелатонина как на дополнительный маркер синдрома кахексии на этапах его развития, особенно в старшей возрастной группе.

Выявлена достоверная связь возникновения и/или ухудшения течения кардиальной патологии у онкологических больных с признаками кахексии и сниженным содержанием 6-сульфатоксимелатонина.

Для своевременной коррекции кардиологических нарушений, развивающихся на фоне онкологического процесса, можно рекомендовать в диагностический алгоритм включить определение показателя экскреции мелатонина по уровню 6-сульфатоксимелатонина.

### Литература

1. Александров А.А., Деев А.Д., Розанов В.Б. Методика оценки тренда индекса массы тела детей и взрослых в автоматизированной системе предупреждения избыточного веса и ожирения // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2015. Т. 14. № 3. С. — 43–48.
2. Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н. Мелатонин и его роль в формировании заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с возрастом: Рук. / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: Мед. информ. агентство, 2012. С. 348–363.
3. Баллюзек М.Ф., Машкова М.В. Синдром кахексии: современное состояние проблемы и значение в клинической практике // Тер. арх. 2015. Т. 8. С. 111–118.
4. Баллюзек М.Ф., Машкова М.В., Степанов Б.П. Кахексия — комбинированный, универсальный метаболический синдром и другие причины потери массы тела в старости // Успехи геронтол. 2015. Т. 2. С. 344–353.
5. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Арутюнян А.В. и др. Возрастные изменения экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных раком желудка и у больных раком толстой кишки // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. С. 244–250.
6. Кветная Т.В. Мелатонин в диагностике и оценке прогноза злокачественных опухолей у пожилых людей // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 132–142.
7. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 573–599.
8. Argilés J.M., López-Soriano F. J., Toledo M. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011. Vol. 2. P. 87–93.
9. Cachexia and wasting: a modern approach / Eds. S.D. Anker et al. Springer, 2006. P. 731–741.
10. Donohoe C.L., Ryan A.M., Reynolds J.V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications // Gastroent. Res. Pract. 2011. Vol. 2011. P. 2–13.
11. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // Nat. Rev. Cardiol. 2015. № 12. P. 547–558.
12. Leistra E., Langius J.A.E., Evers A.M. et al. Validity of nutritional screening with MUST and SNAQ in hospital outpatients // Europ. J. clin. Nutr. 2013. Vol. 67. P. 738–742.
13. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state // J. Pineal Res. 1997. Vol. 23. № 1. P. 15–19.
14. McMillan D.C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2009. Vol. 12. № 3. P. 223–226.
15. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.G. Cachexia pathophysiology and clinical relevance // Amer. J. clin. Nutr. 2006. Vol. 83. № 4. P. 735–743.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 70–77

M. F. Ballyuzek<sup>1,2</sup>, M. V. Mashkova<sup>1</sup>, A. V. Arutjunyan<sup>3</sup>, V. A. Duke<sup>4</sup>

#### MELATONIN AS A MARKER OF THE GRADE OF CARDIAC DISORDERS DURING CACHEXIA DEVELOPMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS OF DIFFERENT AGES

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Clinical Hospital of RAS, 72A, pr. Toreza, St. Petersburg, 194017; e-mail: mashkovamaria@epage.ru; <sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034; <sup>3</sup> D. O. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034; <sup>4</sup> Saint Petersburg Institute of Informatics and Automation of RAS, 39, 14<sup>th</sup> line, St. Petersburg, 199178

We have examined 103 patients at the age from 28 to 78 with the newly diagnosed oncological disease at stages II–IV before the beginning of anticancer treatment. The identification of the signs of the cachexia syndrome and its stage (pre-cachexia, cachexia) were carried out in the accordance with the CASCO criteria (2011) and taking into the account the age of the patients. The cardiovascular infringements were found to be comorbid to the oncological disease significantly more often in patients with signs of cachexia syndrome on the pre-cachexia stage and the total index of cardiovascular disorders in oncological patients increases with the severity of cachexia. In the course of the cachexia symptoms development the significant decline of melatonin excretion level (evaluated by the excretion of its main metabolite 6-sulfatoximelatonin level — aMT6s) in oncological patients was noted. The lowest changes in aMT6s levels were observed in patients older than 60 years, referred to the group of pre-cachexia, which may indicate the heterogeneity of the investigated groups as a result of the combination of manifestations of geriatric syndromes and cancer pathology. The possibility of false-positive diagnosis of pre-cachexia due to a combination of polygenic metabolic and age-related changes in elderly patients should be taken into account. Therefore, evaluation of melatonin excretion can be recommended as an additional marker in diagnosis and differential diagnosis of cachexia syndrome particularly in geriatric patients. A significant correlation between the occurrence and/or worsening of cardiac disease in cancer patients, cachexia symptoms and reduced level of aMT6s were revealed.

**Key words:** cachexia syndrome, pre-cachexia, senile syndromes, cardio-oncology, oncological disease, cardiovascular disorders, melatonin excretion, 6-sulfatoximelatonin (aMT6s)

В. Б. Войтенков<sup>1</sup>, В. Н. Команцев<sup>2</sup>, Н. В. Скрипченко<sup>1</sup>, С. Г. Григорьев<sup>1</sup>, А. В. Климкин<sup>1</sup>,  
А. И. Аксенова<sup>1</sup>

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И МЫШЦ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9, e-mail: vlad203@inbox.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

В работе проанализирована возрастная динамика состояния периферических моторных путей и мышц конечностей у здоровых людей разного возраста на большой выборке обследуемых. В течение 2009–2016 гг. в НИИДИ ФМБА России были обследованы пациенты разных возрастных групп (от 2 мес до 87 лет), данные 1 121 пациента без неврологических нарушений из этой выборки включены в работу. Выполнены электронейромиография срединного, локтевого, большеберцового, малоберцового, бедренного, лицевого, мышечно-кожного и подмышечного нервов. Выявлены достоверные отличия по латентности и амплитуде моторных ответов у пациентов разных возрастных групп. С возрастом развивалась достоверное удлинение их латентности. Отмечено нарастание амплитуды с наивысшими их показателями в подростковом и зрелом возрасте, с 55 лет во всех группах наблюдали неуклонное падение амплитуды. Эта динамика носила универсальный характер, ее наблюдали по всем нервам — как коротким, так и длинным. Изменения латентности отражают увеличение длины анатомического проводника и присоединяющееся в пожилом возрасте замедление проведения по нему. Динамика амплитуды соответствует увеличению мышечной массы с момента рождения и до подросткового и зрелого возраста с последующими инволюционными изменениями в мышцах с увеличением фиброзной ткани.

**Ключевые слова:** возрастная динамика, нейрофизиология, моторный ответ, электронейромиография

Известно, что функциональная полноценность нервной системы может сохраняться даже у людей старческого возраста. Со старением организма связано замедление проведения импульса по периферическим нервам [2]; не являясь критическим, оно позволяет осуществлять движение и передачу сигнала. Исследование старения нервной системы и мышц у здоровых людей показало, что возрастная атрофия мышечных волокон развивается неравномерно и в разной степени в разных мышцах [10]. Общее падение качества мышечного волокна неуклонно прогрессирует с возрастом и также носит

индивидуальный характер, корреляция установлена с такими показателями, как рост, когнитивные параметры и степень развития подкожно-жировой клетчатки [16]. Важны также общесоматические аспекты старения с формированием специфических факторов риска [1].

Динамика замедления проведения по периферическим нервам также зависит от конкретного проводника. Изменение проведения по срединному нерву с возрастом нарастает в 1,5 раза с большей интенсивностью, чем по локтевому [21].

Несмотря на давнее существование такого метода исследования периферической нервной системы, как электронейромиография (ЭНМГ), вопрос о нормальных показателях и возрастной их динамике остается недостаточно раскрытым. В каждой из работ, применяющих ЭНМГ, нормативные данные по проведению исследования отличаются друг от друга, даже по чаще всего исследуемым нервам. В некоторых современных руководствах по клинической ЭНМГ нормативные данные не приводят совсем [13, 17], иногда приводят сведения о пределах нормы для различных показателей, например о латентности М-ответа с *n. Medianus* < 4,2 мс и амплитуде > 4 мВ, для *n. Ulnaris* < 3,4 мс и > 4 мВ, *n. Peroneus* < 5,5 мс и > 2,5 мВ, *n. Tibialis* < 6 мс и > 3 мВ [21]. Скорость проведения импульса по *n. Ulnaris* в норме дана как 50–70 м/с [8]. Возрастной фактор в определении нормы для ЭНМГ учитывают редко.

Динамика изменений показателей ЭНМГ с возрастом описана в ряде работ. Для некоторых групп мышц, например *m. Frontalis*, показано повышение амплитуды поверхностной электромиографии у пациентов старше 70 лет по сравнению с лицами моложе 30 лет [22]. Амплитуда сенсорного потенциала действия икроножного нерва с возрастом снижается, различия между пациентами подросткового и старческого возраста досто-

верны [12]. Сходная информация известна по показателям проведения по заднему кожному нерву предплечья [18]. Амплитуда мышечной активности с *m. Tibialis anterior* уменьшается с возрастом, что показано у пациентов 65–84 лет, и отражает снижение количества и размера быстросокращающихся мышечных волокон [15]. Сообщают о корреляции возраста со снижением скорости проведения по моторным волокнам, амплитуды моторных ответов и сенсорных потенциалов на материале 68 пациентов 18–88 лет [14].

Несмотря на большое количество фактического материала, сведения, представляемые в работах по теме возрастных особенностей проведения по периферическим нервам, отличаются разбросанностью, неоднородностью групп и небольшими выборками пациентов (в ряде случаев — по 10–15 испытуемых).

Цель исследования — оценка возрастной динамики состояния периферических моторных путей и мышц конечностей у здоровых людей.

### Материалы и методы

В течение 2009–2016 гг. в ФГБУ НИИДИ ФМБА России обследовали пациентов разных возрастных групп. Данные тех пациентов, у которых в ходе дальнейшего наблюдения не было выявлено неврологических нарушений, включили в нашу работу.

Всего обследован 1 121 человек, которые были разделены на шесть возрастных групп: 0–1 года, 2–5, 6–12, 13–17, 18–55 и 56–80 лет. В группу 18–55 лет включили лиц молодого и среднего возраста, так как из данных предшествующих работ было известно об отсутствии достоверных различий по показателям проведения между здоровыми испытуемыми этой, наиболее исследованной с помощью ЭНМГ, возрастной группы.

По исследованным нервам в группе было следующее распределение. 44 (31 мужчина и 13 женщин 11–80 лет, средний возраст 35,5 года) пациентам исследовали проведение по волокнам *n. Femoralis*; 71 (29 мужчин и 42 женщины 1–88 лет, средний возраст 28,5 года) — проведение по волокнам *n. Facialis*; 408 (231 мужчина и 177 женщин 3 мес–87 лет, средний возраст 24,3 года) — проведение по волокнам *n. Medianus* и *n. Ulnaris*; 106 (2 мес–74 года, средний возраст 35,6 года) — проведение по волокнам *n. Musculocutaneus* и *n. Axillaris*; 492 (1 мес–86 лет, средний возраст 24,6 года) — проведение по волокнам *n. Tibialis* и *n. Peroneus*.

Всем пациентам проводили стимуляционную ЭНМГ по общепринятой методике, в анализ

включали показатели латентности и амплитуды проксимального (периферического) *M*-ответа; выбраны были именно эти показатели как наименее «оператор-зависимые». Исследования проводили на электронейромиографе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Иваново, Россия).

Статистический анализ проводили с применением дисперсионного анализа, использовали программу Statistica for Windows 7. Выстраивали индивидуальные графики распределения амплитуд и латентностей проксимального *M*-ответа с построением полиномиальной линии тренда, коэффициент аппроксимации  $R^2$ . Линию тренда и построение графиков проводили с применением программы Microsoft Excel для Windows 7.

### Результаты и обсуждение

В обследованной группе здоровых людей были выявлены достоверные отличия по латентности и амплитуде *M*-ответов проведения по периферическим нервам с возрастом. По ряду нервов наблюдали достоверное удлинение латентности, в то время как показатели амплитуды неизменно по всем нервам демонстрировали распределение по её нарастанию с последующим достоверным падением. Так, для малоберцового и мышечно-кожного нервов наивысшую амплитуду *M*-ответа регистрировали в 18–55 лет, большеберцового и подмышечного — в 12–55 лет, срединного — с 6 лет, локтевого — уже в группе 2–5 лет. Полиномиальная линия тренда для всех нервов по показателю амплитуды *M*-ответа имела гауссовский вид. Примеры такой кривой представлены на *рис. 1, 2*.

Достоверные изменения проведения по нервам у разных возрастных групп были зарегистрированы во всех исследованных подгруппах как по коротким, так и по длинным нервам, примеры статистического анализа достоверности изменений представлены на *рис. 3*. Суммарные данные по возрастной динамике изменения латентности *M*-ответа на стимуляцию коротких нервов (*n. Facialis*, *n. Axillaris*, *n. Musculocutaneus*, *n. Femoralis*) представлены на *рис. 4*. Суммарные данные по возрастной динамике изменения амплитуды *M*-ответа на стимуляцию коротких нервов (*n. Facialis*, *n. Axillaris*, *n. Musculocutaneus*, *n. Femoralis*) даны на *рис. 5*. Суммарные данные по возрастной динамике изменения амплитуды *M*-ответа на стимуляцию длинных нервов (*n. Medianus*, *n. Ulnaris*, *n. Peroneus*, *n. Tibialis*) представлены на *рис. 6*.

Сводные данные по проведению по исследованным нервам приведены в *таблице*.

Латентность *M*-ответа отражает длину проводника (участка периферического нерва) и скорость

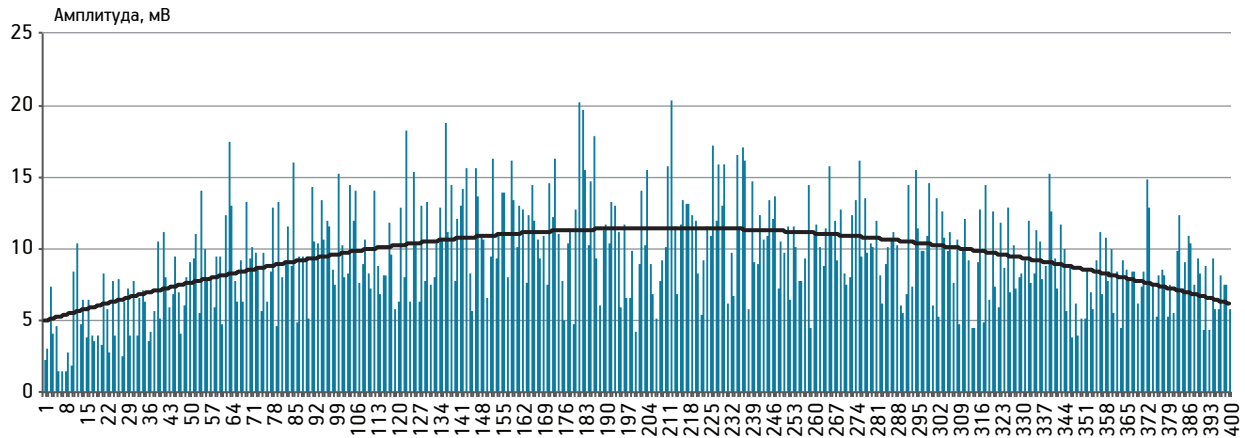


Рис. 1. Индивидуальное распределение амплитуды М-ответа с т. *Abductor pollicis brevis* с полиномиальной линией тренда.

По оси X — индивидуальные показатели у пациентов: 1–25 — возрастная группа до года; 26–60 — 2–5 лет; 61–114 — 6–12 лет; 115–166 — 13–17 лет; 167–347 — 18–55 лет; 348–395 — 56–80 лет; 391–401 — 81–87 лет

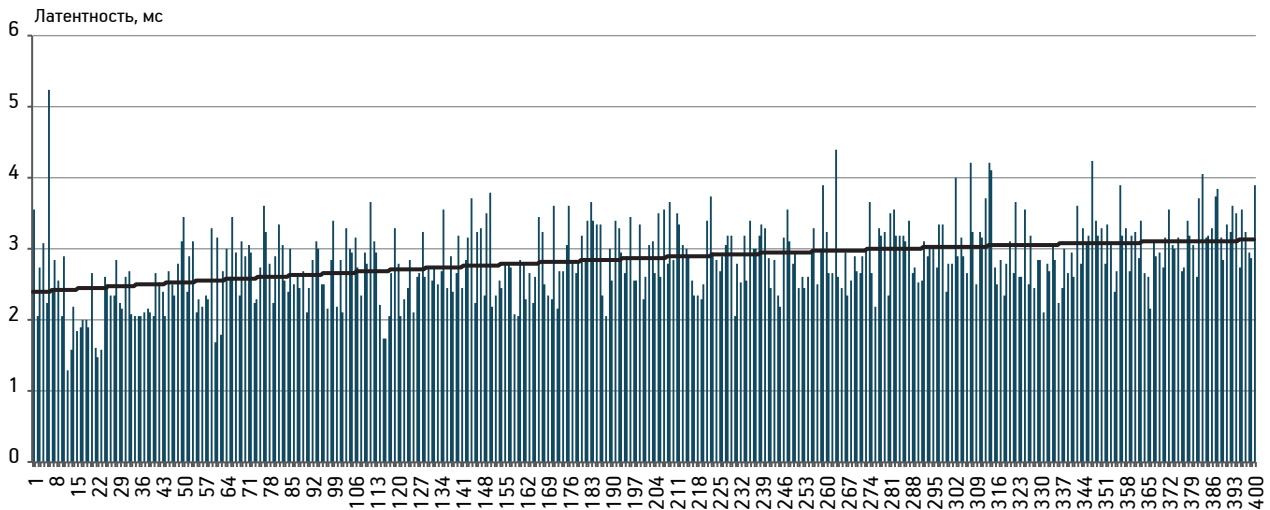


Рис. 2. Индивидуальное распределение латентности М-ответа с т. *Abductor pollicis brevis* с полиномиальной линией тренда.

По оси X — индивидуальные показатели у пациентов: 1–25 — возрастная группа до года; 26–60 — 2–5 лет; 61–114 — 6–12 лет; 115–166 — 13–17 лет; 167–347 — 18–55 лет; 348–395 — 56–80 лет; 391–401 — 81–87 лет

продвижения по нему сигнала, в то время как его амплитуда свидетельствует о числе возбужденных при поступлении импульса двигательных единиц. Таким образом, удлинение латентности с возрастом отражает увеличение длины проводника и, с определенного момента, присоединяющееся возрастное замедление проведения по нему. Изменение же амплитуды коррелирует с постепенным увеличением силы мышц, изменением числа двигательных единиц и, с момента начала развития инволюционных изменений, появления фиброзных мышечных нарушений.

Различиями среднего роста, то есть длины проводника, объясняют достоверные отличия по скорости проведения импульса по срединному, малоберцовому и икроножному нервам между детьми

и подростками [11]. До 60 лет у значительной выборки ( $n=250$ ) здоровых мужчин достоверной динамики скорости проведения по локтевому и икроножному нервам не выявлено [9]. Эти данные совпадают с показанными в ряде других работ результатами по другим параметрам ЭНМГ. В нашей выборке достоверные различия между обследуемыми 18–55 лет не были отмечены.

Наибольшей амплитуды М-ответ с двуглавой мышцей плеча и мышцей, отводящей большой палец, достигал у обследованных пациентов 12–17 лет; дельтовидной мышцы — 5–12 лет; мышцы, отводящей мизинец, — 18–55 лет; в ногах с бедренной мышцей — 13–25 лет; с мышцей, отводящей большой палец, и с короткого разгибателя пальцев — 13–55 лет. Таким образом, наивысшие показатели

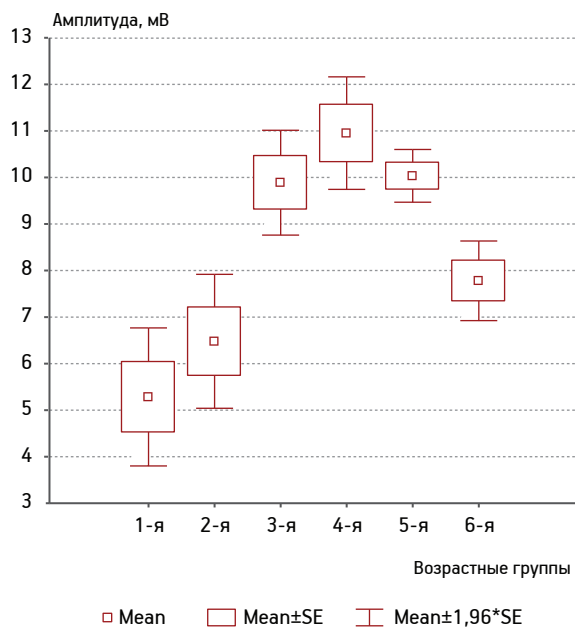


Рис. 3. Данные статистического анализа сравнения амплитуды М-ответа *m. Abductor pollicis brevis*.

1-я группа — пациенты до 1 года; 2-я — 2–5 лет;  
3-я — 6–12 лет; 4-я — 13–17 лет; 5-я — 18–55 лет;  
6-я — 56–80 лет

мышцы у обследованных нами возрастных групп показывали в подростковом и зрелом возрасте, с 55 лет во всех группах наблюдали неуклонное падение амплитуд.

Показано, что скорость проведения импульса по локтевому и срединному нервам неравномерно изменяется с возрастом. По локтевому нерву скорость достигает дефинитивного значения в период второго детства, а по срединному — в подростковом возрасте [4]. В возрасте 2 нед–15 лет происходит увеличение амплитуды и числа турнов при анализе поверхностной электромиограммы у здоровых детей [19, 20]. Показатели Н-рефлекса у мальчиков достигают значений, сравнимых с таковыми у взрослых, к 17–18 годам; максимальную амплитуду регистрируют у мальчиков 14–15 лет [7]. Амплитуда М-ответа с *m. Soleus* с возрастом уменьшается.

В литературе сообщают, что скорость проведения импульса по периферическим нервам к моменту рождения составляет примерно 20–25 м/с, затем постепенно увеличивается, к 3 годам практически достигая взрослого уровня (50–70 м/с) [3]. После наступления возраста 2–3 года скорость проведения импульса по нервам рук наиболее интенсивно возрастает по достижении 5–6 лет [5].

Выявленное нами постоянство латентности и амплитуды в широком возрастном диапазоне, практически с момента полового созревания и вплоть до

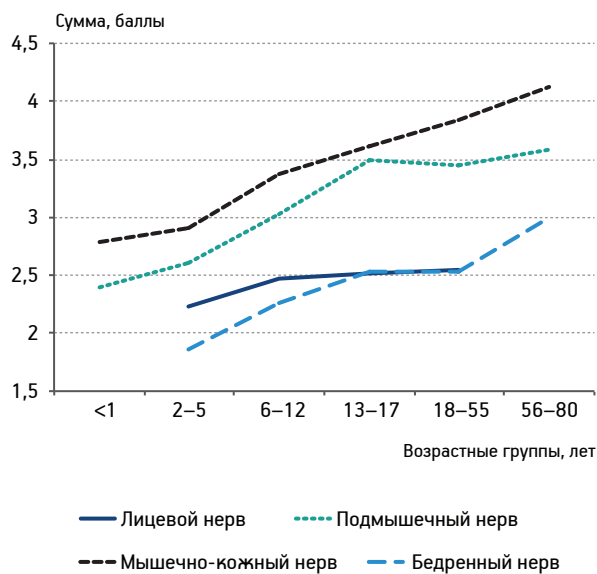


Рис. 4. Суммарные данные по возрастной динамике изменения латентности М-ответа на стимуляцию коротких нервов (лицевой, подмышечный, мышечно-кожный, бедренный)

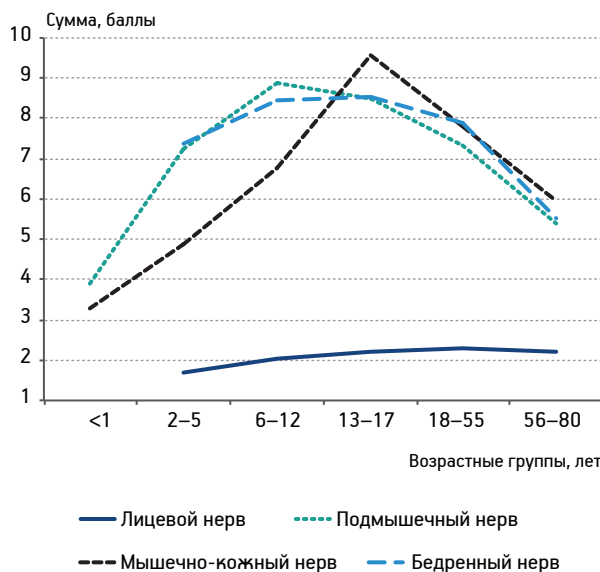


Рис. 5. Суммарные данные по возрастной динамике изменения амплитуды М-ответа с коротких нервов (лицевой, подмышечный, мышечно-кожный, бедренный). Данные детей до 1 года не включены

наступления пенсионного возраста, может быть объяснено, в первую очередь, анатомическими причинами. Известно, что с юношеского до старческого возраста число пучков нервных волокон периферических нервов достоверно не изменяется. Имеет место уменьшение площади поперечного сечения нервных волокон с увеличением площади поперечного сечения соединительной ткани [6]. У обследованных нами пациентов пожилого возраста (60–80 лет) показатели латентности увеличились, в то время как показатели амплитуды стали сравни-

Сводные данные по показателям латентности и амплитуды М-ответа по исследованным нервам у пациентов обследованных групп

Возраст, лет	n. Medianus		n. Ulnaris		n. Tibialis		n. Peroneus		n. Axillaris		n. Musculocutaneus	
	латентность, мс	амплитуда, мВ	латентность, мс	амплитуда, мВ	латентность, мс	амплитуда, мВ	латентность, мс	амплитуда, мВ	латентность, мс	амплитуда, мВ	латентность, мс	амплитуда, мВ
0–1	2,26±0,54	5,12±2,61	1,91±0,66	4,31±2,22	2,24±0,46	8,6±3,25	2,16±0,28	3,62±2,23	2,39±0,28	3,9±1,91	2,78±0,41	3,27±2,06
1–5	2,54±0,52	7,56±2,31	1,92±0,37	7,27±2,05	2,53±0,56	12,54±4,04	2,56±0,78	3,39±1,94	2,61±0,51	7,25±2,64	2,91±0,61	4,88±2,01
6–12	2,73±0,49	9,86±2,91	2,17±0,44	8,24±2,41	3,23±0,81	14,47±6,04	2,94±0,62	4,25±2,15	3,02±0,48	8,88±2,36	3,37±0,46	6,78±2,53
13–17	2,75±0,43	11,16±2,87	2,36±0,35	9,67±1,87	3,51±0,91	14,83±4,63	3,26±0,58	5,59±2,43	3,49±0,54	8,49±2,41	3,61±0,51	9,56±2,12
18–55	2,92±0,61	10,34±2,16	2,39±0,41	9,79±1,15	3,73±0,74	14,85±3,97	3,24±0,64	5,42±2,61	3,45±0,47	7,34±2,16	3,84±0,61	7,81±2,09
56–80	3,11±0,54	8,02±3,11	2,34±0,51	8,36±2,12	4,06±0,67	9,21±3,17	3,11±0,57	4,08±2,73	3,58±0,61	5,38±1,97	4,13±0,49	5,96±1,9

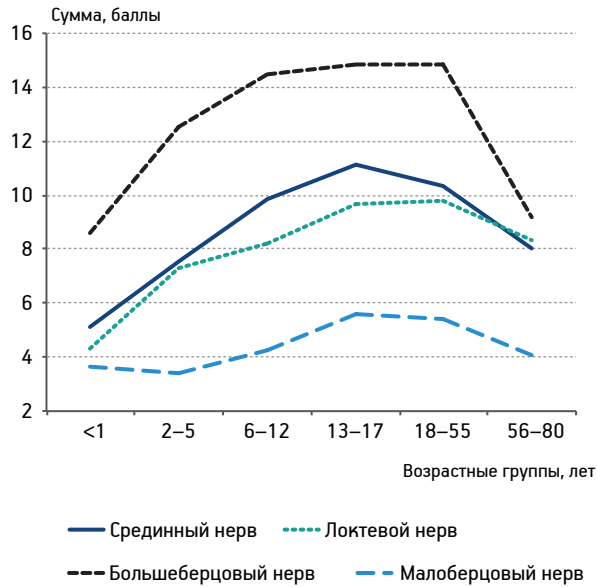


Рис. 6. Суммарные данные по возрастной динамике изменения амплитуды М-ответа на стимуляцию длинных нервов (срединный, локтевой, большеберцовый, малоберцовый)

Ограничением нашей работы являлось отсутствие применения игольчатой электромиографии, которая позволяет со значительно большей степенью уверенности судить об изменениях со стороны мышечной ткани, чем показатель амплитуды М-ответа. Проведение работы сходного дизайна с применением у всех пациентов разного возраста метода игольчатой электромиографии, оценкой числа двигательных единиц и интерференционного паттерна может стать полем для дальнейших исследований.

### Заключение

По результатам исследования выявлены достоверные отличия по латентности и амплитуде моторного ответа у пациентов разных возрастных групп. С возрастом развивалось достоверное удлинение его латентности. Было отмечено нарастание амплитуды с наивысшим её показателем в подростковом и зрелом возрасте, с 55 лет во всех группах наблюдали неуклонное падение амплитуды. Эта динамика носила универсальный характер, её наблюдали по всем нервам — как коротким, так и длинным.

Изменения латентности отражают увеличение длины анатомического проводника и присоединяющееся в пожилом возрасте замедление проведения по нему. Динамика амплитуды соответствует увеличению мышечной массы с момента рождения и до подросткового и зрелого возраста с последующими инволюционными изменениями в мышцах с увеличением фиброзной ткани.

### Литература

1. Авдеева М.В., Войтенков В.Б., Самойлова И.Г. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты первичной профилактики с учетом возрастного фактора // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 481–486.

мы с этими показателями у детей 1–5 лет. Это может отражать инволюционные изменения в мышцах с развитием в них фиброзной ткани.

Таким образом, ЭНМГ можно более широко применять в гериатрической практике для раннего выявления паттернов, характерных для старения периферической нервной системы и мышц, в частности при ускоренном старении. Применение данной методики позволит дополнить арсенал инструментальных подходов, используемых с этой целью.

2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
3. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. М.: Медицина, 1986.
4. Вахтанова Г.М. Функциональные особенности нейромоторного аппарата в онтогенезе человека: Автореф. дис. канд. биол. наук. Владимир, 2002.
5. Скворцов И.А., Кузнецова О.В. Возрастная динамика и диагностическая эффективность показателей ТКМС, ТВМС и ССВП при реабилитационной терапии детей с детским церебральным параличом // Исцеление. 2007. Т. 8. С. 45–49.
6. Торсунова Ю.П., Баландина И.А., Судюков О.А., Некрасова Л.В. Морфометрические показатели миелиновых и безмиелиновых нервных волокон срединного нерва // Мед. наука и образование Урала. 2010. Т. 11. № 3. С. 71–74.
7. Челноков А.А., Городничев Р.М. Возрастные особенности формирования спинального торможения скелетных мышц у лиц мужского пола // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 6. С. 86–92.
8. Aminoff M.J. Aminoff's electrodiagnosis in clinical neurology, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2012.
9. Awang M.S., Abdullah J.M., Abdullah M.R. et al. Nerve conduction study of healthy Asian Malays: the influence of age on median, ulnar, and sural nerves // Med. Sci. Monit. 2007. Vol. 13. № 7. P. 330–332.
10. Boccia G., Dardanillo D., Coratella G. et al. Differences in age-related fiber atrophy between vastii muscles of active subjects: a multichannel surface EMG study // Physiol. Meas. 2015. Vol. 36. № 7. P. 1591–1600.
11. Hyllienmark L., Ludvigsson J., Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1995. Vol. 97. № 5. P. 208–214.
12. Idiaquez J., Guiloff R.J. Cardiovascular and somatic sensory nerve functions in healthy subjects. // Clin. Auton. Res. 2015. Vol. 25. № 3. P. 193–197.
13. Katirji B. Clinical Electromyography // In: Bradley's Neurology in Clinical Practice. London: Elsevier, 2016.
14. Lin K.P., Chan M.H., Wu Z.A. Nerve conduction studies in healthy Chinese: correlation with age, sex, height and skin temperature // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1993. Vol. 52. № 5. P. 293–297.
15. Merletti R., Lo Conte L.R., Cisari C., Actis M.V. Age related changes in surface myoelectric signals // Scand. J. Rehab. Med. 1992. Vol. 24. № 1. P. 25–36.
16. Moore A.Z., Caturegli G., Metter E.J. et al. Difference in muscle quality over the adult life span and biological correlates in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Amer. Geriatr. Soc. 2014. Vol. 62. № 2. P. 230–236.
17. Pitt M., Kang P.B. Electromyography in Pediatrics // In: Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. London: Elsevier, 2015.
18. Sajadi S., Mansoori K., Raissi G.R. et al. Normal values of posterior antebrachial cutaneous nerve conduction study related to age, gender, height, and body mass index // J. clin. Neurophysiol. 2014. Vol. 31. № 6. P. 523–528.
19. Varlamova T.V., Meigal A. Yu., Sokolov A.L. Parameters of action potentials of motor units in diabetic patients as determined by electromyography using skin surface leads // Human Physiol. 2007. Vol. 33. № 1. P. 80–84.
20. Weiss J.M. Easy EMG. Oxford: Elsevier, 2016.
21. Werner R.A., Franzblau A., D'Arcy H.J., Evanoff B.A. Differential aging of median and ulnar sensory nerve parameters // Muscle Nerve. 2012. Vol. 45. № 1. P. 60–64.
22. Yun S., Son D., Yeo H. et al. Changes of eyebrow muscle activity with aging: functional analysis revealed by electromyography // Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 133. № 4. P. 455–463.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 78–83

V.B. Voitenkov<sup>1</sup>, V.N. Komancev<sup>2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1</sup>, S.G. Grigoryev<sup>1</sup>,  
A.V. Klimkin<sup>1</sup>, A.I. Aksenova<sup>1</sup>

#### AGE-RELATED CHANGES OF PERIPHERAL NERVE SYSTEM AND MUSCLES OF THE LIMBS IN HEALTHY PERSONS

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, 9, ul. Prof. Popova, St. Petersburg, 197022; e-mail: vlad203@inbox.ru; <sup>2</sup> V.M. Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute, 3, ul. Bekhtereva, St. Petersburg, 192019

Our aim was to present and analyze age-related changes of peripheral nerves and muscles of limbs on a huge population of healthy persons of different ages. Persons aged from 2 months to 87 years were studied by conduction studies (EMG) during the period 2009–2016 years in Scientific Research Institute of Children's Infection. Data of those 1 121 confirmed healthy was included in our study. Conduction along *n. Medianus*, *n. Ulnaris*, *n. Musculocutaneus*, *n. Axillaris*, *n. Facialis*, *n. Tibialis*, *n. Peroneus* et *n. Femoralis* was registered, with latency and amplitude of compound muscle action potential (CMAP) being analyzed. There were significant differences on latencies and amplitudes of CMAPs between different age groups. Significant lengthening of CMAP latency was registered in older age groups. We marked CMAP amplitude increase from the early childhood until adolescence and later it dropped in persons aged 55 years old and older. These changes may reflect, concerning latency, the lengthening of the peripheral nerves in the age 0–25 years, and later on age-related slowing of conduction starting from 55 years. Amplitude of CMAP may rise with the growing of muscles and drop in later life with age-related muscle atrophy and fibrous changes.

**Key words:** age-related dynamic, neurophysiology, CMAP, EMG

В. А. Бывальцев<sup>1,2</sup>, А. А. Калинин<sup>1,2</sup>, А. К. Оконешникова<sup>1</sup>

## АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ФАСЕТОПЛАСТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФАСЕТ-СИНДРОМА В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА\*

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: byval75vadam@yandex.ru; <sup>2</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, Центр нейрохирургии, 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10

Целью исследования явился анализ результатов использования метода фасетопластики для лечения фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста. В исследование были включены 227 пациентов старше 65 лет с дегенеративно-дистрофическими поражениями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника и клиническими проявлениями в виде фасет-синдрома, которым в период 2010–2013 гг. выполнена пункция дугоотростчатых суставов с внутрисуставным введением протеза синовиальной жидкости (фасетопластика). Для оценки клинической эффективности использовали визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ) и опросник Освестри для пациентов с проблемами в спине. Динамическую оценку производили в сроки до 30 мес после операции. В результате установлено, что фасетопластика является эффективным малоинвазивным методом лечения фасет-синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими поражениями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника, позволяя в раннем и отдаленном послеоперационном периодах провести стойкое уменьшение уровня болевого синдрома и улучшения качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** артроз дугоотростчатых суставов, поясничный отдел позвоночника, фасет-синдром, протез синовиальной жидкости, фасетопластика

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника встречаются повсеместно и диагностируются значительно чаще, чем новообразования, инфекционные и воспалительные заболевания [5]. Вертеброгенный болевой синдром является актуальной и социально значимой проблемой современного здравоохранения, который сопровождается снижением качества жизни и работоспособности, а также остаётся ведущей причиной обращения за

медицинской помощью [5, 8]. Основой болевого синдрома в спине у 80 % лиц старше 65 лет и у 1/2 населения старше 50 лет являются дегенеративно-дистрофические поражения дугоотростчатых суставов (ДС) позвоночника, которые определяются методами лучевой диагностики [8]. Пациенты с хроническим болевым синдромом в нижней части спины получают консервативное лечение с использованием различных методов анальгезии, большинство из которых не имеют достаточных доказательств результативности при оценке уровня боли и функционального статуса [1, 5]. В преобладающем числе случаев для лечения вертеброгенного болевого синдрома эффективно используют нестероидные противовоспалительные средства, но при этом в значительной степени препараты увеличивают риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [2, 5, 9].

Патологические изменения позвоночного столба представлены, с одной стороны, дегенерацией межпозвоночных дисков, которая за счет снижения концентрации и изменения свойств гликозаминогликанов и коллагена пульпозного ядра ведёт к снижению внутридискового давления и уменьшению содержания жидкости в пульпозном ядре, что приводит к развитию фиброза и снижению «амортизирующих» свойств межпозвоночных дисков [3, 5], с другой стороны — поражением суставных хрящей ДС, которые обусловлены врожденными или приобретенными деформациями позвоночного столба, аномалиями и дисплазией позвоночника, микротравмами [5, 9, 10]. Под влиянием статодинамических нагрузок в дегенеративно и дистрофически изменённом позвоночно-двигательном сег-

\* Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 15-15-30037.

менте возникают реактивные изменения в смежных телах позвонков и ДС с развитием спондилоартроза [4, 5, 12].

Длительные перегрузки суставного хряща способствуют его истончению, «разрыхлению», микротравматизации и формированию внутрисуставных свободных фрагментов, при этом возможен «блок» сустава [1, 11, 20]. Замыкательные кортикальные пластинки ДС, контактирующие с неполноценным хрящом, компенсаторно уплотняются с формированием субхондрального склероза и способствуют образованию краевых костных разрастаний, увеличивающих площадь опоры суставных отростков [5]. С возрастом указанная анатомическая перестройка переходит в патоморфологическую, — гипертрофированные суставные отростки вызывают компрессию прилежащих нервно-сосудистых образований [17]. В специализированной литературе имеются разные синонимы данной патологии: фасеточный синдром, фасеточный болевой синдром, артроз межпозвоночных суставов и спондилоартропатический синдром [16].

Особенностью иннервации фасеточных суставов является её мультирегиональность (рис. 1), что объясняет иррадиацию боли из поражённого сегмента на смежные уровни [11, 12]. Зачастую боль при фасеточном синдроме двусторонняя, паравerteбральной локализации со склеротомным типом распространения, при этом корешковая симптоматика отсутствует [5, 11, 13]. Болевой синдром усиливается при движении, ротации и разгибании позвоночника, в основном, за счет уменьшения размеров суставной щели и механического соприкосновения суставных поверхностей друг с другом, при этом сгибание позвоночника за счет увеличения объема суставной полости уменьшает болевую симптоматику [8, 10]. С возрастом в популяции повышается частота встречаемости дегенеративных поражений в позвоночно-двигательных сегментах, но степень выраженности зависит от ряда факторов и индивидуальных анатомических особенностей пациентов [10, 11].

Для определения выраженности спондилоартроза используют современные методы нейровизуализации — МРТ и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Для интерпретации данных МРТ широко используют классификацию степени дегенеративных изменений ДС по А. Fujiwara, 2000 [10] (рис. 2):

I степень — отсутствие гипертрофии ДС с гипоинтенсивным сигналом в T-1 и T-2 режимах;



Рис. 1. Фасеточный сустав и его иннервация [10]

II степень — отсутствие гипертрофии ДС с гипоинтенсивным сигналом в T-1 режиме и гиперинтенсивным сигналом в T-2 режиме;

III степень — отсутствие гипертрофии ДС с гиперинтенсивным сигналом в T-1 режиме и изоили гиперинтенсивным сигналом в T-2 режиме;

IV степень — гипертрофия ДС с гипоинтенсивным сигналом в T-1 и T-2 режимах.

Для объективизации выраженности спондилоартроза по результатам МСКТ применяют градацию артропатии ДС по D. Weishapt, 1999 [10], рис. 3:

Grade (a) — нормальный ДС: суставная щель 2–4 мм;

Grade (b) — сужение суставной щели до <2 мм и/или наличие небольших остеофитов и/или слабой гипертрофии ДС;

Grade (c) — суженная суставная щель и/или наличие умеренных остеофитов и/или умеренной гипертрофии ДС и/или наличие костной эрозии;

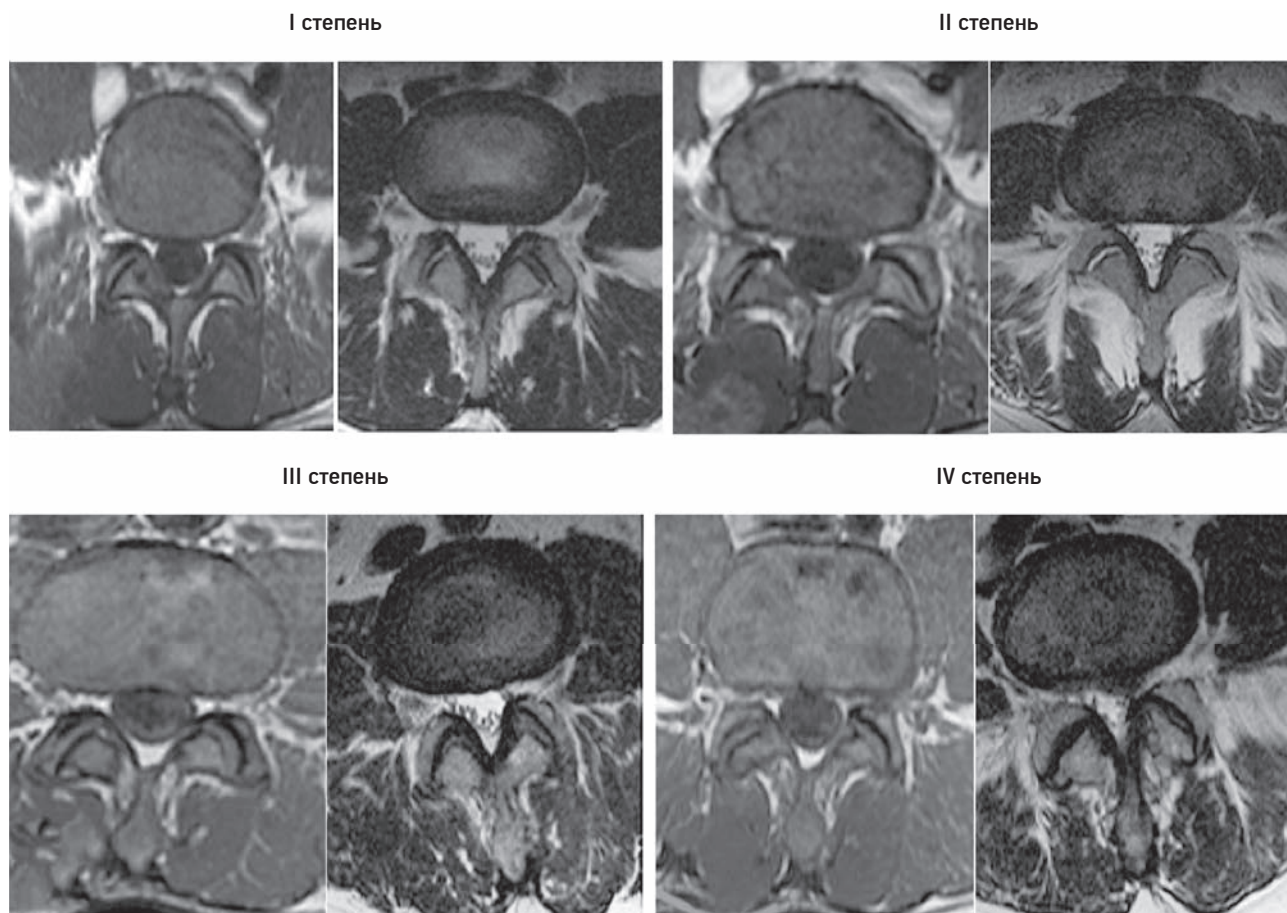


Рис. 2. Классификация степени спондилоартроза по А. Fujiwara, 2000 [10].

Описание в тексте



Рис. 3. МСКТ-градация артропатии дугоотростчатых суставов по D. Weishapt, 1999 [10].

Описание в тексте

Grade (d) — сужение суставной щели и/или большие остеофиты и/или тяжелая гипертрофия ДС и/или наличие костной эрозии и/или субхондральных кист [16].

Существуют различные способы лечения фасет-синдрома. Консервативные подходы аналогичны принципам терапии остеоартроза любой локализации — применение нестероидных противовоспалительных средств, гормональной

противовоспалительной терапии, использование препаратов-хондропротекторов, физиотерапевтические методики [11, 18]. К инвазивным методам лечения относятся использование паравертебральных блокад, радиочастотной, лазерной, хемоденервации ДС, пункции ДС с использованием протеза синовиальной жидкости (фасетопластика) [10].

При значимых дегенеративно-дистрофических изменениях ДС и неэффективности консерва-

тивного лечения используют радикальный метод лечения — фасетэктомия с последующей инструментальной фиксацией позвоночно-двигательного сегмента. Оперативное вмешательство проводят либо изолированно, либо как декомпрессивный этап при реконструкции позвоночного канала [9, 14]. Учитывая наличие у пациентов старческого и пожилого возраста сопутствующих заболеваний различной степени компенсированности, значимая интраоперационная травма такого вмешательства сопряжена с высоким риском анестезиологического пособия и развития неблагоприятного послеоперационного исхода (Московское общество анестезиологов и реаниматологов (МНОАР), 1989) [4]. В данной статье описаны результаты применения метода фасетопластики, который можно рассматривать как альтернативу оперативного лечения для лиц пожилого и старческого возраста при отсутствии возможности выполнения реконструктивных хирургических вмешательств.

Цель исследования — анализ результатов использования метода фасетопластики для лечения фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста.

#### Материалы и методы

С 2010 г. в Центре нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» для лечения фасет-синдрома используют метод фасетопластики, заключающийся в пункционном введении в полость ДС синтетического аналога синовиальной жидкости (1% вязкоэластический раствор гиалуроната натрия). Данная манипуляция осуществлена у 349 пациентов, из них 227 больных пожилого и старческого возраста включены в исследование.

Последние разделены на две возрастные группы по классификации ВОЗ: 1-я — 197 (87%) пожилых пациентов 66–74 лет (средний возраст 72 года); 2-я — 30 (13%) пациентов старческого возраста 76–82 лет (средний возраст 78 лет) [6, 7]. Мужчин в 1-й группе — 68 (35%), во 2-й — 10 (33%); ИМТ в 1-й группе — 26,2 (23,5–28,9) кг/м<sup>2</sup>, во 2-й — 26,6 (23,8–29,3) кг/м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность заболевания составила 29,3 (7;48) года. До оперативного лечения пациенты имели стойкий выраженный болевой синдром и отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение периода более 4 нед.

Для анализа исследовали антропометрические показатели (пол, возраст, ИМТ), клинические параметры (уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), качество жизни по опроснику Освестри для пациентов с болью в спине — ODI), нейровизуализационные данные (МРТ — 1,5 T Magnetom Siemens Essenzal; МСКТ — Bright Speed Edge (4 спирали), «General Electric», USA) [1, 2, 10]. Клинические результаты лечения пациентов оценивали в катамнезе в сроки 24–48 мес после операции (в среднем 30 мес).

Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ обработки баз данных Microsoft Excel и Statistica 8.0. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень  $p < 0,05$ . Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде  $Me (25; 75)$ .

Фасетопластику производила нейрохирургическая бригада, владеющая исследуемой методи-

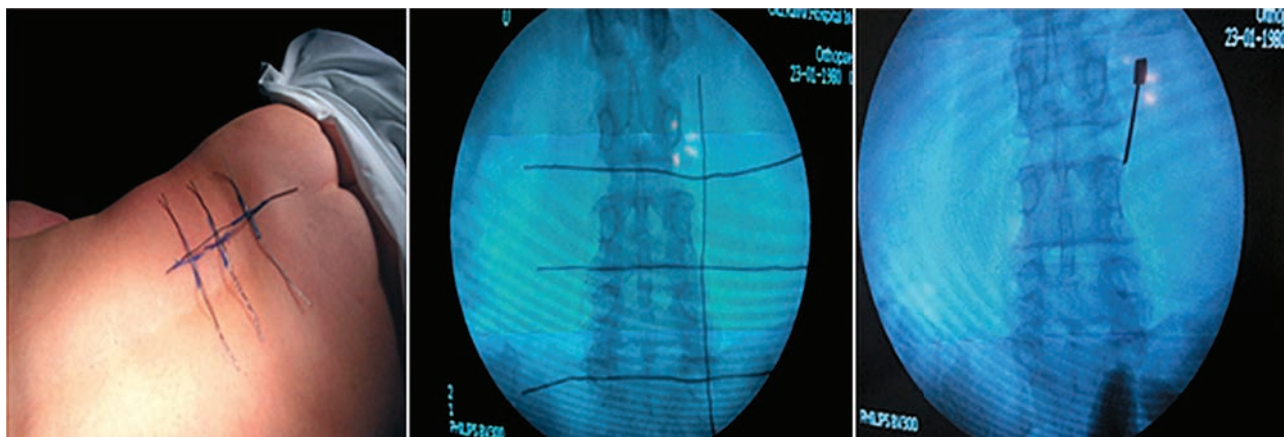


Рис. 4. Интраоперационное определение проекции фасеточных суставов



Рис. 5. Пункционное введение протеза синовиальной жидкости в полость дугоотростчатого сустава

кой и имеющая достаточный опыт её технического выполнения. Все операции выполняли под местной анестезией с внутривенной седацией и контролем электронно-оптического преобразователя («Siemens», Netherlands), рис. 4, для исключения повреждения сосудисто-нервных образований [3, 4, 19]. Осуществляли проекционный доступ к фасеточному суставу, для верификации позиции пункционной иглы в полость сустава вводили водорастворимый контраст «Ультравист» («Байер Фарма Берлин», Германия) с последующей инъекцией синтетического аналога синовиальной жидкости «Visco Plus» («Biomedical В. Baumann», Германия), рис. 5. Манипуляцию заканчивали параартикулярным введением стероидного противовоспалительного препарата (Гидрокортизон 15 мг) и местного анестетика (Новокаин 0,5 % 10 мл).

Все исследуемые пациенты имели сопутствующие соматические заболевания (табл. 1), в связи с чем проведение инвазивной манипуляции согласовывали с анестезиологами. По классификации Американского общества анестезиологов (ASA) [4], большинство пациентов (73 %) были отнесены ко II степени риска. При использовании классификации МНОАР [4], 32 % пациентов имели «умеренный риск», 68 % пациентов — «значительный риск». Таким образом, у пациентов имелся высокий риск неблагоприятного исхода оперативного вмешательства и сопутствующего ему анестезиологического пособия [4].

Выбор метода фасетопластики был основан на наличии болевого фасет-синдрома и значимого артроза ДС по А. Fujiwara (2000), D. Weishapt (1999), табл. 2 [10].

Таблица 1

Сопутствующие соматические заболевания у пациентов исследуемых групп

Группа	Соматические заболевания, n (%)				
	сердечно-сосудистая система	дыхательная система	эндокринная система	ЖКТ	мочевыделительная система
1-я, n=197	120 (61)	35 (18)	27 (14)	126 (64)	70 (36)
2-я, n=30	24 (83)	6 (21)	13 (45)	54 (78)	15 (51)

Таблица 2

Степень выраженности артроза дугоотростчатых суставов у пациентов исследуемых групп, n (%)

Группа	Изменения по МРТ (по А. Fujiwara, 2000)			Изменения по МСКТ (по D. Weishapt, 1999)		
	I степень	II степень	III степень	I степень	II степень	III степень
1-я, n=197	49 (24,8)	92 (46,7)	56 (28,5)	53 (26,9)	98 (49,7)	46 (23,4)
2-я, n=30	12 (40)	16 (53,3)	2 (6,7)	10 (33,3)	18 (60)	2 (6,7)

Технические параметры метода фасетопластики представлены в табл. 3.

Таблица 3

Технические характеристики фасетопластики у пациентов исследуемых групп, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показатель	1-я группа, n=197	2-я группа, n=30
Продолжительность, мин	50 (40;50)	50 (45;55)
Объем кровопотери, мл	7 (5;8)	8 (6;10)
Сроки стационарного лечения, дни	10 (9;10)	10 (9;11)

### Результаты и обсуждение

После операции отмечено существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома у всех пациентов исследуемых групп. Оценка болевого синдрома по ВАШ позволила выявить положительную динамику в виде значимого снижения его выраженности после операции в 1-й группе с 71 (40;80) до 19 (9;40) мм в раннем и до 5 (3;15) мм в отдаленном послеоперационном периодах ( $p=0,001$ ). Во 2-й группе оценка болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника показала значимое снижение его выраженности после операции как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки в среднем с 74 (40;82) до 30 (25;50) мм и до 6 (4;14) мм, соответственно ( $p=0,002$ ), рис. 6.

При анализе качества жизни по опроснику Освестри в 1-й группе пациентов установлена значимая положительная динамика функционального состояния после операции по сравнению с дооперационным значением в течение всего периода наблюдения — в среднем с 42 (25;50) до 34 (20;40) баллов в раннем и до 10 (6;12) баллов в отдаленном послеоперационном периодах ( $p=0,003$ ). Оценка значений ODI во 2-й группе позволила выявить позитивную динамику в виде улучшения показателя после операции по сравнению с дооперационным

уровнем с 36 (28;45) до 20 (20;30) баллов в раннем и до 10 (8;12) баллов в отдаленном послеоперационном периодах ( $p=0,002$ ), рис. 7.

Болевой синдром, обусловленный артрозом ДС, является актуальной проблемой, особенно у лиц пожилого возраста, у которых заболеваемость достигает 85–90% [3], при этом стойкий характер симптоматики значительно снижает качество жизни [5].

В настоящее время применяют различные малоинвазивные методы лечения фасет-синдрома — радиочастотную денервацию, лазерную денервацию, хемодерцепцию ДС. Целью этих методов является блокада проведения болевого импульса из поражённого отдела [7, 10, 16]. Но при этом их эффективность составляет 70–80% вследствие реиннервации капсулы суставов в течение года с возобновлением болевого синдрома [8]. Риск осложнений при этих методах достаточно высок и представлен усилением болевого синдрома, появлением афферентационной боли, развитием глубоких

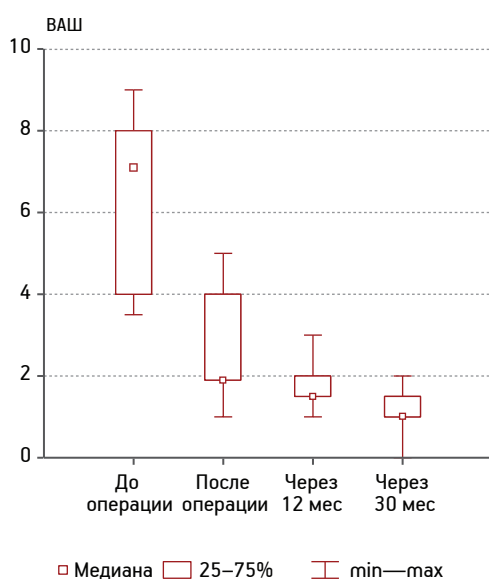


Рис. 6. Динамика уровня болевого синдрома по ВАШ в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у пациентов исследуемых групп

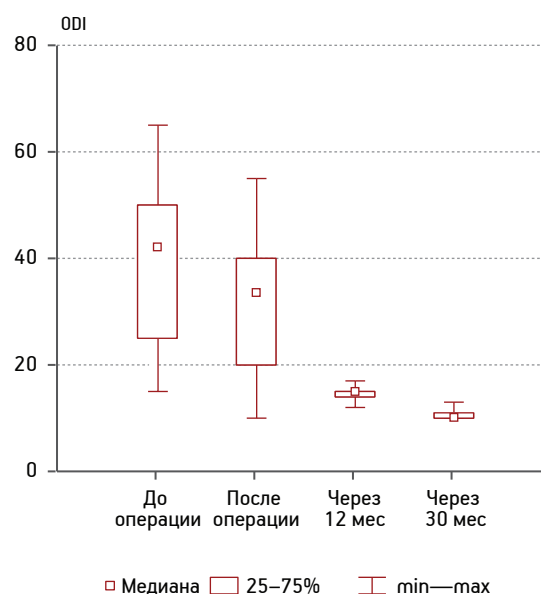


Рис. 7. Динамика качества жизни по опроснику ODI в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у пациентов исследуемых групп

парезов мышц стопы и корешковой симпаталгии вследствие близкого стояния электрода к спинномозговому корешку [17].

Использование метода фасетопластики исключает риск вышеперечисленных осложнений в связи с отсутствием деструктивного физического и химического эффекта. При данной манипуляции лекарственное вещество, введённое в полость сустава, восполняет и замещает (протезирует) естественную синовиальную жидкость [15, 18]. Эффективность метода зависит от правильной постановки диагноза и тщательного отбора пациентов. Снижение эффективности вмешательства связано с полиэтиологичным характером болевого синдрома в проекции ДС [9, 20].

При анализе специализированной литературы результаты лечения пациентов с фасет-синдромом являются противоречивыми. Так, С. А. Холодов провел анализ результатов лечения 120 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями ДС. Эффективность консервативного лечения составила 61,6 %, при использовании фасетопластики достигла 78,2 %. Таким образом, при сравнительном анализе выявлены преимущества фасетопластики по сравнению с консервативным лечением на 16,6 %, а эффективность их комбинации составила 86,5 % [12]. По данным А. А. Луцка и соавт., эффективность внутрисуставных инъекций у пациентов с клиническими проявлениями фасет-синдрома составила 29 % [9]. L. Barnsley и соавт. изучили эффективность внутрисуставных блокад с применением кортикостероидов и анестетиков местного действия при «фасеточном синдроме». Установлено, что 75 % пациентов после проведения процедуры почувствовали полный регресс болевого синдрома, но только у 33 % отмечали пролонгированный эффект [14].

При систематическом обзоре в базе данных Pubmed нами не выявлено исследований, посвященных оценке клинической эффективности лечения фасет-синдрома способом пункционного введения синтетического аналога синовиальной жидкости в полость ДС у пациентов пожилого и старческого возраста. Анализ результатов использования данного метода показал, что все выполненные операции оказались высокоэффективными по клиническим данным в обеих группах исследования как в раннем (при выписке), так и в отдаленном (до 30 мес) послеоперационном периодах, интра- и послеоперационных осложнений не зарегистрировано. По-нашему мнению, это объясняется как правильным отбором пациентов для оперативного

вмешательства, так и минимально инвазивными особенностями хирургических манипуляций.

## Заключение

Пункция дугоотростчатых суставов с внутрисуставным введением протеза синовиальной жидкости — «фасетопластика» является эффективным малоинвазивным методом лечения фасет-синдрома, обусловленного дегенеративно-дистрофическими поражениями дугоотростчатых суставов. Она позволяет в раннем и отдаленном послеоперационном периодах значительно уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

## Литература

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. Эффективность пункционных методик при лечении пациентов с переломами и гемангиомами тел позвонков // *Клин. мед.* 2015. № 4. С. 61–66.
2. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза // *Вопр. нейрохир. им. Н.Н.Бурденко.* 2015. № 3. С. 45–54.
3. Калинин А.А., Шелелев В.В., Будаев А.Э. и др. Минимально-инвазивный способ лечения стеноза пояснично-крестцового отдела позвоночного канала // *Тихоокеан. мед. журн.* 2015. № 4. С. 95–97.
4. Зислин Б.Д., Баженов А.М., Белкин А.А. и др. Основные принципы экспресс-диагностики и интенсивной терапии неотложных состояний: их реализация в экспертной системе // *Анестезиол. и реаниматол.* 1997. № 1. С.31–35.
5. Калинин А.А., Бывальцев В.А. Взаимосвязь спондилометрических параметров с клиническим исходом хирургического лечения дегенеративного спондилолистеза при многоуровневых поражениях поясничных межпозвонковых дисков // *Хирургия позвоночника.* 2015. № 4. С. 56–62.
6. Квеско Р.Б., Шульгина О.Б. Геронтология (социальные основы геронтологии): Учеб. пособие. Томск: Изд-во ТПУ, 2005.
7. Клионер И.Л. Старческие и дегенеративные изменения в суставах и позвоночнике. М.: Медгиз, 1962.
8. Колотов Е.Б. Рефлекторные и компрессионные синдромы спондилоартроза (диагностика и хирургическое лечение): Автореф. дис. канд. мед. наук. Новокузнецк, 2003.
9. Луцк А.А., Шмидт И.Р., Колотов Е.Б. Спондилоартроз. Новосибирск, 2003.
10. Продан А.И., Грунтовский Г.Х., Радченко В.А. Клинико-рентгенологические особенности и диагностика артроза дугоотростчатых суставов при поясничном остеохондрозе // *Ортопед. и травматол.* 1991. № 2. С.10–14.
11. Щедренок В.В., Яковенко И.В., Аникеев Н.В. и др. Малоинвазивная хирургия дегенеративных заболеваний позвоночника. СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2011.
12. Холодов С.А. Транскутанная фасетопластика при спондилоартрозе поясничного отдела позвоночника // *Журн. неврол. и психиатр.* 2002. Т. 102. № 4. С. 18–20.
13. Berman A. T. Garbarino J.L.Jr., Fisher S. M., Bosacco S. J. The effects of epidural injection of local anesthetics and corticosteroids on patients with lumbosacral pain // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1984. Vol. 188. P. 144–151.

14. *Barnsley L., Lord S.M., Wallis B.J., Bogduk N.* Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophysial joints (in whiplash patients) // *New Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. P. 1047–1050.

15. *Cervera-Irimia J., Tomé-Bermejo F.* Caudal epidural steroid injection in the treatment of chronic discogenic low back pain. Comparative, prospective and randomized study // *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* 2013. Vol. 57. P. 324–332.

16. *Malinsky J.* The ontogenetic development of nerve terminations in the intervertebral disc of man // *Acta Anat.* 1959. Vol. 38. P. 96–113.

17. *Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. et al.* An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional

techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations [Journal] // *Pain Physician.* 2013. Vol. 16. (Suppl. 2). P. S49–S283.

18. *Pathria M., Sartoris D.J., Resnick D.* Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment // *Radiology.* 1987. Vol. 164. P. 227–230.

19. *Rahimzadeh P., Sharma V., Imani F. et al.* Adjuvant hyaluronidase to epidural steroid improves the quality of analgesia in failed back surgery syndrome: a prospective randomized clinical trial // *Pain Physician.* 2014. Vol. 17. № 1. P. e75–e82.

20. *Yoshizawa H., O'Brien J.P., Smith W.T., Trumper M.* The neuropathology of intervertebral disc removed for low back pain // *J. Pathol.* 1980. Vol. 132 (2). P. 95–104.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 84–91

*V.A. Byvaltsev<sup>1,2</sup>, A.A. Kalinin<sup>1,2</sup>, A.K. Okoneshnikova<sup>1</sup>*

**ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFICACY OF FASETOPLASTY METHOD FOR THE TREATMENT OF FACET SYNDROME AT LUMBAR SPINE IN PATIENTS WITH MIDDLE AND OLD AGE GROUP**

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 1, ul. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003; <sup>2</sup> Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passazhirkii, Neurosurgery Center, 10, ul. Botkina, Irkutsk, 664005

The aim of the study was to analyze results of using of fasetoplasty method in the treatment of facet-syndrome at lumbar spine in patients with middle and old age groups. The study included 227 patients older than 65 years with degenerative-dystrophic diseases of the lumbosacral spine and the clinical manifestations in the form of a facet syndrome, which in the period from 2010 to 2013 years made fasetoplasty prosthesis of synovial fluid. To assess the clinical effectiveness of using a visual analogue scale of pain (VAS) and a questionnaire for patients with back problems in Oswestry. The dynamic assessment was performed within the time frame to 30 months after surgery. The study found that the puncture facet joints with intra-articular injections of the prosthesis of the synovial fluid — «fasetoplasty» is an effective minimally invasive treatment for facet syndrome, caused by degenerative-dystrophic lesions facet joints of lumbar spine, allowing early and late postoperative periods to conduct sustained a significant decrease in the level of pain and improve the quality of life in a group of elderly patients.

**Key words:** *arthritic facet joints, lumbar spine, facet syndrome, synovial fluid prosthesis, fasetoplasty*

*С. В. Понкратов, В. Х. Хейфец, О. Ф. Каган*

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА И ЕГО МОДИФИКАЦИЙ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ofkagan@mail.ru

В статье представлены данные по эпидемиологии рака предстательной железы. Показано, что увеличение числа впервые выявленных случаев связано, в том числе, и с программой скринингового обследования мужчин путем определения уровня простат-специфического антигена. Освещены современные диагностические методы выявления модификаций простат-специфического антигена, обладающих большей чувствительностью и специфичностью в отношении рака предстательной железы. Акцентировано внимание на изменение уровня простат-специфического антигена в зависимости от возраста, что необходимо учитывать при диагностике злокачественных новообразований предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, онкомаркеры, простат-специфический антиген, возрастные аспекты

Злокачественные новообразования являются одной из наиболее распространенных причин смерти, занимая второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. В структуре онкопатологии мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) в 2004 г. занимал 6,9 %, в 2009 г. — 10,7 %, в 2012 г. — 12,1 %, располагаясь на 2-м ранговом месте после новообразований легких, бронхов и трахеи [13, 23]. В мировой структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РПЖ занимает 3–4-е место, ежегодно регистрируют более 600 тыс. пациентов с впервые установленным диагнозом. В РФ таких пациентов в 2009 г. было выявлено 25 215, а к 2012 г. — 29 082 человека, прирост за 10 лет составил 119,6 %. Среднегодовой прирост РПЖ составляет 8–10 % и не имеет тенденции к снижению. Наибольшая распространенность данного заболевания в РФ установлена в Центральном федеральном округе (125,4 случая на 100 тыс. населения), наименьшая — в Северо-Кавказском

федеральном округе (44 случая на 100 тыс. населения) [2].

За последние 7 лет увеличилась не только общая заболеваемость раком, но и число локализованных форм РПЖ, растет число пациентов с впервые выявленной I–II стадией, однако и число пациентов с впервые выявленной IV стадией остается на относительно высоком уровне [23].

Так, в 2010 г. на долю локализованного РПЖ I–II стадии приходилось 44,8 %, на долю местнораспространенного рака (III стадия) — 34,9 %, на долю метастатического рака (IV стадия) — 18,5 % [23]. Летальность на первом году после верификации диагноза составляет в среднем 10,3 %. Пятилетняя выживаемость пациентов с I–III стадией достигает 100 %, а с IV стадией — только 34 % [2].

Если рассматривать возраст пациентов с первично выявленным РПЖ, то в 2010 г. в возрасте 0–59 лет наблюдалось 3 550 человек, 60–69 лет — 7 986, 70 лет и старше — 14 732. Средний возраст пациентов составляет 70,1 года. Показатель прироста заболеваемости РПЖ в группе 0–59 лет достигает 338,01 на 100 тыс. человек (среднегодовой темп прироста 15,6 %); в группе 60–69 лет — 181,76 (среднегодовой темп прироста 10,91 %); в группе людей 70 лет и старше — 113,50 на 100 тыс. населения (среднегодовой темп прироста 7,88 %) [2, 23].

Одним из факторов, влияющих на рост общей заболеваемости РПЖ, является улучшение диагностики данной нозологической формы. Около 23 % пациентов, взятых на учет с впервые установленным диагнозом, были выявлены активно. Наибольшая доля впервые выявленных больных в РФ отмечена в Уральском федеральном округе (32 %), наименьшая — в Дальневосточном Федеральном округе (7 %) [2].

К основным методам диагностики РПЖ на сегодняшний день можно отнести определение уровня простат-специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗИ и биопсию предстательной железы. Данный комплекс диагностических мер общепринят как в России, так и в мировой практике [24].

Скрининговым методом диагностики РПЖ в настоящее время является метод определения ПСА в сыворотке крови, однако данный маркер не является специфическим для данного заболевания [10]. Чувствительность и специфичность ПСА-теста в отношении РПЖ при пороговом уровне 4 нг/мл составляют не более 46 и 93,6 %, соответственно, и с возрастом имеют тенденцию к снижению [3, 8]. Часто повышение ПСА вызвано заболеваниями предстательной железы — доброкачественной гиперплазией, острым или хроническим простатитом [14]. Повышение уровня маркера возможно после различных манипуляций на предстательной железе, таких как пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗИ, массаж простаты, недавно перенесенная биопсия или другая операция на данном органе, а также после эякуляции и острой задержки мочи [18].

Анализ на уровень ПСА обычно рекомендуют пациентам старше 50 лет. Это связано с тем, что уже с 50 лет в структуре предстательной железы становятся заметны изменения железистого аппарата, проявляющиеся, прежде всего, атрофическими изменениями в виде прогрессирующего увеличения доли соединительной ткани, которое становится более выраженным с каждым годом [20]. Волокна мышечной ткани теряют свою упорядоченность, снижается количество миоцитов, окружающих железы. Элементы мышечной ткани могут со временем замещаться соединительнотканью структурами, что приводит к формированию соединительнотканно-мышечных участков в структуре органа [6].

Однако, учитывая генетическую предрасположенность к данному заболеванию, его гормонозависимый характер, влияние характера питания, инфекций, передающихся половым путем, урологических операций, употребления определенных лекарств (например, нестероидных противовоспалительных средств), описываемая нозологическая форма может регистрироваться в относительно молодом возрасте [13, 23], что редко учитывается клиницистами и может приводить к диагностическим ошибкам и верификации заболевания на поздних стадиях развития.

В настоящее время в современной литературе мало внимания уделяется возрастным изменениям диагностических критериев РПЖ, однако в отдельных случаях именно этот фактор играет решающую роль в постановке диагноза на ранней стадии [21]. Несвоевременная диагностика значительно снижает шансы больного на благоприятный исход. В данной статье описаны основные диагностические критерии РПЖ с возможными возрастными изменениями.

### Проблема исследования

ПСА был открыт в 1970 г., а в 1979 г. впервые выделен из семенной жидкости и ткани предстательной железы и обнаружена зависимость между уровнем маркера и РПЖ. В диагностике данного заболевания методика определения антигена стала широко использоваться лишь с 1987 г. [17, 27].

ПСА — это белок, вырабатываемый предстательной железой в норме. Уровень общего ПСА рассчитывают путем сложения значений свободного и связанного маркеров с белками плазмы. Пороговое значение уровня данного маркера составляет 4 нг/мл [1]. Общеизвестно, что этот маркер является органоспецифичным антигеном, но не обладает высокой специфичностью для РПЖ, так как уровень антигена в сыворотке крови может также повышаться при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатита [27], под влиянием физического воздействия на предстательную железу и выполнения разных манипуляций.

Кроме того, уровень ПСА может снижаться под воздействием некоторых лекарственных препаратов (например, Простерид, Сонизин) [12]. Процент выявления опухолевых клеток после биопсии у пациентов со значениями маркера от 3—4 до 10 нг/мл, находящимися в так называемой «серой зоне», по данным R. Postma и соавт., составляет всего 20—25 %. РПЖ может встречаться и у пациентов с низким уровнем ПСА (менее 4 нг/мл) [8].

Наибольшую выявляемость клеток РПЖ отмечают у пациентов с уровнем маркера более 10 нг/мл [29, 30]. Низкая чувствительность данного метода зачастую обуславливает отрицательные результаты первичной биопсии у пациентов с РПЖ. В связи с этим, при повышении общего значения ПСА в пределах так называемой «серой зоны» стали использовать другие, альтернативные модификации антигена [16].

Для улучшения качества ранней диагностики РПЖ вместе с ПСА-тестом принимают во внимание дополнительные параметры (семейный анамнез, формы ПСА, его возрастные нормы, скорость прироста и плотность), данные лабораторных (биохимические и молекулярно-генетические маркеры) и инструментальных (ультразвуковое, магнитно-резонансное) методов исследования.

В крови, моче и ткани предстательной железы было обнаружено и широко исследуется в последние годы множество новых молекулярных маркеров, среди которых можно выделить альфа-метилалил КоА рацемазу, ПСА-3, простат-специфический мембранный антиген,  $\rho 2$ -ПСА и «индекс здоровья предстательной железы» (*phi*), ген рецептора  $\beta 2$  ретиноевой кислоты, глутатион-S-трансфераза  $\pi 1$ , ген, кодирующий белок, содержащий домен, гомологичный онкобелку семейства *Ras 1 (RASSF1)*, и *TMPRSS2-ERG*, и другие [19].

Плотность ПСА (ПСА D) — одна из модификаций маркера [11]. Плотность рассчитывается путем деления уровня общего значения маркера на объем предстательной железы [8]. По данным работ группы исследователей А. Akdas и L. Isikay, показатель плотности антигена увеличивает специфичность показателя общего ПСА сыворотки крови, так как учитывает объем предстательной железы. В норме показатель не должен превышать 0,15 нг/мл на см<sup>3</sup> [22].

Объем предстательной железы определяют при трансректальном УЗИ и вычисляют по формуле эллипса. Однако его измерение относительно субъективно и напрямую зависит от методики исследования и опыта специалиста [22].

Определение скорости прироста ПСА (ПСА V) также широко используют в клинической практике, особенно при необходимости динамического наблюдения за пациентами [4, 5]. Этот тест является более специфичным и базируется на длительном измерении общего уровня ПСА в течение достаточно продолжительного временного интервала [8, 9]. Для РПЖ характерным является показатель ПСА V, составляющий 0,75 нг/мл в год и более. К ограничениям для использования данного метода можно отнести трудность в подсчетах, зависимость от различных методик расчета общего ПСА в различных лабораториях и переменную прогностическую ценность, связанную с возрастом пациента и изначальным уровнем общего маркера [22, 28].

Соотношение уровня общего маркера к свободному, по данным ряда авторов, является более чув-

ствительным тестом по сравнению с определением общего ПСА, пороговым значением является 15 % [16, 28]. Прогностическая ценность соотношения общего антигена к свободному увеличивается с ростом уровня общего ПСА и становится оптимальной при 2–10 нг/мл [25]. Основным показанием для использования этого теста является решение вопроса о целесообразности проведения биопсии у пациентов с уровнем общего антигена в диапазоне 4–10 нг/мл при отсутствии изменений при пальцевом ректальном исследовании [27]. В проспективном мультицентровом исследовании Catalona было выявлено, что 56 % подтвержденных биопсий у пациентов имели соотношение уровня общего маркера к свободному ниже 10 %, и только 8 % биопсий — более 25 % [25]. В то же время, этот тест не показателен при значениях 10–25 %, так как сильно зависит от колебания уровня свободного ПСА, а также наличия у пациентов доброкачественной гиперплазии предстательной железы [22].

Про-ПСА (также известный как  $\rho 2$ -ПСА) представляет собой специфическую изоформу профермента антигена. Данный биомаркер используют для увеличения выявляемости РПЖ у мужчин с уровнем общего маркера 2–10 нг/мл и соотношением свободного и общего ПСА 25 % [27]. Согласно некоторым проспективным исследованиям, применение анализа  $\rho 2$ -антигена позволяет уменьшить количество нецелесообразных биопсий железы на 7,6–35 %, при этом чувствительность теста достигает 95 % [27]. С. Stephan и соавт. в 2009 г. показали, что существует статистически значимая корреляция этого маркера с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в том числе и со стадией T3–4), а также имеется прямая зависимость с суммой баллов по Глиссону [15]. Клиническая значимость этого биомаркера пока однозначно не определена, а данные, освещенные в литературе, носят достаточно часто противоречивый характер [29].

Ряд авторов показали, что  $\rho 2$ -ПСА дает возможность при активном наблюдении определить, у каких пациентов может манифестировать агрессивный РПЖ. Данный анализ послужил основой для создания «индекса здоровья предстательной железы» (*Prostate Health Index — PHI*), который автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе с учетом результатов определения общего ПСА, свободного ПСА и  $\rho 2$ -ПСА. Показано, что прогностическое значение PHI в дифференциальной диагностике рака и доброкачественных заболеваний предстательной

железы у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА 2–10 нг/мл и нормальных данных пальцевого ректального исследования) достоверно выше, чем отдельно у ПСА или соотношения свободного к общему ПСА. Группа исследователей из Австрии доказала, что  $\rho 2$ -ПСА является достоверным предиктором суммы баллов по Глисон, позволяющим отличить локализованный рак предстательной железы от местно-распространенного. В исследовании итальянских авторов продемонстрировано, что  $\rho 2$ -ПСА и РН1 имеют чувствительность, специфичность и прогностическое значение гораздо выше, чем у анализа крови на общий ПСА [15].

ПСА-3 — антиген РПЖ 3-го гена, который был идентифицирован в 1999 г. [29]. По гистологическим данным, этот антиген избыточно экспрессируется почти во всех образцах (95 %) ткани РПЖ, но не в нормальной или гипертрофированной ткани [19]. Уровень данного маркера определяется путем расчета соотношения ПСА-3 матричной РНК и ПСА матричной РНК в анализе мочи, собранной после выполнения пальцевого ректального исследования или массажа простаты. Уровень экспрессии ПСА-3 в моче не зависит от локализации опухоли в предстательной железе и наличия хронического простатита [15].

По данным разных авторов, чувствительность ПСА-3 варьирует от 46,9 до 82 %, а специфичность — от 55 до 92 %. Положительная прогностическая ценность варьирует от 39 до 86 %, а отрицательная прогностическая ценность — от 61 до 89,7 % [19]. Чаще всего уровень ПСА-3 определяют для показаний к биопсии, когда уровень общего маркера составляет 2,5–10 нг/мл, а также для мужчин с ранее отрицательной биопсией в анамнезе, у которых имеется устойчивое повышение уровня общего антигена [29]. Использование ПСА-3 может играть значительную роль в снижении количества необоснованных биопсий, однако в настоящее время нет достаточно данных о клинических результатах, подтверждающих возможности его рутинного применения, отсутствует единое мнение в отношении его порогового уровня, не доказана его взаимосвязь со степенью агрессивности рака [3].

В целом, несмотря на разработку и попытки внедрения «модифицированных» маркеров, определение уровня общего ПСА остается самым распространенным и доступным методом в скрининге РПЖ в России [7].

После ряда исследований было показано, что учет нормы ПСА в зависимости от возраста приво-

дит к увеличению числа выявляемых случаев РПЖ у молодых мужчин и минимизирует количество обнаруживаемых у пожилых пациентов клинически малозначимых опухолей, когда преимущества проводимого лечения кажутся весьма сомнительными.

Известно, что с возрастом у мужчин с нормальной функцией яичек происходит увеличение размеров предстательной железы (в пределах 0,4–1,2 г/год). У мужчин 40–79 лет объем простаты увеличивается примерно на 1,6 % в год. Для мужчин 65 лет и старше это будет соответствовать увеличению на 0,5 мл каждый последующий год [22]. G. Collins и соавт. получили сходные результаты в аналогичных исследованиях — размер предстательной железы увеличивался каждые 10 лет [26]. Для мужчин 40–49 лет средний объем железы составил 25 мл, 50–59 лет — 27 мл, 60–69 лет — 36 мл, старше 70 лет объем составит 40 мл. В связи с этим, логично предположить, что уровень ПСА также увеличивается с возрастом. J. Oesterling и соавт. изучили распределение антигена у 471 мужчины 40–79 лет, не имевших клинических признаков РПЖ, и показали, что уровень ПСА напрямую коррелировал с возрастом ( $r=0,43$ ). Верхний предел нормальной концентрации маркера с возрастом нарастает с 2,5 нг/мл в 45 лет до 6,5 нг/мл в 75 лет [22].

B. Dalkin и соавт. также изучали соотношение между сывороточным ПСА и возрастом мужчин. С этой целью они проанализировали результаты обследований 52 269 мужчин, не имевших клинических доказательств РПЖ. Было обнаружено, что верхний предел нормальной концентрации антигена для мужчин 55–59 лет составляет 4 нг/мл, 60–64 лет — 5,4 нг/мл, 65–69 лет — 6,2 нг/мл, а для 70–74 лет — 6,6 нг/мл. Уровни маркера в соответствии с 10-летней разбивкой по возрастным группам выглядят следующим образом: 0–3,5 нг/мл — для мужчин 50–69 лет, 0–5,4 нг/мл — 60–69 лет и 0–6,3 нг/мл — 70–79 лет [22].

В исследовании Т. Е. Фертикова и Е. В. Аносова (2011) сравнивали средние значения ПСА у здоровых мужчин в двух возрастных группах — 40–60 лет и старше 60 лет, а также в аналогичных возрастных группах у мужчин, имеющих урологическую патологию и направленных врачами-урологами на лабораторное исследование [21]. В результате, средний уровень маркера у здоровых в урологическом отношении мужчин составил, соответственно, 0,94 и 1,99 нг/мл; доля лиц с повышенными значениями онкомаркера со-

ставила 0,71 и 5,7 %, соответственно. У мужчин разного возраста с урологической симптоматикой средний уровень ПСА составил 2,13 и 5,03 нг/мл, соответственно. При этом доля лиц с повышенным уровнем маркера достоверно выше в старшей возрастной группе (21,43 % против 8,57 % в группе 40–60 лет) [21]. Данных о возрастных особенностях модификаций ПСА в изученной литературе нами не обнаружено, что требует продолжения исследований в данном направлении.

### Заключение

Таким образом, определение уровня простат-специфического антигена является наиболее распространенным и доступным способом скрининга рака предстательной железы, однако имеет низкую специфичность относительно злокачественного перерождения предстательной железы и может встречаться как при воспалительных заболеваниях, так и при различных воздействиях на предстательную железу. Кроме того, в последние годы появляются данные о повышении уровня онкомаркера, связанного с возрастными изменениями. Таким образом, использование данных уровня простат-специфического антигена с учетом возраста пациентов является перспективным направлением на сегодняшний день, так как может повысить диагностическую ценность результата анализа и избежать «ненужных» биопсий, но требует дальнейшего всестороннего изучения. Целесообразно накопление опыта о практическом использовании «модифицированных» маркеров рака предстательной железы, их более широкое внедрение в клинику для повышения диагностической точности мероприятий по выявлению данной нозологической формы в разных возрастных группах для своевременного лечения.

### Литература

1. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Аполихин О.И., Сивков Н.Г., Москалева Т.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспер. и клин. уrol. 2014. № 2. С. 4–12.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С. PCA3 и TMPRSS2-ERG в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России // Экспер. и клин. уrol. 2015. № 2. С. 30–36.
4. Богомолов О.А. Прогностическое значение исходной кинетики простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2015.
5. Богомолов О.А., Жаринов Г.М., Школьник М.И. Динамика концентрации простат-специфического антигена – кинетика роста рака предстательной железы? // Вопр. онкол. 2014. Т. 60. № 4. С. 437–448.
6. Будник А.Ф. Морфофункциональная характеристика простаты человека в постнатальном онтогенезе: Дис. канд. мед. наук. Саранск, 2012.
7. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А. Роль простат-специфического антигена в прогнозе гормоночувствительного рака предстательной железы // Мед. совет. 2015. № 8. С. 44–46.
8. Жаринов Г.М., Богомолов О.А. Исходное время удвоения простат-специфического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2014. № 1. С. 44–48.
9. Карман А.В., Красный С.А., Смолякова Р.М. Современные биохимические и генетические маркеры рака предстательной железы: обзор литературы и первый собственный опыт применения генетического маркера простатический раковый ген 3 // Онкол. журн. 2014. Т. 8. № 4. С. 49–62.
10. Керимов В.П. Трансуретральная резекция предстательной железы при повышенном уровне простатспецифического антигена: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2013.
11. Ломакин Д.В. Лечебный патоморфоз аденомы простаты под влиянием бивалентного ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы: Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2015.
12. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Комбинированное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с применением препаратов «простерид» и «сонизин» // Рус. мед. журн. 2010. № 17. С. 1079–1083.
13. Павлов В.Н. Результаты диагностики рака предстательной железы // Тюмен. мед. журн. 2015. Т. 17. № 1. С. 19–20.
14. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011.
15. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы // Экспер. и клин. уrol. 2011. № 2–3. С. 19–21.
16. Ружанская А.В., Евгина С.А., Скибо И.И. Практическое использование маркера -2-пропса и индекса здоровья простаты phi в диагностике рака предстательной железы // Клин. лаб. диагностика. 2014. № 1. С. 4–8.
17. Сергеева Н.С., Скачкова Т.Е., Алексеев Б.Я. Изучение корреляций различных форм простат-специфического антигена и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных раком предстательной железы // Онкоурология. 2015. Т. 11. № 2. С. 89–95.
18. Сидоренков А.В. Диагностическая значимость [-2] proPSA и PHI // Онкоурология. 2014. № 4. С. 87–95.
19. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С. Комбинация маркеров pca3 и tmprss2-erg в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы) // Экспер. и клин. уrol. 2014. № 3. С. 20–26.
20. Устенко Р.Л., Шерстюк О.А., Свищицкая Н.Л. Стеореоморфологический подход к изучению микроанатомических структур простаты человека // Вестн. пробл. биол. и мед. 2013. Т. 2. № 2. С. 213–218.
21. Фертикова Т.Е., Аносова Е.В. Значимость диагностического определения простат-специфического антигена в разных возрастных группах мужчин // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья. 2011. № 43. С. 95–98.
22. Фёдорова А.В. Возможности методики гистосканирования в диагностике рака предстательной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2015.
23. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспер. и клин. уrol. 2011. № 2–3. С. 6–7.

24. Широкоград В.И. Методики диагностики местно-распространенного рака предстательной железы // Вестн. РГМУ. 2014. № 1. С. 48–51.

25. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.J. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2,0 to 10,0 ng/ml prostate specific antigen range // J. Urol. 2011. № 15. P. 1650.

26. Collins G. N., Lee R. J., McKelvic G. B. Prostate Cancer // Brit. J. Urol. 1993. Vol. 71. № 11. P. 445.

27. Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease // Urowb. 2012. № 11. P. 25–28.

28. Hori S., Blanchet J. S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer // BJU Int. 2013. Vol. 112. № 6. P. 17–28.

29. Roobol M. J. Prostate cancer biomarkers to improve risk stratification: is our knowledge of prostate cancer sufficient to spare prostate biopsies safely // Europ. Urol. 2011. № 60. P. 223.

30. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up // New Engl. J. Med. 2012. № 366. P. 81–90.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 92–97

*S. V. Ponkratov, V. Kh. Kheyfets, O. F. Kagan*

#### AGE PECULIARITIES IN PROSTATE CANCER DETECTION BASED ON THE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND ITS ALTERATIONS CONTROL

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

e-mail: ofkagan@mail.ru

Data on epidemiology of a prostate cancer are presented in article, high prevalence and body height of a case rate cause relevance of researches on this oncopathology. It is shown that the number augmentation for the first time of the taped cases is bound including to the program of a skrining of inspection of men by determination of level of prostates-specific antigen (PSA). Modern diagnostic methods of identification of modifications of PSA, possessing larger sensitivity and specificity concerning a prostate cancer are lit. The attention to change of level of PSA depending on age is focused that needs to be considered at diagnostics of malignant neoplasms of a prostate.

**Key words:** *prostate cancer, onkomarker, prostates-specific antigen, age aspects*

*А. Г. Гасанова, Е. Л. Матвеева, Е. С. Спиркина*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова,  
640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: gasanova.08@mail.ru

Исследованы показатели электролитного состава и фосфатазной активности сыворотки крови, мочи и синовиальной жидкости у больных разных возрастных групп на компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях остеоартроза коленных суставов. При развитии данного заболевания обнаружено изменение показателей минерального обмена. Исследования проводили в трех клинических группах: I — с компенсированной стадией дегенеративно-дистрофических изменений суставов; II — с субкомпенсированной стадией; III — с декомпенсированной стадией. I и II группы составили пациенты второго взрослого возраста, III — пожилого возраста. Наиболее выраженные сдвиги показателей электролитов выявлены у больных второй взрослой возрастной группы на субкомпенсированной стадии остеоартрозного процесса, у больных пожилого возраста на декомпенсированной стадии обнаружены сдвиги в показателях костного ремоделирования.

**Ключевые слова:** остеоартроз, минеральный обмен, кальций, фосфат, кислая фосфатаза, щелочная фосфатаза

На сегодняшний день установлено, что патологические изменения опорно-двигательного аппарата представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [7]. Согласно данным литературы, остеоартроз выявлен у 10–14% обследованного населения всех возрастов. Известно также, что с возрастом частота болезни существенно возрастает, достигая 97% у лиц старше 60 лет [3]. У пациентов пожилого и старческого возраста лечение, чаще всего, заключается в хирургических вмешательствах по тотальному эндопротезированию суставов. Необходимость проведения радикальных оперативных вмешательств определяется сохранностью суставной среды. Большинство авторов исследовательских работ указывают на то, что главное место в патогенезе остеоартроза занимает старение суставного хряща [11]. Однако известно, что при быстром прогрессировании остеоартроза наблю-

дают увеличение скорости ремоделирования костной ткани [1], а дисбаланс минеральных веществ в организме может привести к уменьшению подвижности в суставах [2]. При лабораторном исследовании показателей минерального обмена можно получить важную информацию и оценить характер изменений тканей сустава, что поможет в определении тактики лечения пациента.

Целью работы явилось изучение изменений показателей минерального обмена и активности фосфатаз в сыворотке крови, моче и синовиальной жидкости у пациентов с остеоартрозом коленного сустава.

### Материалы и методы

Выполнены лабораторные исследования сыворотки крови, мочи у 117 больных с остеоартрозом коленного сустава. Известно, что тяжесть остеоартрозного процесса прямо пропорциональна возрасту больных [5, 10], поэтому были сформированы три клинические группы пациентов: I — 63 пациента (средний возраст  $36,9 \pm 1,5$  года) с компенсированной стадией дегенеративно-дистрофических изменений суставов; II — 48 пациентов (средний возраст  $46 \pm 1,7$  года) с субкомпенсированной стадией; III — 6 пациентов (средний возраст  $57,7 \pm 2,7$  года) с декомпенсированной стадией. Таким образом, I и II группы составили пациенты второго взрослого возраста, III — пожилого возраста, согласно возрастной морфологической классификации В. П. Чтецова [13]. В качестве контрольных показателей у 23 практически здоровых человек (средний возраст  $50,1 \pm 1,8$  года, 11 женщин и 12 мужчин) исследовали сыворотку крови и мочу.

Для получения полной картины изменений в показателях минерального обмена у больных с остеоартрозом исследовали синовиальную жид-

кость коленных суставов на субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях заболевания. Забор синовиальной жидкости на компенсированной стадии не проводили ввиду того, что артроцентез на данном этапе не показан в связи с болезненностью процедуры и высокой вероятностью повреждения суставного хряща. Поэтому материалом исследования также служила синовиальная жидкость 263 больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями коленного сустава (средний возраст  $56,4 \pm 0,9$  года, 88 мужчин и 175 женщин, сформированы 1-я, 2-я, 3-я группы) на субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях остеоартрозного процесса. Стадию заболевания устанавливали по классификации, разработанной в лаборатории патологии суставов «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России [12]. Материал получали до оперативного вмешательства и терапевтических мер.

Образцы синовиальной жидкости были взяты у двух клинических групп: 1-я — 83 пациента (средний возраст  $41,9 \pm 2,1$  года, 24 мужчины и 59 женщин) с субкомпенсированной стадией; 2-я — 180 пациентов (средний возраст  $63,2 \pm 0,6$  года, 64 мужчины и 116 женщин) с декомпенсированной стадией. Все участвовавшие в исследовании пациенты дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию данных, полученных в результате исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, 2008). В качестве контрольных показателей использовали 65 образцов синовиальной жидкости трупов людей обоего пола (средний возраст  $54,3 \pm 0,9$  года), не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Синовиальную жидкость извлекали в соответствии с приказом Минздрава РФ от 24.04.2003 № 161 «Об утверждении Инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы».

При компенсированной стадии остеоартроза отмечали непостоянный болевой синдром с отсутствием лекарственной зависимости, функция сустава обеспечивалась в полном объеме, структурные изменения соответствовали рентгенологической классификации Н.С.Косинской (1961). При субкомпенсированной форме заболевания установлена незначительная нестабильность сустава с постоянным болевым синдромом и относительной лекарственной зависимостью, рентгенологическая картина соответствовала II стадии. На декомпен-

сированной стадии остеоартроза коленного сустава больные отмечали постоянные боли в покое и при нагрузке, что вызывало необходимость использования анальгетических средств, рентгенологически структурные изменения соответствовали III стадии.

Электролитный состав оценивали по концентрации общего кальция, неорганического фосфата, магния и хлоридов. Концентрацию электролитов, а также активность кислой и щелочной фосфатаз определяли спектрофотометрическим методом на анализаторе «Stat Fax® 1904 Plus» (США), используя наборы фирмы «Vital Diagnostic» (Санкт-Петербург). Для характеристики общего состояния минерального обмена при развитии остеоартроза рассчитывали интегральные показатели. Для расчета системного индекса электролитов (СИЭ) использовали формулу [4]:  $СИЭ = (Ca \cdot Mg \cdot Cl) / PO_4$ , где  $Ca$  — концентрация кальция, ммоль/л;  $Mg$  — концентрация магния, ммоль/л;  $Cl$  — концентрация хлоридов, ммоль/л;  $PO_4$  — концентрация фосфата, ммоль/л.

Индекс фосфатазной активности (ИФ) рассчитывали по формуле:  $ИФ = ЩФ / КФ$ , где  $ЩФ$  — активность щелочной фосфатазы, ед/л;  $КФ$  — активность кислой фосфатазы, ед/л.

Для каждой группы исследования рассчитывали медиану значений и интерквартильные размахи 0,25 и 0,75%. Для оценки достоверности различий полученных результатов использовали непараметрический критерий Вилкоксона, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона, используя лицензионные программы Microsoft Excel, версия 5.0 и интеграторный модуль Atte Stat 1.0, разработанный в «РНЦ «ВТО»» им. акад. Г.А.Илизарова Минздрава России И.П.Гайдышевым (2004).

## Результаты и обсуждение

Изучив изменения концентраций электролитов в сыворотке крови и моче у больных остеоартрозом коленного сустава на разных стадиях заболевания, получили данные, которые приведены в табл. 1.

В результатах исследования показателей минерального обмена в сыворотке крови у пациентов с остеоартрозом ни на одной из стадий не выявлено отклонений в концентрации ионов кальция. Концентрация фосфат-ионов в сыворотке крови статистически значимо увеличивалась на всех стадиях заболевания, следствием чего было снижение соотношения  $Ca/P$ . Эти данные подтверждаются

Таблица 1

## Показатели минерального обмена, активности щелочной и кислой фосфатаз сыворотки крови и мочи у больных на разных стадиях остеоартроза коленных суставов (медианы значений и интерквартильные размахи)

Показатель	Норма, n=23	I группа (компенсированная стадия), n=63	II группа (субкомпенсированная стадия), n=48	III группа (декомпенсированная стадия), n=6
Фосфат, ммоль/л	1,23 (1,03;1,36)	1,39 (1,29;1,55)*	1,37 (1,27;1,56)*	1,37 (1,34;1,48)*
Кальций, ммоль/л	2,44 (2,32;2,55)	2,45 (2,22;2,67)	2,58 (2,29;2,80)	2,47 (2,39;2,60)
Кальций/фосфат	2,07 (1,80;2,27)	1,81 (1,59;2,01)*	1,77 (1,60;1,99)*	1,79 (1,72;1,84)
Магний, ммоль/л	0,91 (0,88;0,99)	0,93 (0,90;1,00)	0,95 (0,89;1)	0,92 (0,86;0,95)
Хлориды, ммоль/л	107 (105;111,50)	99,10 (94,80;104,4)*	98,50 (94,98;102,95)*	96,60 (92,48;99,60)*
Системный индекс электролитов	209,85 (190,30;236,35)	163,62 (147,99;190,65)*	166,07 (146,74;187,45)*	159,85 (131,90;171,83)*
Активность кислой фосфатазы, ед/л	4,32 (3,84;4,50)	4,5 (3,80;5)	4,30 (3,70;4,80)	4,20 (4,03;4,30)
Активность щелочной фосфатазы, ед/л	85,84 (56,99;94,88)	90 (64,60;111,10)	85,70 (74,80;106,75)	98,00 (95,80;124,20)*
Индекс фосфатазной активности	18,08 (12,50;21,48)	19,02 (14,23;26,61)	21,12 (15,91;26,37)	23,40 (22,81;107,40)*
Фосфат в суточной моче, ммоль/сут	24,92 (12,77;30,50)	14,58 (12,37;18,97)	15,24 (10,58;18,65)*	18,33 (17,46;21,26)
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	2,35 (1,67;3,80)	2,83 (1,94;4,29)	3,77 (2,67;5)*	3,82 (2,90;5,05)
Кальций/фосфат в суточной моче	0,16 (0,10;0,20)	0,18 (0,13;0,23)	0,25 (0,16;0,32)*	0,16 (0,13;0,25)

\* Различия между показателями достоверны в сравнении со значениями нормы при  $p \leq 0,05$ .

результатами ряда ранее выполненных исследований по изучению показателей минерального обмена. Так, в работах Н. В. Сазоновой (2008) [9] и В. И. Обыденкова (2013) [6] было показано, что у больных остеоартрозом коленного сустава в сыворотке крови происходило увеличение концентрации фосфат-ионов, а концентрация ионов кальция соответствовала нормальным значениям.

Концентрация ионов магния оставалась на уровне показателей нормы, а концентрация хлорид-ионов снижалась на всех стадиях, достигая статистически значимых различий с нормой. Такой сдвиг в электролитном составе сыворотки крови проявлялся в достоверном снижении рассчитанного нами СИЭ. Данный параметр был снижен относительно нормальных значений, но не имел статистически значимых различий между разными стадиями заболевания. Экскреция кальция с мочой увеличивалась, тогда как концентрация фосфата статистически значимо уменьшалась на субкомпенсированной стадии дегенеративного процесса.

Исследование маркеров остеогенеза в сыворотке крови показало отсутствие изменений активности кислой и щелочной фосфатаз на компенсированной и субкомпенсированной стадиях остеоартрозного процесса в коленном суставе. У больных пожилого возраста III группы отмечено статистически значимое (на 15 %) возрастание активности щелочной фосфатазы, при этом, соответственно, увеличивался индекс фосфатаз, что позволяет предположить дисбаланс в системе костного ремоделирования.

Возрастание активности щелочной фосфатазы у больных пожилого возраста происходит не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости, увеличиваясь в 1,5 раза по отношению к нормальным значениям. Результаты исследований представлены в табл. 2.

У больных 2-й взрослой возрастной группы с компенсированной стадией заболевания активность фосфатаз находится в пределах нормальных значений. В обеих группах больных отмечены изменения в показателях электролитов синовиальной жидкости — снижена концентрация кальция и фосфат-ионов, повышена концентрация хлоридов. Это отразилось в изменении интегральных показате-

**Показатели минерального обмена и активности фосфатаз в синовиальной жидкости коленных суставов у больных на субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях остеоартрозного процесса (медианы значений и интерквартильные размахи)**

Показатель	Норма, n=65	1-я группа (субкомпенсированная стадия), n=83	2-я группа (декомпенсированная стадия), n=180
Фосфат, ммоль/л	1,96 (1,42;2,50)	1,16 (0,94;1,39) <sup>1)*</sup>	1,23 (0,83;1,60) <sup>1)*,2)*</sup>
Кальций, ммоль/л	1,89 (1,67;2,24)	1,44 (1,03;1,90) <sup>1)*</sup>	1,36 (0,99;1,82) <sup>1)*</sup>
Кальций/фосфат	1,07 (0,87;1,20)	1,31 (0,99;1,61) <sup>1)*</sup>	1,26 (0,83;1,62) <sup>1)*</sup>
Магний, ммоль/л	0,79 (0,74;0,85)	0,75 (0,72;0,77)	0,78 (0,75;0,81)
Хлориды, ммоль/л	67,15 (53,70;80,80)	93,10 (82,40;103,6) <sup>1)*</sup>	88,80 (84,90;95,40) <sup>1)*</sup>
Системный индекс электролитов	50,99 (34,82;72,60)	73,18 (65,94;124,45) <sup>*</sup>	92,82 (70,67;117,12) <sup>1)*</sup>
Активность кислой фосфатазы, ед/л	3,35 (1,05;6,27)	3,60 (2,35;6,25)	3,75 (2,50;6,18)
Активность щелочной фосфатазы, ед/л	30,50 (18,00;36,05)	35,80 (27,15;48,95)	47,25 (33,83;60,70) <sup>1)*,2)*</sup>
Индекс фосфатазной активности	8,53 (5,50;21,32)	7,75 (4,38;19,54)	11,48 (7,05;19,54) <sup>1)*</sup>

<sup>1)\*</sup> Различия между показателями достоверны в сравнении со значениями нормы при  $p \leq 0,05$ ; <sup>2)\*</sup> различия между показателями достоверны в сравнении стадий развития заболевания при  $p \leq 0,05$ .

телей — повышено отношение  $Ca/P$  и СИЭ. Но статистически значимые различия между группами отмечены только для фосфат-ионов.

Известно, что изменения костно-мышечной системы сопровождают процесс старения, а остеоартроз является возраст-ассоциированным заболеванием [8]. Очевидно, что комплексная терапия остеоартроза у пожилых людей должна быть направлена на коррекцию метаболических нарушений не только хрящевой, но и костной ткани.

Согласно полученным данным, в синовиальной жидкости у пациентов с субкомпенсированной и декомпенсированной стадиями снижалась концентрация общего кальция и фосфат-ионов. Возрастание соотношения  $Ca/P$  в синовиальной среде говорит о том, что концентрация фосфатов снижалась в меньшей степени, чем концентрация кальция.

Также отмечено повышение концентрации хлоридов на обеих стадиях остеоартрозного процесса, концентрация ионов магния оставалась на исходном уровне. Хлорид-ионы участвуют в поддержании осмотического равновесия, которое нарушается в зависимости от концентрации этого элемента.

Сдвиги в показателях минерального обмена синовиальной жидкости приводили к изменению СИЭ: на субкомпенсированной стадии индекс электролитов возрастал в 1,5 раза, а на декомпенсированной стадии — почти в 2 раза.

У пациентов II группы были выявлены выраженные изменения в показателях минерального обмена в моче, характеризующиеся, в первую очередь, кальциурией, что присуще

компенсаторно-восстановительным реакциям, связанным с быстрыми фазами костного ремоделирования. Возрастание активности щелочной фосфатазы синовиальной жидкости, которое наблюдали у пациентов III группы пожилого возраста с декомпенсированной стадией заболевания, очевидно, характеризует срыв адаптивной реакции, направленной на ремоделирование кости. Таким образом, можно сказать, что изменения в показателях активности щелочной фосфатазы синовиальной жидкости является индикатором состояния субхондральной зоны кости.

Рассчитав коэффициент корреляции, мы не обнаружили взаимосвязи показателей сыворотки крови, мочи и синовиальной жидкости на субкомпенсированной стадии остеоартрозного процесса и взаимосвязи показателей сыворотки крови и мочи на декомпенсированной стадии заболевания. Однако на декомпенсированной стадии остеоартрозного процесса выявлена корреляционная связь между показателями фосфат-ионов сыворотки крови и синовиальной жидкости коленных суставов (табл. 3).

Известно, что щелочная фосфатаза является маркером метаболизма костной ткани и катализирует отщепление фосфатов. И в сыворотке крови, и в синовиальной жидкости у больных остеоартрозом на декомпенсированной стадии нами обнаружены достоверные изменения показателей фосфатов и щелочной фосфатазы. Это, очевидно, и обуславливает высокий коэффициент корреляции обратной связи между показателями фосфатов крови и синовиальной жидкости. Таким образом, можно

Таблица 3

**Данные о корреляционных связях между показателями минерального обмена сыворотки крови и синовиальной жидкости коленного сустава на декомпенсированной стадии остеоартрозного процесса (по Кендаллу)**

Показатель	Коэффициент корреляции	Значение корреляции
Кальций	-0,42857	0,396501
Фосфат	-0,94286	0,004805
Магний	0	1
Активность щелочной фосфатазы	-0,1	0,872889
Активность кислой фосфатазы	0,085714	0,871743

утверждать, что при повышенных концентрациях фосфатов в крови эти же показатели в синовиальной жидкости будут снижаться.

### Заключение

Таким образом, при развитии остеоартрозного процесса коленных суставов в сыворотке крови и моче у больных обнаружено изменение показателей минерального обмена. Максимальными сдвигами показателей характеризуется субкомпенсированная стадия остеоартрозного процесса, что, очевидно, является следствием адаптационно-компенсаторных реакций метаболизма. У больных пожилого возраста на декомпенсированной стадии процесса выявлены сдвиги в показателях костного ремоделирования, свидетельствующие о том, что изменения наступают не только в артикулярных тканях, но и в субхондральной кости.

### Литература

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Науч.-практич. ревматол. 2009. № 4. С. 41–48.
2. Бадочкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение // Современ. ревматол. 2013. № 3. С. 70–75.
3. Буряк И.С., Волков К.Ю. Остеоартроз как комплексная проблема: взгляд практикующего ревматолога // Рус. мед. журн. 2015. Т. 23. № 25. С. 1487–1490.
4. Десятниченко К.С. Информативность лабораторных исследований в травматологии и ортопедии // В сб.: Современные методы диагностики: Тезисы докл. Барнаул, 1999. С. 202–203.
5. Мендель О.И., Лучихина Л.В., Мендель В. Старение и остеоартроз: хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор) // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 2. С. 274–283.
6. Обыденков В.И., Тотров И.Н., Хетагурова З.В. Кальциевый гомеостаз у больных остеоартрозом // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2013. № 3. С. 20–21.
7. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // Рус. мед. журн. 2016. Т. 24. № 7. С. 464–468.
8. Романов Г.Н., Руденко Э.В. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз // Мед. новости. 2012. № 8. С. 26–29.
9. Сазонова Н.В., Лунева С.Н., Стогов М.В. Динамика биохимических показателей сыворотки крови и мочи у пациентов с двусторонним гонартрозом при амбулаторном лечении // Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2008. № 3. С. 52–56.
10. Синяченко О.В., Добровинская Е.В., Тов И.В. Гендерные особенности метаболизма костной ткани у больных остеоартрозом // Ортоп., травматол. и протезирование. 2010. № 2. С. 60–65.
11. Синяченко О.В., Ермолаева Е.В., Гейко И.А. и др. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза // Травма. 2016. Т. 17. № 1. С. 6–70.
12. Чегуров О.К., Макушин В.Д. Оперативное лечение посттравматического гонартроза // Гений ортопедии. 2011. № 2. С. 60–64.
13. Чтецов В.П., Никитюк Б.А. Морфология человека. М.: МГУ, 1990.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 98–102

*A. G. Gasanova, E. L. Matveeva, E. S. Spirkina*

### STUDY INTO RATIOS OF MINERAL METABOLISM IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS SUFFERING FROM OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Acad. G.A. Ilizarov Russian Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopedics»,  
6, ul. M. Ul'yanovoj, Kurgan, 640014; e-mail: gasanova.08@mail.ru

A study has been made into indicators of electrolyte composition and phosphatase activity of blood serum, urine and synovial fluid of the patients belonging to different age groups and going through compensated, subcompensated and decompensated stages of osteoarthritis of the knee. Changes in parameters of mineral metabolism have been detected related to the progress of the disease. The most obvious alteration was discovered in patients of the second age group having the subcompensated osteoarthritis stage. Elderly patients at the decompensated stage showed shifts of indicators of the bone remodeling.

**Key words:** osteoarthritis, mineral metabolism, calcium, phosphate, acid phosphatase, alkaline phosphatase

*И. Н. Дерябина, Ю. С. Джос*

## ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ\*

Институт медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова,  
163045, Архангельск, пр. Бадигина, 3; e-mail: i.deryabina@narfu.ru

В статье приведены результаты исследования когнитивных зрительных вызванных потенциалов у женщин пожилого возраста с нарушением когнитивных функций. Показана актуальность ранней диагностики когнитивных расстройств и целесообразность применения методов функциональной нейровизуализации в выявлении нарушений высших корковых функций. Для оценки состояния когнитивной сферы использовали экспресс-методику оценки когнитивных функций при нормальном старении, по результатам которой были сформированы две группы — без нарушения когнитивных функций и с легкими когнитивными нарушениями. Всем участникам регистрировали когнитивные вызванные потенциалы, используя 128-канальную систему GES-300. Рассчитывали латентный период волны P300, а также время реакции. По данным временных характеристик волны P300 было выявлено, что группа с нарушением когнитивных функций отличалась более длительным латентным периодом в центрально-височно-теменной области левого полушария, а также более длительным временем реакции. Однако латентность P300 в центрально-теменных областях правого полушария была меньше, чем у лиц контрольной группы. Данные изменения отражают дисфункцию структур медиальной височной коры, которая выражается нарушениями, связанными, преимущественно, с памятью.

**Ключевые слова:** когнитивные зрительные вызванные потенциалы, P300, нарушения когнитивных функций, легкие когнитивные нарушения, пожилой возраст

Одним из наиболее частых проявлений старения ЦНС является снижение когнитивных функций, которое выражается, преимущественно, в нарушении памяти. Действительно, с возрастом в головном мозге происходит ряд закономерных изменений, которые предрасполагают к ухудшению когнитивных функций. Так, в процессе старения уменьшается масса мозга, снижается нейрональная

пластичность, может формироваться негрубый перивентрикулярный лейкоареоз, преимущественно передней локализации, развивается легкая нейротрансмиттерная недостаточность [5, 8, 17].

По данным Всероссийского эпидемиологического исследования «Прометей», когнитивные нарушения были выявлены приблизительно у 70 % пациентов старше 60 лет, обращавшихся к неврологу, причем у 25 % они достигали значительной выраженности [4]. Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в популяции делает проблему когнитивных нарушений чрезвычайно актуальной [2, 9].

Многие из заболеваний, обуславливающих возникновение когнитивных нарушений (сосудистые, нейродегенеративные, демиелинизирующие и так далее), поддаются коррекции в случае своевременной диагностики. Очевидно, что более раннее выявление когнитивных расстройств, на стадии недементных когнитивных нарушений, актуально для проведения эффективной терапии [11]. Своевременная диагностика когнитивных нарушений, до формирования синдрома деменции, способствует более раннему назначению патогенетической терапии, замедлению или приостановке прогрессирования нарушений познавательных функций.

Для оценки когнитивных функций в современных исследованиях применяют, в основном, психологические тесты. Однако данные методы достаточно субъективны. В связи с этим, все большее применение в диагностике функциональной организации когнитивных функций играют методы оценки биоэлектрической активности мозга, в том числе вызванные потенциалы.

\* Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг. № 2025 Северному (Арктическому) федеральному университету им. М. В. Ломоносова.

Когнитивный вызванный потенциал  $P300$  отражает состояние мозговых интегративных процессов, лежащих в основе реализации высших корковых функций, и нейрональные процессы, связанные с неспецифическими активирующими ретикуло-ламическими системами, а также лимбическими и неокортикальными механизмами направленного внимания и кратковременной памяти [3]. По существующим представлениям, любой вызванный потенциал отражает сенсорные процессы приема информации (ранние, коротколатентные компоненты ответа) и процессы переработки, хранения информации и принятия решения о том или ином действии (поздние длиннолатентные компоненты ответа). Анализ параметров длиннолатентных ответов имеет большое значение для оценки состояния когнитивных функций, связанных с восприятием и обработкой информации. Использование когнитивных вызванных потенциалов  $P300$  позволяет обнаружить когнитивные нарушения у пожилых людей на ранних стадиях, что, в свою очередь, дает возможность раннего назначения специфической патогенетической и стабилизирующей терапии, что будет способствовать активному долголетию и улучшению качества жизни [3], так как, согласно ВОЗ, «без психического здоровья — нет здоровья» [15].

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось выявление особенностей вызванной биоэлектрической активности головного мозга у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 53 относительно здоровых женщины 55–75 лет, выбранных на добровольной основе, с их письменного согласия. Критерии исключения: наличие в анамнезе нарушений мозгового кровообращения, психических заболеваний, черепно-мозговых травм, хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Все обследуемые были праворукими.

Для оценки уровня когнитивных функций использована экспресс-методика, разработанная Н. К. Корсаковой и соавт. Данная методика включает 12 заданий для оценки в баллах слухоречевой памяти, зрительно-пространственных деятельности и памяти, возможности избирательной актуализации из памяти различных событий, а также для оценки процессов вербального мышления [6]. По ее результатам были сформированы

две группы: контрольная — 27 человек (средний возраст 61 год), набравшие 14 баллов и менее, что соответствует нормальному состоянию когнитивных функций; основная — 26 человек (средний возраст 68 лет) с суммой баллов 15–19, с легкими когнитивными нарушениями. Также обеим группам проводили анкетирование для оценки их социальных условий и уровня образования. По данным анкетирования, группы статистически значимо не различались по исследуемым показателям.

Когнитивные вызванные потенциалы на зрительный стимул регистрировали с использованием 128-канальной системы GES-300 (США) со шлемом GSN. В качестве зрительных стимулов использовали цветные изображения животных с их названиями в контрастном цвете крупным шрифтом. Изображения предъявляли на экране компьютера на расстоянии 90 см. Всего подавали 100 зрительных сигналов. Обследуемые нажимали на кнопку «1» при совпадении названия животного и его изображения (целевые стимулы) и на кнопку «2» — в противоположном случае. Осуществляли усреднение по «целевым» ( $P300$ ) стимулам. Стимулы подавали с частотой один стимул в 4 с. Из всех предъявленных стимулов целевые составили 30 %. Зрительные стимулы предъявляли с помощью программы E-Prime 2.0, где фиксировали время реакции и точность ее выполнения. Для анализа когнитивных вызванных потенциалов использовали данные 72 стандартных отведений, выбранных в соответствии с международной схемой «10–10». Эпоха анализа составляла 1000 мс. В каждом отведении рассчитывали пиковую латентность и амплитуду  $P300$ . Обработку ЭЭГ осуществляли, начиная с фильтрации, при этом фильтр высоких частот устанавливали на 0,1 Гц, а для низких частот — на 30 Гц. Далее, в результате сегментации, были выделены эпохи по 1000 мс (100 мс до подачи стимула, 900 мс — после). Затем при помощи программного обеспечения выявляли и маркировали дефектные каналы и артефакты моргания и движения глаз. Пороговое значение разности максимальной и минимальной амплитуд для морганий составило 140 мкВ, для движения глаз — 100 мкВ. Далее осуществляли замену дефектных каналов, усреднение ЭЭГ и коррекцию изолинии.

Также был рассчитан коэффициент асимметрии (КА) для дельта-(0,5–3,5 Гц), тета-(3,5–7 Гц), альфа 1-(7–11 Гц), альфа 2-(11–13 Гц), бета 1-(13–16,5 Гц) и бета 2-(16,5–20 Гц) диапазонов ЭЭГ. Коэффициент рассчитывали по

следующей формуле:  $КА = (АСМ \text{ левого полушария} - АСМ \text{ правого полушария}) / (АСМ \text{ левого полушария} + АСМ \text{ правого полушария}) \cdot 100$ , где КА — коэффициент асимметрии, АСМ — абсолютная спектральная мощность. Положительное значение КА соответствует левосторонней асимметрии индекса ритма, а отрицательное — правосторонней.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ SPSS 21.0 for Windows. Для каждого исследуемого показателя оценивали распределение признаков на нормальность с помощью критерия Шапиро—Уилка. Распределение показателей не соответствовало критериям нормальности, вследствие этого использовали *U*-критерий Манна—Уитни для двух независимых выборок. Для описательной статистики признаков использовали медиану (*Me*) и интервал значений от 1-го ( $Q_1$ ) до 3-го ( $Q_3$ ) квартиля. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали  $\leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проанализировав данные, полученные по экспресс-методике оценки когнитивных функций Н. К. Корсаковой, статистически значимые различия между группами были выявлены в заданиях, направленных на исследование объема слухоречевой и зрительно-пространственной памяти, скорости заучивания предъявляемого на слух вербального материала, а также оптико-конструктивных операций

(задания 1, 3, 5, 6 и 8), табл. 1. Следовательно, для основной группы были характерны меньший объем воспроизведения и сниженная скорость заучивания по сравнению с контрольной. Также лица с легкими когнитивными нарушениями испытывали заметные затруднения при запоминании пространственных характеристик информации. Объем слухоречевой памяти и скорость заучивания были снижены и в силу того, что для запоминания предлагали неорганизованный по смыслу материал. Это подтверждается одинаково успешным выполнением задания 10 (запоминание слов, объединенных общим смысловым признаком) обеими группами. Также основная группа характеризовалась относительной сохранностью деятельности, относящейся к мышлению и актуализации из памяти организованного по смыслу материала, где важную роль играет мыслительный компонент (задания 7 и 11). Согласно закону Рибота, недавно приобретенные воспоминания более уязвимы, чем воспоминания, приобретенные давно [13]. Так, лица обеих групп задания на запоминания новой информации выполняли хуже, чем задания на актуализацию событий из прошлого.

Относительно низкие показатели при оценке когнитивных функций у лиц основной группы, возможно, обусловлены снижением сенсорных и мнестических способностей, что, как правило, выражается замедлением скорости обработки информации, уменьшением объема оперативной памяти и снижением способности к запоминанию новой информации [16]. Параметром, характеризую-

Таблица 1

Баллы по экспресс-методике оценки когнитивных функций Н. К. Корсаковой у пациентов обеих групп, *Me* ( $Q_1$ – $Q_3$ )

№	Задание	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i> -уровень
1	Запоминание девяти слов	1 (1–1)	2 (1–2)	0
2	Рисунок трех геометрических фигур (треугольник справа от круга, но слева от квадрата)	0 (0–1)	1 (0–1)	0,014
3	Серийное вычитание «от 100 по 7» (пять операций)	0	0 (0–2)	06
4	Отсроченное воспроизведение девяти слов	1 (1–1)	1 (1–2)	0,020
5	Тест зрительной памяти А. Бентона (10 субтестов)	4 (2–6)	6 (5–7)	0
6	Расстановка стрелок на часах без циферблата (7 ч 25 мин)	1 (0–2)	2 (1,75–3)	03
7	Решение арифметической задачи	0 (0–1)	0 (0–1)	0,178
8	Заучивание 10 слов (не более пяти предъявлений)	2 (1–3)	3 (3–3)	0
9	За 1 мин назвать как можно больше любых продуктов питания	0	0 (0–0,25)	0,049
10	Запоминание девяти слов, имеющих общий смысловой признак	0	0 (0–1)	0,188
11	Актуализация упроченных в прошлом событий	0 (0–1)	1 (0–1)	0,161
12	Выбор утверждения, соответствующего смыслу пословицы	0	0 (0–1)	0,016

щим длительность процесса переработки информации, является время сенсомоторной реакции [10]. При сравнении времени сложной сенсомоторной реакции выбора между контрольной и основной группами были получены статистически значимые различия. Так, у лиц основной группы время реакции статистически значимо выше ( $p=0,019$ ), чем у лиц контрольной группы (табл. 2). Однако в параметрах точности достоверных различий не было выявлено. Полученные данные можно объяснить снижением кратковременной памяти, которая является неотъемлемой частью психического компонента сложной зрительно-моторной реакции выбора. Нарушение кратковременной памяти, возможно, обусловлено общим уменьшением объема восприятия и ухудшением селективного внимания, что связано со сниженной эффективностью нервной передачи и с сенсорным дефицитом, который ограничивает способность человека быстро и точно воспринимать информацию, предъявляемую для запоминания [9].

На формирование волны  $P300$  влияет множество факторов, определяющих когнитивную деятельность в данный момент времени: состояние оперативной памяти, процесс принятия решения, функция селективного внимания. Имеется тесная корреляционная связь между степенью удлинения латентности вызванных потенциалов и выраженностью когнитивных нарушений [3]. Так, временные параметры волны  $P300$  статистически значимо различались в зависимости от уровня нарушения когнитивных функций. Выявлено, что у лиц с легкими когнитивными нарушениями латентный период когнитивных вызванных потенциалов в центрально-височно-теменных областях левого полушария ( $T7$ ,  $TP7$ ,  $CP5$ ) статистически значимо выше по сравнению с группой с нормальными когнитивными функциями (табл. 3).

Наши данные согласуются с ранее описанными в литературе, что при легких когнитивных нарушениях и легкой деменции коркового типа латентный период увеличивается по сравнению с

нормой на 15–30 % [1]. Выявленные изменения в центрально-височно-теменной области левого полушария, возможно, свидетельствуют о дисфункции структур медиальной височной коры. Передние и задние области медиальной височной коры вовлечены в механизмы эпизодической и семантической памяти [19]. Также некоторые исследования показали вовлечение структур гиппокампа при выполнении заданий на зрительное восприятие [14]. Таким образом, можно предположить наличие дисфункции глубоких отделов височных долей у лиц основной группы.

Возможно, что причиной удлинения латентности  $P300$  является церебральное повреждение, приводящее к ухудшению холинергических механизмов информационной обработки, поскольку ацетилхолин является модулятором, повышающим амплитуду и уменьшающим время латентности [12]. В случае селективного удлинения  $P300$  можно судить о нарушении интегративных процессов в соответствующих предъявляемому паттерну когнитивных зонах [9]. Полученные данные экспресс-методики оценки когнитивных функций показывают, что основная группа характеризуется низкими показателями выполнения заданий на зрительно-пространственную деятельность и память. Такое снижение может быть обусловлено дисфункцией также теменно-затылочно-височных отделов коры левого полушария, которая проявляется нарушением понимания пространственных отношений [18].

Предположительно одним из обуславливающих факторов удлинения латентного периода  $P300$  в височно-теменной области левого полушария является дисфункция межгиппокампальных связей. Данные связи обеспечивают межполушарную организацию и стабилизацию мнестических процессов. Вследствие их разрушения дестабилизируются взаимоотношения правой и левой гемисфер, сглаживается функциональная межполушарная асимметрия, нарушаются мнестические функции [9].

Также отмечено, что в основной группе показатели латентности волны  $P300$  статистически значимо меньше в центрально-теменных областях правого полушария в сравнении с контрольной группой. Известно, что системно-динамическое становление организации психических процессов имеет определенную направленность. В частности, оно стремится от правого полушария к левому. Функции, связанные с работой правого полушария мозга, формируются раньше, связанные с работой левого —

Таблица 2

**Значения точности и времени сложной зрительно-моторной реакции выбора у лиц обеих групп,  $Me (Q_1-Q_3)$**

Параметр	Контрольная группа	Основная группа	$p$ -уровень
Ошибки, %	5,26 (2,13–8,42)	5,73 (2,87–9,38)	0,838
Время реакции, мс	1127,6 (937–1243,3)	1288,7 (1118,9–1444,3)	0,019

Таблица 3

Значения латентного периода потенциала P300  
у лиц обеих групп, мс ( $Me(Q_1-Q_3)$ )

Отведение	Контрольная группа	Основная группа	p-уровень
T7	336 (308–368)	371 (346,25–388)	07
CP5	322 (304–361)	371 (329,50–394)	04
TP7	325 (304–373)	366,50 (315,50–392,25)	0,028
FPz	375 (338–386)	342 (314–372)	0,038
C4	348 (317–378)	314 (302,75–350,75)	0,015
CP4	336 (314–373)	315,50 (301–340)	0,029

позже, то есть в процессе развития формируется левополушарный локус. При старении инволютивные изменения происходят в обратном порядке. Так, уменьшение латентного периода когнитивного вызванного потенциала в центральных областях правого полушария, возможно, связано с переходом локуса контроля в правое полушарие. Предполагается, что уменьшение асимметрии у пожилых людей может быть связано со снижением специализации полушарий и/или пластическими перестройками, направленными на компенсацию дисфункции мозга, связанной с энергетическим дефицитом и потерей нейронов. Ранее других появляется асимметрия биоэлектрических показателей в моторных и сенсорных областях коры, позже — в ассоциативных (префронтальных и теменно-височных) зонах коры головного мозга [7].

В результате анализа коэффициентов межполушарной асимметрии статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 4). Возможно, это связано с тем, что КА рассчитывали по данным ЭЭГ, которую регистрировали в состоянии спокойного бодрствования, тогда как в условиях когнитивной нагрузки проявились более низкая функциональная активность левого полушария в центрально-теменно-височной области и относительно высокая активность правого полушария в центрально-теменной области у женщин с легкими когнитивными нарушениями.

### Заключение

Таким образом, полученные данные доказывают, что у лиц с легкими когнитивными нарушениями преобладают расстройства слухоречевой и

Таблица 4

Коэффициенты асимметрии  
основных диапазонов частот у лиц обеих групп

Диапазон	Контрольная группа	Основная группа	p-уровень
Альфа 1	8,7417	7,0432	0,825
Альфа 2	8,6192	11,8073	0,622
Бета 1	9,6685	10,9781	0,712
Бета 2	5,7164	8,0629	0,522
Тета	8,1427	4,3765	0,658

зрительно-пространственной памяти. Обнаружено, что латентности P300 у представителей основной группы ниже в центрально-теменных областях правого полушария, а в центрально-височно-теменных областях левого полушария статистически значимо выше по сравнению с показателями у лиц с нормальными когнитивными функциями. Выявленные изменения временных характеристик когнитивных вызванных потенциалов, возможно, отражают изменения в структурах медиальной височной коры, ответственных за эпизодическую и семантическую память.

### Литература

1. Гнездицкий В.В., Куликова С.Н., Кошурникова Е.Е. Особенности ЭЭГ и P300 в оценке когнитивных нарушений // Функциональная диагностика. 2009. № 3. С. 43–49.
2. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе // Вестн. РАМН. 2015. № 70 (3). С. 348–354.
3. Жарикова А.В., Пономарев В.В. Возможности применения когнитивного вызванного потенциала P300 в клинической практике // Вестн. нац. акад. наук Беларуси (Серия мед. наук). 2012. № 2. С. 105–116.
4. Захаров В.В. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте // Вестн. эстет. мед. 2009. Т. 8. № 1. С. 28–31.
5. Захаров В.В. Нарушения памяти в пожилом возрасте: современные возможности профилактики и терапии // Рос. мед. журн. 2012. № 8. С. 422–426.
6. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009. № 2. С. 44–50.
7. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга (3-е изд.). М.: Акад. проект, 2000.
8. Масловский С.Ю., Семенова М.А., Гаргин В.В. Возрастные изменения глиально-нейронального индекса лобной извилины головного мозга человека // Украин. морфол. альманах. 2011. Т. 9. № 3. С. 178–179.
9. Морозова А.В., Евтушенко С.К., Морозова Т.М. Мультифокальные вызванные потенциалы, связанные с событием в ранней диагностике когнитивной дезинтеграции: клиничко-нейрофизиологическая трактовка // Междунар. неврол. журн. 2012. Т. 3. № 49. С. 26–41.
10. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях (обзор) // Вестн. САФУ (Серия «Медико-биологические науки»). 2015. № 1. С. 38–48.

11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «Фуэте») // Неврол. журн. 2012. Т. 17. № 4. С. 49–55.
12. Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F. et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 // Clin. Neurophysiol. 2009. Vol. 120. P. 1883–1908.
13. Kim A. S. N., Vallesi A., Pictona T. W., Tulving E. Cognitive association formation in episodic memory: Evidence from event-related potentials // Neuropsychologia. 2009. № 47. P. 3162–3173.
14. Lech R.K., Koch B., Schwarz M., Suchan B. Fornix and medial temporal lobe lesions lead to comparable deficits in complex visual perception // Neurosci. Lett. 2016. Vol. 4. № 620. P. 27–32.
15. *Mental health* action plan 2013–2020. World Health Organization, 2013.
16. Old S.R., Naveh-Benjamin M. Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis // Psychol. Aging. 2008. Vol. 3. № 1. P. 104–118.
17. Pini L., Pievani M., Bocchetta M. et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging // Ageing Res. Rev. 2016. Jan 28. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.002.
18. Possin K.L. Visual spatial cognition in neurodegenerative disease // Neurocase. 2010. Vol. 16. № 6. P. 466–487.
19. Wang W.C., Giovanello K.S. The role of medial temporal lobe regions in incidental and intentional retrieval of item and relational information in aging // Hippocampus. 2016. Vol. 26. № 6. P. 693–699.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 103–108

*I. N. Deryabina, Yu. S. Dzhos*

#### CHARACTERISTIC OF THE COGNITIVE EVOKED POTENTIALS AT ELDERLY PEOPLE WITH COGNITIVE DECLINE

M. V. Lomonosov Institute of medical and biological research of Northern (Arctic) federal university, 3, pr. Badigina, 163045, Arkhangelsk; e-mail: i.deryabina@narfu.ru

Results of research of cognitive visual evoked potentials at elderly women with various level of cognitive decline are shown in article. Both relevance of the early diagnostics of cognitive disorders and expedience of using of methods of functional neurovisualization to reveal higher cortical dysfunctions are shown also. To appraise cognitive functions we applied express-method of evaluating of cognitive functions during normal aging. According to results of this test two groups were created: the 1<sup>st</sup> — women without cognitive disorders, the 2<sup>nd</sup> — with mild cognitive impairment. The evoked potentials were registered for all participants with using of 128-channel system GES-300. Latency of P300-wave and reaction time were calculated. According to temporary characteristics of P300-wave it has been revealed that the group with cognitive decline differed in longer latent period in centro-temporo-parietal area of the left hemisphere, and also longer reaction time. However, latency of P300 in central-parietal areas of the right hemisphere was less than one at persons of the control group. These changes reflect dysfunction of structures of a medial temporal lobe which is expressed mainly by the memory disorders.

**Key words:** *cognitive visual evoked potentials, P300, cognitive decline, mild cognitive impairment, advanced age*

Ю. И. Пинелис, М. С. Малезжик, Л. П. Малезжик

## РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Читинская государственная медицинская академия, 672090, Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: pinelism@mail.ru

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести повышена липопероксидация и снижена антиоксидантная защита в слюне и крови. После курса кардиоваскулярной терапии по поводу ИБС и местного лечения хронического воспаления пародонта изменения в липопероксидации были незначительны с уменьшением ТБК (тиобарбитуровая кислота)-активных соединений в слюне и крови. Изменения оксида азота после лечения зависели от исходного уровня до лечения и часто носили противоположную направленность.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, липопероксидация, антиоксиданты, оксид азота

Течение хронического воспаления в пожилом возрасте усугубляют инволютивные процессы и нарушение микроциркуляции. Следствием структурно-функциональных изменений тканей на фоне вторичной гипоксии является интенсификация свободнорадикального окисления и накопление липопероксидов, повреждающих биологические мембраны [14]. В настоящее время убедительно доказано, что активация процессов липопероксидации на фоне угнетения антиокислительных ресурсов сопровождается воспалительными процессами в пародонте [10, 13].

Нас интересовали показатели липопероксидации как маркеры деструктивных процессов, поэтому мы использовали их для оценки эффективности терапии и прогноза противовоспалительного резерва пародонта у пожилых людей, страдающих ИБС.

Значительную долю в окислительно-восстановительных процессах отводят нитроксидергической системе [12]. Существует общее представление о том, что в пожилом возрасте уровень оксида азота в крови снижается, однако его динамика в поражённом пародонте окончательно не установлена [4, 9]. Для оценки патогенетической значимости оксида азота и его метаболитов в развитии воспаления пародонта у пожилых людей мы ре-

шили исследовать концентрацию этих соединений в процессе терапии.

Целью настоящей работы явилось изучение показателей ПОЛ и содержания оксида азота при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) средней степени тяжести у людей пожилого возраста до и после местной терапии воспаления пародонта и общей коррекции кардиоваскулярных нарушений, связанных с ИБС.

### Материалы и методы

Обследованы 96 больных 60–74 лет с ХГП средней степени тяжести, поступивших в Забайкальский краевой госпиталь войн по поводу клинических проявлений ИБС: стабильная стенокардия напряжения I–II ФК, ХСН IIa стадии, гипертоническая болезнь I–II стадии.

У всех пациентов при поступлении в стационар был оценен общий и стоматологический статус в соответствии с рекомендациями В. С. Иванова [5]. Учитывали индекс гигиены *OHI-S* (Greene-Vermillion, 1960), комплексный периодонтальный индекс (*CPITN*), *PMA* (С. Parma, 1960) с оценкой степени кровоточивости по М. Mullermann и S. Son (1971), патологической подвижности зубов. Наличие воспаления в пародонте определяли с помощью пробы Шиллера–Писарева. Среднее значение индексных показателей у всех обследованных составило: *OHI-S* —  $3,1 \pm 0,3$  балла ( $9,8 \pm 0,6$ ); *CPITN* —  $3,5 \pm 0,15$  балла ( $0,26 \pm 0,06$ ); индекс кровоточивости —  $1,9 \pm 0,1$  балла ( $0,45 \pm 0,1$ ); *PMA* —  $45 \pm 5,2$  % ( $9,5 \pm 1,2$ ). На основании анамнестических, объективных и рентгенологических данных был поставлен диагноз ХГП средней степени тяжести в состоянии обострения.

Контрольную группу составили 25 человек 60–74 лет, страдающих ИБС, не имевших на момент исследования острых и хронических заболеваний пародонта.

Исследуемая и контрольная группы были сопоставимыми по полу, возрасту, клиническому состоянию сердечно-сосудистой системы и базисной терапии ИБС (антиангинальные препараты, дезагреганты, ингибиторы АПФ, аденоблокаторы, статины).

Обследуемые пациенты получали общую терапию, связанную с сердечно-сосудистой патологией, —  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ, дезагреганты, антагонисты кальция, ноотропы, ангиопротекторы — и местную терапию. В последнюю включали профессиональную гигиену и санацию полости рта; антисептическую обработку тканей пародонта раствором Ромазулана, 0,06 % раствором хлоргексидина, 1 % раствором пероксида водорода; наложение на 20 мин нетвердеющей повязки, в состав которой входили дикаин, гепарин, преднизолон, синтомицин; избирательную шлифовку зубов; по показаниям — закрытый кюретаж патологических карманов, ротовые ванночки раствором Ротокана по 3 раза в день, аутомассаж с гелем «Метрогил-Дента» по 2 раза в день в течение 5 дней. Одновременно проводили рациональное протезирование или наложение ортопедических шинирующих аппаратов. Кроме того, пациенты получали противовоспалительные, десенсибилизирующие и антибактериальные препараты (в течение 10–12 дней), направленные на купирование воспаления пародонта.

У всех больных осуществляли забор крови и ротовой жидкости (смешанная слюна) утром натощак в первые 2 дня при поступлении и после курса лечения сердечно-сосудистой патологии и ХГП. В плазме и слюне изучали концентрацию липидов с изолированными кратными связями, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряжённых триенов, а также рассчитывали коэффициенты  $E\ 232/220$  и  $E\ 278/220$  [2]. Определяли общую антиокислительную активность [11] и содержание ТБК(тиобарбитуровая кислота)-активных продуктов [1]. Содержание оксида азота и его метаболитов выявляли по методу П. П. Голикова и Н. Ю. Николаевой [3].

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением пакета программ Biostat и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP. Исследуемые параметры приведены в виде средних величин со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Достоверность различий оценивали по парному  $t$ -критерию Стьюдента для нормально распре-

лённых переменных. Достоверным значение принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что при ХГП средней степени тяжести у пожилых людей, страдающих ИБС, в крови увеличивается содержание ТБК-активных продуктов на 40 %. Антиокислительная защита снижена на 60 % по отношению к аналогичным показателям у относительно здоровых людей (рис. 1). У больных нарастает концентрация субстратов окисления в гептановой фазе. Первичных продуктов окисления больше нормы на 79 % в изопропанольной фазе. Увеличено содержание кетодиенов и сопряжённых триенов. За счёт нарастания продуктов липопероксидации увеличивается их соотношение с субстратами в гептановой фазе.

Проведенный курс сердечно-сосудистой коррекции и лечение ХГП особых изменений в динамике ПОЛ не вызвали. В крови несколько уменьшилась концентрация ТБК-активных соединений, но разница с показателями у контрольной группы осталась незначительной. Общий уровень антиокислительной защиты практически не изменился.

В ротовой жидкости (смешанная слюна) у обследуемых больных в стадии обострения ХГП нарастал уровень ТБК-позитивных соединений и падала концентрация антиоксидантов (рис. 2). В гептановой фазе увеличивалась концентрация субстратов окисления и вторичных продуктов липопероксидации. Отношение между диеновыми конъюгатами и субстратами к ним оказалось выше контрольных величин.

Проведенная терапия снизила содержание ТБК-активных продуктов в слюне и не изменила антиокислительной защиты. При этом несколько уменьшились субстраты окисления ( $E\ 220$ ) в гептановой фазе, но не изменилась концентрация диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряжённых триенов. Таким образом, комплексная терапия сердечно-сосудистых нарушений и хронического пародонтита существенно не изменила уровень липопероксидации. Метаболические процессы остались на прежнем уровне окислительного стресса. Деструктивные явления в тканях пародонта прогрессируют и этому способствует не только липопероксидация, но и нитроксидергические соединения.

У пожилых людей при обострении хронического пародонтита на фоне клинических проявлений

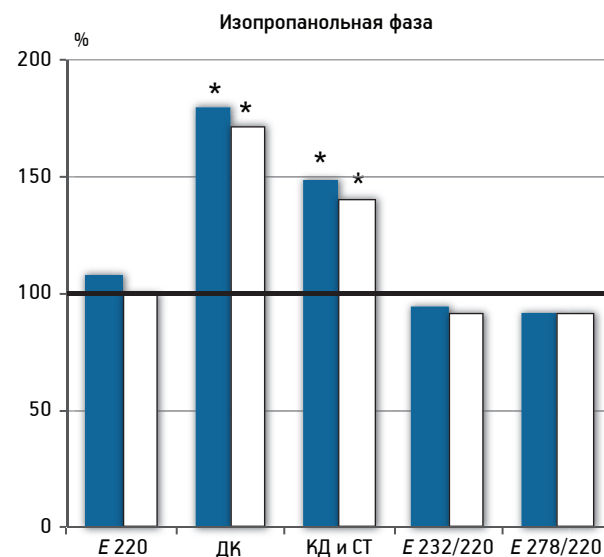
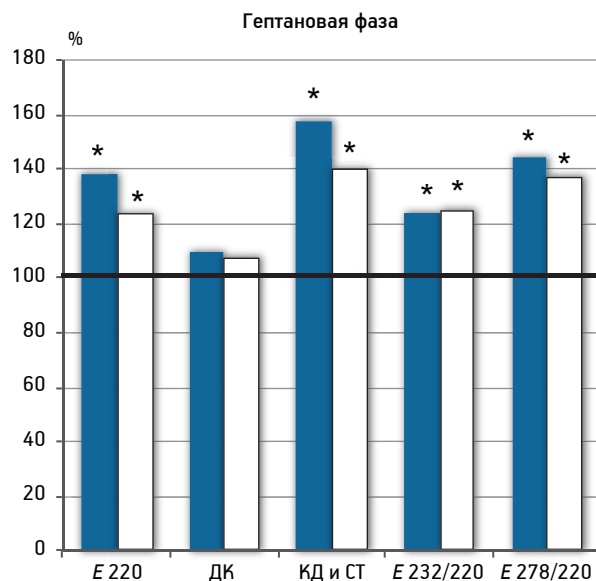
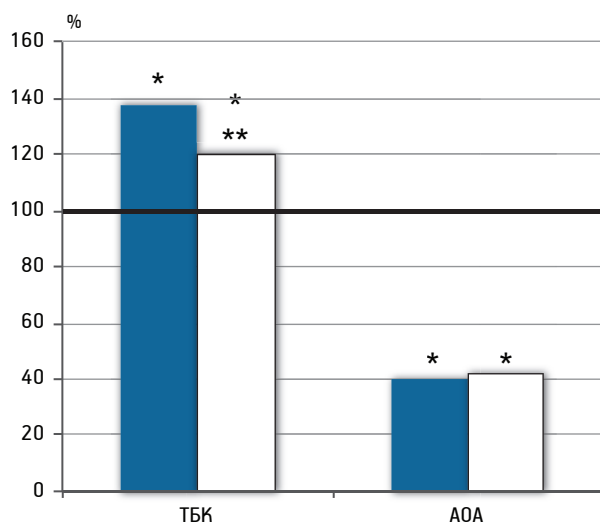


Рис. 1. Показатели системы ПОЛ — антиоксиданты в крови у людей пожилого возраста до и после лечения хронического генерализованного пародонтита.

Здесь и на рис. 2: ТБК — тиобарбитуровая кислота; АОА — антиоксидантная активность; КТ — кетодиены; СТ — сопряженные триены; \* статистическая значимость различий с показателями у лиц контрольной группы; \*\* статистическая значимость различий между показателями у больных до и после лечения

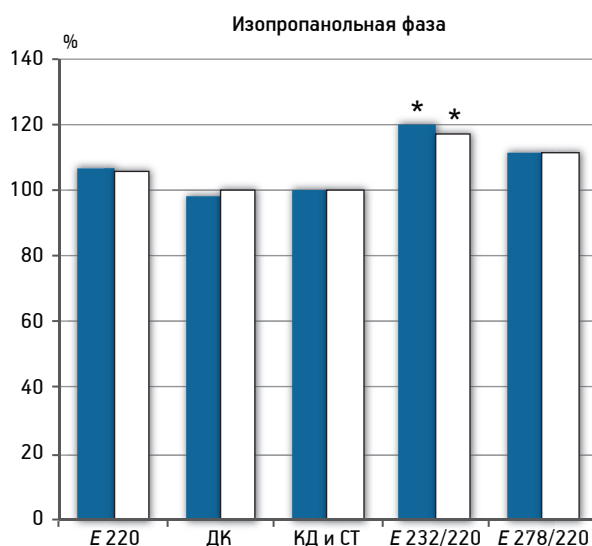
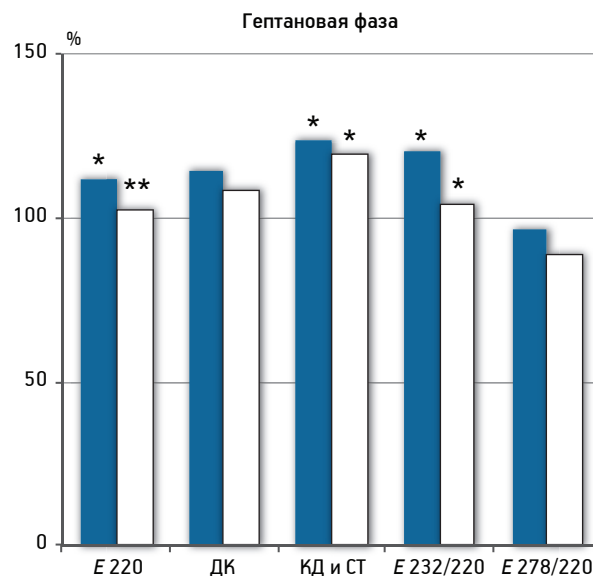
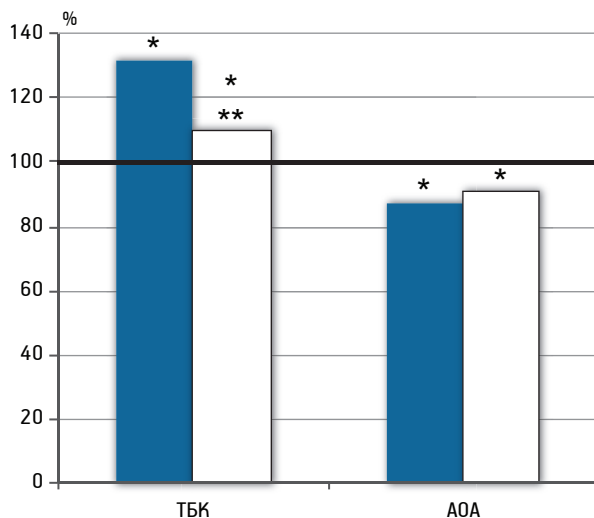
■ До лечения □ После лечения

ИБС в отношении генерации оксида азота в слюне и крови нами получены далеко неоднозначные результаты: у 60% больных показатели превышали значения у контрольной группы, у 35% — были ниже, у 5% — соответствовали контрольной группе.

После противовоспалительной терапии содержание оксида азота и его метаболитов в слюне и крови зависело от исходных значений. В группе больных, имеющих высокую концентрацию оксида азота и его производных, проведенная терапия снизила его содержание до значений у контрольной группы. У группы больных с низкой исходной концентрацией оксида азота терапия восстановила до нормы его содержание в кровотоке (рис. 3).

Динамика оксида азота в слюне у обследуемых больных несколько отличалась от показателей, полученных в крови. Эффект лечения сказался на больных, имеющих высокую концентрацию оксида азота в слюне. В начальный период ремиссии его метаболизм нормализовался и содержание в слюне приблизилось к контрольным значениям. Следовательно, у больных этой группы есть ещё адаптивные резервы в пародонте, и они компенсируют окислительный стресс.

В группе больных с низкой концентрацией NO в слюне терапия существенно не изменила определяемых показателей. Этот факт свидетельствует об истощении стресс-лимитирующих и адаптивных эффектов оксида азота у данных пациентов [3].



■ До лечения □ После лечения

Рис. 2. Показатели ПОЛ в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом в пожилом возрасте (% по отношению к контрольной группе)

Возможно, именно поэтому у этих больных хроническое воспаление пародонта прогрессирует.

Таким образом, наши исследования показали, что у пожилых людей лечение ХГП уменьшило воспаление в пародонте и улучшило клинические индексы. Показатели свободнорадикального окисления практически не изменились.

Проводимая данная терапия ХГП не изменяет показатели гемостаза и концентрацию стресс-лимитирующих факторов в полости рта [7], поэтому при лечении данной патологии патогенетически обоснованным является включение в комплекс терапевтических средств иммуномодуляторов [4], антиоксидантов [8, 10], регуляторов нейротрофических процессов [6], стресс-лимитирующих соединений и стимуляторов ростовых факторов.

## Выводы

У пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом на фоне ИБС, в крови и слюне увеличиваются содержание ТБК-активных продуктов, концентрация первичных и вторичных интермедиаторов окисления на фоне дефицита антиокислительных ферментов.

Стандартное лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести на фоне лечебной коррекции ишемических процессов в сердце приводит к незначительным сдвигам в пероксидном гомеостазе с уменьшением ТБК-активных соединений в слюне и крови.

Количественные изменения оксида азота в слюне и крови после терапии зависят от его исходного уровня до лечения.

## Литература

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41–43.
2. Волчегорский И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. 1988. № 11. С. 127–131.
3. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови // Вопр. биомед. химии. 2004. № 1. С. 74–85.
4. Дмитриева Л.А., Просвирина Е.П. Применение мексидола: комплексное лечение хронического пародонтита // Пародонтология. 2004. № 3. С. 11–15.
5. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 2001.
6. Лепилин А.В., Шоломов Н.И., Ноздрин В.Д. Перспективы применения нейропротектора кортексина в пародонтологии // Рос. стоматол. журн. 2007. № 4. С. 40–43.
7. Малежик М.С. Состояние гуморальных защитных систем организма при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2010.
8. Островская В.Ф. Патогенетическое обоснование применения димефосфана при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2007.
9. Островская Л.Г. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2008.
10. Петрович Ю.А., Терёхина Н.А., Реук С.Э., Сухова Т.В. Результаты и перспективы применения микседола в стоматологии // Рос. стоматол. журн. 2010. № 3. С. 29–33.
11. Промыслов М.М. Модификация метода определения суммарной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. 1990. № 4. С. 80–90.
12. Реутов В.П. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде. Молекулярные, биохимические, физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 4. С. 39–58.
13. Сухова Т.В. Особенности свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояния нервной

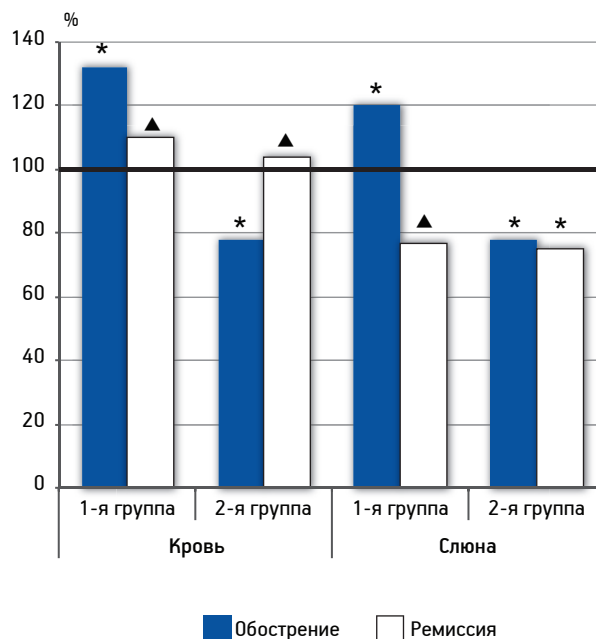


Рис. 3. Концентрация оксида азота в крови и слюне у больных в разные периоды течения хронического генерализованного пародонтита (ХГП).

100% — показатель контрольной группы;  
1-я группа — с высокой концентрацией NO;  
2-я группа — с низкой концентрацией NO.

\* Статистическая значимость отличия от контрольной группы; ▲ статистическая значимость отличий показателей в различные периоды ХГП

системы у больных хроническим генерализованным пародонтитом: Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2000.

14. Хавинсон В.Х., Баринин В.А., Арутюнян А.В., Маринин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.

Y.I. Pinelis, M.S. Malezhik, L.P. Malezhik

#### THE ROLE OF FREE-RADICAL OXIDATION FOR PATOGENESIS OF CHRONIC GENERALIZATION PERIODONTITIS IN ELDERLY AGE PATIENTS

Chita State Medical Academy, 39a, ul. Gorky, Chita, 672090; e-mail: pinelism@mail.ru

In old aged patients with chronic generalized periodontitis and cardiovascular diseases the level of lipoperoxidation increased and antioxidation protection decreased in saliva and blood. After the course of treatment myocardial ischemia and diseases chronic periodontal inflammation the level of lipoperoxidation was changed insignificant accompanied with decreased of TBK-active substance in saliva and blood. Change of nitric oxide after by treatment was depended it initial level before treatment and often had an opposite orientation.

**Key words:** chronic generalized periodontitis, peroxidation, antioxidation, nitric oxide

М. Ю. Бобошко<sup>1</sup>, Л. Е. Голованова<sup>2</sup>, Е. В. Жилинская<sup>1</sup>, Е. А. Огородникова<sup>3</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Городской сурдологический центр, Городской гериатрический центр, 190103, Санкт-Петербург, Рижский пр., 21; <sup>3</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

В статье приведен анализ факторов, влияющих на эффективность слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста с пресбиакузисом. Обследованы 125 пациентов 60–90 лет со II–IV степенью хронической тугоухости, использовавших слуховые аппараты. Аудиологическое обследование, наряду со стандартными методиками, включало тесты по оценке центральных отделов слухового анализатора. По данным речевой аудиометрии в свободном звуковом поле, у 21% пациентов отмечена низкая эффективность слухопротезирования. Основным фактором, ухудшающим результат использования слухового аппарата, является наличие и выраженность центральных слуховых расстройств, дополнительным — подбор слухового аппарата с недостаточно высокими техническими характеристиками. Для повышения эффективности слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста требуется проведение комплекса мероприятий по коррекции центральных слуховых расстройств, рациональный подбор слухового аппарата в соответствии с индивидуальными особенностями слухового анализатора и помощь при адаптации к слуховому аппарату.

**Ключевые слова:** пресбиакузис, слуховые аппараты, разборчивость речи

Снижение слуха, вызванное старением, называется пресбиакузисом, или пресбиакузией (от греч. *πρεβυς* — «старый» и *αχουαση* — «слух»). По данным ВОЗ, более 5% населения мира (около 328 млн взрослых лиц) страдает от тугоухости, а у людей старше 65 лет распространенность инвалидизирующей потери слуха превышает 30% [19]. Снижение слуха с возрастом может быть следствием ряда причин: различная патология среднего уха, потеря базилярной мембраной своей эластичности, ухудшение кровоснабжения улитки с постепенной дегенерацией сенсоневральных элементов внутреннего уха и др. [6]. Как показано в ряде исследований, по мере старения к изменениям периферических отделов слухового анализатора присоединяются и центральные нарушения, кото-

рые являются одним из компонентов пресбиакузиса. Частота встречаемости центральных слуховых расстройств у лиц пожилого и старческого возраста достигает 80% [2, 3, 5, 16].

В большинстве случаев единственной возможностью компенсировать снижение слуха у лиц старших возрастных групп является слухопротезирование. С техническим прогрессом слуховые аппараты (СА) становятся все более сложными устройствами, удовлетворяющими потребности пациентов, однако часто аппарат не оправдывает возложенных на него ожиданий. Есть данные, что лишь 6–40% пациентов с тугоухостью используют СА [11, 18]. Число пациентов, полностью удовлетворенных результатами слухопротезирования, составляет около 20%, а у пожилых лиц эта доля еще ниже, что связано с целым рядом особенностей, характерных для людей преклонного возраста [4, 7]. Такими особенностями могут быть не только специфические изменения слухового восприятия, но и нарушения памяти, снижение способности усваивать новый материал, ухудшение умственной работоспособности, расстройства зрения, тонкой моторики рук, наличие других сопутствующих заболеваний [13].

В то же время, известно, что отказ от использования СА лицами с тугоухостью резко нарушает возможности полноценного общения, приводит к разрыву социальных связей, усугубляет когнитивные расстройства, снижает безопасность жизнедеятельности и, в итоге, влечет за собой существенное ухудшение качества жизни [14]. Для оценки эффективности слухопротезирования у взрослых лиц чаще всего используют речевую аудиометрию в свободном звуковом поле в разных акустических условиях, а также анкетирование [1]. Наряду с медицинскими параметрами, оценивают и социальные критерии (способность работать

по своей специальности, возможность свободного общения в семье, ведения активной общественной деятельности и др.). Однако, несмотря на высокую распространенность тугоухости, на данный момент существуют лишь единичные исследования, посвященные проблеме эффективности слухопротезирования [17].

Цель настоящего исследования — изучение факторов, влияющих на эффективность слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста.

### Материалы и методы

В сурдологическом центре Санкт-Петербурга обследованы 125 пациентов 60–90 лет (59 мужчин и 66 женщин) со II–IV степенью хронической тугоухости на лучше слышащее ухо, нуждавшихся в слухопротезировании. Было выделено две возрастные группы: 79 человек пожилого возраста (60–74 года) и 46 — старческого (75–90 лет). После аудиологического обследования всем пациентам подбирали цифровые заушные программируемые СА с разными техническими характеристиками, в том числе отличающиеся по мощности и числу каналов (в 36 % случаев в СА было 2–6 каналов, в 64 % — 8 и более). Рассматривали только случаи монаурального слухопротезирования (СА подбирали на лучше слышащее ухо). Ранее никто из пациентов не имел опыта использования СА.

Обследование перед слухопротезированием включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр ЛОР-органов, акуметрию, тональную пороговую аудиометрию в стандартном диапазоне частот, а также тесты по оценке состояния центральных отделов слухового анализатора: определение дифференциального порога по частоте и величины бинаурального освобождения от маскировки, тест обнаружения паузы, дихотический числовой тест, оценка разборчивости односложных слов на комфортном уровне громкости [3, 7]. Указанные тесты проводили в условиях прослушивания через наушники с использованием клинического аудиометра АС40 («Interacoustics», Дания), аудиоплеера и дисков с записями соответствующих тестов.

После подбора СА контролировали эффективность слухопротезирования посредством речевой аудиометрии в свободном звуковом поле (с помощью установки, включающей персональный компьютер и две акустические колонки), а также анкетирования (использовали анкету COSI — Client Oriented Scale of Improvement — шкалу улучше-

ния, ориентированную на клиента). Оценивали разборчивость разнотонных слов в тишине и на фоне шума, представленного многоголосием с отношением сигнал/шум 0 дБ. Об эффективности использования СА судили как на основании абсолютных значений разборчивости, измеряемых в СА, так и по приросту этих показателей, определяемых в СА по сравнению с исследованием без него. Кроме того, учитывали субъективную оценку эффективности СА самим пациентом по данным анкетирования. Анализировали полученные результаты с использованием стандартных средств статистической обработки данных. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При сопоставлении результатов речевой аудиометрии в СА и без него прирост разборчивости разнотонных слов у обследованных пациентов составил в среднем в тишине 24,4 %, на фоне шума — 8,4 %. Эти изменения оказались статистически значимыми на уровне  $p < 0,01$  в случае прослушивания в тишине и  $p < 0,05$  — для прослушивания на фоне шума (рис. 1).

Важным показателем эффективности слухопротезирования явился также тот факт, что при использовании СА в тишине у пациентов был до-

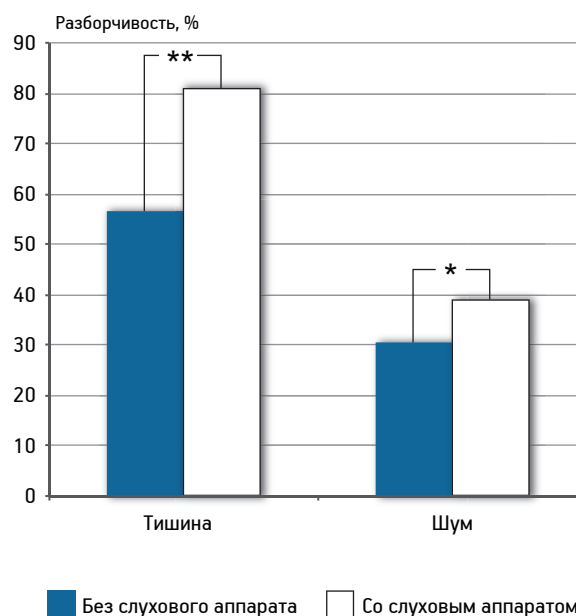


Рис. 1. Разборчивость разнотонных слов в свободном звуковом поле в тишине и на фоне шума при использовании слухового аппарата и без него.

Значения достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

стигнут достаточно высокий уровень разборчивости, при котором среднее значение правильных распознаваний слов равнялось 81,8 %. В норме величина разборчивости разносложных слов в тишине (РРСт) составляет 90–100 %, хотя во многих диагностических и обучающих тестах за условный порог «нормы восприятия» принимают уровень распознавания, превышающий или равный 70 %. В то же время, при исследовании восприятия на фоне шума, средний показатель разборчивости в СА остался низким, составив всего 40 %. В норме он близок к РРСт и превышает условный порог в 70 %.

Распределение полученных данных характеризовалось большим разбросом индивидуальных показателей. Так, величина стандартного отклонения для РРСт в СА составила  $\pm 17,5\%$ . В этой связи, для более детальной оценки результатов слухопротезирования были выделены две подгруппы пациентов: 1-я — успешные, РРСт с использованием СА  $\geq 70\%$ ; 2-я — неуспешные, РРСт с использованием СА  $< 70\%$ . В 1-ю подгруппу вошли 99 (79 % от числа всех обследованных пациентов) человек, из которых 67 % — лица пожилого возраста, во 2-ю — 26 (21 %) человек, из которых по 50 % составили лица пожилого и старческого возраста. Таким образом, в среднем количество неуспешных пациентов с возрастом увеличивалось: у пожилых лиц они составляли 16,5 %, у лиц старческого возраста — 28,3 %. Общая характеристика пациентов, вошедших в 1-ю и 2-ю подгруппы, а также результаты речевой аудиометрии с использованием СА и без него приведены в *табл. 1*. Сопоставление полученных данных показало, что в 1-й подгруппе преобладали лица с давностью тугоухости до 5 лет, у них статистически достоверно был меньше средний возраст ( $p < 0,05$ ) и степень

тугоухости на протезированном ухе. Показатели речевой аудиометрии в подгруппах также имели достоверные различия ( $p < 0,01$ ).

В *табл. 2* представлены результаты тестов по оценке центральных отделов слуховой системы и порогов слуха в речевом диапазоне частот у пациентов выделенных подгрупп. Сравнение показало, что большинство полученных показателей с разной степенью достоверности лучше у пациентов 1-й подгруппы. В обеих подгруппах прослеживается тенденция к снижению средних значений бинаурального освобождения от маскировки (в норме они составляют 10–15 дБ НПС) и повышению дифференциальных порогов по частоте (в норме для частоты 1 кГц он не превышает 0,4 %). Но в большей степени эти изменения выражены во 2-й подгруппе, то есть у пациентов с низкой разборчивостью речи при использовании СА. Обращает на себя внимание и очень низкая доля прохождения теста обнаружения паузы в обеих подгруппах; при этом из пациентов 2-й подгруппы, не прошедших тест, большинство представляли лица старческого возраста (58 %). Связанные с возрастом изменения проявились и в результатах дихотического теста: во 2-й подгруппе средние показатели правильных ответов для пожилого возраста составили 37,3 %, для старческого возраста — 19,2 % (в норме эти показатели равны 90–100 %).

В целом данные, представленные в *табл. 2*, свидетельствуют о том, что на эффективность слухопротезирования отрицательно влияют проявления центральных слуховых расстройств, степень выраженности которых увеличивается с возрастом.

Сведения, приведенные в *табл. 3*, позволяют сопоставить результаты речевой аудиометрии до и после слухопротезирования в 1-й и 2-й подгруппах с учетом возраста пациентов. Как видно

Таблица 1

**Характеристика пациентов с высокой (1-я подгруппа) и низкой (2-я подгруппа) разборчивостью разносложных слов в тишине и на фоне шума при использовании слухового аппарата**

Подгруппа	Степень тугоухости на протезированном ухе (% в подгруппе)	Давность тугоухости (% в подгруппе)	Разборчивость разносложных слов, $M \pm m$			
			в тишине, %		на фоне шума, %	
1-я (средний возраст 70,7 $\pm$ 0,6 года), n=99	II (81,8) III (18,2) IV (0)	1–5 лет (32,3) 5–10 лет (21,2) >10 лет (12,1)	65,7 $\pm$ 2,7	89,0 $\pm$ 0,8	37,7 $\pm$ 2,3	44,1 $\pm$ 2,7
2-я (средний возраст 74 $\pm$ 1,3 года), n=26	II (34,6) III (61,5) IV (3,8)	1–5 лет (15,4) 5–10 лет (26,9) >10 лет (34,6)	25,8 $\pm$ 4,1	55,2 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 2,3	16,3 $\pm$ 4,5

Примечание. Здесь и в *табл. 2, 3*:  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — средняя ошибка среднего арифметического.

Таблица 2

**Результаты аудиологических тестов ( $M \pm m$ ) по оценке центральных отделов слухового анализатора у пациентов с высокой (1-я подгруппа) и низкой (2-я подгруппа) разборчивостью разносложных слов в тишине при использовании слухового аппарата**

Подгруппа	Средний порог слуха по воздуху для частот 0,5; 1; 2; 4 кГц (дБ НПС)	Дифференциальный порог по частоте, %	Тест обнаружения паузы, % в подгруппе		Бинауральная разница маскировки, <i>MLD</i> , дБ	Дихотический тест, %
		1000 Гц	не прошли тест	прошли тест (норма)		
1-я, $n=99$	$48,9 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,12$	68,7	15,2	$9,4 \pm 0,4$	$47,8 \pm 2,6$
2-я, $n=26$	$57,6 \pm 1,4$	$2,2 \pm 0,27$	73,1	11,5	$7,7 \pm 0,8$	$28,3 \pm 4,7$
<i>t</i> -критерий Стьюдента	$p < 0,01$	$p < 0,2$	–	–	$p < 0,05$	$p < 0,01$

Таблица 3

**Результаты речевой аудиометрии до и после слухопротезирования у пациентов разного возраста с высокой (1-я подгруппа) и низкой (2-я подгруппа) разборчивостью разносложных слов в тишине при использовании слухового аппарата,  $M \pm m$**

Подгруппа	Возраст	Разборчивость односложных слов, % (условия измерений: в тишине, в наушниках, на лучше слышащем ухе до его протезирования)	Разборчивость разносложных слов, % (условия измерений: с использованием СА, в свободном звуковом поле (две акустические колонки))	
			в тишине	на фоне шума
1-я, $n=99$	Пожилый	$82 \pm 1,74$	$89,1 \pm 1,04$	$46,1 \pm 2,8$
	Старческий	$74 \pm 3,1$	$88,8 \pm 1,4$	$40,1 \pm 3,5$
2-я, $n=26$	Пожилый	$63,8 \pm 4,6$	$55,5 \pm 4,7$	$18,7 \pm 4,8$
	Старческий	$58,8 \pm 6,8$	$55 \pm 5,2$	$11,6 \pm 3,9$

из данных табл. 3, разборчивость односложных слов была достоверно хуже у пациентов 2-й подгруппы по сравнению с 1-й ( $p < 0,01$ ; средние показатели без учета возраста — 79 и 61%, соответственно) и у пациентов старческого возраста по сравнению с пожилыми в 1-й подгруппе ( $p < 0,05$ ). Важно также отметить наличие корреляции между эффективностью слухопротезирования по данным оценки разборчивости разносложных слов в СА и разборчивостью односложных слов, измеренной до слухопротезирования ( $p < 0,01$ ). Это указывает на возможность использования теста по определению разборчивости односложных слов в качестве экспресс-показателя для прогнозирования результатов использования СА. Если данный показатель больше или равен 60 %, можно рассчитывать на более высокую эффективность слухопротезирования.

Наряду с особенностями слухового анализатора, присущими лицам пожилого и старческого возраста, на эффективность слухопротезирования может оказывать влияние и тип СА [1]. В этой связи, в 1-й и 2-й подгруппах были сопоставлены типы СА по числу каналов. Как видно на представленной гистограмме (рис. 2), в 1-й подгруппе (успеш-

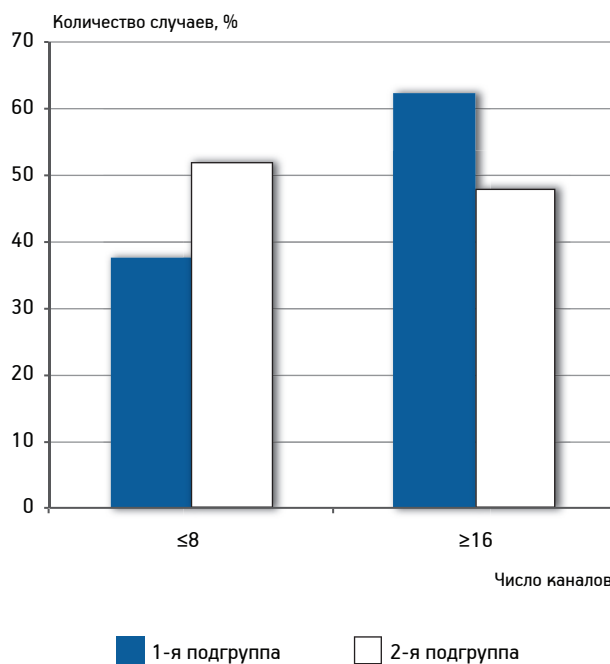


Рис. 2. Распределение слуховых аппаратов с разным числом каналов у пациентов 1-й и 2-й подгрупп

ных пациентов) чаще использовали СА с большим числом каналов по сравнению с пациентами 2-й подгруппы.

Следует отметить, что использованные пациентами СА различались не только по количеству каналов, но и по таким параметрам, как число настроечных полос, наличие системы шумоподавления и выделения речи из шума, число микрофонов с возможностью изменения их направленности и др. Таким образом, индивидуальный подбор СА в соответствии с инновационными технологиями можно рассматривать как дополнительный «внешний» фактор обеспечения эффективности слухопротезирования.

По данным анкетирования, при субъективной оценке пользы от применения СА 64 % пациентов отметили высокую эффективность слухопротезирования. Вместе с тем, 50 % пациентов 2-й подгруппы (с низкими показателями речевой разборчивости в тишине) указали на недостаточный результат протезирования или отказ от использования СА. При этом большинство из «недовольных» (83,3 %) составили лица старческого возраста. Учитывая возможную прогностическую ценность теста по оценке разборчивости односложных слов, дополнительно были рассмотрены данные анкетирования 16 пациентов старческого возраста, прошедших этот тест с результатом менее 60 %. Все они отметили низкий эффект от использования СА.

Как показали результаты речевой аудиометрии, у 26 (21%) из 125 пациентов пожилого и старческого возраста отмечена низкая эффективность слухопротезирования (процент РРСт при использовании СА составил менее 70 %). Анализ результатов углубленного аудиологического исследования позволил прийти к заключению о том, что в качестве основного фактора, ухудшающего эффективность использования СА у лиц старших возрастных групп, выступает наличие и выраженность центральных слуховых расстройств. Исследования других авторов также подтверждают этот факт [12, 16]. При изменениях ретрокохлеарных структур, часто сопутствующих пресбиакузису, нарушается способность человека к выделению и различению временных и спектральных характеристик акустических сигналов, особенно при восприятии речи в условиях фоновой помехи [12].

Известно, что современные СА решают проблемы потери периферической слуховой чувствительности, однако проблемы, связанные с нарушением разборчивости речи, зачастую остаются.

Кроме того, СА, обеспечивая достаточную интенсивность речевого сигнала, не всегда улучшают соотношение сигнал/шум [9], что мешает достижению хорошей разборчивости. Современные технологии, в частности наличие систем шумоподавления и выделения речи из шума, использование направленных микрофонов, наличие в одном СА нескольких программ прослушивания и прочие, позволяют улучшить разборчивость речи [8, 15]. Число каналов и настроечных полос в СА также влияет на качество восприятия звуковых сигналов. Как показало наше исследование, в подгруппе пациентов с неудовлетворительными результатами слухопротезирования чаще использовали СА с меньшим числом каналов. Это указывает на то, что дополнительным фактором, ухудшающим результаты слухопротезирования, является подбор СА с недостаточно высокими техническими характеристиками.

Подводя итоги исследования, можно сделать вывод о том, что для повышения эффективности использования СА лицами старших возрастных групп необходим комплекс мер, включающий специальное аудиологическое обследование, терапию, направленную на коррекцию центральных слуховых расстройств, и рациональный подбор СА с учетом индивидуальных особенностей слухового анализатора пациента.

Выявление центральных слуховых расстройств на этапе обследования перед подбором СА позволяет своевременно назначить лечение, а также предупредить пациента и его родственников о возможных проблемах при использовании СА, избежать избыточных ожиданий от слухопротезирования, спланировать реабилитацию после настройки СА. Для диагностики центральных нарушений слуха не обязательно выполнять весь комплекс тестов, описанных в настоящей работе, хотя все они проводятся с использованием стандартной аппаратуры и не требуют больших затрат времени. Экспресс-показателем прогнозирования эффективности использования СА может служить процент разборчивости односложных слов, определяемый в тишине на комфортном уровне громкости. Проведенное исследование показало, что если этот показатель меньше 60 %, то достоверно повышается риск плохих результатов слухопротезирования.

При коррекции центральных слуховых расстройств основное место отводится специальным слуховым тренировкам. Различают тренировки «снизу—вверх», предполагающие использование СА, FM-систем, улучшение акустики, и «сверху—

вниз», заключающиеся в активации ресурсов ЦНС с помощью языковых, когнитивных и метакогнитивных стратегий, включая упражнения по развитию активной памяти, внимания, лингвистических навыков, слухоречевых ассоциаций [10]. Эффективность слуховых тренировок обусловлена тем, что нейропластичность не утрачивается полностью в процессе старения, хотя и постепенно уменьшается [12]. Центральная слуховая система у лиц старших возрастных групп сохраняет способность изменяться в процессе слуховых тренировок, что влечет за собой возможности улучшения разборчивости речи, особенно в шумной обстановке [10]. Есть сведения о целесообразности применения некоторых лекарственных препаратов, в частности холиномиметиков центрального действия и растительных препаратов с полимодальным эффектом, в комплексной терапии центральных слуховых расстройств [5].

В процессе подбора СА и последующего его использования лицами пожилого и старческого возраста большое значение имеет психологическая поддержка (беседа с пациентом и родственниками о возможных проблемах, объяснение того, что СА может помогать не во всех ситуациях). Нередко для успешного слухопротезирования требуется длительная адаптация к СА, требующая участия не только врача-сурдолога, но и сурдопедагога, психолога. Целью такой работы является успешное использование СА, благодаря чему у пациентов старших возрастных групп с тугоухостью расширяются социальные контакты, улучшаются коммуникативные навыки, повышается самооценка и качество жизни в целом [12, 17].

### Выводы

На основании показателей речевой аудиометрии у 21% пациентов пожилого и старческого возраста отмечена низкая эффективность слухопротезирования (доля разборчивости разносложных слов в тишине составила менее 70%).

Основным фактором, ухудшающим эффективность использования слухового аппарата у лиц старших возрастных групп, является наличие центральных слуховых расстройств, дополнительным — подбор слухового аппарата с недостаточно высокими техническими характеристиками.

В качестве экспресс-теста для прогнозирования эффективности слухопротезирования можно рекомендовать оценку разборчивости односложных слов в условиях прослушивания через наушники на

комфортном уровне громкости: результат, больший или равный 60%, позволяет рассчитывать на достижение хорошей эффективности использования слухового аппарата.

Для повышения эффективности слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста требуется проведение комплекса мер по диагностике и коррекции центральных слуховых расстройств, рациональный подбор слухового аппарата в соответствии с индивидуальными особенностями слухового анализатора и помощь при адаптации к слуховому аппарату.

### Литература

1. Абу-Джамеа А.Х.Х. Слухопротезирование с учетом особенностей слухового анализатора и возможностей электроакустической коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2015.
2. Бобошко М.Ю., Ефимова М.В. Аспекты топической диагностики поражения слуха при пресбиакузисе // Рос. оторинолар. 2011. № 3. С. 23–26.
3. Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Жилинская Е.В., Абу-Джамеа А.Х. Временная разрешающая способность слуховой системы при сенсоневральной тугоухости // Сенсорные системы. 2014. Т. 28. № 3. С. 10–15.
4. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Тахтаева Н.Ю., Жилинская Е.В. Реабилитация при тугоухости у лиц старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 4. С. 758–762.
5. Ефимова М.В. Особенности слуховой функции в пожилом возрасте: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.
6. Лопотко А.И. Старческая тугоухость. Ашхабад: Ылым, 1986.
7. Таваркиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина, 2013.
8. Фонлантен А., Арндт Х. Слуховые аппараты. Ростов н/Д: Феникс, 2009.
9. Burk M.H., Humes L.E. Effects of long-term training on aided speech-recognition performance in noise in older adults // J. Speech Lang Hear Res. 2008. Vol. 51. № 3. P. 759–771.
10. Chermak G.D., Musiek F.E. Handbook of central auditory processing disorder. Vol. 2. Comprehensive intervention, 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Plural Publishing, 2014.
11. Davis A. Population study of the ability to benefit from amplification and the provision of a hearing aid in 55–74-year-old first-time hearing aid users // Int. J. Audiol. 2003. № 42 (Suppl. 2). P. 2S39–2S52.
12. De Miranda E.C., Gil D., Iório M.C.M. Formal auditory training in elderly hearing aid users // Rev. Bras. Otorinolaringol. 2008. Vol. 74. № 6. P. 919–925.
13. Desjardins J.L., Doherty K.A. Do experienced hearing aid users know how to use their hearing aids correctly? // Amer. J. Audiol. 2009. № 18. P. 69–76.
14. Kelly R.J., Atcherson S.R. Quality of life for individuals with hearing impairment who have not consulted for services and their significant others: same- and different-sex couples // J. Commun. Disord. 2011. № 44. P. 336–344.
15. Mueller H.G., Ricketts T.A., Bentler R. Modern hearing aids. San Diego: Plural Publishing, 2014.
16. Musiek F.E., Chermak G.D. Handbook of central auditory processing disorder. Vol. 1 Auditory neuroscience and diagnosis, 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Plural Publishing, 2014.

17. Pacala J.T., Yueh B. Hearing deficits in the older patient: «I didn't notice anything» // J.A.M. A. 2012. Vol. 307. № 11. P. 1185–1194.

18. Popelka M.M., Cruickshanks K.J., Wiley T.L. et al. Low prevalence of hearing aid use among older adults with hearing

loss: the Epidemiology of Hearing Loss study // J. Amer. Geriat. Soc. 1998. Vol. 46, № 9. P. 1075–1078.

19. WHO. Deafness and hearing loss. Fact sheet № 300. Updated March 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 114–120

*M. Yu. Boboshko<sup>1</sup>, L. E. Golovanova<sup>2</sup>, E. V. Zhilinskaia<sup>1</sup>, E. A. Ogorodnikova<sup>3</sup>*

#### THE EFFECTIVENESS OF HEARING AIDS IN ELDERLY PEOPLE

<sup>1</sup> Laboratory of hearing and speech of First Pavlov State Medical University, 6–8, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg, 197022; e-mail: boboshkom@gmail.com; <sup>2</sup> Municipal Audiology Center, Saint-Petersburg Geriatric Medico-social center, 21, Rizhskij pr., St. Petersburg, 190103; <sup>3</sup> Pavlov Institute of physiology RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg, 199034

The analysis of factors which influence on the hearing aid efficacy in elderly with presbycusis is presented in the article. 125 patients from 60 to 90 years old with moderate to severe hearing loss, hearing aid users, were examined. The audiology examination included standard methods as well as tests evaluating central auditory pathways processing. According to the results of speech audiometry in free field low efficacy of hearing aid is revealed in 21 % patients. The main factor that decreases hearing aid benefit is the presence of central auditory processing disorders, the additional one is poor technical characteristics of a hearing aid. To increase hearing aid benefit in elderly the correction of central auditory processing disorders, rational hearing aid fitting according to individual features of auditory system and help in adaptation to hearing aid using are required.

**Key words:** *presbycusis, hearing aids, speech intelligibility*

*А. К. Иорданишвили*

## ЛИЧНОСТНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ НА БОЛЕЗНЬ ПРИ ПАРЕСТЕЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41; e-mail: professoraki@mail.ru

Изучено отношение к болезни у 39 (7 мужчин и 32 женщины) человек 61–86 лет с парестезией слизистой оболочки полости рта (ПСОПР). Для определения типа отношения пациента к болезни была использована тестовая клиническая методика, в которой реализовали психологическую типологию отношения пациента к болезни. Установлено, что для больных пожилых и старческого возраста (69,2%) с ПСОПР тяжелой и среднетяжелой степени тяжести характерна интрапсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, обуславливающая нарушение социальной адаптации пациентов, из-за наличия постоянного жжения в полости рта, часто сопровождающегося синдромом «сухого рта». Для лиц старших возрастных групп с ПСОПР легкой, реже средней степени тяжести (28,2%) характерна интерпсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, также вызывающая нарушения социальной адаптации пациентов. Полученные сведения о типе отношения пациентов пожилого и старческого возраста с ПСОПР показывают, что для достижения положительного лечебного результата и успешной их реабилитации необходимо изменение имеющихся у них неадекватных реакций на болезнь, что возможно путём привлечения клинического фармаколога и/или психотерапевта.

**Ключевые слова:** геронтостоматология, коморбидная патология, люди пожилого и старческого возраста, парестезия слизистой оболочки полости рта, стомалгия, стоматологическая реабилитация, отношение к болезни, тип личностного реагирования на болезнь

Парестезия слизистой оболочки полости рта (ПСОПР), или стомалгия, встречается часто, плохо поддается лечению и очень мучительна для больных [3, 9]. Частота обращаемости больных с ПСОПР в соматические и стоматологические поликлиники составляет до 20% от количества больных, предъявляющих какие-либо жалобы на патологию слизистой оболочки (полость рта, глотки, гортани, пищевода, влагалища, прямой кишки) [4]. Страдают ПСОПР чаще люди пожилого и старческого возраста, особенно женщины старше

60 лет [8, 10, 11]. У пациентов обычно имеются субъективные расстройства чувствительности, характеризующиеся неприятными или болевыми ощущениями в языке, СОПР или других органов и тканях [15]. Обычно ПСОПР возникает независимо от внешних раздражителей [9], а наиболее распространены расстройства чувствительности в виде жжения, ощущения «перца во рту», реже «ползания мурашек», покалывания, пощипывания, онемения [1]. Это часто сопровождается нарушением слюноотделения [7] и развитием синдрома «сухого рта» [9], который усугубляет течение ПСОПР.

Этиология ПСОПР полностью не раскрыта. Вместе с тем, установлено, что в возникновении ПСОПР бывают повинны как эндогенные, так и экзогенные факторы [7]. ПСОПР, сочетаясь с различными заболеваниями внутренних органов и систем организма, может быть не самостоятельной патологией, а синдромом, предшествующим или сопутствующим этим заболеваниям [9]. В то же время, ряд раздражающих факторов общего и местного порядка (психических, механических, аллергических, термических, микробных и других) также может провоцировать возникновение ПСОПР [6].

В настоящее время разработана классификация ПСОПР, строящаяся с учётом этиопатогенеза заболевания, распространения парестетического феномена и степени тяжести парестетических ощущений [7], описана клиническая картина ПСОПР [4], предложены новые способы для выявления редко встречающихся форм ПСОПР [5], описаны методы лечения ПСОПР с учётом причин, вызвавших её возникновение [7]. В то же время, изучение отношения к болезни больных, страдающих ПСОПР, практически не освещено в доступной отечественной и зарубежной литературе. Вместе с этим, известно, что особенности личности больного человека играют важную роль в обеспечении

эффективного лечения и профилактики рецидивов при различной психосоматической и стоматологической патологии [3, 15, 16]. Поэтому позиция пациентов по отношению к своему здоровью и проводимому лечению, а также к врачам и вспомогательному медицинскому персоналу является важным фактором успешности их реабилитации во всех отраслях медицины, особенно в геронтостоматологии [13, 14]. Лицам пожилого и старческого возраста помочь выйти из такого «порочного круга» может использование психофармакологических и психотерапевтических методов, направленных на изменение отношения пациентов к болезни [2]. Это может изменить не только реакцию на болезнь, но и создать реалистические установки на лечение, а также на восстановление социальных связей в широком их смысле [3], способствует профилактике рецидивирования заболеваний, которые у взрослых людей старших возрастных групп характеризуются коморбидностью [14].

Цель работы состояла в изучении отношения к болезни людей старших возрастных групп, страдающих различными формами ПСОПР.

### Материалы и методы

Наблюдали 39 (7 (17,95%) мужчин и 32 (82,05%) женщины) человек пожилого и старческого возраста (61–86 лет) с ПСОПР. Распределение пациентов по полу и возрасту,

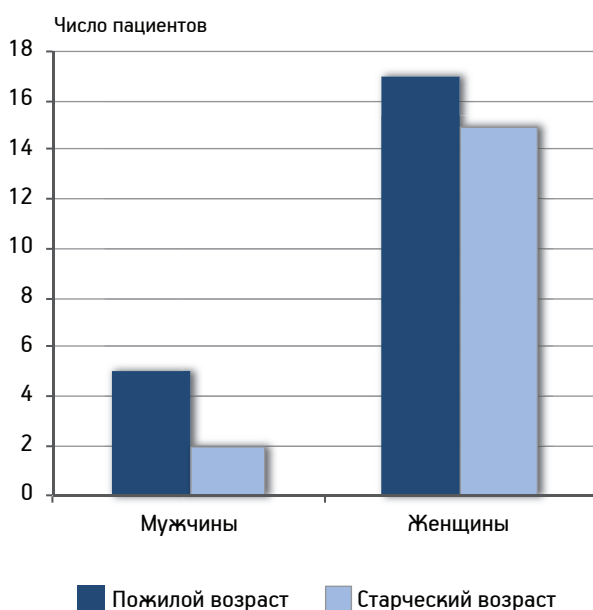


Рис. 1. Распределение пациентов с парестезией слизистой оболочки полости рта по полу и возрасту

а также по продолжительности болезни представлено на рис. 1, 2. Определение причин развития ПСОПР и степени тяжести проводили по разработанной нами методике [6].

Для определения типа отношения пациента к болезни была использована тестовая клиническая методика ТОБОЛ (тип отношения к болезни), в которой реализуется клиничко-психологическая типология отношения пациента к болезни, предложенная А. Е. Личко и Н. Я. Ивановым в 1980 г. [12]. Методика предусматривает возможность определения одного из 12 типов реагирования, диагностируемых тестом: гармоничный (Г), эргопатический (Р), анозогнозический (З), тревожный (Т), ипохондрический (И), неврастенический (Н), меланхолический (М), апатический (А), сенситивный (С), эгоцентрический (Э), паранойяльный (П), дисфорический (Д). Перечисленные типы реагирования авторами методики выделены в три блока: 1-й — условно-адаптивный; 2-й — интрапсихически-дезадаптивный; 3-й — интерпсихически-дезадаптивный [2].

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа Statistica 6.0 for Windows. Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

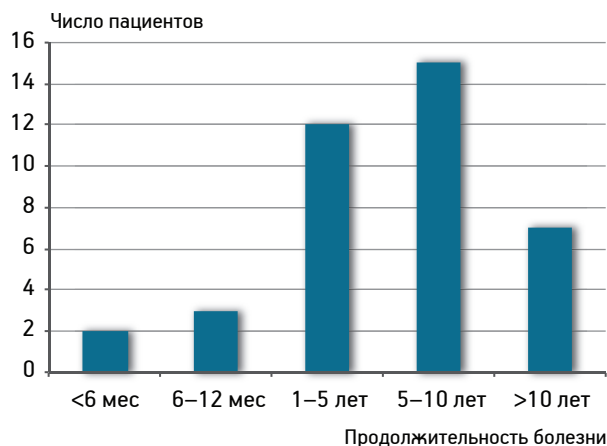


Рис. 2. Продолжительность болезни у пациентов старших возрастных групп с парестезией слизистой оболочки полости рта

## Результаты и обсуждение

Из пациентов, принявших участие в исследовании, 26 (66,67%) человек связывали возникновение ПСОПР с зубным протезированием, 11 (28,21%) — с хирургическими вмешательствами на органах и тканях полости рта, 2 (5,12%) — с лечением у врача-пародонтолога. Приведем клинические наблюдения.

*Первое клиническое наблюдение.* Больная Е., 65 лет, предъявляла жалобы на постоянное жжение слизистой оболочки и языка, сопровождающееся сухостью во рту. Установлено, что 2 года назад больная обратилась к стоматологу по поводу выраженной кровоточивости десен, возникающей при чистке зубов и во время приема пищи, а также незначительной подвижности зубов. Во время одной из лечебных процедур впервые ощутила жжение языка. Постепенно интенсивность жжения нарастала, расширилась и зона ПСОПР (язык, десны, небо, щеки, губы). Ранее проводимое в течение 2 лет лечение ПСОПР с применением новокаиновых блокад, электрофореза ганглерона и витамина В<sub>1</sub>, дарсонвализации, магнитотерапии, иглорефлексотерапии было неэффективно. Больная раздражительна, жалуется на периодически появляющуюся слабость, плаксивость, нарушение сна. Обвиняет врача-стоматолога в том, что он «занес инфекцию в полость рта».

С 1976 г. страдает хроническим гипоацидным гастритом, лечится нерегулярно (только в период обострения заболевания), диспансерное наблюдение игнорирует. СОПР сухая, гиперемирована, слегка отечна. Язык обложен, отечен, глаженности или атрофии сосочков языка нет. Имеются неприятный запах изо рта, отек, гиперемия и кровоточивость десневого края и межзубных сосочков, карманы глубиной до 3,5 мм, преимущественно в области межзубных промежутков. Определяется патологическая подвижность зубов I—II степени. На ортопантограмме отмечена выраженная деструкция костной ткани межзубных перегородок. Поставлен диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней тяжести, парестезия слизистой оболочки полости рта и языка, ксеростомия.

После исследований периферической крови, секреторной и кислотообразующей функций желудка и фиброгастроскопии гастроэнтеролог диагностировал компенсированный хронический гастрит с секреторной недостаточностью, в фазе невыраженного обострения. Кроме этого, дополнительно гастроэнтерологом назначено био-

химическое исследование крови для определения уровня сывороточного железа, содержание которого у больной составило 6,4 мкмоль/л (норма 12,53–25,06 мкмоль/л). Это позволило уточнить диагноз и выявить латентную форму сидеропении (железодефицитной анемии).

В соответствии с этим впоследствии проведено комплексное лечение, направленное на устранение воспалительных явлений в полости рта, нормализацию секреторной и кислотообразующей функций желудка, а также на преодоление железодефицитного состояния. Очевидно, ПСОПР, ксеростомия и патология тканей пародонта у больной были патогенетически обусловлены латентной сидеропенией и являлись единственными ее проявлениями.

*Второе клиническое наблюдение.* Наблюдали больную П., 68 лет, страдающую алгическо-синестоподобным вариантом скрытой депрессии и длительно безрезультатно лечившуюся у стоматологов. Заболела 3 года назад, когда впервые через 4 дня после изготовления частично съемного зубного протеза на нижнюю челюсть почувствовала сильное жжение слизистой оболочки неба, кончика языка и нижней губы. После того, как больная перестала носить протез, ощущения не исчезли, но уменьшались во время приема пищи. Неоднократно консультировалась у терапевта и невропатолога. Назначенное ими лечение, в связи с сопутствующей коморбидной патологией, положительного лечебного эффекта не дало. Выставлен диагноз: парестезия слизистой оболочки неба, языка, нижней губы средней тяжести. Проводили местное симптоматическое лечение: ротовые ванночки с новокаином и цитралем, смазывание слизистой оболочки взвесью анестезина в глицерине, новокаиновые блокады по типу торусальной анестезии, что не устранило явления парестезии. Больная систематически обращалась к стоматологам, обвиняя их в некачественном изготовлении протеза и неправильном выборе базисного материала. Изготовлен новый зубной протез из бесцветной пластмассы с фарфоровыми зубами, но улучшения не наступило.

При осмотре психиатром были обнаружены суточные колебания интенсивности парестетических ощущений с ухудшением в вечерние и утренние часы, сниженное настроение, подавленность, тревожность, заторможенность, упорное нарушение сна. Поставлен диагноз: скрытая депрессия, алгическо-синестоподобный вариант, глоссалгическая форма. Очевидно, диагностика стоматологами

проявлений скрытой депрессии осложнилась тем, что жалобы на парестетические ощущения в полости рта имели ипохондрический характер, а их возникновение совпало с зубным протезированием. Выявленные специалистами расстройства аффективной сферы у пациентки (подавленность, тревожность, плохое настроение и другие) настолько были связаны с жалобами стоматологического характера, что вначале трактовались стоматологами и консультантами (терапевтом и неврологом) как вторичные невротические расстройства.

Проводимое стоматологами совместно с врачами-интернами комплексное лечение ПСОПР не привело к выраженному положительному эффекту. Только у 9 (32,08 %) пациентов снизилась интенсивность течения ПСОПР и площадь пораженной слизистой оболочки, что обусловлено повторным протезированием, съёмными зубными протезами из индифферентных (бесцветная пластмасса) конструкционных материалов. Таким образом, все пациенты на момент обследования страдали ПСОПР, которая проявлялась жжением СОПР, в том числе протезного ложа. Распределение пациентов по степени тяжести ПСОПР представлено на рис. 3.

Частота встречаемости различных типов отношения к болезни у пожилых и старых людей с ПСОПР представлена на рис. 4. У 27 (69,23 %) пациентов с ПСОПР выявлены типы

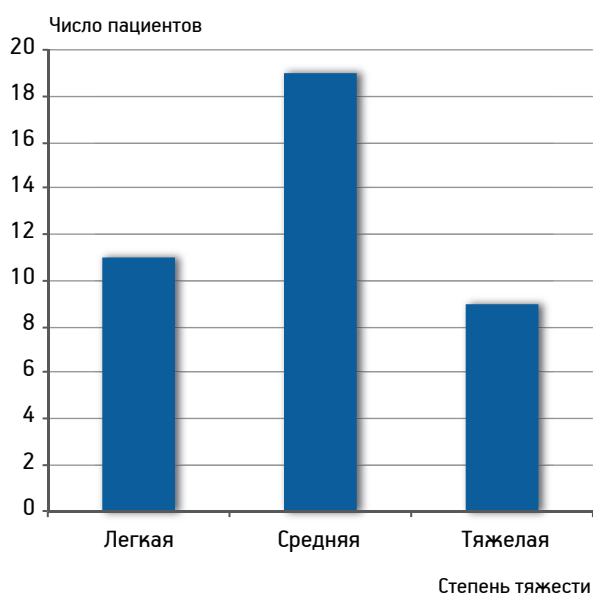


Рис. 3. Распределение пациентов по степени тяжести течения парестезии слизистой оболочки полости рта

отношения к болезни, относящиеся по методике ТОБОЛ, в основном, ко 2-му блоку ( $p \leq 0,05$ ). Преимущественно, это были пожилые и старые люди, страдающие тяжёлой, реже средней степенью тяжести ПСОПР ( $p \leq 0,05$ ). При таком отношении к болезни эмоционально-аффективная сфера отношений у людей проявляется в дезадаптивном поведении, для которого характерны реакции по типу раздражительной слабости, тревожным, подавленным, угнетённым состоянием, «уходом» в болезнь или «капитуляцией» перед заболеванием. При этом наличие у больных психической дезадаптации в связи с болезнью отличается, преимущественно, интрапсихической направленностью реагирования на болезнь. Так, среди типов отношения к болезни у лиц с ПСОПР (см. рис. 4) чаще всего выявляли тревожный (44,44 %), ипохондрический (40,74 %), реже — неврастенический (7,41 %) и меланхолический (7,41 %) типы. У пациентов, страдающих ПСОПР с тревожным типом отношения к болезни, отмечена жажда получения дополнительной информации об имеющейся у них патологии и методах её лечения, а также поиск «авторитета» для «более профессионального» лечения имеющегося у них заболевания. При ипохондрическом (И) типе отношения к болезни у пожилых и старых людей было отмечено чрезмерное сосредоточение на субъективных и других неприятных ощущениях, связанных с наличием

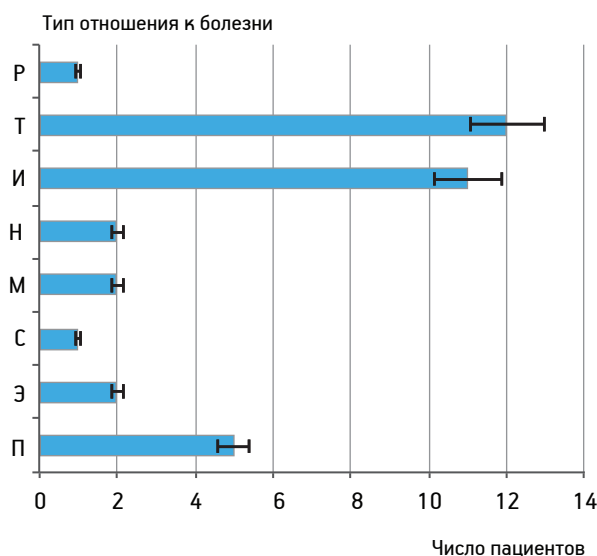


Рис. 4. Частота встречаемости разных типов отношения к болезни у пожилых и старых людей с парестезией слизистой оболочки полости рта.

Р — эргопатический; Т — тревожный; И — ипохондрический; Н — неврастенический; М — меланхолический; С — сенситивный; Э — эгоцентрический; П — паранойальный

ПСОПР, при сочетании желания лечиться и неверии в успех последнего. При неврастеническом (Н) типе отношения к болезни пациенты были раздражительны, нетерпеливы и настаивали на скорейшем начале лечения. Меланхолический (М) тип отношения к болезни характеризовался удрученностью пациентов, страдающих ПСОПР, неверием в возможное устранение этой патологии при удовлетворительном их общем самочувствии.

У 11 (28,21%) из 39 больных с ПСОПР отмечены типы внутренней картины болезни в рамках теста ТОБОЛ, которые формировали 3-й блок. Данные формы типов реагирования на болезнь отмечены, преимущественно, у лиц при лёгкой степени тяжести ПСОПР ( $p \leq 0,05$ ). У 5 (45,45%) человек из них определен паранойяльный (П) тип отношения к болезни, при котором пациенты считали, что их ПСОПР является результатом халатного отношения стоматологов или их злого умысла при протезировании зубов. Они были крайне подозрительны и насторожены ко всем проводимыми диагностическим процедурам. У 3 (27,27%) пациентов выявлен дисфорический, Д (агрессивный) тип отношения к болезни. У этих больных доминировало гневливо-мрачное, озлобленное настроение, они были постоянно угрюмы и имели недовольный вид. При вспышках озлобленности они были склонны винить врачей в своей болезни. У 2 (18,18%) пациентов из лиц, у которых выявлены типы реагирования на болезнь 3-го блока, отмечен эгоцентрический, Э (истероидный) тип. Следует подчеркнуть, что эти пациенты при наличии эмоциональной нестабильности искали «выгоды» в связи с заболеванием. Они выставляли напоказ свои страдания и переживания, постоянно желали показать окружающим свою «исключительность» в отношении имеющейся у них ПСОПР. У 1 (5,1%) пациентки выявлен сенситивный (С) тип отношения к болезни. Для неё была характерна озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о её болезни, а также чрезмерная ранимость и колебания настроения, связанные с межличностными контактами.

У лиц, имеющих типы отношения к болезни 3-го блока по методике ТОБОЛ, была характерна интерпсихическая направленность личностного реагирования на болезнь, что и обуславливало у них нарушения социальной адаптации. Для этих пациентов было характерно сенсibilизированное отношение к болезни, которое, вероятно, в наибольшей степени зависело от преморбидных особенностей

личности и проявлялось дезадаптивным поведением. Пациенты или стеснялись своего заболевания, или «использовали» его для достижения своих целей, а иногда проявляли гетерогенные агрессивные тенденции, обвиняя врачей-стоматологов в своем недуге. Графическое отображение типов отношения к болезни у пациентов с ПСОПР представлено на рис. 5.

У 1 (2,56%) больного с лёгкой степенью течения ПСОПР отмечен эргопатический, Р (стенический) тип отношения к болезни, для которого характерен «уход от болезни в работу», а также стремление, несмотря на наличие заболевания, продолжать свою профессиональную деятельность, вплоть до отрицания заболевания. Следует подчеркнуть, что при типах отношения к болезни 1-го блока по методике ТОБОЛ выраженные явления психической дезадаптации у пациентов обычно отсутствуют.

### Заключение

Таким образом, 97,4% людей пожилого и старческого возраста, страдающих парестезией слизистой оболочки полости рта, имеют неадекватные реакции на болезнь. Учитывая три типа внутренней картины болезни в рамках теста ТОБОЛ, формирующие три блока типов отношения к болезни, следует отметить, что больные пожилого и старческого возраста (69,2%) с парестезией слизистой оболочки полости рта тяжёлой и среднетяжелой степени тяжести имеют высокие показатели во 2-м блоке. Для последнего характерна интрапсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, обуславливающая, из-за наличия постоянного жжения в полости рта, часто сопровождающегося синдромом «сухого рта», нарушения социальной адаптации пациентов. Лица старших возрастных групп с парестезией слизистой оболочки полости рта, которая протекала в лёгкой, реже средней степени тяжести (28,2%), имеют большие показатели в блоке 3, характерным для которого является интерпсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, вызывающая также и нарушения социальной адаптации пациентов.

Считаем, что полученные сведения о типе отношения к болезни у пациентов пожилого и старческого возраста с парестезией слизистой оболочки полости рта имеют прикладное значение, так как для достижения положительного лечебного результата и успешной реабилитации им необходимо

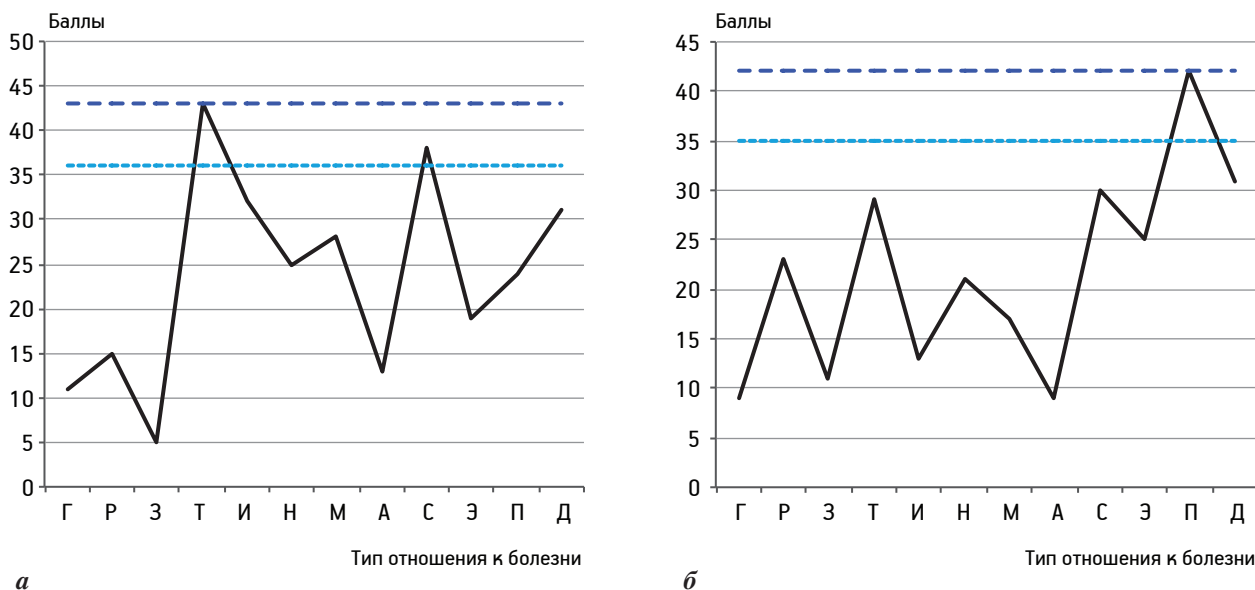


Рис. 5. Графическое отображение типов отношения к болезни у пациентов с парестезией слизистой оболочки полости рта.

а — смешанный вариант отношения к болезни с преимущественно тревожным (Т) и сенситивным (С) типом личностного реагирования у пациентки Е., 65 лет; б — паранойяльный тип реагирования на болезнь у пациента М., 68 лет; Г — гармоничный; З — анозогнозический; Р — эргопатический; Т — тревожный; И — ипохондрический; Н — неврастенический; М — меланхолический; А — апатический; С — сенситивный; Э — эгоцентрический; П — паранойяльный; Д — дисфорический

устранить имеющиеся у них неадекватные реакции на болезнь. Это возможно только при изменении отношения к болезни, особенно при 2-м и 3-м типе, для чего необходимо привлечение к стоматологической реабилитации клинического фармаколога и/или психотерапевта. Это позволит повысить качество жизни и будет способствовать профилактике рецидива стоматологической патологии у лиц старших возрастных групп.

### Литература

1. Диагностика степени тяжести течения и оценка эффективности лечения заболеваний слюнных желез: Метод. рекомендации /Сост. А.К.Иорданишвили и др. СПб.: Нордмедиздат, 2015.
2. Заборовский К.А., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 47–54.
3. Ильин Е.П. Психофизиология состояний человека. СПб.: Питер, 2005.
4. Иорданишвили А.К. Протезирование зубов при заболеваниях слизистой оболочки полости рта: Лекция по стоматологии. СПб.: МЗ и МП РФ, 1994.
5. Иорданишвили А.К. Хирургическое лечение периодонтита и кист челюстей. СПб.: Нордмедиздат, 2000.
6. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МедПресс, 2008.
7. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Жмудь М.В. и др. Частота и причины функциональных нарушений слюноотде-

ления у людей разного возраста // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3 С. 531–534.

8. Иорданишвили А.К. Возрастные изменения жеватель-но-речевого аппарата. СПб.: Человек, 2015.

9. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология. СПб.: Человек, 2015.

10. Иорданишвили А.К., Веретёнко Е.А., Солдатова Л.Н. и др. Влияние метода фиксации полных съёмных протезов на эффективность пользования и психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста // Ин-т стоматологии. 2014. № 4 (65). С. 28–35.

11. Клиника, лечение и профилактика заболеваний слизистой оболочки протезного ложа: Метод. рекомендации / Сост. А.К.Иорданишвили. Л.: ГУЗИЛ, 1988.

12. Личко А.Е., Иванов Н.Я. Медико-психологическое обследование соматических больных // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1980. № 8. С. 1195–1198.

13. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез // Курск. науч.- практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 1. С. 81–84.

14. Самсонов В.В. Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н. и др. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 540–543.

15. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 4–12.

16. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L. et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 290. № 2. P. 640–647.

*A. K. Jordanishvili*

**PERSONAL RESPONSE TO DISEASE AT PARESTHESIA ORAL MUCOSA**

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015;  
e-mail: professoraki@mail.ru

A study related to the disease in 39 (7 men and 32 women) people aged 61–86 years, suffering from paresthesia oral mucous membranes (POMM). To determine the type of relationship to the patient's illness was used clinical test method which employs a clinical-psychological typology of relationship to the patient's illness. It was found that for patients with middle and old age (69,2%), suffering from severe and moderate POMM severity of pathology characteristic intrapsychic focus of personal response to the disease, is caused due to the presence of a constant burning sensation in the mouth, often accompanied by the syndrome of «dry mouth» violation of social adaptation of patients. For the older age groups suffering POMM, which proceeded in a light, at least moderate disease severity (28,2%) is characteristic orientation intersychic personal response to the disease, also causes disturbances of social adaptation of patients. The obtained information about the type of relationship the patients of elderly and senile age, suffering POMM show that to achieve a positive therapeutic outcome and successful rehabilitation is necessary to change their existing inadequate response to disease, it is possible by attracting clinical pharmacologist and (or) the therapist.

**Key words:** *gerontostomatology, comorbid pathology, elderly, paresthesia oral mucosa, stomalgia, dental rehabilitation, attitude to the disease, the type of personal reaction to the disease*

*Н. А. Зимушкина, П. В. Косарева, В. Г. Черкасова*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОЗИРОВАННОЙ ХОДЬБЫ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;  
e-mail: rector@psma.ru

Исследована эффективность дозированной физической нагрузки с элементами когнитивного тренинга в комплексной терапии когнитивных нарушений в стадии легкой и умеренной деменции у лиц старших возрастных групп с диагнозом «вероятной» болезни Альцгеймера и смешанной деменции. Установлено, что дозированная физическая нагрузка у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа оптимизирует результаты медикаментозного лечения, в большей степени у женщин. Для пациентов со смешанной деменцией комплексное лечение менее эффективно, вероятно, вследствие более выраженного морфологического дефекта головного мозга.

**Ключевые слова:** физическая нагрузка, когнитивные функции, пожилой возраст

В последние годы отмечается увеличение доли пожилых лиц в структуре населения. Увеличение средней продолжительности жизни ожидаемо приведет к большей распространенности когнитивных расстройств, в том числе и деменции [6, 8, 16]. Наиболее частой причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится 60 % всех случаев тяжелых когнитивных нарушений [6, 9]. По величине расходов на медицинскую и социальную помощь среди неврологических и психических расстройств БА занимает второе место [4, 6, 12]. Смешанную деменцию, которая характеризуется сосудистым поражением мозга, сопровождающимся дегенеративной (альцгеймеровской) патологией, по данным различных исследований, выявляют у 10–25 % пациентов [6, 9, 12]. Деменция накладывает особые обязательства не только на членов семьи больного, но и ложится тяжким социально-экономическим бременем как на государственную систему здравоохранения, так и на общество в целом [12, 17, 20]. Решение перечисленных проблем требует комплексного подхода, составляющей частью которого является разработка новых технологий лечения и реабилитации пациентов данного профиля.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности дозированной физической нагрузки в комплексном лечении пациентов с деменцией I и II стадии при БА и смешанной деменции.

### Материалы и методы

Нами предпринято комплексное обследование 70 пациентов 60–83 лет (49 женщин и 21 мужчина) с установленным диагнозом деменции (средний возраст  $71,79 \pm 2,69$  года). Все больные находились под динамическим наблюдением в специализированном Центре когнитивных нарушений (Пермь, ул. Екатеринбургская, 84 А).

Пациентов отбирали с помощью методики стратифицированной рандомизации. Критерии включения: наличие деменции I и II стадии при БА и смешанной деменции, отсутствие иных, клинически значимых заболеваний головного мозга и наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие когнитивных нарушений, соответствующих критериям деменции III стадии, соматическая патология в стадии декомпенсации, выраженная психотическая симптоматика или иные заболевания нервной системы (кроме БА и смешанной деменции), а также отказ пациента от участия в исследовании. Исследования проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (принята 18-й сессией Генеральной Ассамблеи ВМА, Хельсинки, июнь 1964 г., с изменениями, внесенными на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.). Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом Пермского ГМУ после экспертной оценки. Анализ клинико-

анамнестического материала проводили по амбулаторным картам пациентов, стандартизированной анкете, а также при их непосредственном наблюдении.

Схема исследования предполагала обследование пациентов в два этапа: I — при первичном осмотре до лечения; II — спустя 2 мес по окончании исследования. На всех этапах больным проводили комплексное обследование с использованием клинического неврологического осмотра согласно стандартным медицинским протоколам (пациенты были осмотрены штатным врачом-неврологом Центра когнитивных нарушений). В соответствии с МКБ-10, для оценки тяжести когнитивных нарушений применяли следующие методики:

- краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС, в англоязычной литературе Mini-Mental State Examination — MMSE);
- тест рисования часов (ТРЧ);
- тест пяти слов (ТПС);
- батарею лобной дисфункции (БЛД, Frontal Assessment Battery — FAB).

Степень тяжести когнитивных расстройств оценивали путем комплексной оценки суммарных показателей основных скрининговых нейропсихологических тестов. У всех пациентов деменция была констатирована впервые. В процессе исследования для изучения особенностей когнитивного статуса было сформировано две группы больных в соответствии с основным диагнозом: 1-я — 39 пациентов (9 мужчин и 30 женщин, средний возраст  $73,97 \pm 2,60$  года) с «вероятной» БА; 2-я — 31 пациент (12 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $69,61 \pm 2,77$  года) с деменцией смешанного типа.

Пациенты каждой из указанных групп были разделены на две подгруппы в зависимости от терапии: А — получали стандартное лечение оригинальным препаратом «Акатинол Мемантин» («Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне) в средней эффективной дозе 20 мг/сут; К (комплексное лечение) — основное лечение «Акатинолом Мемантином» дополняли дозированной ходьбой.

В подгруппу К мы отбирали пациентов, изначально ведущих активный образ жизни и имеющих активных родственников. Исследуемые во всех группах были сопоставимы по полу и возрасту.

В качестве контрольной группы по когнитивным показателям (шкалам) выступили 17 сопоставимых по возрасту (средний возраст  $67,67 \pm 2,20$  года) мужчин и женщин (здоровых добровольцев) без признаков деменции и органического заболевания головного мозга.

Занятия дозированной ходьбой с элементами когнитивного тренинга проводили с пациентами в течение 2 мес 3 раза в нед (всего 24 занятия) по заранее подготовленному маршруту в сопровождении родственников. Начальная продолжительность маршрута составляла 1 000 м с постепенным удлинением до 2 000 м. В течение первой недели темп ходьбы соответствовал прогулочному темпу конкретного пациента, со второй недели занятий — щадящему «Б» амбулаторному режиму дозирования физической нагрузки — 65–80 шагов/мин. Дозирование ходьбы во время занятия производили по ЧСС из расчета 50 % от максимальной. Максимальную ЧСС вычисляли по формуле:  $220 - \text{возраст (мужчины)}$ ;  $226 - \text{возраст (женщины)}$ . Значения пульса регистрировали родственники в дневнике занятий дозированной ходьбой (табл. 1).

Адекватность нагрузки оценивали с помощью разговорного теста Американской кардиологической ассоциации для оценки интенсивности ходьбы [7]. Во время занятий дозированной ходьбой использовали когнитивный тренинг для пациентов с элементами ориентирования в пространстве и окружающей среде (обсуждаем время года, считаем хвойные деревья, скамейки в парке и др.).

Предварительно родственники пациентов получали «Рекомендации по дозированной ходьбе». На каждого пациента заполняли «Форму № 042/у», утвержденную Минздравом СССР 04.10.80 г. № 1030 («Карта лечящегося в кабинете лечебной физкультуры»).

Таблица 1

Дневник занятий дозированной ходьбой

Дата занятий	Фамилия, имя, отчество		Частота сердечных сокращений				Общее состояние пациента
	Протяженность маршрута (м)	Темп занятия (количество шагов)	В начале занятия	В середине занятия	В конце занятия	После 10 мин отдыха	

Статистическую обработку результатов клинического исследования проводили с применением многофакторного (пол (2 категории), метод лечения (2 категории) и время (2 момента), причем третий фактор (время) является фактором с повторным измерением — на момент времени до и после лечения) дисперсионного анализа по методу Фишера. Для сопоставления клинических групп с контрольной группой проведен анализ с использованием статистического *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Опираясь на результаты статистического анализа показателей у пациентов с «вероятной» БА, можно утверждать, что исходно по всем шкалам группы обследованных нами больных были сопоставимы. Как видно из табл. 2, более высокая балльная оценка по шкале БТЛД ( $\rho=0,033^{3)*}$ ) отмечена лишь у женщин в группе К.

При сравнении видов лечения спустя 2 мес выяснилось, что у мужчин подгруппы А изменения когнитивных показателей статистически не имели положительной динамики, в то время как у женщин

улучшились показатели КШОПС ( $\rho=0,009^{1)*}$ ) и ТПС ( $\rho=0,022^{1)*}$ ). У мужчин и женщин подгруппы К увеличилась балльная оценка по шкале КШОПС (мужчины —  $\rho=0,018^{1)*}$ ; женщины —  $\rho=0^{2)*}$ ), ТРЧ (мужчины —  $\rho=0,016^{1)*}$ ; женщины —  $\rho=0,000^{2)*}$ ) и БТЛД (мужчины —  $\rho=0,030^{1)*}$ ; женщины —  $\rho=0^{2)*}$ ).

Из приведенных данных следует, что наибольшая значимость положительных статистических изменений в целом была у пациентов с БА подгруппы К, при этом у женщин уровень значимости ( $\rho$ ) был самым высоким.

У пациентов со смешанной деменцией на I этапе исследования при анализе сопоставимости выраженности когнитивных нарушений двух случайно сформированных выборок выяснилось, что в подгруппе А балльная оценка по шкале КШОПС у мужчин была выше ( $\rho=0,029^{1)*}$ ), чем у женщин. В то же время, в этой же группе показатели ТРЧ были выше у женщин ( $\rho=0,047^{1)*}$ ), табл. 3.

Оценивая динамику когнитивных шкал в зависимости от применяемого лечения методом многофакторного дисперсионного анализа (см. табл. 3),

Таблица 2

Показатели когнитивных шкал у пациентов с болезнью Альцгеймера до и после лечения

Пол	Подгруппа	Этап	КШОПС	ТРЧ	ТПС	БТЛД
Мужчины	А, n=5	I	21,20±3,50	6,20±1,47	2,60±0,68	14,80±1,60
		II	21,60±3,25	6,80±1,27	2,40±0,81	14,60±1,59
	К, n=4	I	17,25±3,91	5,00±1,64	2,75±0,76	12,75±1,79
		II	19,50±3,64 <sup>1)*</sup>	7,00±1,42 <sup>1)*</sup>	2,25±0,91	15,25±1,78 <sup>1)*</sup>
Женщины	А, n=9	I	20,11±2,78	5,78±1	1,78±0,64	14,78±1,26
		II	21,0±2,46 <sup>1)*</sup>	6,00±0,94	2,44±0,78 <sup>1)*</sup>	14,56±1,39
	К, n=21	I	20,33±1,60	5,81±0,80	2,10±0,32	15,05±0,89 <sup>3)*</sup>
		II	22,76±1,50 <sup>2)*</sup>	6,86±0,65 <sup>2)*</sup>	2,10±0,39	16,03±0,86 <sup>2)*</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 3: отличия статистически значимы при сравнении результатов; <sup>1)\*</sup>  $p<0,05$ ; <sup>2)\*</sup>  $p<0,001$  — по сравнению с исходными данными (критерий лямбда Уилкса); <sup>3)\*</sup>  $p<0,05$  — между мужчинами и женщинами (*t*-критерий).

Таблица 3

Показатели когнитивных шкал у пациентов со смешанной деменцией до и после лечения

Пол	Подгруппа	Этап	КШОПС	ТРЧ	ТПС	БТЛД
Мужчины	А, n=6	I	21,17±2,59	5,33±1,11	3,67±0,60	13,33±1,65
		II	21,33±2,32	6,50±0,86 <sup>1)*</sup>	3,50±0,53	14±2,03
	К, n=6	I	20,83±2,59	5,83±1,11	2,50±0,60	13,33±1,65
		II	19±2,32 <sup>1)*</sup>	5,67±0,98	3,33±0,52	13,83±2,02
Женщины	А, n=11	I	16,72±1,65 <sup>3)*</sup>	6,09±0,92 <sup>3)*</sup>	2,82±0,50	12,09±1,36
		II	18,18±1,72 <sup>2)*,3)*</sup>	6,27±0,53	3,27±0,31	12,55±1,25
	К, n=8	I	18±2,96	5,63±1,26	3,25±0,59	13,25±1,88
		II	18,50±3	6,25±0,97	3,38±0,43	13,63±2,56

обращает на себя внимание незначительный рост показателей КШОПС и БТЛД у мужчин подгруппы А. У них значимо увеличилась оценка по ТРЧ ( $\rho=0,013^{1*}$ ). У мужчин подгруппы К ухудшились показатели КШОПС, составив  $19\pm 2,32$  балла (до лечения —  $20,83\pm 2,59$  балла,  $\rho=0,038^{1*}$ ).

Существенная динамика прослеживается у женщин подгруппы А: через 2 мес констатировано увеличение балльной оценки по КШОПС ( $\rho=0^{2**}$ ). Необходимо отметить, что у женщин во всех изучаемых нами группах динамика когнитивных показателей, оцениваемых ТРЧ, ТПС и БТЛД, в целом оказалась стабильной.

Итак, во всей когорте мужчин 2-й группы положительный эффект оказала монотерапия мемантином, что отразилось в улучшении пространственного гнозиса (повышении балльной оценки по ТРЧ). У женщин оба метода лечения привели к незначительным положительным сдвигам по всем показателям (КШОПС, ТРЧ, ТПС и БТЛД), но терапия мемантином была эффективней (повышение балльной оценки по КШОПС).

Для сопоставления результатов лечения клинических групп с показателями контрольной группы

был проведен анализ с использованием статистического *t*-критерия Стьюдента (табл. 4).

Как следует из результатов табл. 4, как у мужчин, так и у женщин с БА подгруппы К улучшилось лобное когнитивное функционирование, что проявилось в отсутствии статистической разницы по БТЛД (мужчины —  $\rho=0,614^*$ ; женщины —  $\rho=0,365^*$ ) по сравнению с показателями у лиц контрольной группы. Балльная оценка по остальным шкалам и у пациентов подгруппы А со статистической достоверностью продолжала отличаться от показателей у лиц контрольной группы ( $\rho<0,05^*$ ).

У всех пациентов 2-й группы, независимо от проводимого лечения (табл. 5), сохранялась разница балльной оценки когнитивных функций по всем исследуемым шкалам после лечения с показателями у лиц контрольной группы.

Таким образом, при сопоставлении когнитивных показателей у пациентов с деменцией с результатами у лиц контрольной группы можно сделать вывод, что использование в комплексной терапии дозированной физической нагрузки эффективно в большей степени у пациентов с БА и более выражено у женщин. Согласно литературным данным, в исследованиях на животных представлены убедительные доказательства эффективности физиче-

Таблица 4

**Когнитивные показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера после лечения по сравнению с показателями у лиц контрольной группы**

Пол	Подгруппа	КШОПС	ТРЧ	ТПС	БТЛД
Мужчины	А, n=5	21,60±3,25*	6,80±1,27*	2,40±0,81*	14,60±1,59*
	К, n=4	19,50±3,64*	7±1,42*	2,25±0,91*	15,25±1,78
Женщины	А, n=9	21,0±2,46*	6±0,94*	2,44±0,78*	14,56±1,39*
	К, n=21	22,76±1,50*	6,86±0,65*	2,10±0,39*	16,05±0,86
Контрольная группа, n=17		28,4±1,5	8,9±0,7	4,9±0,5	16,3±0,9

\* Значимость по *t*-критерию между контрольной и 1-й группой.

Таблица 5

**Когнитивные показатели у пациентов с деменцией смешанного типа после лечения по сравнению с показателями у лиц контрольной группы**

Пол	Подгруппа	КШОПС	ТРЧ	ТПС	БТЛД
Мужчины	А, n=6	21,33±2,32*	6,50±0,86*	3,50±0,53	14±2,03
	К, n=6	19±2,32*	5,67±0,98*	3,33±0,52*	13,83±2,02*
Женщины	А, n=11	18,18±1,72*	6,27±0,53*	3,27±0,31*	12,55±1,25*
	К, n=8	18,50±3,00*	6,25±0,97*	3,38±0,43*	13,63±2,56*
Контрольная группа, n=17		28,4±1,5	8,9±0,7	4,9±0,5	16,3±0,9

\* Значимость по *t*-критерию между контрольной и 2-й группой.

ских упражнений в улучшении нейропластичности мозга, повышении интенсивности нейрогенеза и формировании синапсов в областях мозга, ответственных за обучение и память [10, 11]. Используя в качестве индикаторов отложения бета-амилоида и тау-белка в ткани мозга трансгенных мышей, было показано, что физические упражнения ослабляют осаждение этих белков [10].

Также к настоящему времени в клинических исследованиях показано, что адекватная физическая активность в зрелом возрасте способствует сохранению когнитивных функций и уменьшает риск развития деменции в старческом возрасте [1, 2, 18]. Физические упражнения, активируя функции мозга, улучшают функциональные связи между его отделами, больше других подверженных возрастным изменениям (медиальной височной и теменной областях, а также в префронтальной коре). Вероятно, механизм влияния умеренной физической нагрузки на когнитивные функции связан с изменениями в содержании *BDNF* и других факторов роста [19], улучшением васкуляризации, оптимизацией синаптогенеза, а также со снижением отложения белковых депозитов в мозге [13, 15].

Однако все эти эффекты в большей степени характерны для женщин, чем для мужчин, у которых улучшение когнитивных функций более избирательно [11]. Эти половые различия когнитивных реакций могут быть обусловлены различиями в реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на физическую нагрузку [11]. Известно, что самки экспериментальных животных более активны и менее тревожны в условиях новизны [5]. Самки по природе более «консервативны» вследствие более высокого «защитного» уровня базовой тревожности, тогда как самцы сильнее подвержены ситуативной тревожности, необходимой для более оперативного и адекватного реагирования на быстро изменяющиеся внешние стимулы [14]. Для женских особей, помимо малой генетической изменчивости, характерна высокая адаптивность, то есть более высокая способность приспосабливаться к текущим изменениям в среде [4]. Норма реакции женских особей, то есть их адаптивность (пластичность) в онтогенезе по всем признакам несколько шире, чем мужских: один и тот же фактор среды модифицирует фенотип самок, не затрагивая их генотипа, тогда как у самцов он изменяет не только фенотип, но и генотип [3].

Меньшая эффективность дозированной ходьбы у пациентов с деменцией смешанного типа, вероятнее всего, связана с тем, что в мозговой ткани, по-

мимо дегенерации, у данных больных имеют место необратимые изменения, обусловленные ишемией, вторичными глиальными, кистозными трансформациями, оказывающими тормозящее влияние на ассоциативные процессы даже на I стадии болезни.

## Заключение

Таким образом, дозированная физическая нагрузка у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа оптимизирует результаты медикаментозного лечения, в большей степени у женщин, что проявляется в увеличении балльной оценки когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, тесту рисования часов и батарее лобной дисфункции. Для пациентов с деменцией смешанного типа, имеющих большую полиморбидность, более выраженный морфологический дефект головного мозга (глиальное, кистозное перерождение, ишемия, в том числе лакунарные изменения), принимающих дополнительно другие лекарственные средства, снижающие когнитивное функционирование, комплексное лечение не было столь эффективным.

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать указанную схему лечения на ранних стадиях деменции для усиления действия медикаментозных средств и улучшения качества жизни пациентов с когнитивной патологией.

## Литература

1. Агранович Н.В., Анопченко А.С., Агранович В.О. Организация и роль занятий физическими упражнениями с лицами пожилого и старческого возраста, имеющими сердечно-сосудистую патологию // Таврич. мед.-биол. вестн. 2014. Т. 17. № 2 (66). С. 7–12.
2. Анопченко А.С., Агранович Н.В., Кнышова С.А., Пилипович Л.А. Адаптация организма и качество жизни лиц пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью, занимающихся в группах лечебной физической культурой // Леч. физ-ра и спорт. мед. 2015. № 5. С. 31–35.
3. Геодакян В.А. Эволюционная логика дифференциации полов // Природа. 1983. № 1. С. 70–80.
4. Жуков Д.А. Биология поведения. Гуморальные механизмы. СПб.: Речь, 2007.
5. Курьянова Е.В., Укад А.С., Жукова Ю.Д. Половые и типологические различия поведенческой активности неллинейных крыс в тесте «Открытое поле» // Соврем. пробл. науки и образования. 2013. № 5. URL: [www.science-education.ru/111-10029](http://www.science-education.ru/111-10029).
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
7. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: Российские клинические рекомендации / Под ред. проф. Д.М. Аронова. Общероссийская общественная организация «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики». Российское кардиологическое общество. М., 2014. [Электронный ресурс]. Доступно по:

[http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Project\\_reabilit\\_190514.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf).

8. Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Эпидемиология болезни Альцгеймера в мире // Неврол. журн. 2012. № 5. С. 32–37.

9. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013.

10. Ahlskog J.E., Geda Y.E., Graff-Radford N.R., Petersen R.C. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging // Mayo Clin Proc. 2011. Vol. 86. № 9. P. 876–884.

11. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial // Arch. Neurol. 2010. Vol. 67. № 1. P. 71–79.

12. Hamer M., Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence // Psychol. Med. 2009. Vol. 39. № 1. P. 3–11.

13. Intlekofer K.A., Cotman C.W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease // Neurobiol. Dis. 2013. Vol. 57. P. 47–55.

14. Meng I.D., Drugan R.C. Sex differences in open-field behaviour in response to the beta-carboline FG 7142 in rats // Physiol. Behav. 1993. Vol. 54. № 4. P. 701–705.

15. Radak Z., Hart N., Sarga L. et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 20. № 3. P. 777–783.

16. Sosa-Ortiz A.L., Acosta-Castillo I., Prince M.J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease // Arch. Med. Res. 2012. Vol. 43. P. 600–608.

17. Takizawa C., Durga J. Clinical and economic burden of Alzheimer's disease in the United States and in Europe // Alzheimers Dement. 2013. Vol. 9. P. 464–465.

18. Tseng C.N., Gau B.S., Lou M.F. The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systemic review // J. Nursing Res. 2011. Vol. 19. № 2. P. 119–131.

19. Voss M.W., Erickson K.I., Prakash R.S. et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults // Brain Behav. Immun. 2013. Vol. 28. P. 90–99.

20. Zhua C.W., Scarmeasb N., Ornsteina K. Health-care use and cost in dementia caregivers: Longitudinal results from the Predictors Caregiver Study // Alzheimers Dement. 2015. Vol. 11. № 4. P. 444–454.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 128–133

*N.A. Zimushkina, P.V. Kosareva, V.G. Cherkasova*

#### DOSED WALKING EFFICACY IN THE COMPLEX CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY PATIENTS

Acad. E.A. Wagner Perm State University of Medicine, 26, Petropavlovskaya ul., Perm, 614990;  
e-mail: rector@psma.ru

The dosed walking efficacy with including the cognitive training as the component of complex therapy of mild and moderate dementia was examined in elderly patients with the probable Alzheimer's disease and mixed dementia. It was stated that dosed walking with cognitive training interventions improved cognitive performance in patients with probable Alzheimer's disease to a greater extent as compared to a single medical therapy and patients with mixed dementia probably due to severe structural changes of the brain. Female patients showed more advantageous health outcome.

**Key words:** *dosed walking, cognitive impairment, elderly patients*

*М. С. Селихова, С. В. Вдовин, М. В. Михайловская*

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ЖИДКОСТИ В ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ МАЛОГО ТАЗА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1;  
e-mail: selichovamarina@yandex.ru

При профилактическом УЗИ малого таза в постменопаузе нередко выявляют наличие жидкости в полости матки, на основании чего пациентку направляют в гинекологический стационар для выполнения гистероскопии. Проанализированы 55 историй болезни пациенток, лечившихся в гинекологических отделениях Волгограда за 2013–2015 гг. Результаты исследования свидетельствуют, что наличие жидкости в полости матки в большинстве случаев (82,4%) не сопровождается патологией эндометрия. Отсюда следует, что внутриматочное вмешательство выполнялось необоснованно. При выявлении жидкости в полости матки у пациенток в постменопаузе показано динамическое наблюдение, по результатам которого следует решать вопрос о необходимости гистероскопии.

**Ключевые слова:** *постменопауза, УЗИ малого таза, атрофия эндометрия, жидкость в полости матки, гистероскопия*

В настоящее время отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин, которая в развитых странах составляет 75–80 лет, при этом возраст наступления менопаузы остается в среднем 49–52 года. Получается, что почти  $\frac{1}{3}$  жизни женщины приходится на период постменопаузы. Учитывая данные демографического прогноза, к 2030 г. каждый пятый человек в мире будет старше 65 лет [1]. Таким образом, лечение и профилактика заболеваний у лиц пожилого возраста на сегодняшний день имеет большое значение.

По данным Т. П. Журавлёвой, уровень заболеваемости населения в пожилом (60–74 года) возрасте в 2 раза выше, а в старческом (старше 75 лет) — почти в 6 раз выше, чем у людей молодого возраста. В связи с этим, возникает высокая потребность в оказании медицинской помощи лицам пожилого возраста [7]. На современном этапе развития медицины считается необоснованным отказ пациентам старших возрастных групп в адекват-

ной медицинской помощи, а также несоблюдение основных принципов онкопрофилактики [10, 11].

Постменопауза представляет собой закономерное физиологическое состояние, сопровождающееся гормональными сдвигами, которые, в свою очередь, часто являются предвестниками различных проблем со здоровьем и могут влиять не только на качество жизни, но и на ее продолжительность [15]. В структуре гинекологической заболеваемости женщин пожилого и старческого возраста чаще всего встречается патология эндометрия [18].

В постменопаузе, когда у женщины наблюдаются возрастные изменения, связанные с угасанием репродуктивной функции, дефицитом гормонов, из-за снижения выработки эстрогенов и прогестерона начинается постепенная атрофия слизистой оболочки матки. Атрофия эндометрия нередко сопровождается появлением спаек — внутриматочных сращений, что является возрастной нормой. Также иногда атрофичный эндометрий может приводить к скудным кровомазаниям, — для данного периода это является также вариантом нормы.

Одним из основных методов диагностики патологии органов репродуктивной системы, в том числе эндометрия, признано УЗИ малого таза [1, 5]. Многие зарубежные и отечественные авторы в своих работах указывают на высокую эффективность, простоту выполнения, неинвазивность, низкую стоимость данного метода исследования, позволяющего в ряде случаев избежать использования агрессивных инвазивных процедур [10, 21]. За норму, в зависимости от длительности постменопаузы, принято считать показатель *M*-эхографии эндометрия, равный 3–5 мм. По мнению большинства авторов, толщина эндометрия в постменопаузе, превышающая 5 мм, рассматривается как ведущий эхографический признак патологии эндометрия [16, 19].

Таким образом, при появлении скудных кровомазаний и нормальных значений эхо-картины при УЗИ малого таза или выявлении жидкости в полости матки необходимо дифференцированно подходить к необходимости выполнения внутриматочных вмешательств [13, 20]. Каждое внутриматочное вмешательство в периоде постменопаузы на атрофичном эндометрии нарушает базальный слой эндометрия, что может привести к повышению риска кровотечения, развития инфекционных осложнений, перфорации матки [2].

На современном этапе развития медицины неинвазивные методы диагностики внутриматочной патологии, такие как УЗИ малого таза, являются одним из начальных этапов постановки диагноза, а также важным фактором для определений показаний к выполнению гистероскопии [3, 9]. Особенно важен метод УЗИ малого таза в период постменопаузы, являющийся наиболее опасным в плане развития онкологических процессов гениталий, ранняя диагностика которых имеет большое практическое значение [4]. Негативные последствия имеет как несвоевременно проведенная диагностика, так и гипердиагностика, которая ведет к необоснованным внутриматочным вмешательствам. Последние годы все чаще гинекологи встречаются с термином врачей ультразвуковой диагностики «серозометра», обозначающим наличие жидкости в полости матки, на основании чего пациентка направляется в стационар для выполнения гистероскопии [12]. Анализ литературы демонстрирует противоречивые мнения как в отношении природы появления жидкости в полости матки, так и о прогностической значимости этого явления. Ряд авторов указывают на повышение риска злокачественных процессов в малом тазу при обнаружении жидкости в полости матки [6]. Некоторые исследователи связывают скопление внутриматочной жидкости с доброкачественной внутриматочной патологией [8]. Другие исследователи расценивают появление жидкости в полости матки в период постменопаузы как вариант нормы, связывая ее с окклюзией цервикального канала [14].

Цель исследования — оценка прогностической значимости определения жидкости в полости матки при УЗИ органов малого таза у пациенток в период постменопаузы.

#### Материалы и методы

Были обследованы 55 пациенток 53–73 лет (средний возраст 63 года), направленных для вы-

полнения гистероскопии в плановом порядке в связи с обнаружением при УЗИ органов малого таза жидкости в полости матки в гинекологические отделения Волгограда за период 2013–2015 гг. Оценивали факторы риска развития заболеваний гениталий с учетом длительности менопаузы, технических особенностей гистероскопии в возрасте постменопаузы, риск осложнений после манипуляции, фармакологическую нагрузку. После выполнения гистероскопии проводили гистологическое исследование полученного материала.

Все пациентки были в периоде постменопаузы, длительность менопаузы составила 2–19 лет, в среднем —  $11,9 \pm 2,7$  года. Таким образом, среди пациенток с выявленной серозометрой, которым выполняли гистероскопию, не было ни одной женщины в перименопаузе или репродуктивного возраста. 40 % обследованных пациенток продолжали работать.

#### Результаты и обсуждение

Единственным показанием для госпитализации и выполнения гистероскопии у 90,9 % было наличие жидкости в полости матки. Только у 3 пациенток был выявлен также полип (у 2 — полип эндометрия, у 1 — цервикального канала) и у 2 — гиперплазия эндометрия. У всех пациенток серозометра была выявлена на основании данных УЗИ малого таза, проводимого с профилактической целью. Данные изменения были установлены впервые, при этом какие-либо жалобы у пациенток отсутствовали. У большинства (81, %) пациенток гистероскопию выполняли впервые, повторное внутриматочное вмешательство в виде гистероскопии было у 18,2 %.

Данные историй болезни свидетельствуют, что длительность гистероскопии была 10–30 мин и в среднем составила  $16,76 \pm 0,9$  мин. Кровопотеря в среднем составила  $29,85 \pm 2,1$  мл (10–80 мл). Принимая во внимание возраст и длительность менопаузы более 10 лет, у большинства пациенток выполнение гистероскопии было сопряжено с определенными техническими трудностями в связи с инволютивными процессами в матке, у одной пациентки (3,70 %) исследуемой группы операция была осложнена перфорацией матки.

Учитывая инвазивное вмешательство, нередко с техническими трудностями, после гистероскопии всем пациенткам проводили профилактику инфекционных осложнений путем внутривенного введения антибиотика (цефалоспорины 3-го поколения)

за 30 мин до операции. В послеоперационном периоде всем назначали гемостатики (этамзилат натрия 12,5% — 2 мл 1 раз в день в/м). Дополнительно 18,2% пациенток с высоким риском развития инфекционных осложнений получали курс антибактериальной терапии (цефтриаксон — 1 г 1 раз в день в/м — 4 дня, амикацин — 1,5 г 1 раз в день в/м — 3 дня).

По данным историй болезней, у 88,2% пациенток послеоперационный период протекал без осложнений. Длительность пребывания в стационаре была 2–7 дней, средняя длительность пребывания на койке составила  $4,18 \pm 0,1$  койко-дня.

Результаты гистологических исследований представлены в *таблице*.

Данные гистологического исследования подтвердили наличие полипов в пяти случаях, что совпало с данными УЗИ. Наибольшую опасность в плане реализации онкологического процесса представляет гиперплазия эндометрия в возрасте постменопаузы. До выполнения гистероскопии результаты УЗИ малого таза диагностировали гиперплазию эндометрия в двух случаях, однако в одном случае это была гипердиагностика и выявлена атрофия эндометрия, что является возрастной нормой. У второй пациентки во время гистероскопии подтверждена гиперплазия и по результатам гистологического исследования выявлена аденокарцинома. Ни у одной из пациенток с изолированной серозометрой злокачественного процесса эндометрия не было выявлено, а у пациентки с сочетанием гиперплазии эндометрия и серозометры злокачественный процесс был обнаружен.

Результаты исследования свидетельствуют, что большинство женщин с серозометрой не имеют никаких жалоб. Все они поступали в стационар для выполнения гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием только на основании данных УЗИ органов малого таза (жидкость в полости матки). Диагноза серозометры по МКБ-10 не существует, это лишь термин врача ультразву-

ковой диагностики. Данные гистологического исследования указывают на низкую диагностическую ценность ультразвуковых признаков серозометры для своевременного выявления патологии эндометрия в периоде постменопаузы. Ни в одном случае изолированной серозометры заболеваний выявлено не было. В то же время, выполнение внутриматочного вмешательства на фоне атрофического эндометрия следует признать нецелесообразным, так как оно несет ряд негативных последствий для пациентки. Кроме того, это сопряжено с неоправданной госпитализацией и необоснованной фармакологической нагрузкой.

### Заключение

Серозометра не является самостоятельной гинекологической патологией, а лишь отражает определенные изменения в полости матки, зафиксированные при УЗИ. Показанием к инвазивным методам диагностики и лечения, таким как гистероскопия, у женщин в постменопаузе может служить сочетание ультразвуковых признаков жидкости в полости матки с признаками гиперплазии или полипа эндометрия или цервикального канала, а также наличие факторов высокого риска развития злокачественных новообразований гениталий.

Необоснованное внутриматочное вмешательство в постменопаузе повышает риск воспалительных осложнений.

Выявление серозометры во время УЗИ при отсутствии каких-либо клинических проявлений требует наблюдения за данной пациенткой с повторным УЗИ.

### Литература

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2008. С. 216.
2. Белан Э.Б., Пахуридзе Р.Ф., Смолова Н.В., Андреева М.В. Уровень IL-8 в сыворотке крови как маркер течения воспалительного процесса у больных с гинекологической патологией // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 55–60.
3. Гинекология: Национальное рук. / Под ред. В.И. Кулакова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
4. Гусев Д.В., Шахламова М.Н., Буданов П.В. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе // J. sci. articles «Health & education millennium». 2013. Т. 15. № 1–4. С. 143–147.
5. Девятковская А.Г. Применение трехмерной эхографии в мониторинге лечения гиперпластических процессов эндометрия: Дис. канд. мед. наук. М., 2009.
6. Демидов В.Н., Гус А.И. Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Эхография органов малого таза у женщин: Практич. пособие. М., 2001.

**Результаты гистологического исследования у пациенток с наличием жидкости в полости матки**

Гистологический диагноз	Абс. число (n=55)	%
Спайки полости матки	29	52,7
Атрофия эндометрия	20	36,4
Железисто-фиброзный полип эндометрия	3	5,5
Полип цервикального канала	2	3,6
Аденокарцинома	1	1,8

7. Журавлева Т.П. Основы гериатрии: Учеб. пособие. М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2012.
8. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии // Альманах клин. мед. Гинекология. 2015. С.100–104.
9. Капушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А. и др. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе // Акуш. и гин. 2005. № 6. С. 37–42.
10. Мартиросян К.А. Проллиферативные процессы эндометрия у пациенток старше 60 лет. Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012.
11. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. и др. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии// Онкогинекология. 2012. № 1. С. 43–46.
12. Селихова М.С., Михайловская М.В. Серозометра: термин врача ультразвуковой диагностики или диагноз гинеколога? // Врач-аспирант. 2015. Т.1 (73). № 6. С. 196–200.
13. Селихова М.С., Вдовин С.В., Михайловская М.В. Оптимизация антибиотикопрофилактики при малых гинекологических операциях // Антибиотики и химиотер. 2015. Т. 60. № 11–12. С. 39–42.
14. Стрижова Н.В., Сухих Г.Т., Соболева Г.М. и др. Сравнение сывороточной активности матриксной металлопротеиназы-2 у больных с железистой и железисто-кистозной гиперплазиями эндометрия в перименопаузе // Пробл. репродукции (спец. выпуск). 2008. С. 312–313.
15. Стрижаков А.Н. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2014. № 1.С. 5–14.
16. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье семьи// Пробл. репродукции (спец. выпуск). 2008. С. 5–10.
17. Щеглова Е.А. Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов эндометрия у женщин различных возрастных периодов: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2009.
18. Brun J.L., Descat E., Boubli B. et al. Endometrial hyperplasia: a review // Gynec. Obstet. Biol. Reprod. 2006. Vol. 35. P. 542–550.
19. Kazandi M., Aksehirli S., Cirpan T., Akercan F. Transvaginal sonography combined the uterine cavity in patient with abnormal uterine bleeding and postmenopausal endometrium more then 5 mm // Europ. J. Gynec. Oncol. 2003. Vol. 24. № 2. P. 185–190.
20. Makris N., Kalmantis K., Skartados N. et al. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities // Int. J. Gynec. Obstet. 2007. Vol. 97. P. 6–9.
21. Vitner D., Filmer S., Goldstein I. et al. Comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology // Europ. J. Obstet. Gynec. Reproductive Biol. 2013. Vol. 171. № 1. P. 143–145.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 134–137

*M. S. Selihova, S. V. Vdovin, M. V. Michaylovskya*

#### IMPROVED MANAGEMENT OF PATIENTS IN THE DETECTION OF FLUID IN THE UTERINE CAVITY DURING ULTRASOUND EXAMINATION OF SMALL PELVIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Volgograd State Medical University, 1, pl. Pavshih Bortsov, Volgograd, 400131; e-mail: selichovamarina@yandex.ru

In carrying out preventive ultrasound in postmenopausal often reveals the presence of fluid in the uterine cavity and exhibiting as serozometra, whereby the patient is sent to the gynecological hospital to perform hysteroscopy. The analysis of 55 case histories of patients with serozometra treated in gynecological departments of Volgograd 2013–2015 years. The findings suggest that serozometra the majority (82,4%) of the cases is not accompanied by endometrial pathology, thus intrauterine intervention was performed unfounded. In identifying serozometra advisable dynamic observation, followed by the need to address the issue of hysteroscopy.

**Key words:** *postmenopause, ultrasound, endometrial atrophy, presence of fluid in the uterine cavity, hysteroscopy*

А. С. Лесонен<sup>1</sup>, И. А. Виноградова<sup>1</sup>, Е. Е. Лоскутова<sup>2</sup>

## ДОСТУПНОСТЬ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП\*

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет, 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: kuzmanna@mail.ru;

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В работе исследована доступность антигистаминных препаратов для потребителей 45 лет и старше. Выявлены основные факторы доступности: самолечение, низкая частота обращений к врачу при возникновении аллергических реакций, несоблюдение врачебных назначений, низкий уровень информированности о применении и побочных эффектах.

**Ключевые слова:** антигистаминные препараты, доступность лекарственных средств, потребители старших возрастных групп

Реализация приоритетных задач развития здравоохранения в нашей стране, направленных на сохранение и укрепление здоровья граждан, предполагает обеспечение населения качественной и эффективной медицинской помощью, поэтому важнейшим условием достижения ключевых индикаторов является повышение доступности лекарственных препаратов для населения [7].

Глобальной проблемой во многих странах сегодня является рост числа аллергических заболеваний. По данным мировой статистики, такой патологии подвержена пятая часть населения, и число заболевших увеличивается ежегодно. Аллергические заболевания охарактеризованы учеными как «чума третьего тысячелетия», или «болезнь цивилизации». В России наличие разных форм аллергии зарегистрировано у 30 % населения во всех возрастных группах. Пациенты старшего возраста чаще подвержены лекарственной аллергии в результате самостоятельного применения одновременно нескольких лекарственных средств без учета их взаимодействия, незнания врачей о перекрестных реакциях лекарственных средств, из-за увеличения потребления биологически активных добавок и пищевых продуктов с консервантами и красителями и пр. Осложнения после лекарственной терапии

у людей пожилого возраста увеличиваются в 1,5–2,5 раза по сравнению с пациентами 30–50 лет [1, 3].

Контролировать процесс распространения аллергических заболеваний возможно только в том случае, если население будет лечиться современными противоаллергическими антигистаминными препаратами (АГП) с высоким профилем безопасности. Поэтому решение вопросов их доступности как по ассортименту и наличию современных средств на региональных рынках (физическая доступность), так и с учетом экономических возможностей домохозяйств (экономическая доступность) должно иметь первостепенное значение. Особенно актуальным является исследование доступности информации для потребителей старших возрастных групп из-за увеличения с возрастом риска возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий от совместного приема с другими препаратами [7].

Цель исследования — изучение доступности противоаллергических АГП для людей 45 лет и старше.

### Материалы и методы

Для оценки физической и экономической доступности АГП были проведены маркетинговые исследования с использованием контент-анализа данных Государственного реестра лекарственных средств, прайс-листов оптовых организаций, являющихся основными поставщиками в Петрозаводске; Федеральных клинических рекомендаций по лечению основных аллергических заболеваний; материалов Центра сотрудничества

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

ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств (2013).

Доступность информации оценивали с помощью социологического опроса потребителей АГП 45 лет и старше в аптечных организациях Петрозаводска на основании разработанной анкеты, включающей вопросы открытого и закрытого типа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 5.0.

### Результаты и обсуждение

Анализ литературы, направленный на изучение фармакологических аспектов применения АГП, показал, что в соответствии классификацией, основанной на фармакологических характеристиках, данные средства подразделяют на препараты 1-го, 2-го и 3-го поколения. Препараты 1-го поколения принято также называть седативными по доминирующему побочному эффекту. Для них характерны: неполная связь с  $H_1$ -рецепторами; кратковременный эффект; развитие нежелательных побочных реакций в результате блокирования  $M$ -холинорецепторов,  $\alpha$ -адренорецепторов,  $D$ -рецепторов,  $5-HT$ -рецепторов; развитие тахифилаксии, в связи с чем необходимо чередование АГП разных групп каждые 2–3 нед [1–3, 8]. У препаратов 2-го поколения при соблюдении терапевтических доз отмечают неконкурентное взаимодействие с рецепторами гистамина; увеличение длительности действия (до 24 ч); отсутствие у большинства препаратов седативного эффекта; высокую клиническую эффективность; отсутствие блокады других рецепторов и, как следствие, уменьшение нежелательных побочных реакций;

отсутствие тахифилаксии [1–3, 9]. К 3-му поколению относятся активные метаболиты АГП 2-го поколения. Для них характерны высокая антигистаминная активность; быстрое начало действия; отсутствие седативного эффекта; минимальный метаболизм и отсутствие взаимодействия с изоферментами системы цитохрома  $CYP-450$ , что дает возможность применять их у пациентов с заболеваниями печени без коррекции дозы препарата и сочетать с метаболизируемыми лекарственными препаратами [1–3, 10], *таблица*.

По результатам маркетингового анализа рынка АГП выявлено, что число их торговых наименований, зарегистрированных в РФ, составляет 146 и 21 — международное непатентованное наименование с учетом лекарственных форм и производителей (см. таблицу). Число АГП, входящих в микроконтур (аптечные организации Петрозаводска), составило 19 международных непатентованных наименований и 43 торговых наименования; препаратов отечественного производства — 27,9% от общего количества торговых наименований; на региональном рынке присутствуют все международные непатентованные наименования АГП, включенные в Федеральные клинические рекомендации по лечению основных аллергических заболеваний.

Обзор регионального фармацевтического рынка по ценовым характеристикам выявил, что показатели экономической доступности позволяют лечить аллергические заболевания современными АГП в соответствии с клиническими рекомендациями: препараты 1-го поколения по ценовой и фармакоэкономической доступности уступают препаратам 2-го и 3-го поколения и рекомендованы Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов к применению только в ка-

Международные непатентованные и торговые наименования антигистаминных лекарственных препаратов

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование
1	Азеластин	Аллергодил (Германия)
2	Акривастин	Семпрекс (Великобритания)
3	Антазолин	В составе «Сперсаллерг» (Швейцария), «Санорин-аналергин» (Израиль), «Офтофеназол» (Россия)
4	Дезлоратадин	Эриус (Бельгия), Лордестин (Россия), Дезлоратадин-Гева (Израиль), Дезлоратодин-Канон (Россия), Эзлор (Россия), Дезал (Исландия), Налориус (Россия), Элизей (Украина)
5	Диметилметилпиридинил-этилтетрагидрокарболин	Димебон (Россия)
6	Диметинден	Фенистил, в составе «Виброцил» (Швейцария)
7	Дифенгидрамин	Димедрол, Димедрол буфус, Димедрол-УБФ, Псило-бальзам, Димедрол-Виал, в составе «Бетадрин», «Окуметил», «Полинадим» (Россия, Беларусь)

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование
8	Клемастин	Тавегил (Швейцария), Клемастин-Эском (Россия)
9	Левокабастин	Реактин, Визин Алерджи, Тизин Алерджи (Россия)
10	Левоситиризин	Ксизал (Швейцария), Гленцет (Индия), Супрастинекс (Венгрия), Цезера (Словения), Левоситиризин-Тева (Израиль), Эльцет (Россия), Зенаро (Чехия)
11	Лоратадин	Лоратадин (Нидерланды, Россия), Кларитин (Бельгия), Кларисенс (Россия), Ломилан (Словения), Лоратадин-Хемофарм (Сербия), Лоратадин-OBL (Россия), Эролин (Венгрия), Ломилан Соло (Словения), Лорагексал (Германия), Лоратадин-Тева (Израиль), Кларифер (Россия), Эролин (Венгрия), Кларидол (Индия), Лоратадин Штада (Россия), Клаллергин (Россия), Кларотадин (Россия), Алерприв (Аргентина)
12	Меггидролин	Диазолин (Россия, Украина)
13	Прометазин	Пипольфен (Венгрия)
14	Рупатадин	Рупафин (Испания)
15	Сехифенадин	Гистафен (Латвия)
16	Фексофенадин	Динокс (Индия), Гифаст (Россия), Фексадин (Индия), Телфаст (Германия, США), Фексофаст (Индия), Фексофенадин (Россия), Бексист-Сановель (Турция)
17	Хифенадин	Фенкарол (Латвия)
18	Хлоропирамин	Супрастин (Венгрия), Хлоропирамин (Россия), Хлоропирамин-Ферейн (Россия), Хлоропирамин-Эском (Россия)
19	Цетиризин	Аллертек (Польша), Цетиризин (Македония), Зинцет (Индия), Цетрин (Индия), Цетиризин Гексал (Германия), Парлазин (Венгрия), Цезера (Словения), Цетиризин ДС (Вьетнам), Зодак (Чешская Республика), Алерза (Индия), Цетиринакс (Россия), Цетиризин-OBL (Россия), Цетиризин-Тева (Израиль), Летизен (Словения), Зиртек (Швейцария)
20	Ципрогептадин	Перитол (Венгрия)
21	Эбастин	Кестин (Дания, Испания)

честве альтернативной терапии. Основная часть АГП (85,3%), представленных в розничном звене Петрозаводска, находится в сегменте 50–500 руб. (рисунок). Сравнение стоимости одного дня лечения показало, что максимальная стоимость установлена на препарат 1-го поколения Гистафен (132,33 руб.), минимальная стоимость — у пре-

парата 2-го поколения Цетиризина (2,94 руб.). Исходя из средней стоимости препаратов на один день лечения, выявлено, что стоимость терапии препаратами 1-го поколения (Гистафен, Фенкарол) достаточно высока по сравнению с препаратами 2-го (Лоратадин, Цетиризин) и 3-го поколения (Ксизал, Телфаст) [4–6].



Сравнение средней стоимости упаковки и стоимости стандартной суточной дозы антигистаминных лекарственных препаратов

Для оценки доступности информации для потребителей аптечных организаций Петрозаводска, приобретающих АГП, было отобрано 137 заполненных анкет респондентов 45 лет и старше. По результатам опроса, количество респондентов среднего возраста (45–59 лет) составило 82,5 %, пожилого и старческого (60–89 лет) — 16 % и долгожителей (90 лет и старше) — 1,5 %. Большинство опрошенных — женщины (73,7 %), по роду занятий — рабочие (62 %) или пенсионеры (29,2 %). Состояние здоровья большинство респондентов оценили как удовлетворительное (44,5 %), плохое (23,4 %) или очень плохое (21,2 %).

При возникновении аллергических реакций большинство потребителей предпочитают заниматься самолечением и обращаются к врачу только тогда, когда не знают, чем лечиться (28,5 %). Соответственно, потребителям необходимо иметь достаточный уровень знаний о правильном приеме АГП, показаниях к применению, возможных побочных эффектах и способах их предотвращения для повышения эффективности и безопасности. Примерно  $\frac{1}{4}$  респондентов (27 %) стараются избегать посещения поликлиник; 23,4 % потребителей обращаются к медицинским специалистам, когда не помогает самолечение; 19,7 % — обращаются за помощью к фармацевтическим специалистам, минуя врачей. Потребители, которые обращаются за медицинской помощью к специалистам, не всегда соблюдают врачебные назначения (28,5 %), вследствие чего возможно не только снижение эффективности терапии в результате нарушения режима лечения, но и прогрессирование болезни. Среди причин не приобретать препарат, назначенный врачом, были отмечены высокая стоимость АГП — 38,7 %; 27 % респондентов не считают данный препарат необходимым; 14,6 % — указали на отсутствие лекарства в аптечной организации; 7,3 % — не доверяют врачу.

В результате опроса выявлено, что потребители старших возрастных групп предпочитают АГП отечественных производителей (35 %); 29,2 % респондентов предпочитают импортные АГП, для остальных опрошенных производитель не имеет значения. По результатам обработки анкетных данных потребителей старших возрастных групп выявлено, что для большинства респондентов главными критериями при выборе АГП являются их эффективность (51,1 %), минимум побочных действий и безопасность препарата (37,2 %) и цена (35,8 %). Кроме этого, потребителями были от-

мечены: назначение врача (30,7 %), личный опыт (27,7 %), длительность действия и скорость наступления эффекта (25,5 %), улучшение качества жизни (22,6 %), рекомендация фармацевтического специалиста (15,3 %). Воздействию рекламы в средствах массовой информации подвержены лишь 3,6 % респондентов по результатам опроса.

Оценка информированности потребителей старших возрастных групп о поколениях АГП позволила выявить, что 64,2 % респондентов не знают о данной классификации. О побочных эффектах информированы менее  $\frac{1}{2}$  респондентов (35,8 %), всего 7,7 % осведомлены о седативном эффекте АГП и только 5,1 % информированы о нарушении функций ЖКТ. Необходимо отметить, что для людей пожилого возраста характерно увеличение побочных эффектов в связи с изменением функционального состояния систем и органов; изменением метаболизма лекарственных препаратов; повышением чувствительности к препаратам, обусловленным их длительным приемом; увеличением числа хронических заболеваний, требующих одновременного назначения большого количества лекарств; трудностями в соблюдении режима приема и пр.

При сопоставлении критериев выбора, отмеченных потребителями, и конечным выбором АГП обнаружены несоответствия, указывающие на низкую информированность пациентов. Так, среди предпочтений по торговым наименованиям лидирующие позиции занял препарат 1-го поколения Супрастин (19 %), который по эффективности, развитию нежелательных побочных действий и ценовой доступности уступает препаратам 2-го и 3-го поколения и рекомендован Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов к применению только в качестве альтернативной терапии, а также препарат 2-го поколения Цетрин (19 %); 10,2 % респондентов предпочитают препарат 2-го поколения Лоратадин; всего 7,3 % — препарат 3-го поколения Эриус.

### Заключение

Исследование показало, что выбор антигистаминного препарата потребителями старших возрастных групп зависит от следующих факторов: эффективности, безопасности препарата, его стоимости, назначения врача, личного опыта, длительности действия препарата и скорости наступления эффекта, улучшения качества жизни. При сопоставлении факторов и конечного выбора препарата выявлено несоответствие, поскольку в пятерке

лидеров присутствует препарат 1-го поколения Супрастин, обладающий большим числом побочных эффектов.

Основными факторами, снижающими доступность антигистаминных препаратов, являются самолечение, низкая частота обращений к врачу при возникновении аллергических реакций, несоблюдение врачебных назначений, низкий уровень информированности о применении и побочных эффектах. Для повышения доступности антигистаминных препаратов необходимо улучшение информированности потребителей об ассортиментных, экономических и фармакодинамических характеристиках последних; информирование потребителей о рациональном применении антигистаминных препаратов при назначении и отпуске лекарств.

### Литература

1. Верткин А.Л., Скотников А.С., Фельдман М.А. Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных // Леч. врач. 2013. № 4. С. 71–73.
2. Емельянов А.В., Кочергин Н.Г., Горячкина Л.А. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов // Клин. дерматол. венерол. 2010. № 4. С. 62–70.
3. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений // Фарматека. 2011. № 10. С. 26–31.
4. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговые исследования рынка противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов // Учен. записки Петрозавод. гос. ун-та (серия «Естественные и технические науки»). 2014. Т. 6. № 143. С. 58–61.
5. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Сравнительная оценка фармакоэкономической доступности противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2014. № 4. С. 78–84.
6. Лесонен А.С., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Анализ факторов, влияющих на доступность противоаллергических антигистаминных лекарственных препаратов [Электронный ресурс] // Пробл. современной науки и образования. 2015. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/131-23390>.
7. Музыра Ю.А., Лидер М.Б. Практика оценки доступности фармацевтической помощи и перспектив ее развития на территориальном уровне // Вестн. Росздравнадзора. 2010. № 2. С. 54–60.
8. Church M.K., Maurer M., Simons F.E. Risk of first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines: a GA2LEN position paper // Allergy. 2010. Vol. 65. № 4. P. 459–466.
9. Church D.S., Church M.K. Pharmacology of Antihistamines // Wrlld Allergy Organization J. 2011. № 4. P. 22–27.
10. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. № 6. P. 1130–1150.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 138–142

*A.S. Lesonen<sup>1</sup>, I.A. Vinogradova<sup>1</sup>, E.E. Loskutova<sup>2</sup>*

#### THE PRESENCE OF ANTI-ALLERGIC ANTIHISTAMINES FOR CONSUMERS IN OLDER AGE GROUPS

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, 33, pr. Lenina, Petrozavodsk, 185910; e-mail: kuzmanna@mail.ru;

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198

The work investigated the availability of the antihistamines for consumers aged 45 years and older. The main factors reducing accessibility: self-healing, low frequency of references to the doctor if you have allergic reactions, failure to comply with medical appointments, low level of awareness about the use and side effects.

**Key words:** antihistamines, the availability of medicines, consumers in older age groups

Ф. Т. Малыхин

## ПОКАЗАТЕЛИ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; e-mail: fmalykhin@yandex.ru

Изучены проблемы коморбидности у стационарных больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА, группа сравнения). При корреляционно-регрессионном анализе установлено существование тесной прямой связи между индексом коморбидности и возрастом больных с хронической бронхообструктивной патологией. По суммарному индексу коморбидности у пациентов с ХОБЛ выявлено достоверное, более чем в 2 раза отличие от данного показателя у лиц группы сравнения. Выявлено повышение индекса коморбидности при нарастании тяжести течения ХОБЛ, а также ухудшение прогноза летальности при ХОБЛ в течение трех ближайших лет в сравнении с БА.

**Ключевые слова:** коморбидность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма

Термин «коморбидность» (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология) означает наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо имеющегося заболевания, и всегда отличается от него [19]. Бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ — два самостоятельных хронических заболевания респираторной системы, наиболее распространенных у населения [6, 7]. В последние годы при ХОБЛ и БА повышается значение коморбидности как прогностического маркера, определяющего вероятность общей смертности пациентов [9]. Актуальность данной работы обусловлена нарастанием случаев тяжелых форм ХОБЛ и БА в пульмонологической практике, сочетания их с коморбидными заболеваниями [1, 8, 17].

Цель работы — выявление распространенности коморбидной патологии у госпитализированных пациентов с ХОБЛ и БА, изучение и анализ показателей коморбидности при хронических бронхообструктивных заболеваниях.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 1399 пациентов, находившихся в период 2012–2015 гг. на стационарном лечении в городском пульмонологическом отделении по поводу бронхообструктивных заболеваний. Проанализированы истории болезни 614 пациентов с ХОБЛ — основная группа (у 74 человек — I стадия, у 275 — II стадия, у 224 — III стадия, у 41 — IV стадия); распределение по возрастным подгруппам: до 59 лет включительно (средний возраст  $54,3 \pm 0,6$  года) — 92 человека, 60 лет и старше (средний возраст  $75,2 \pm 1,2$  года) — 522 человека. В группу сравнения включены 785 пациентов с БА (у 115 человек — экзогенная форма, у 39 — эндогенная форма, у 631 — смешанная); распределение по возрастным подгруппам: до 59 лет включительно (средний возраст  $43,2 \pm 2,1$  года) — 451 человек, 60 лет и старше (средний возраст  $69,3 \pm 1,8$  года) — 334 человека. БА чаще болели женщины (63,2%), ХОБЛ — мужчины (61,2%).

Для оценки отдаленного прогноза у больных с коморбидной патологией использовали вычисление индекса, предложенного М. Чарльсон (M. Charlson) и представляющего собой балльную систему оценки (0–40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и использующегося для прогнозирования летальности [22]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, кроме того, добавляется один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (+1 балл — в 50 лет, +2 балла — в 60 лет и т. д.). Достоинством индекса Чарльсон (Charlson Comorbidity Index, CCI) является возможность оценки возраста пациента и определения вероятности смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах — 26%, при 3–4 баллах — 52%, а при сумме 5 баллов и более — 85%; недостатком — то,

что при его расчете не учитывается наличие такой патологии, как стенокардия, и такого фактора, как стадия сердечной недостаточности, а также ряда других прогностически важных заболеваний [4], которые могут повлиять на риск смерти госпитализированных пациентов.

Для выявления зависимости между возрастом больных ( $x$ -факторный признак) и индексом коморбидности ( $y$ -результативный признак, выраженный в баллах) использовали вычисление коэффициента корреляции Пирсона с применением MS Excel пакета «Анализ данных» [18]. Для выявления различий рассчитывали средний индекс коморбидности отдельно по группе пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ и по группе пациентов с тяжелым течением и крайне тяжелым течением ХОБЛ по формуле простой средней арифметической:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n},$$

где  $\sum x$  — сумма индексов коморбидности по группе;  $n$  — число пациентов в группе. Так как исследование проводили выборочно, то рассчитали и ошибку выборки для среднего индекса коморбидности по формуле:

$$\Delta = t \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

где  $t$  — зависит от уровня вероятности;  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение изучаемого признака (в нашем случае — индекс коморбидности);  $n$  — число пациентов в группе.

Достоверность различий индексов коморбидности для ХОБЛ и БА оценили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Критические подходы к инструменту исследования**

Естественно, следует учитывать, что виды патологии, объединенные М. Чарльсон при создании своего индекса термином *хронические неспецифические заболевания легких*: пневмосклероз и эмфизема легких являются проявлением ХОБЛ, а не коморбидными заболеваниями, так как речь идет не о достаточно редко встречающейся первичной эмфиземе легких; хроническое легочное сердце — не нозологическая форма и не коморбидное заболевание, а осложнение ХОБЛ [16].

Термин *коллагенозы* таблицы балльной оценки наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности М. Чарльсон (далее —

таблицы М. Чарльсон) в настоящее время признан устаревшим и не применяется: проведена замена его на диагноз из МКБ-10, где заболевания этой группы обозначены как *диффузные поражения соединительной ткани*.

С учетом того, что приводят обобщенные данные по заболеваниям почек, то с современной точки зрения на этот вопрос вместо диагноза из таблицы М. Чарльсон *хроническая почечная недостаточность* сочтено более точным использование термина *хроническая болезнь почек*.

В общепринятых отечественных руководствах по эндокринологии нет авторского термина таблицы М. Чарльсон *сахарный диабет без конечно-органной поразений и с конечно-органными поражениями*, в то же время, имеется понятие «поздние осложнения сахарного диабета» (диабетическая стопа, энцефалопатия, ретинопатия, микро- и макроангиопатии и т. д.). Проведена замена приведенных выше терминов на более приемлемые: *сахарный диабет без поздних осложнений, сахарный диабет с поздними осложнениями*.

Обращает внимание и отсутствие данных по таким часто встречающимся (по литературным данным), особенно у гериатрических больных, коморбидным заболеваниям, как артериальная гипертензия, остеоартроз, остеопороз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, анемия. Это связано с тем, что они не входят напрямую в перечень анализируемых в рамках индекса М. Чарльсон заболеваний и состояний. В то же время, в таблицах М. Чарльсон присутствуют влияющие на прогноз *перенесенный инсульт и перенесенный инсульт с гемиплегией*, являющиеся осложнением артериальной гипертензии. С учетом пояснений, переход к современной (в том числе принятой в России) трактовке использованных М. Чарльсон понятий не представляет особых затруднений.

#### **Результаты и обсуждение**

При обследовании пациентов с ХОБЛ на сопутствующие патологии обращают на себя внимание следующие результаты (табл. 1): у 54,6 % из них выявлена эмфизема лёгких, у 22,9 % — пневмосклероз, у 11,5 % — хроническое лёгочное сердце, 83,1 % пациентов имели сердечную недостаточность, у 47,9 % — ХОБЛ сочеталась с наличием БА. У 79,6 % больных БА установлен диагноз сердечной недостаточности, у 54,7 % — эмфиземы лёгких, у 28,8 % — пневмосклероза, у 7,1 % — хронического лёгочного сердца.

**Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) в соответствии с таблицами М. Чарльсон, %**

Сопутствующее заболевание	Пациенты с ХОБЛ, n=614	Пациенты с БА, n=785
Инфаркт миокарда	5,7	1,9
Сердечная недостаточность	83,1	79,6
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	4,2	0,9
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	0,8	0,8
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	1,1	0,4
Деменция	–	–
Бронхиальная астма	47,9	–
Хронические неспецифические заболевания легких	89,0	90,1
эмфизема лёгких	54,6	54,7
пневмосклероз	22,9	28,8
хроническое лёгочное сердце	11,5	7,1
Диффузные поражения соединительной ткани	0,8	–
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	16,5	6,1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1,1	–
Сахарный диабет без поздних осложнений	12,4	5,9
ОНМК с гемиплегией или параплегией	0,3	0,1
Хроническая болезнь почек	1,0	0,2
Сахарный диабет с поздними осложнениями	1,1	0,3
Злокачественные опухоли без метастазов	0,2	–

При сравнении распространенности сопутствующей патологии из перечня таблиц М. Чарльсон у пациентов с БА общей группы (см. табл. 1) и у подгруппы больных 60 лет и старше (табл. 2) у гериатрических пациентов отмечено нарастание по сравнению с общей группой как частоты осложнений заболевания — эмфизема лёгких (на 14,1%), хроническое лёгочное сердце (на 5,2%), так и патологических состояний, способных осложнять фармакотерапию БА глюкокортикостероидами и/или адrenomиметиками: язвенные поражения гастродуоденальной зоны (повышение в 4 раза,  $p < 0,05$ ), сахарный диабет с поздними осложнениями (в 3 раза), ОНМК с минимальными остаточными явлениями (более чем в 2 раза), инфаркт миокарда (в 1,7 раза). У больных ХОБЛ столь значительного изменения частоты сопутствующей патологии в старшей возрастной подгруппе не отмечено, что, вероятно, связано с большей однородностью этой подгруппы (522 пациента 60 лет и старше из 614 человек), в то время как с БА в подгруппе 60 лет и старше было менее  $1/2$  общей группы (334 пациента из 785 человек). Вместе с тем, и у гериатрических пациентов с ХОБЛ в сравнении с общей группой этих больных чаще наблюдали лёгочные проявления и осложнения ХОБЛ в сумме (на 5,3%,  $p < 0,05$ ), сердечную недостаточность (на 11%,  $p < 0,05$ ), *overlap*-синдром (на 4,4%,  $p < 0,05$ ), происходило смещение преобладания частоты от ОНМК с минимальными остаточными явлениями к мозговым катастрофам с развитием гемиплегии или параплегии.

Установлено повышение индекса коморбидности при нарастании тяжести течения ХОБЛ: у больных с ХОБЛ I стадии в среднем он равен 1,5, II стадии — 2,5, III стадии — 3,5, IV стадии — не менее 5 ( $p < 0,05$ ). Средний индекс коморбидности

у пациентов с ХОБЛ составил  $5,7 \pm 1,2$ , у больных БА в 2 раза меньше —  $2,7 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе выявлена сильная прямая корреляционная связь между индексом коморбидности *CCI* и возрастом пациентов: для ХОБЛ коэффициент корреляции равен 0,83 ( $r = 0,83$ ), для БА — 0,79 ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что для ХОБЛ эта связь достоверно более тесная, при ней индекс коморбидности на 69% зависит от возраста больных, в то время как для БА выявлена зависимость лишь на 62% ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты позволили составить уравнения зависимости между изучаемыми признаками: 1) для БА:  $\delta = -2,9 + 0,10\delta$ ; 2) для ХОБЛ:  $\delta = -4,3 + 0,15\delta$ , где  $\delta$  — индекс коморбидности,  $\delta$  — возраст больных.

Из приведенных уравнений парной линейно-прямой регрессии видно, что с увеличением возраста больных на 10 лет индекс коморбидности

Таблица 2

**Распространенность сопутствующей патологии  
у пациентов 60 лет и старше с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА)  
в соответствии с таблицами М. Чарльсон, %**

Сопутствующее заболевание	Пациенты с ХОБЛ, n=522	Пациенты с БА, n=334
Инфаркт миокарда	6,1	3,3
Сердечная недостаточность	94,1	90,4
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	4,8	1,2
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	0,96	1,2
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	0,6	0,9
Деменция	–	–
Бронхиальная астма	52,3	–
Хронические неспецифические заболевания легких	94,3	87,1
эмфизема лёгких	57,2	68,8
пневмоклероз	25,2	29,6
хроническое лёгочное сердце	11,9	12,3
Диффузные поражения соединительной ткани	0,96	–
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	15,7	24,5
Цирроз печени без портальной гипертензии	1,3	–
Сахарный диабет без поздних осложнений	12,4	7,5
ОНМК с гемиплегией или параплегией	0,4	0,3
Хроническая болезнь почек	1,1	0,6
Сахарный диабет с поздними осложнениями	1,1	0,9
Злокачественные опухоли без метастазов	0,2	–

увеличивается для БА на 1 балл, а для ХОБЛ — на 1,5 балла ( $p < 0,05$ ).

Выявлены достоверные различия между индексами коморбидности у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ (средний индекс коморбидности  $4,23 \pm 0,37$ ) и пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (средний индекс коморбидности  $5,42 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). Необходимо

отметить, что достоверность различий сохраняется и при сравнении среднего числа коморбидных заболеваний у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ (среднее число коморбидных заболеваний  $3,92 \pm 0,31$ ) и у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (среднее число коморбидных заболеваний  $4,74 \pm 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, индекс коморбидности увеличивается как с нарастанием стадии тяжести течения ХОБЛ, так и с возрастом больных, тенденция сохраняется, в том числе, в возрастной группе пациентов 60 лет и старше по сравнению с группой до 59 лет включительно ( $p < 0,05$ ). При этом индекс коморбидности у пациентов 60 лет и старше значительно превосходил таковой у больных группы, включавшей лиц молодого и среднего возраста.

В соответствии с вычисленным индексом М. Чарльсон, оценен прогноз летальности (в течение трех предстоящих лет) у пациентов с ХОБЛ:

- 12 % вероятность смерти выявлена у 4,3 % пациентов;
- 26 % — у 3,9 %;
- 52 % — у 23,6 %;
- 85 % — у 68,2 %;

у пациентов с БА:

- 12 % вероятность смерти выявлена у 12,7 % пациентов;
- 26 % — у 32,5 %;
- 52 % — у 34,8 %;
- 85 % — у 20 %.

Из приведенных данных следует, что вероятность смерти в 85 % в течение трех ближайших лет выявлена у 68,2 % пациентов с ХОБЛ, в то время как при БА такая вероятность предполагается у втрое меньшего количества больных. Вместе с этим, менее высокая 52 % вероятность смерти выявлена у 34,8 % больных БА и только у почти в

Таблица 3

**Индекс коморбидности ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания и возраста пациентов**

Возраст, лет	ХОБЛ I стадии	ХОБЛ II стадии	ХОБЛ III стадии	ХОБЛ IV стадии
До 59 включительно	$0,51 \pm 0,02$	$2,90 \pm 0,17$	$3,05 \pm 0,42$	–
60 и старше	$2,80 \pm 0,21$	$4,71 \pm 0,63$	$5,51 \pm 0,37$	$7,40 \pm 0,92$

1,5 раза меньшего количества пациентов с ХОБЛ. Восьмикратное превышение 26 % вероятности смерти выявлено у больных БА (32,5 %) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (3,9 %). И, наконец, трехкратное превышение «обычной», без коморбидности 12 % вероятности смерти выявлено у 12,7 % больных БА в сравнении с пациентами с ХОБЛ (4,3 %). Соответственно, прослеживается отчетливый достоверный сдвиг к ранней прогностической смерти при ХОБЛ ( $p < 0,05$ ).

Возможно, выявленная в рамках исследования высокая частота диагностики *overlap*-синдрома (перекрестного синдрома ХОБЛ–БА) является особенностью гериатрического возраста (в определенной степени следует учитывать и вероятность развития возрастных изменений легочной ткани). Кроме того, в данном случае речь идет о пациентах, госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи (преимущественно, в рамках оказания скорой и неотложной медицинской помощи), то есть с наиболее тяжелым течением заболеваний [16]. Не исключено, что в концентрации тяжело больных в стационаре дополнительно имеет значение и ограниченность коечного фонда единственного в крае пульмонологического отделения.

Помимо этого, по данным разных авторов, 20–66 % пациентов с ХОБЛ соответствуют критериям диагностики *overlap*-синдрома [20, 23, 24]. Кроме того, из количества больных ХОБЛ и БА с тяжелым течением заболевания доля больных с *overlap*-синдромом значительно выше, чем при течении бронхообструктивной патологии средней тяжести — соответственно, 24,3 и 15,8 %; 76 % пациентов с *overlap*-синдромом — старше 60 лет: 38 % — 60–70 лет и 38 % — старше 70 лет [20, 24]. Учитывая, что больные с перекрестным синдромом представляют собой популяцию, отличающуюся от пациентов с отдельной БА либо только с ХОБЛ, выделение их в особую группу представляется обоснованным и целесообразным с разных позиций [20]. Активное выявление пациентов с *overlap*-синдромом, проверка на практике предложенных диагностических критериев, длительное наблюдение за этими больными для выявления специфики таких клинических событий, как обострения, осложнения и смерть, может способствовать индивидуализации лечения, улучшению прогноза и качества жизни этой группы преимущественно пожилых пациентов [20].

Безусловно, коморбидную патологию необходимо иметь в виду в ходе решения вопроса о выборе алгоритма лечебно-диагностического процесса

у пациентов с ХОБЛ, особенно у гериатрической возрастной группы [11, 13]. У этих больных следует обязательно выявлять степень выраженности функциональных и, по возможности, морфологических нарушений при всех диагностированных видах патологии [10, 16]. При обнаружении любого вновь выявленного, даже слабовыраженного проявления заболевания необходимо выполнить соответствующее ему максимально полное обследование для выявления этиологии [3, 21]. При этом обследование не может быть потенциально более опасным, чем неуточненное пока что заболевание, а назначенное лечение должно быть комплексным, патогенетическим. В терапии коморбидной патологии следует назначать лекарственные средства с доказанным отсутствием взаимного влияния или оказывающие множественные эффекты при монотерапии, то есть осуществлять одновременное достижение различных лечебных целей при наличии у применяемого лекарственного средства системного действия.

Вместе с тем, не следует забывать о том, что лечение множественной коморбидной патологии может способствовать применению большого числа лекарственных препаратов, что затрудняет возможности контроля эффективности проводимого лечения, приводит к чрезмерному расходованию ресурсов здравоохранения и/или увеличению финансовых трат больных [14]. В результате, уменьшается комплаентность пациентов и качество их жизни [12, 15]. Снижение приверженности к лечению, прежде всего у пожилых и престарелых больных, преобладающих среди пациентов с ХОБЛ, может приводить к существенному увеличению возможности возникновения нежелательных или побочных эффектов применяемых у них лекарственных средств [2]. Проявления данных эффектов лекарственных препаратов зачастую не диагностируются специалистами, лечащие врачи могут расценивать их в качестве симптомов коморбидной патологии, что повлечет за собой назначение еще большего числа лекарственных средств, замыкая, тем самым, порочный круг [2, 5].

### Заключение

В результате исследования установлено, что при ХОБЛ средний индекс коморбидности достоверно более чем в 2 раза превышает такой же показатель при бронхиальной астме. Корреляционно-регрессионный анализ свидетельствует о том, что между возрастом больных и индексом коморбидности существует тесная прямая связь: с возрастом

у больных ХОБЛ индекс коморбидности увеличивается в 1,5 раза больше, чем у пациентов с бронхиальной астмой. Кроме того, установлено повышение индекса коморбидности при нарастании тяжести течения ХОБЛ и с возрастом пациентов, а также ухудшение прогноза летальности в течение ближайших трех лет при ХОБЛ в сравнении с прогнозом при бронхиальной астме.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). Т. 2. СПб.: Наука, 2008.
2. Батурич В.А., Малихин Ф.Т. Возможные побочные эффекты лекарственных препаратов у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией // Тер. арх. 2016. Т. 88. № 3. С. 100–107. doi: 10.17116/terarkh2016883100–107.
3. Батурич В.А., Малихин Ф.Т., Щетинин Е.В. Состав микроорганизмов, выделяемых из мокроты у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, и их чувствительность к антибактериальным средствам в зависимости от возраста пациентов, диагноза и предшествующего лечения // Проф. и клин. мед. 2012. № 2. С. 48–51.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. // Нефрология и диализ. 2005. № 7. С. 204–275.
5. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Ч. 1 // Архивъ внутр. мед. 2011. № 1. С. 16–20.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.), пер. с англ. / Под ред. А. С. Белевского. М.: Рос. респир. общ-во, 2015.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.), пер. с англ. / Под ред. А. С. Белевского. М.: Рос. респир. общ-во, 2015.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2009. № 4. С. 9–16.
9. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск: ДНЦФПД, 2011.
10. Малихин Ф.Т. Показатели  $\beta$ -адренорецепции у пожилых больных с обострением хронического обструктивного бронхита // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов (серия «Медицина»). 2012. № 1. С. 43–45.
11. Малихин Ф.Т. Совершенствование клинико-диагностического процесса при хронической обструктивной болезни легких у пожилых больных // Современные пробл. науки и образования. 2013. № 2. С. 110 [Электронное издание, 9 с.]. URL: www.science-education.ru/108–9095 (дата обращения 05.09.2016).
12. Малихин Ф.Т., Батурич В.А. Исследование комплаентности пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких // Казан. мед. журн. 2014. Т. 95. № 5. С. 626–631.
13. Малихин Ф.Т., Барабаш И.В., Гусев С.В. Параметры внешнего дыхания у больных пожилого и старческого возраста с хроническим обструктивным бронхитом // Клин. геронтол. 2015. Т. 21. № 1–2. С. 13–16.
14. Малихин Ф.Т., Визель А.А., Визель И.Ю. Применение мукоактивных лекарственных средств в практике терапевта // Архивъ внутр. мед. 2013. № 5 (13). С. 10–15.
15. Малихин Ф.Т., Думан Т.С. Изучение качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких как составная часть ее клинической диагностики // Здравоохран. Дальнего Востока. 2011. Т. 4. № 5. С. 45–46.
16. Малихин Ф.Т., Косторная И.В. Современные представления о морфологических изменениях органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких // Арх. пат. 2016. Т. 78. № 1. С. 42–50. doi: 10.17116/patol201678142–50.
17. Малихин Ф.Т., Хрипунова А.А. Исследование гендерных и возрастных аспектов медико-демографических потерь населения Ставрополя вследствие хронической обструктивной болезни легких // Справ. врача общ. практ. 2014. № 3. С. 33–37.
18. Минько А.А. Статистический анализ в MS Excel. М.: Вильямс, 2004. С. 382–399.
19. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архивъ внутр. мед. 2015. № 5. С. 49–54.
20. Трофимов В., Миронова Ж., Белаш В. Overlap-синдром: перекрестный синдром ХОБЛ–астма // Врач. 2013. № 2. С. 20–21.
21. Baturin V.A., Shchetinin E.V., Malykhin F.T. Regional specifics of microbial landscape in outpatients with lower respiratory tract infections // Int. J. Risk Saf. Med. 2015. № 27 (Suppl. 1). P. S61–S62. doi: 10.3233/JRS-150691.
22. 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.
23. Tashkin D., Celli B., Decramer M. et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD // Europ. Res. J. 2008. Vol. 31. № 4. P. 742–750.
24. Zeki A., Schivo M., Chan A. et al. The Asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly // J. Allergy. 2011. doi:10.1155/2011/861926.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 143–148

F. T. Malykhin

### INDICATORS OF COMORBIDITY IN CHRONIC BRONCHO-OBSTRUCTIVE PATHOLOGY

Stavropol State Medical University, 310, ul. Mira, Stavropol, 355017

We studied the problem of comorbidity in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (control group). When conducting correlation and regression analysis also showed the existence of a close direct relationship between the comorbidity index and age in patients with chronic broncho-obstructive pathology. Summary comorbidity index, patients with chronic obstructive pulmonary disease significantly more than in 2 times differ from those of the comparison group. There was revealed the increase of the comorbidity index with an increase in the severity of chronic obstructive pulmonary disease, as well as the weighting of the forecast mortality within 3 years in COPD compared with bronchial asthma.

**Key words:** comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma