

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2018
Том 31
Vol. 31

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ


Advances in Gerontology

Физиологические механизмы
старения

Место гериатрии
как врачебной специальности

Диагностика, клиническая картина
и лечение ассоциированных
с возрастом заболеваний

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

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 1, N^o 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. Ariev | (St. Petersburg) | S. B. Malichenko | (Moscow) |
| M. F. Ballyzek | (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) |
| I. I. Eliseeva | (St. Petersburg) | M. A. Paltsev | (Moscow) |
| C. Francheschi | (Bologna, Italy) | K. I. Prashchayev | (Belgorod) |
| E. Yu. Golubeva | (Arkhangelsk) | S. N. Puzin | (Moscow) |
| N. D. Goncharova | (Sochi—Adler) | S. I. S. Rattan | (Aarhus, Denmark) |
| N. K. Gorshunova | (Kursk) | G. S. Roth | (Baltimore, USA) |
| A. N. Il'tnitsky | (Polotsk, Belarus) | A. V. Sidorenko | (Vienna, Austria) |
| E. N. Imyanitov | (St. Petersburg) | V. P. Skulachev | (Moscow) |
| A. N. Khokhlov | (Moscow) | G. A. Sofronov | (St. Petersburg) |
| T. B. L. Kirkwood | (Newcastle, U. K.) | A. G. Soloviev | (Arkhangelsk) |
| N. G. Kolosova | (Novosibirsk) | O. V. Tatarinova | (Yakutsk) |
| V. K. Koltover | (Chernogolovka) | J. Vijg | (San Antonio, USA) |
| O. V. Korkushko | (Kiev, Ukraine) | I. A. Vinogradova | (Petrozavodsk) |
| E. A. Korneva | (St. Petersburg) | P. A. Vorobiev | (Moscow) |
| G. P. Kotelnikov | (Samara) | E. G. Zotkin | (St. Petersburg) |
| K. L. Kozlov | (St. Petersburg) | A. I. Yashin | (Durham, USA) |
| A. V. Kulikov | (Pushchino) | | |

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2018

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 1, № 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) | Е. А. Корнева | (Санкт-Петербург) |
| А. В. Арутюнян | (Санкт-Петербург) | Г. П. Котельников | (Самара) |
| А. Л. Арьев | (Санкт-Петербург) | А. В. Куликов | (Пушино) |
| М. Ф. Баллюзек | (Санкт-Петербург) | А. В. Лысенко | (Ростов-на-Дону) |
| В. В. Безруков | (Киев, Украина) | С. Б. Маличенко | (Москва) |
| В. В. Бенберин | (Астана, Казахстан) | А. И. Мартынов | (Москва) |
| Я. Вийг | (Сан-Антонио, США) | О. Н. Михайлова | (Санкт-Петербург) |
| И. А. Виноградова | (Петрозаводск) | В. С. Мякотных | (Екатеринбург) |
| П. А. Воробьев | (Москва) | М. А. Пальцев | (Москва) |
| Е. Ю. Голубева | (Архангельск) | К. И. Прощаев | (Белгород) |
| Н. Д. Гончарова | (Сочи—Адлер) | С. Н. Пузин | (Москва) |
| Н. К. Горшунова | (Курск) | С. И. С. Раттан | (Орхус, Дания) |
| И. И. Елисеева | (Санкт-Петербург) | Дж. С. Рот | (Балтимор, США) |
| Е. Г. Зоткин | (Санкт-Петербург) | А. В. Сидоренко | (Вена, Австрия) |
| А. Н. Ильницкий | (Полоцк, Белоруссия) | В. П. Скулачёв | (Москва) |
| Е. Н. Имянитов | (Санкт-Петербург) | А. Г. Соловьёв | (Архангельск) |
| И. М. Кветной | (Санкт-Петербург) | Г. А. Софронов | (Санкт-Петербург) |
| Т. Б. Л. Кирквуд | (Ньюкасл, Великобритания) | О. В. Татарина | (Якутск) |
| К. Л. Козлов | (Санкт-Петербург) | К. Франчески | (Болонья, Италия) |
| Н. Г. Колосова | (Новосибирск) | А. Н. Хохлов | (Москва) |
| В. К. Кольтовер | (Черноголовка) | А. И. Яшин | (Северная Каролина, США) |
| О. В. Коркушко | (Киев, Украина) | | |

Выходит с 1997 г.

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2018. Т. 31. № 1. 152 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ

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 О. В. Комарова, Н. Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН проф. В. Н. Анисимову.
Тел. (812) 439 9534; факс (812) 436 9567
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 20.03.2018 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 19.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| | |
|---|--|
| <p><i>Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К.</i> Эпигенетическая гипотеза роли пептидов в старении</p> | <p>10 <i>Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K.</i> Epigenetic hypothesis of the role of peptides in aging</p> |
| <p><i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Геропротекция в профилактике рака</p> | <p>21 <i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Geroprotection in cancer prevention</p> |
| <p><i>Стародубов В. И., Эделева А. Н., Сабгайда Т. П.</i> Полиморбидность лиц старших возрастных групп в городской и сельской местности Нижегородской области</p> | <p>25 <i>Starodubov V. I., Edeleva A. N., Sabgayda T. P.</i> Multimorbidity of elderly persons in urban and rural areas of the Nizhny Novgorod region</p> |
| <p><i>Пузин С. Н., Шургая М. А., Одебаева Р. О.</i> Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации</p> | <p>32 <i>Puzin S. N., Shurgaya M. A., Odebaeva R. O.</i> Disability of elderly people due to hypertensive disease in the Russian Federation</p> |
| <p><i>Краснянская Т. М., Тылец В. Г.</i> Ресурсы психологической безопасности личности в зависимости от трудового статуса пенсионера</p> | <p>39 <i>Krasnyanskaya T. M., Tylets V. G.</i> Resources of person psychological security depending on the employment status of a pensioner</p> |
| <p><i>Орлик Т. В., Григорьева Н. В.</i> Семейный статус и место проживания как социальные детерминанты развития вертебрального болевого синдрома и нарушения жизнедеятельности у женщин старших возрастных групп</p> | <p>46 <i>Orlyk T. V., Grygorieva N. V.</i> Marital status and place of living as social determinants of vertebral pain syndrome and disturbance of life quality in women of older age groups</p> |
| <p><i>Мякотных В. С.</i> Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)</p> | <p>55 <i>Myakotnykh V. S.</i> Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)</p> |
| <p><i>Хорошинина Л. П.</i> Рассуждения врача-гериатра, или полемические заметки о статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p> | <p>64 <i>Khoroshinina L. P.</i> Reflections of a geriatrician or polemical notes about V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p> |
| <p><i>Иванов С. В.</i> Комментарии к статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p> | <p>69 <i>Ivanov S. V.</i> Comment on the article by V. S. Myakotnykh «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p> |
| <p><i>Советкина Н. В., Финагентов А. В.</i> Россия нуждается в развитии гериатрии: размышляя над статьей В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p> | <p>73 <i>Sovetkina N. V., Finagentov A. V.</i> Russia needs the development of geriatrics: reflecting on V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p> |
| <p><i>Киприянова К. Е., Типисова Е. В., Горенко И. Н., Елфимова А. Э., Попкова В. А.</i> Содержание гормонов систем гипофиз—щитовидная железа и гипофиз—гонады в крови у жительниц Европейского Севера Российской Федерации в постменопаузе в зависимости от возраста</p> | <p>75 <i>Kipriyanova K. E., Tipisova E. V., Gorenko I. N., Elfimova A. E., Popkova V. A.</i> Pituitary—gonadal and pituitary—thyroid axis hormone serum levels in postmenopausal women of the European North of the Russian Federation, depending on the age</p> |
| <p><i>Гунин А. Г., Голубцова Н. Н.</i> Возрастные изменения содержания рецепторов тиреоидных гормонов в коже человека</p> | <p>82 <i>Gunin A. G., Golubtsova N. N.</i> Thyroid hormone receptors in human skin during aging</p> |

- | | | |
|---|-----|---|
| <p><i>Воробьева О. В., Любовцева Л. А.</i> Влияние аутотрансплантации костного мозга на нейротрансмиттерные структуры <i>appendix vermiformis</i> у старых крыс</p> | 91 | <p><i>Vorobeva O. V., Lubovceva L. A.</i> Influence of bone marrow autotransplantation on neurotransmitter structures of <i>appendix vermiformis</i> in old rats</p> |
| <p><i>Корсакова Н. В.</i> Первичная открытоугольная глаукома: современные теории развития (обзор литературы)</p> | 95 | <p><i>Korsakova N. V.</i> The primary open-angle glaucoma: modern theory of development (literature review)</p> |
| <p><i>Бывальцев В. А., Степанов И. А., Калинин А. А., Бельх Е. Г.</i> Применение измеряемого коэффициента диффузии в диагностике дегенерации поясничных межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста методом диффузионно-взвешенной МРТ</p> | 103 | <p><i>Byvaltsev V. A., Stepanov I. A., Kalinin A. A., Belykh E. G.</i> The use of apparent diffusion coefficient in diagnosis of lumbar intervertebral disk degeneration in patients with middle and old age by diffusion-weighted MRI</p> |
| <p><i>Щуров В. А., Щуров И. В.</i> Возрастная реактивность организма больных при лечении переломов костей конечностей</p> | 110 | <p><i>Schurov V. A., Schurov I. V.</i> Age reactivity of the organism of patients for treating bone limits</p> |
| <p><i>Гарин Ю. Ю., Козлов К. Л., Медведев Д. С.</i> Рентгеноэндovasкулярная коррекция стенозо-окклюзионного поражения центральных вен у пациентов до и после 60 лет, находящихся на хроническом гемодиализе: опыт одного центра</p> | 115 | <p><i>Garin Yu. Yu., Kozlov K. L., Medvedev D. S.</i> Endovascular intervention in central venous stenosis and obstructions in the middle aged and elderly hemodialysis patients: a Single-center Experience</p> |
| <p><i>Вышков Е. В., Аветисян В. Ю., Кузелева Е. А., Гарганеева А. А., Марков В. А.</i> Госпитальные и отдаленные исходы отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после успешной тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда</p> | 121 | <p><i>Vyshlov E. V., Avetisyan V. Y., Kuzeleva E. A., Garganeeva A. A., Markov V. A.</i> In-hospital and long-term results of delayed percutaneous coronary intervention after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction</p> |
| <p><i>Один В. И., Дворовкин А. Э., Инамова О. В., Тьренко В. В., Гумилевская О. П.</i> Особенности онтогенетических форм ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом</p> | 126 | <p><i>Odin V. I., Dvorovkin A. E., Inamova O. V., Tyrenko V. V., Gumilevskaya O. P.</i> Features of the ontogenetic forms of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis</p> |
| <p><i>Горшунова Н. К., Медведев Н. В., Савич В. В.</i> Инволютивная и гипертензивная фиброзная трансформация сердца в формировании миокардиальной дисфункции и недостаточности кровообращения</p> | 132 | <p><i>Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Savich V. V.</i> Involutive and hypertensive fibrosive transformation of the heart in formation of myocardial dysfunction and chronic heart failure</p> |
| <p><i>Деркач К. В., Сухов И. Б., Бондарева В. М., Шпаков А. О.</i> Влияние Метформина на метаболические показатели и гипоталамические сигнальные системы у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной и высокожировой диетой</p> | 139 | <p><i>Derkach K. V., Sukhov I. B., Bondareva V. M., Shpakov A. O.</i> The effect of Metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet</p> |
| <p><i>Меликян И. А., Ахмедов Г. Д., Будняк М. А., Гуревич К. Г., Никитюк Д. Б.</i> Особенности питьевого режима и признаков дефицита магния у пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями</p> | 147 | <p><i>Melikyan I. A., Akhmedov G. D., Budnyak M. A., Gurevich K. G., Nikityuk D. B.</i> Features of a drinking regimen and signs of deficiency of magnesium at elderly patients with removable stomatologic orthopedic constructions</p> |

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, 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 $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ 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), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

Статьи направлять главному редактору по адресу: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН 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>NYHA</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 обозна- чении 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> |

Р. Н. Мустафин¹, Э. К. Хуснутдинова^{1,2}**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РОЛИ ПЕПТИДОВ В СТАРЕНИИ**¹ Башкирский государственный университет, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: ruji79@mail.ru;² Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054, Уфа, пр. Октября, 71

Регуляция экспрессии генов в онтогенезе многоклеточных эукариот, помимо транскрипционных, осуществляется эпигенетическими факторами, управляющими высвобождением геномной информации в каждом клеточном делении. Большая часть сайтов связывания с транскрипционными факторами имеет транспозонное происхождение. Мобильные элементы являются также важными источниками некодирующих РНК, за счет чего осуществляется косвенное влияние на экспрессию генов и метилирование генома. В эволюции транспозоны служат важными источниками возникновения новых белков и белковых доменов. Обнаружено, что длинные некодирующие РНК и микроРНК могут транслироваться в функциональные пептиды. В то же время, транспозоны экспрессируются в эмбриогенезе и сохраняют свою активность в стволовых клетках взрослых людей, что согласуется с транскрипцией некодирующих РНК. Исследование данных процессов может иметь ключевое значение в определении механизмов старения в связи с ролью мобильных элементов как источников некодирующих РНК, транслируемых в функциональные пептиды.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, микроРНК, мобильные элементы, пептиды, старение, транскрипционные факторы

В управлении онтогенетическим развитием, помимо транскрипционных, важное значение имеют эпигенетические факторы. К ним относятся регуляция экспрессии генов некодирующими РНК (нкРНК), метилирование цитозиновых остатков CpG-динуклеотидов ДНК и модификации гистонов. Все три системы тесно взаимосвязаны [6]. Большая часть геномов многоклеточных транскрибируется в нкРНК, к которым относятся микроРНК, piРНК, siРНК (малые интерферирующие РНК), lncРНК (длинные некодирующие РНК) [19, 22, 51]. Важными источниками данных нкРНК оказались транспозоны (МЭ — мобильные элементы): ДНК-транспозоны (в особенности MITE), LTR-содержащие ретроэлементы, LINE, SINE [12, 23, 33, 36], являющиеся ключевыми компонентами управления эпигенетической программой развития [7, 51].

В ряде исследований выявлены закономерные тканеспецифические и стадийспецифические активации МЭ, что согласуется с особенностями экспрессии нкРНК при дифференцировке клеток. Более того, активность МЭ сохраняется в зрелом возрасте в структурах ЦНС, имеющих ключевое значение в управлении всей программы онтогенеза. В частности, экспрессия транспозонов обнаружена в горячей точке взрослого нейрогенеза — зубчатой извилине гиппокампа [48], имеющей значение также в нейрогенезе гипоталамуса, гормоны которого имеют пептидную природу [14, 24]. В зубчатой извилине расположены стволовые нервные клетки [48], и полученные данные об активности МЭ в них согласуются с данными об экспрессии МЭ в эмбриональных стволовых клетках, способствуя их программированной дифференцировке [7]. В связи с этим, можно предположить, что генетические изменения в стволовых клетках, сохраняющихся в зрелом возрасте, могут быть потенциальной причиной старения, на что указывает взаимосвязь гиппокампа с гипоталамусом, продуцирующим пептидные гормоны, управляющие эндокринной системой; изменения последней имеют ключевую роль в старении организма [14, 24].

Обнаружено, что гипоталамус имеет важное значение в развитии старения всего организма. В частности, у мышей замедление старения и увеличение продолжительности жизни достигается путем подавления связанной с возрастом активацией *IKKβ/NF-κB* в гипоталамусе или головном мозгу. *IKKβ/NF-κB* ингибирует *GnRH* (гонадотропин-рилизинг-гормон), вызывая связанное с возрастом снижение гипоталамического *GnRH*. Лечение при помощи *GnRH* восстанавливает измененный нейрогенез и замедляет старение [54]. Можно предположить, что механизмы активации *IKKβ/NF-κB* с возрастом связаны с необходимостью поддержания нейронов в дифференцированном состоянии при достижении необходимого

баланса экспрессии генов в процессе нейрогенеза стволовых нервных клеток.

Данное предположение согласуется с новыми взглядами в отношении транспозонной гипотезы старения Кирквуда [30], согласно которой с возрастом при эпигенетическом дрейфе прогрессирующее снижение метилирования ДНК происходит, в основном, в последовательностях МЭ. В результате потери структуры гетерохроматина и гипометилирования МЭ активируются и ведут к геномной нестабильности и дегенеративным процессам при инсерциях в функциональные области геномов [45]. Согласно современным взглядам, в ходе эволюции выработались системы, направленные на поддержание стабильности генома с возрастом. В частности, выявлен стабилизирующий белок *SIRT6*, являющийся мощным репрессором активности *L1*. *SIRT6* связывается с 5'UTR элемента *L1*, приводя к его моно-АДФ рибозилированию ядерным корепрессорным белком *KAP1* и облегчая взаимодействие *KAP1* с фактором гетерохроматизации *HP1 α* , тем самым способствуя упаковке элементов *L1* в транскрипционно репрессированный гетерохроматин.

Однако данный механизм может лишь в определенной степени замедлить прогрессирующие дегенеративные процессы, так как при старении и в ответ на повреждения ДНК происходит истощение *SIRT6* из областей *L1* [49]. Не исключено наличие и других молекулярных механизмов, направленных на стабилизацию МЭ при достижении клеток дифференцированного состояния, так как активация МЭ, вероятнее всего, необходима для управления экспрессией генов стволовых клеток при формировании тканей и органов [7]. В данном отношении механизм активации *IKK β* /*NF- κ B* с возрастом может быть одной из таких систем, направленных на стабилизацию баланса экспрессии генов в дифференцированных клетках в глобальном масштабе.

Предполагается, что пептиды способны взаимодействовать с двойной спиралью ДНК [9], что может быть условием для управления ими экспрессией генов. Подобный механизм лежит в основе саморегуляции нкРНК продуктами собственной трансляции, выявленной в недавних исследованиях [10, 16, 17, 32, 39, 42, 55]. Так как МЭ играют важную роль в возникновении нкРНК [12, 23, 33, 36], а нкРНК способны транслироваться в функциональные пептиды, можно предположить, что наследуемая активация МЭ служит источником гормональной регуляции. Исследования в дан-

ном направлении могут стать основой для перспективных работ в отношении возможной пептидной регуляции старения посредством воздействия эпигенетических факторов, в частности нкРНК или кодируемых ими пептидов.

Транскрипционные факторы регулируют транскрипцию посредством их ДНК-связывающих доменов, которые связываются со специфическими участками ДНК регуляторных областей генов. Оказалось, что МЭ являются источниками половины активных регуляторных элементов в геноме человека, при этом транспозоны располагаются приблизительно в 44 % открытых областей хроматина. Тысячи последовательностей, произошедших из МЭ, активируются в определенных типах клеток, влияя на экспрессию соседних генов, специфичных для клеточного типа. МЭ внесли сотни тысяч новых регуляторных элементов в линию приматов и изменили ландшафт транскрипции генома человека [28]. Предполагается, что видоспецифическое расположение МЭ и их производных формирует регуляторную структуру генома, способную управлять экспрессией генов в последовательных клеточных делениях в онтогенезе. В то же время, состав и расположение МЭ в геномах, как предполагается, может служить материальной основой эпигенетической наследственности [7]. Таким образом, формируется логичная система координации всех регуляторных звеньев генома в динамических структурах, способных значительно меняться или стабилизироваться в эволюции благодаря чувствительности МЭ к стрессорным воздействиям [11, 41].

Регуляторная активация транспозонов в онтогенезе

Транспозоны являются важными источниками микроРНК животных [12, 23] и растений [33, 36]. В ряде работ выявлено множество микроРНК, произошедших из МЭ. Например в 2011 г. G. M. Vorchert и соавт. выявили 2 392 микроРНК, произошедших из *LTR*, *LINE*, *SINE* и сателлитов с таксоноспецифической экспансией определенных семейств [12]. В 2014 г. J. Gim и соав. обнаружили 1 494 новых микроРНК, произошедших из МЭ [23]. У растений большая часть ранее аннотированных микроРНК идентичны или гомологичны транспозонам, сокращенно — *TE-MIR* [33, 36]. Мишени *TE-MIR* смещены к генам, не относящимся к МЭ, что указывает на приобретение ими клеточных функций во время эволюции.

Транспозоны в богатых генами регионах формируют складки некодирующих частей транскриптов, способные эволюционировать в гены микроРНК или интегрироваться в белок-кодирующие последовательности для формирования потенциальных мишеней, являясь ресурсами для эволюции их взаимодействий с микроРНК [33]. МЭ играют также ключевую роль в формировании доменов длинных нкРНК (*lncРНК*), около 83% которых содержат больше одного фрагмента МЭ. Не менее 41% функциональных доменов *lncРНК* непосредственно происходят из МЭ, образующих множество повторов, напоминающих домены белков [27].

Учитывая важную роль МЭ в образовании нкРНК, а также в качестве источников последовательностей белок-кодирующих генов и регуляторных структур, можно предположить, что видоспецифические особенности расположения МЭ в геномах формируют основу для регуляции онтогенетического развития в последовательных клеточных делениях. Действительно, проведены многочисленные исследования, выявившие закономерные транспозиции МЭ не только в эмбриогенезе, но и во взрослых организмах (главным образом — в стволовых клетках) [7]. Причем в раннем эмбриогенезе активация МЭ является обязательным условием дальнейшего развития и дифференциации. О ключевой роли наследуемой активации МЭ и ассоциированных с ними нкРНК может говорить исследование J. Wang и соавт., выявившими *lncРНК LincGET*, связанную с эндогенными ретровирусами *GLN, MERVL, ERVK*. Данная *lncРНК* оказалась жизненно необходимой для эмбрионального развития мыши. Истощение *LincGET* вызывало полную остановку развития в поздней G2 фазе двухклеточной стадии с ингибированием сигнальных путей *MAPK*. Оказалось, что *LincGET* образовывало комплекс с белками *ILF2, FUBP1, hnRNP-U*, способствуя дисрегуляторной активности *LTR* в эндогенных ретровирусах [50]. То есть в эмбриогенезе активация МЭ в ассоциации с нкРНК является наследуемым явлением и обязательным условием для дифференцировки клеток в целостный организм. При этом сами МЭ могут служить в качестве генов *lncРНК*, участвующих в видоспецифической регуляции дифференцировки эмбриональных стволовых клеток (*ESC*). Например, эндогенный ретровирус *HERVH* служит в качестве ядерной *lncРНК*, необходимой для поддержания идентичности *ESC*. Кроме того, *HERVH* связан с *OCT4*, коактиваторами и субъединицами *Mediator* [38].

Полученные данные говорят о роли МЭ в качестве регуляторов онтогенетического развития.

Головной мозг считается основной областью для экспрессии микроРНК. Гипоталамус является структурой ЦНС, играющей важную роль в интеграции сигналов из других областей, а также внешних, гормональных, метаболических и нейронных сигналов с периферии для обеспечения адекватного ответа. Для контроля гипоталамусом жизненно важных функций, таких как репродукция, энергетический гомеостаз, водный баланс, циркадный ритм и реакции на стресс, необходима высокая пластичность нейронов. В данном отношении микроРНК служат основными регуляторами и координаторами экспрессии генов. В ответ на специфические стимулы изменения в профилях экспрессии микроРНК точно настраивают специфические мишени мРНК для адекватного соответствия непосредственным потребностям, главным образом модуляции пластичности нейронов [47].

В экспериментальных исследованиях на свиньях обнаружено 175 уникальных микроРНК в гипоталамусе, 37 из которых дифференцированно экспрессируются в различные стадии развития гипоталамуса. Функциональный анализ показал, что дифференцированная экспрессия микроРНК в гипоталамусе разделяет многие биологические процессы, многие из которых тканеспецифичны [56]. У мышей самые высокие уровни экспрессии микроРНК в гипоталамусе отмечены для *miR-7a, miR-7b, miR-124a, miR-125a, miR-136, miR-138, miR-212, miR-338, miR-451, let-7c*. В нескольких исследованиях показана выраженная экспрессия *miR-7* в гипоталамусе других грызунов и рыбы данио. В неонатальном периоде крыс и обезьян выявлено повышение уровня экспрессии *let-7a, let-7b, miR-132, miR-145* в гипоталамусе при переходе из инфантильного к ювенильному периоду [40]. В то же время, соматические ретро-транспозиции *LINE-1* при нейрогенезе являются потенциальным источником генотипических вариаций среди нейронов. Выраженную активность *LINE-1* поддерживает гиппокамп, где находится центр нейрогенеза и созревание стволовых нервных клеток. Например, при секвенировании одиночных клеток ретроэлементов (*RC-seq*) в нейронах гиппокампа, глии и коры головного мозга было выявлено 13,7 соматических инсерций *L1* на один нейрон гиппокампа. Инсерции в нейронах гиппокампа особенно обогащали нейрональные стволовые клетки (*NSC*) и гены гиппокампа, увеличивая вероятность их функционального значения [48].

Не исключено влияние данных процессов на формирование структур гипоталамуса в эмбриональном развитии.

Так как активация *L1* в последовательных клеточных делениях может быть сформированным в ходе эволюции механизмом управления экспрессией генов при дифференцировке стволовых клеток, должны существовать механизмы, обеспечивающие ингибирование активации МЭ при достижении клеток зрелого состояния со стабилизированным балансом экспрессии генов. К данным механизмам можно отнести функционирование стабилизирующего белка *SIRT6* — мощного репрессора активности *L1*. Однако подобные системы стабилизации МЭ не являются совершенными, что логично с эволюционной точки зрения в связи с необходимостью поддержания оптимальной численности особей одного вида в определенных условиях существования. В данном отношении чувствительность *SIRT6* к стрессу и его истощение в ответ на повреждение ДНК является удобной системой регуляции продолжительности жизни особей одного вида в эволюции [49]. Действительно, поскольку естественный отбор способствует репродуктивной приспособленности, продолжительность жизни является селективным признаком, если она содействует репродуктивному успеху. Как следствие, продолжительность жизни на видовом уровне пластична — при благоприятных условиях обитания она максимизируется отбором, поскольку способствует более длительной репродукции. При неблагоприятных условиях продолжительность жизни уменьшается, но возрастает ранняя репродукция [5].

В гиппокампе параллельно с активностью МЭ обнаруживается также специфическая экспрессия *lncРНК*, функционально вовлеченных в нейрогенез. В частности, *lncRNA2393* экспрессируется в стволовых нервных клетках зубчатой извилины, способствуя их распространению и дифференцировке [18], тогда как в зубчатой извилине обнаружены высокие концентрации инсерций МЭ. Предполагается, что транспозиции могут генерировать генетически гетерогенные подмножества функциональных нейронов [31]. Так как гиппокамп является источником нейрональных стволовых клеток, в том числе в эмбриональном развитии при формировании структур головного мозга, можно предположить, что полученные данные применимы в отношении гипоталамуса, имеющего непосредственную связь с гиппокампом. Таким образом, активация МЭ, создающая уникаль-

ные транскриптомные отдельные нейронов, может быть основой эпигенетического программирования функционального подразделения отдельных структур ЦНС, в том числе гипоталамуса.

Пептидные гормоны гипоталамуса управляют многими звеньями эндокринной системы. В то же время, нейроэндокринные клетки гипоталамуса регулируются сигналами обратной связи от эндокринных желез и других циркулирующих факторов, а также афферентами из центров головного мозга [14]. Изучение роли отдельных МЭ в пептидной регуляции функции гипоталамуса может быть ключом к выявлению механизмов старения, так как зачатки гормональной и пептидной регуляции клеточных взаимосвязей многоклеточных встречаются уже у прокариот. Бактерии способны чувствовать повышение плотности популяции и отвечать на него скоординированной регуляцией экспрессии определенных наборов генов во всей популяции бактерий. Данный специфический тип регуляции получил название Quorum Sensing (QS) и включает низкомолекулярные молекулы и регуляторные белки, являясь глобальным фактором регуляции экспрессии бактериальных генов. Например, у бактерий семейства *Enterobacteriaceae* QS функционирует с участием сигнальных молекул, включающих индол, *N*-ацетил-гомосеринлактоны и пептиды [2].

Трансляции длинных некодирующих РНК в пептиды

Хотя до матричных РНК белок-кодирующих генов транскрибируется лишь 30 % генома, согласно данным крупных исследовательских проектов, не менее 75 % генома человека транскрибируется [19], и большинство транскриптов можно классифицировать как *lncРНК*, которые регулируют транскрипцию, сплайсинг, деградацию РНК и трансляцию (рис. 1) [22]. В геномах всех исследованных многоклеточных эукариот выявлены тысячи генов *lncРНК* со сходными свойствами, даже у видов с относительно компактными размерами [29]. *LncРНК* участвуют в таких важнейших процессах, как дифференцировка клеток, старение, циркадные часы, регуляция клеточного цикла и плюрипотентность. Подобно мРНК, *lncРНК* могут также взаимодействовать с микроРНК путем гибридизации с частично комплементарными последовательностями. Кроме того, некоторые микроРНК-связывающие *lncРНК* действуют как молекулярные губки, которые га-

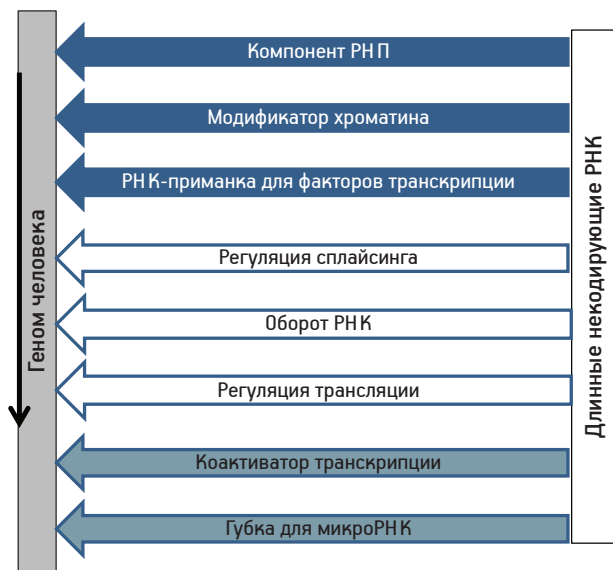


Рис. 1. Известные и предполагаемые функции длинных нкРНК в иммунитете. Длинные нкРНК обычно регулируют транскрипцию гена путем образования комплексов, которые связывают геномную область перед сайтом начала транскрипции. Длинные нкРНК могут потенциально взаимодействовать с другими транскриптами и регулировать пути микроРНК, трансляцию, сплайсинг и деградацию РНК. Длинные РНК с известными молекулярными функциями окрашены в черный цвет, потенциальные молекулярные функции в иммунитете окрашены в серый цвет [22]

сят эффекты микроРНК на их первичные мишени мРНК [22]. Одной из причин старения может быть истощение *SIRT6*, выполняющих упаковку *LINE-1* в транскрипционно репрессированный гетерохроматин [49]. В связи с тем, что МЭ, в том числе *LINE-1*, играют ключевую роль в формировании доменов *lncРНК* (представлены в 83 % их доменов) [27], а в некоторых случаях сами МЭ могут выступать в качестве генов *lncРНК* [38], можно предположить, что дерепрессия МЭ при старении вызывает дисбаланс в координированной работе *lncРНК* по регулированию работы генома, что неминуемо ведет к прогрессирующей дегенерации.

Длинные нкРНК могут использоваться как составная часть рибонуклеопротеинов или самостоятельно, как рибозимы. Они, подобно белкам, обладают модульной организацией и состоят из дискретных доменов. Важную роль в этом играют МЭ, фрагменты которых в составе *lncРНК* используются в качестве доменов, связывающихся с ДНК, РНК и белками, что отражает значение МЭ в эволюции и распределении *lncРНК* в геномах [27]. В геноме человека более 14 000 генов *lncРНК*, при этом более чем в $\frac{2}{3}$ зрелых транс-

криптов *lncРНК* выявляются МЭ и составляют значительную часть их генов. Выявлено выраженное межвидовое различие содержания МЭ в длинных нкРНК [29].

Несмотря на то, что *lncРНК* не содержат длинные или консервативные *ORF*, многие из них связаны с рибосомами и активно транслируются в функциональные пептиды, имея важное значение в эволюции белков *de novo* [43]. Длинные нкРНК кодируют пептиды, стимулирующие или ингибирующие целевые гены у млекопитающих [39]. Данное свойство позволяет предположить механизм развития функций гипоталамуса в эволюции за счет формирования генов, кодирующих важнейшие для регуляции онтогенеза пептиды, из МЭ, служащих поставщиками их ДНК-связывающих доменов. Предполагается возможность трансляции многих нкРНК с отбором наиболее оптимальных вариантов, участвующих в регуляции онтогенеза животных и растений в эволюции. Примерами пептидов, транслируемых из *lncРНК*, у растений являются участвующий в поглощении фосфатов пептид *IPS1*, необходимый для симбиоза с бактериями пептид *ENOD40*, контролирующей чувствительность к фотопериодам мужскую стерильность пептид *LDMAR*, управляющие временем цветения через транскрипцию *FLC* пептиды *COLD AIR* и *COOL AIR* [55]. У животных длинная нкРНК кодирует миорегулин — пептид, контролирующей эффективность работы мускулатуры. Данную функцию пептид осуществляет за счет непосредственного взаимодействия с кальциевой АТФазой саркоплазматического ретикулума для управления поглощением кальция [10]. На мембране эндоплазматической сети мышц локализуется также пептид *DWORF*, транслируемый из *lncРНК* [42].

Трансляция микроРНК в функциональные пептиды

Поиск новых биоактивных пептидов привел к открытию тысяч, ранее неаннотированных, коротких *ORF* (*smORF*) в геномах разных царств (животных, растений, бактерий). В результате оказалось, что функциональные гены, кодирующие *smORF*, составляют не менее 5–10 % геномов. Некоторые из данных *smORF* имеют фундаментальное биологическое значение в кодировании пептидов. Классические биоактивные пептиды, нейропептиды, пептидные гормоны и *SEP* (*smORF-encoded polypeptide*) различаются

по специфическим путям. Классические биоактивные пептиды образуются путем протеолиза более длинных препропептидов. Например, 29-аминокислотный пептид глюкагон образуется путем протеолиза препроглюкагона длиной 180 аминокислот, дополнительная последовательность в котором содержит сигнальную часть, направляющую его через секреторный путь, где он подвергается протеолизу до высвобождения из клетки. Биоактивные *SEP* производятся непосредственно путем трансляции на рибосоме *smORF* без протеолиза предшественника. Хотя это не исключает того, что некоторые *SEP* могут посттрансляционно модифицироваться и воздействовать на соседние клетки [44]. Данный механизм имеет аналогию в отношении микроРНК, гены которых созревают из последовательностей МЭ, первоначально транскрибируемых в менее консервативные малые нкРНК (*siРНК*). Можно предположить, что в эволюции сходным образом формируются классические биоактивные пептиды, когда в отборе сохраняются наиболее удачные варианты кодирующих их последовательностей, закрепляясь в динамичных регуляторных сетях генома, в формировании которых важное значение имеют МЭ. В данном отношении имеют значение дополнительные домены в препропептиде, определяющие особенности его функционирования и возможные взаимосвязи с эпигенетическими факторами. По аналогии, при-микроРНК являются удобными молекулами, содержащими как некодирующую регуляторную часть, так и транслируемую в функциональный пептид область. Интересно, что гормоны гипоталамуса, управляющие работой всей эндокринной системой человека, имеют пептидную природу. Первый из них, тиролиберин, оказался трипептидом. Соматолиберин состоит из 44 аминокислот, кортиколиберин — из 41. При этом обнаружено, что исходные гипофизотропные гипоталамические пептиды широко распространены по всей ЦНС с четкой локализацией. Например, гонадолиберин синтезируется также в эпифизе, а нейропептиды экспрессируются и функционируют в тканях ЖКТ, в легких, сердце, кровеносной и иммунной системах [24].

Обнаружено, что микроРНК могут транслироваться с образованием функциональных пептидов *miPEP*, которые увеличивают транскрипцию ассоциированных с ними микроРНК [17]. При-микроРНК содержат *smORF*, выполняющая как функцию предшественника некодирующей РНК, так и кодирование пептида. Например,

у *Arabidopsis thaliana pri-miR165a* транслируется в пептид *miPEP165a*, у *Medicago truncatula pri-mR171b* — в *miPEP171b*. Данные пептиды усиливают образование соответствующих им зрелых микроРНК. Предполагается, что *miPEP* широко распространены у эукариот, по крайней мере у растений. Например, у *Arabidopsis* из 50 при-микроРНК выявляется не менее одной *smORF*, кодирующей пептид [32]. Не исключено, что подобные механизмы саморегуляции существуют и у животных. Аналогией саморегуляции является способность микроРНК, произошедших из МЭ, ингибировать родительские последовательности МЭ как посттранскрипционно [12, 23, 33, 36], так и воздействуя на транскрипцию путем взаимодействий с метилтрансферазами и гистоновыми модификаторами [6]. При этом параллельно с ингибированием МЭ происходит регуляция других последовательностей, произошедших из МЭ (белок-кодирующие гены, регуляторные структуры, сайты связывания с ТФ, инсуляторы). Не исключено, что *miPEP* также могут воздействовать на другие регуляторные механизмы, помимо собственных прекурсоров.

Обнаружение *miPEP* подтверждает выводы о том, что многие микропептиды кодируются неаннотированными *smORF* в некодирующих РНК [44]. Подтверждения образования эндогенных *miPEP* были экспериментально получены при помощи репортерного анализа *GUS*, иммуноблота и определения сверхэкспрессии для *miPEP171b* и *miPEP165a*, профилированием рибосом для трансляции данных пептидов. Для идентификации *miPEP* при помощи вычислительного прогнозирования применяют методы биоинформатики, протеомики, профилирование рибосом и высокопроизводительное секвенирование РНК (*RNA-seq*) [39].

Можно предположить эффективное применение *miPEP* и их аналогов в медицине, в частности для замедления дегенеративных процессов при старении. В клинической практике уже успешно применяют пептидные препараты с данной целью, выделенные из эпифиза [8]. Однако современный подход по выявлению возможных *miPEP* или их искусственному синтезу, основанный на исследовании влияния на конкретные генетические и биохимические процессы, может дать более весомые клинические результаты. Кроме того, обнаружение *miPEP* говорит о возможном механизме действия применяемых в клинике пептидных препаратов путем активации определенных микроРНК, играю-

щих роль в старении. При этом сами *miPEP* могут быть с успехом использованы для точного изучения функции ассоциированных с ними микроРНК. О возможностях данного метода и его эффективности говорят результаты применения *miPEP* в сельском хозяйстве. Так как *miPEP* повышают транскрипцию микроРНК, из которых они произошли, приводя к ингибированию целевых генов, они используются для исследования микроРНК. Полученные данные применяют на агрономических культурах для повышения урожайности и оптимизации агрономических характеристик сельскохозяйственных культур. Например, экзогенное воздействие синтетическим *miPEP172c*, стимулирующим экспрессию *miR172c*, приводит к стимуляции образования узелков в корневой системе сои. Увеличение количества узелков, являющихся органами для симбиотического взаимодействия с ризобиями, способствует повышению урожайности [17].

Взаимосвязь некодирующих РНК и транспозонов в старении

В последние годы появляется все больше свидетельств роли *lnc*РНК в связанных со старением молекулярных процессах [52]. Так как МЭ, в том числе *LINE-1*, играют ключевую роль в возникновении и эволюции генов *lnc*РНК [27], а дерепрессия МЭ считается важным фактором в старении [30, 45, 49], данные свидетельства оказываются логическим подтверждением роли МЭ в старении. Например, *lnc*РНК *TERC* и *TERRA* оказывают влияние на хромосомную нестабильность и укорочение теломер, способствующее преждевременному старению. При диетическом ограничении выявлено участие специфических *lnc*РНК

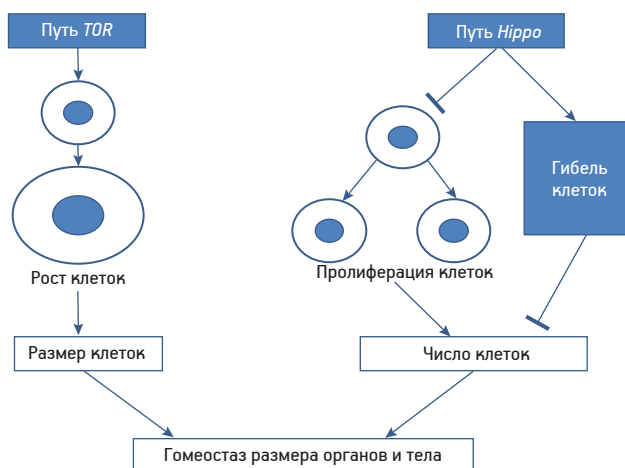


Рис. 2. Пути Hippo и TOR в регуляции размеров органов

в антивозрастных процессах [52]. Некодирующие РНК связаны с ключевыми сигнальными путями TOR и Hippo, вовлеченными в регуляцию размера органа (рис. 2). Это доказывает их регуляторную роль в управлении генетической программой развития в онтогенезе. Например, *lnc*РНК *HOTAIR* ингибирует *SAV1*, в результате чего активируется путь Hippo [25]. МикроРНК тесно связаны с путями Hippo при опухолевой прогрессии. Сигнальные пути Hippo влияют на широко распространенный биогенез микроРНК, которые, в свою очередь, регулируют Hippo (рис. 3) [34]. Это один из примеров роли нкРНК в регуляции программы развития, действующий по принципу саморегуляции. Можно предположить, что, начиная с первого деления зиготы, содержащиеся в геноме МЭ способствуют активации и транспозиции видоспецифических и тканеспецифических для каждой стадии МЭ и нкРНК. Наследуемые перемещения и/или активации МЭ, за счет регуляции некодирующими РНК, образуемыми при процессинге транскриптов МЭ, ведут к репрессии или активации других МЭ и белок-кодирующих генов, что, в свою очередь, при следующем клеточном делении, запускает каскад активации следующих транспозонов с изменением экспрессии новых генов. В результате последовательных реакций в каждом клеточном делении происходит дифференцировка клеток. Логично предположить, что для каждого вида животных и растений, характеризующегося своим содержанием МЭ, характерен каскад наследуемых активаций транспозонов, что отражается на особенностях фенотипических проявлений при развитии организмов. При этом в эволюции отбор регуляторных путей направлен в первую очередь на достижение половой зрелости и размножение, после чего давление отбора на адаптационное значение развившихся сетей взаимосвязей снижается, что ведет к прогрессирующему старению. В связи с этим при старении наблюдается дисбаланс в активации МЭ, ведущий к повышению вероятности развития генетической нестабильности [6].

Принцип саморегуляции МЭ процессированными продуктами собственной транскрипции, лежащий в основе управления программой экспрессии генов в онтогенезе, можно продемонстрировать на примере длинных нкРНК. Около $2/3$ генома человека состоит из МЭ, при этом транспозоны являются основными факторами, способствующими рождению и диверсификации репертуаров *lnc*РНК позвоночных. Не менее двух из трех транскриптов *lnc*РНК содер-

жат последовательности МЭ в составе большинства их зрелых транскриптов. Сохранение данных МЭ не случайно, а необходимо для управления биогенеза многих *lncРНК* в связи с формированием транспозонами уникальных сайтов для инициации транскрипции, сплайсинга и полиаденилирования. Механизмы, посредством которых МЭ могут напрямую влиять на функциональную активность *lncРНК*, были доказаны. Обогащение геномов млекопитающих транспозонами вблизи генов *lncРНК* также связано с их транскрипционной регуляцией.

Происходящие из МЭ промоторы и энхансеры могут быть включены в регуляцию соседних генов хозяина. Например, около 10% транскриптов *lncРНК* человека иницируется в *LTR* эндогенных ретровирусов, а многие зрелые *lncРНК* полностью состоят из последовательностей *ERV* [29]. На организменном уровне существуют регуляторные центры, где можно продемонстрировать данный принцип, — примером является гиппокамп, в котором выявлена активация МЭ в зрелом возрасте [31, 48], наряду с экспрессией *lncРНК* [18]. Так как *lncРНК* могут транслироваться в функциональные пептиды, можно предположить, что данная сложная регуляторная сеть с участием МЭ, нкРНК и кодируемых ими пептидов может быть ключом к выяснению механизмов старения. Это связано с тем, что, как предполагается, гипоталамус может служить командным центром старения, в частности через механизмы взаимодействия *IKKβ/NF-κB* с гонадолиберинем [54]. Действительно, помимо роли в возникновении новых белок-кодирующих генов, МЭ имеют важнейшее значение в возникновении их регуляторных сетей. В геноме человека обнаружено 280 000 регуляторных элементов, составляющих около 7 мегабаз, возникших в результате инсерций МЭ. Данные элементы были кооптированы из *SINE*, *LINE*, *LTR* и ДНК-транспозонов [37].

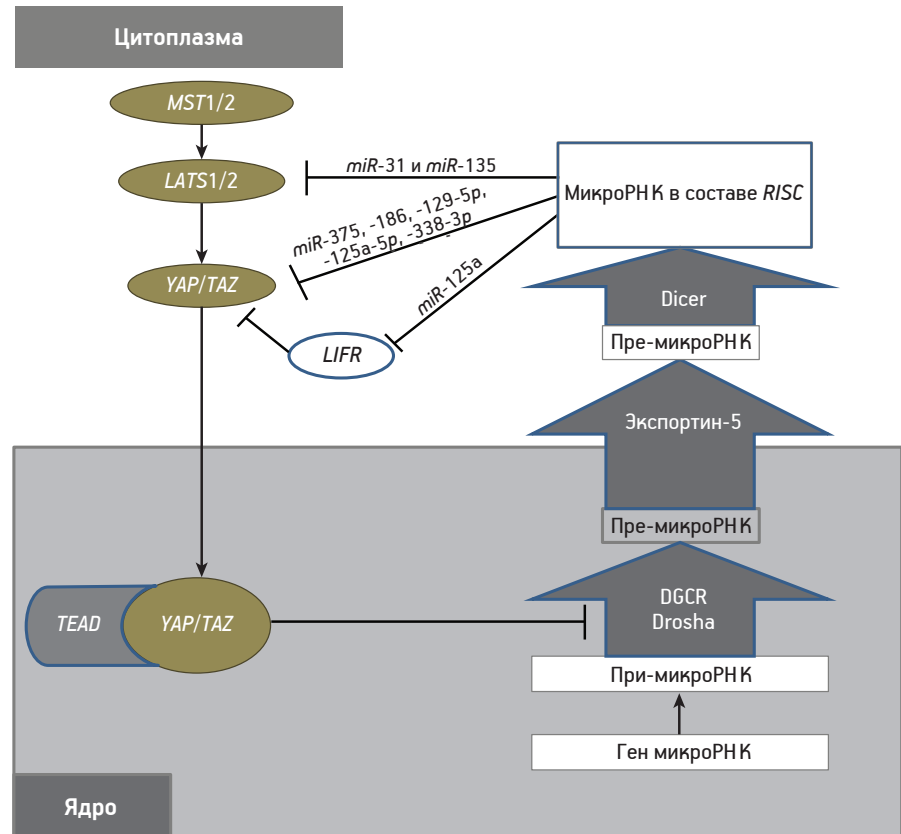


Рис. 3. Взаимодействие путей Hippo и микроРНК; пути Hippo напрямую регулируют биогенез микроРНК, которые, в свою очередь, модулируют пути Hippo [34]

Регуляторное влияние МЭ на экспрессию генов можно продемонстрировать на примере эмбриональных стволовых клеток (*ESC*). Более сотен элементов *HERVH/LTR7* продуцируют обильное количество *lncРНК* в *ESC* человека под контролем транскрипционных факторов *OCT4* и *NANOG*. Данные взаимодействия лежат в основе программируемой дифференцировки клеток [29]. Можно предположить, что тот же принцип лежит в основе эволюционного возникновения путей регуляции экспрессии белок-кодирующих генов, в возникновении которых (путем экзонизации МЭ [11, 46], доместикиции МЭ [11, 13, 20, 21, 35, 53] или их участков при дублировании генов [26, 29]) важную роль в эволюции сыграли транспозоны.

Роль транспозонов в происхождении белок-кодирующих генов

МЭ способствуют белковому разнообразию за счет экзонизации инсертированных в интроны последовательностей. Чрезвычайно активными в данном отношении являются *SINE*, содержащие множество латентных сигналов сплайсинга.

У человека они создают не менее 5% всех внутренних альтернативных экзонов [46]. *LINE-1* также способствуют образованию гибридных транскриптов за счет содержания акцепторов и доноров сигналов полиаденилирования и сайтов сплайсинга [11]. Кроме интронных, в экзонизации используются межгенные МЭ с созданием альтернативных 3'UTR [46].

Ретроэлементы способствуют дублированию генов путем образования ретрокопий, многие из которых становятся функциональными [26]. В геноме человека накоплено более 10 000 псевдогенов, возникших в результате дублирования белок-кодирующих генов [29], не менее 1 000 из них транскрибируются [26].

Кроме того, в образовании новых генов в эволюции важную роль играет одомашнивание самих МЭ. Характерным примером является происхождение теломеразы из обратной транскриптазы *LINE-1* [11]. Доместикация гена *env* эндогенных ретровирусов около 85 млн лет назад способствовала обретению важной функции — образованию объединенного слоя клеток трофобласта на поверхности эндометрия при имплантации эмбриона [20]. Даже при использовании строгих критериев функциональности генов обнаруживается множество белков, происходящих из МЭ у всех эукариот. Способность транспозаз формировать петли ДНК в области их присоединения способствует их одомашниванию для организации участков генома в домены хроматина. Например, из транспозаз произошли белки *Abp1* у дрожжей, участвующие в сегрегации хромосом за счет связывания с центромерами, инсулятор *BEAF32* у дрозофилы [21], *CENP-B* у позвоночных [53], транскрипционные факторы *FHY3* и *FAR1* у растений [35].

Было выявлено около 1 000 генов, содержащих не менее одного генного домена *RETRA* (Retroviral or Transposon-associated) [53]. Это говорит о важнейшей роли МЭ в качестве источника функциональных доменов белков, используемых в эволюции. У человека обнаружено 85 генов, одомашненных из ретроэлементов и кодирующих сходные с ретровирусными белками *Gag* изоформы белков [13].

Заключение

Обнаружение трансляции нкРНК в функциональные пептиды дало основу для успешного применения данного феномена в сельском хозяйстве с целью повышения урожайности культур

путем программирования особенностей онтогенетического развития при помощи *miRER*. Данный подход является высокоэффективным, так как физиологически обоснован первичными эффекторами в воздействии на целевые молекулы. В клинической практике также успешно применяются биологически активные пептиды, способные замедлить процессы старения, что основано на доказанных экспериментальных данных и также физиологически оправдано. Можно предположить, что один из механизмов действия этих пептидов может быть сходным с *miRER* за счет взаимодействия с генами нкРНК. Изучение данного механизма действия может быть ключом к определению различных путей влияния применяемых пептидов, а также синтеза новых, на основе *miRER*. Кроме того, исследование роли нкРНК в синтезе пептидов в органах, играющих ключевую роль в управлении физиологическими процессами в организме (гипоталамус, эпифиз), позволит обнаружить наиболее эффективные пептиды, способные замедлить прогрессирование старости. Важное значение для предстоящих исследований, как предполагается, имеет исследование особенностей экспрессии транспозонов в гипоталамусе и других структурах ЦНС, активация которых, обнаруженная в ряде исследований, согласуется с экспрессией нкРНК, способных транслироваться в функциональные пептиды.

Получены экспериментальные и клинические данные о влиянии пептидов на гипоталамус, что позволяет предположить необходимость дальнейших перспективных работ, основанных на изучении эпигенетических механизмов регуляции функции гипоталамуса. Например, в эксперименте показано, что экстракты эпифиза у старых самок крыс снижают порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов [1], пептидные препараты эпифиза усиливают пролиферативные процессы в органотипической культуре МПО гипоталамуса тканеспецифического характера [4], пептидный препарат «Тималин» снижает порог чувствительности нейронов аркуатного центра к действию стресса [3]. Предполагается использование пептидов эпифиза в клинической практике для коррекции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у людей старших возрастных групп [8].

О необходимости исследования роли МЭ и связанных с ними нкРНК, способных, помимо регуляторных функций, транслироваться в функциональные пептиды, говорят работы, выявив-

шие активность нкРНК в эпифизе. Была обнаружена дифференциальная день/ночь экспрессия 112 lncРНК в эпифизе крыс. Около половины данных изменений были ночными. Освещенность в ночное время быстро меняла уровень некоторых lncРНК, экспрессия которых регулировалась норадреналином через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [15]. Полученные данные говорят о взаимодействиях нкРНК с пептидами, управляющими функционированием организма, а также с пептидами эпифиза, успешно применяемыми в клинической практике для замедления процессов старения [8]. Можно предположить, что исследование взаимосвязей МЭ с нкРНК даст возможность определить регуляторные пути и наиболее эффективные пептиды, применение которых позволит проводить коррекцию связанной со старением патологии. Представляют интерес дальнейшие исследования, направленные на секвенирование одиночных клеток отдельных ядер гипоталамуса для выявления особенностей соматических ретротранспозиций, влияющих на особенности экспрессии генов и выработку пептидов.

Литература

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1973. Т. 213. № 2. С. 483–485.
2. Зайцева Ю.В., Попова А.А., Хмель И.А. Регуляция типа Quorum Sensing у бактерий семейства Enterobacteriaceae // Генетика. 2014. Т. 50. № 4. С. 373–391.
3. Козак М.В., Теплый Д.Л. Возрастные и половые различия реакций нейроэндокринных центров гипоталамуса на альфа-токоферол ацетат и препарат «Тималин» // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 655–659.
4. Милютин Ю.П., Козина Л.С., Арутюнян А.В. и др. Влияние пептидных препаратов эпифиза на пролиферативные процессы в органотипической культуре преоптической области гипоталамуса // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 61–63.
5. Москалёв А.А. Старение и гены. СПб., 2008. С. 360.
6. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль взаимодействий транспозонов с эпигенетическими факторами при старении // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 516–529.
7. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21. № 6. С. 742–749.
8. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.
9. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Шатаева Л.К. Молекулярный механизм взаимодействия олигопептидов и двойной спирали ДНК // Бюл. эксп. биол. 2006. Т. 141. № 4. С. 443–447.
10. Anderson D.M., Anderson K.M., Cang C.L. et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance // Cell. 2015. Vol. 160. P. 595–606.
11. Belancio V.P., Roy-Engel A.M., Deininger P.L. All y'all need to know 'bout retroelements in cancer // Seminars Cancer Biol. 2010. Vol. 20. P. 200–210.
12. Borchert G.M., Holton N.W., Williams J.D. et al. Comprehensive analysis of microRNA genomic loci identifies pervasive repetitive-element origins // Mobile Genet. Elements. 2011. Vol. 1. P. 8–17.
13. Campillos M., Doerks T., Shah P.K., Bork P. Computational characterization of multiple Gag-like human protein // Trends Genet. 2006. Vol. 22. № 11. P. 585–589.
14. Clarke I.J. Hypothalamus as an endocrine organ // Compr. Physiol. 2015. Vol. 5. № 1. P. 217–253.
15. Coon S.L., Munson P.J., Cherukuri P.F. et al. Circadian changes in long noncoding RNAs in the pineal gland // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. P. 13319–13324.
16. Couzigou J.M., Laressergues D., Becard G., Comier J.P. miRNA-encoded peptides (miPEPs): A new tool to analyze the role of miRNAs in plant biology // RNA Biol. 2015. Vol. 12. P. 1178–1180.
17. Couzigou J.M., Andre O., Cuillotin B. et al. Use of microRNA-encoded peptide miPEP172c to stimulate nodulation in soybean // New Phytol. 2016. Vol. 211. № 2. P. 379–381.
18. Deng B., Cheng X., Li H. et al. Microarray expression profiling in the denervated hippocampus identified long noncoding RNAs functionally involved in neurogenesis // BMC Molec. Biol. 2017. Vol. 18. № 1. P. 15. doi: 10.1186/s12867-017-0091-2.
19. Djebali S., Davis C.A., Merkel A. et al. Landscape of transcription in human cells // Nature. 2012. Vol. 489. № 7414. P. 101–108.
20. Dupressoir A., Lavialle C., Heidmann T. From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: role of the captured syncytins in placentation // Placenta. 2012. Vol. 33. № 9. P. 663–671.
21. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks // Nat. Rev. Genet. 2008. Vol. 9. № 5. P. 397–405.
22. Fitzgerald K.A., Caffrey D.R. Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity // Curr. Opin. Immunol. 2014. Vol. 26. P. 140–146.
23. Gim J., Ha H., Ahn K. et al. Genome-Wide Identification and Classification of microRNAs derived from repetitive elements // Genomic Inform. 2014. Vol. 12. P. 261–267.
24. Guillemain R. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors // J. Endocr. 2005. Vol. 184. № 1. P. 11–28.
25. Hu G., Dong B., Zhang J. et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates the Hippo pathway by directly binding to SAV1 in renal cell carcinoma // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 35. P. 58654–58667.
26. Huang C.J., Lin W.Y., Chang C.M., Choo K.B. Transcription of the rat testis-specific Rtdpoz-T1 and -T2 retrogenes during embryo development: co-transcription and frequent exonisation of transposable element sequences // BMC Molec. Biol. 2009. Vol. 10. P. 74–88.
27. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // RNA. 2014. Vol. 20. № 7. P. 959–976.
28. Jacques P.E., Jeyakani J., Bourgue G. The majority of primate-specific regulatory sequences are derived from transposable elements // PLoS Genet. 2013. Vol. 9. № 5. P. e1003504.
29. Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications // Trends Genet. 2014. Vol. 30. № 10. P. 439–452.
30. Kirkwood T.B. DNA, mutations and aging // Mutat. Res. 1989. Vol. 219. № 1. P. 1–7.
31. Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V. et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 2. P. e0117854.
32. Laressergues D., Couzigou J.M., Clemente H.S. et al. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides // Nature. 2015. Vol. 520. № 7545. P. 90–93.

33. Li Y., Li C., Xia J., Jin Y. Domestication of transposable elements into microRNA genes in plants // PLoS One. 2011. Vol. 6. P. e19212.
34. Li N., Xie C., Lu N. Crosstalk between Hippo signaling and miRNAs in tumour progression // FEBS. 2017. Vol. 284. № 7. P. 1045–1055.
35. Lin R., Ding L., Casola C. et al. Transposase-derived transcription factors regulate light signaling in Arabidopsis // Science. 2007. Vol. 318. P. 1302–1305.
36. Lorenzetti A.P., A de Antonio G.Y., Paschoal A.R., Domingues D.S. Plant TE-MIR DB: a database for transposable element-related microRNAs in plant genomes // Funct. Integr. Genomics. 2016. Vol. 16. P. 235–242.
37. Lowe C.B., Haussler D. 29 mammalian genomes reveal novel exaptations of mobile elements for likely regulatory functions in the human genome // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. P. e43128.
38. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // Nat. Struct. molec. Biol. 2014. Vol. 21. № 4. P. 423–425.
39. Lv S., Pan L., Wang G. Commentary: Primary Transcripts of microRNAs Encode Regulatory Peptides // Front. Plant Sci. 2016. Vol. 7. P. 1436.
40. Meister B., Herzer S., Silahdaroglu A. MicroRNAs in the hypothalamus // Neuroendocrinology. 2013. Vol. 98. № 4. P. 243–253.
41. Miousse I.R., Chalbot M.G., Lumen A. et al. Transposable elements in response to environmental stressors // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2015. Vol. 765. P. 19–39.
42. Nelson B.R., Makarewich C.A., Anderson D.M. et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle // Science. 2016. Vol. 351. № 6270. P. 271–275.
43. Ruiz-Orera J., Messeguer X., Subirana J.A., Alba M.M. Long non-coding RNAs as a source of new peptides // Elife. 2014. Vol. 3. P. e03523. doi: 10.7554/eLife.03523.
44. Saghatelian A., Couso J.P. Discovery and Characterization of smORF Encoded Bioactive Polypeptides // Nat. Chem. Biol. 2015. Vol. 11. № 12. P. 909–916.
45. Sturm A., Ivics Z., Vellai T. The mechanism of ageing: primary role of transposable elements in genome disintegration // Cell. Molec. Life Sci. 2015. Vol. 72. № 10. P. 1839–1847.
46. Tajnik M., Vigilante A., Braun S. et al. Inergetic Alu exonisation facilitates the evolution of tissue-specific transcript ends // Nucl. Acids Res. 2015. Vol. 43. № 21. P. 10492–10505.
47. Taouis M. MicroRNAs in the hypothalamus // Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab. 2016. Vol. 30. № 5. P. 641–651.
48. Upton K.R., Gerhardt D.J., Jesuadian J.S. et al. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons // Cell. 2015. Vol. 161. № 2. P. 228–239.
49. Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S. et al. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age // Nat. Commun. 2014. Vol. 5. P. 5011.
50. Wang J., Li X., Wang L. et al. A novel long intergenic non-coding RNA indispensable for the cleavage of mouse two-cell embryos // EMBO Rep. 2016. Vol. 17. P. 1452–1470.
51. Watanabe T., Cheng E., Zhong M., Lin H. Retrotransposons and pseudogenes regulate mRNAs and lncRNAs via the piRNA pathway in the germline // Genome Res. 2015. Vol. 25. № 3. P. 368–380.
52. Yang D., Lian T., Tu J. et al. LncRNA mediated regulation of aging pathways in Drosophila melanogaster during dietary restriction // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 8. № 9. P. 2182–2203.
53. Zdobnov E.M., Campillos M., Harrington E.D. et al. Protein coding potential of retroviruses and other transposable elements in vertebrate genomes // Nucl. Acids Res. 2005. Vol. 33. № 3. P. 946–954.
54. Zhang G., Li J., Purkayastha S. et al. Hypothalamic programming of systemic aging involving IKK- β , NF- κ B and GnRH // Nature. 2013. Vol. 497. № 7448. P. 211–216.
55. Zhang J., Mujahid H., Hou Y. et al. Plant Long ncRNAs: A New Frontier for Gene Regulatory Control // Amer. J. Plant. Sci. 2013. Vol. 4. № 5. id:32139.
56. Zhang L., Cai Z., Wei S. et al. MicroRNA expression profiling of the porcine developing hypothalamus and pituitary tissue // Int. J. molec. Sci. 2013. Vol. 14. № 10. P. 20326–20339.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 10–20

R. N. Mustafin¹, E. K. Khusnutdinova^{1,2}

EPIGENETIC HYPOTHESIS OF THE ROLE OF PEPTIDES IN AGING

¹ Bashkir State University, 32, Zaki Validi str., Ufa, 450076; e-mail: ruj79@mail.ru; ² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center, 71, Oktyabrya pr., Ufa, 450054

In regulation of gene expression in the ontogenesis of multicellular eukaryotes, in addition to transcription factors, an important role is played by epigenetic factors that control the release of genetic information in each cell division. Many binding sites for the transcription factors were derived from transposon sequences. Mobile elements are also important sources of non-coding RNA. Due to this, transposons have an indirect effect on gene expression and genome methylation. In evolution, transposons serve as important sources for the origin of new protein and proteins domains. A number of studies have identified that long non-coding RNAs and microRNAs can be translated into functional peptides. At the same time, transposons remain active in the hypothalamus of adult humans, which is consistent with the transcription of non-coding RNAs in these structures, which may be key in aging.

Key words: long noncoding RNA, microRNA, mobile elements, peptides, aging, transcription factor

E. Lasalvia-Prisco¹, C. Dau¹, J. Vázquez¹, P. Goldschmidt², F. Galmarini³

GEROPROTECTION IN CANCER PREVENTION

¹ Telemedical Organization-Interdoctors Uruguay, Av. 8 de Octubre 2323, Of. 905, Montevideo, CP 11200, Uruguay, e-mail: interdoctors@telemedical.org; ² Telemedical Organization-Interdoctors France, 1, Place des Vosges, 75004 Paris, France; ³ Telemedical Organization-Interdoctors Argentina, Av. Corrientes 1250, 6 A, C1043AAZ, CABA, Argentina

Clinical records from individuals followed for 5 years, 2000 to 2005, were reviewed. They were distributed in 3 cohorts of ages ranging from 51 to 60, 61 to 70, and 71 to 80 years, respectively. Each cohort included 2 groups of patients with diabetes type 2, one group treated with Metformin 850 mg/day, and the other one without pharmacological treatment. In all groups, for each individual, the mean variation of glycosylated hemoglobin, ferritin, lymphocyte count, total and subpopulations, was determined in blood using the measurement at the beginning and at the end of the 5-year follow-up. The number of all living individuals and cancer cases were also recorded in all groups at the end of the 5-year period. The results were consistent with the reported significance as biomarkers of aging of: the increase of glycosylated hemoglobin and ferritin, the decrease of the number of total lymphocytes and CD8+T, and the increase of T-Regulators. In this preliminary observation, the protection of Metformin on the variations of aging biomarkers was associated with survival and decline of malignancy incidence.

Key words: cancer, aging, immunity, Metformin, geroprotection

In recent years, the advances in the identification of biochemical mechanisms through which aging and cellular regeneration counteract their activities have been reported. Furthermore, in an attempt of preventing diseases associated with aging, including cancer, markers of these mechanisms were identified, feasible in clinical practice, as well as intervention procedures on such mechanisms [16]:

1) oxidative stress from free radicals generated in the mitochondrial activity, measured by blood level of glycosylated hemoglobin;

2) inflammaging or accumulative micro inflammation, followed by blood ferritin level not attributable to other causes;

3) immunosenescence resulting from the balance between aging and regeneration of immune-committed cells [7, 14] involving DNA-modifications and autophagy-failures assessed by the count of blood lymphocytes, total and subpopulations.

Other identified mechanisms involved in aging as sirtuins, telomeres, *Wnt*- β Catenin signal have not yet appropriate clinical markers to follow their activities.

In the frame of aging mechanisms with recognized feasible markers, and with geroprotection as goal, the exploration of suitable agents to slow the injuries induced by aging and/or to enhance the regeneration has been possible. One of these agents is Metformin, which has an already described activity on the three above referred mechanisms of aging, and also has antitumor activity.

Materials and methods

Groups. In this analysis, we observed a 5-year period on clinical records of individuals incorporated to comparable groups: gender (all males), age (51–80 years old), and with or without therapeutic indication of Metformin [6].

Inclusion criteria

Available records with continuity during 5 years, from 2000 to 2005, diagnosis of diabetes type 2, all males, 51–80 years old at the beginning of 5-year follow-up. They were included clinical records in which measures of glycosylated hemoglobin, ferritin and lymphocyte, total count and subpopulations, were recorded as it was described in Methods, at least during the first and last month of the 5-year follow-up.

Among these records, 300 patients were selected and divided in 2 groups, one treated with Metformin (150), and the other one, without pharmacological treatment (150). In each group, three age-ranges were included (50 each): 51–60, 61–70, and 71–80 years old (*table*).

Exclusion criteria

Any additional treatment for more than 30 days. Any discontinuity of the inclusion/exclusion criteria.

Five-year variation of aging-biomarkers, cancer prevalence, and survival

| Age, years old (all males), <i>n</i> =100 | | 51–60 | | 61–70 | | 71–80 | |
|---|---|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|
| Metformin | | non treated, <i>n</i> =50 | treated, <i>n</i> =50 | non treated, <i>n</i> =50 | treated, <i>n</i> =50 | non treated, <i>n</i> =50 | treated, <i>n</i> =50 |
| <i>5-year biomarkers variation</i> | | | | | | | |
| Glycosylated Hemoglobin, mmol/mol | | +10,0±2,9** | +5,6±1,7 | +12,2±2,4** | +6,1±1,2 | +14,4±2** | +6,6±1,1 |
| Ferritin, ng/ml | | +64,2±15,1** | +44,1±7,5 | +82,2±12,4** | +44,4±4,6 | +96,0±14,6** | +33,9±4,4 |
| Lymphocytes | <i>CD3</i> +/ <i>mm</i> ³ | −60,5±7,1 ^{NS} | −54,1±5,6 | −68,3±8,3* | −52,7±7,2 | −74,0±8,1* | −55,4±6,3 |
| | <i>CD4</i> + <i>T</i> / <i>mm</i> ³ | −29,5±4,1 ^{NS} | −24,1±7,4 | −31,3±6,1 ^{NS} | −27,5±5,2 | −34,6±8,1 ^{NS} | −30,4±5,8 |
| | <i>CD8</i> + <i>T</i> / <i>mm</i> ³ | −36,5±5,2 ^{NS} | −31,3±4,8 | −38,1±7,6 ^{NS} | −34,3±7,2 | −44,0±7,6* | −53,5±6,0 |
| | <i>CD4</i> + <i>CD25</i> + <i>FoxP3</i> / <i>CD4</i> +/ <i>mm</i> ³ | +2,1±0,4** | +1,4±0,3 | +4,4±0,6** | +1,7±0,5 | +8,3±1,1*** | +1,9±0,9 |
| 5-year cancer diagnosis, total number | | 10 | 6 | 18 | 8 | 23 | 9 |
| 5-year cases alive, % | | 87 | 91 | 78 | 88 | 66 | 80 |

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ^{NS} — not significant.

Assessments

Blood levels parameters reported as aging-biomarkers had been registered: glycosylated hemoglobin using high-performance liquid chromatography [2], serum ferritin concentration analyzed using electrochemiluminescence immunoassay [3], and lymphocyte total count, and subpopulation *CD4*+*T*, *CD8*+*T*, *CD4*+*CD25*+*FoxP3* by flow cytometry [17]. In each group, for each individual, the results of the assessments at the beginning and the end of the 5-year period were collected from the clinical records, and the difference between these final and initial results were calculated, the mean and standard deviation of such difference were registered for each group. Prevalence of cancer disease and number of living individuals were registered for each group at the end of this period.

Statistic

For statistical comparison between groups sample data were analyzed by the Student's *t*-test. Analyses were performed using the GraphPad Prism version 5.00 statistical software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). This study was approved by the appropriate institutional review board accomplishing the Declaration of Helsinki (World Medical Association).

Results

Review includes 5-year period on the clinical records of individuals incorporated to groups comparable in gender (all male), age (51–80 years old), and treated or non-treated with Metformin.

We present the variation of aging-biomarkers, total number of cancer diagnosis, and living individuals, in the 5-year follow-up period (see table).

As it is shown in table, in non-treated individuals, the biomarkers of aging, glycosylated hemoglobin and ferritin increased as the age of the groups increased. In the groups treated with Metformin, of same ages, the increase is significantly less.

The mean of the lymphocytes subpopulations showed: increase of *T*-Regulators (*CD4*+*CD25*+*FoxP3*) with aging, and with less significance, decrease of *CD4*+*T* and *CD8*+*T*, with no other significant variations. Furthermore, the groups treated with Metformin showed dimming of these variations, having the damping of the increase in *T*-Regulators the higher significance. Finally, living individuals in each group decreased with age, and the total number of cancer cases increased with age, but both effects also were significantly slower in groups treated with Metformin.

Discussion

Increased levels of glycosylated hemoglobin and ferritin in blood of non-treated individuals of 51–60, 61–70 and 71–80 years old, respectively, is compatible, in these series, with the significance of these tests as biomarkers of aging [8].

The first metabolic event identified as generator of aging is the hormetic effect of Reactive Oxygen Species (ROS). The generation of mitochondrial energy is regulated by the relationship AMP/ATP, and generates ROS. The effect of ROS upon the cell follows a biphasic curve (hormesis), a low increase of ROS induces a mitochondrial adaptive beneficial response, but a high increase of ROS produces cel-

lular damage (senescence), and aging. This means that high, or accumulative, ROS is a mechanism of aging and aging-associated diseases, through damage of functional molecules and cellular organoids [19]. ROS damage is at least partially mediated by glycation of proteins, nucleic acid and lipids, affecting their functionality and promoting senescence. One of these glycations is responsible of the increased levels of glycosylated hemoglobin [18]. It was previously reported that drugs described as geroprotectors act inhibiting the ROS production. Metformin has impact in this metabolic event by dimming the oxidative damage through AMPK-TOR, and also through another mechanism independent of AMPK [1]. In our analysis, the results confirmed these reports; the individuals treated with Metformin, compared with individuals non-treated, showed a diminution of the increase in glycosylated hemoglobin, associated to aging and above referred as a biomarker of aging. In addition, for the study population, we observed a diminution of cancer prevalence and increase of survival associated with Metformin treatment, as was already reported by independent authors in other research models.

The second event that generates senescence and aging is the detritus accumulation from cell senescence and cell death, inducing universal accumulative microinflammation with cytokines activation and functional perturbation, in a phenomenon named inflammaging [9, 11]. Inflammaging increases blood levels of ferritin for the same level of iron through the involved molecular mediators. In our analysis, the results confirmed the association of Ferritin levels with aging. It was previously reported that Metformin decrease inflammaging [20]. Indeed, Metformin counteract inflammaging by enhancing autophagy. Autophagy is a cellular function whose role is to clean the cell (housekeeper). To accomplish such role, autophagy promotes that autosomes and lysosomes configure the autophagosome within which they are lysed the molecular and cellular detritus, basic components of senescence [10]. In this report, we confirmed that individuals treated with Metformin, compared with individuals non-treated, showed a diminution of the increase of Ferritin associated to age.

The third event identified by several authors as target of aging includes phenomena linked to DNA. Among others, we point out the structural modifications mediated by translocation of DNA sectors, known as Transposons [12, 21], and gene activation through the Win/Catenin mechanism [15]. Both phenomena induce the gene operativity of differentiation and reproduction in precursor and/or stem cells, which

are basic for the regenerative activity, recovering functional structures, including immunity committed cells, and counteracting the cell lose or senescence in aging [4].

The commitment of this metabolic event in the balance senescence / regeneration of immunity constitute a key component to explain the association with aging of diseases rejected or surveilled by the immune system. The translation of such immunosenescence to markers feasible in medical practice has been reported, like decrease of lymphocyte subpopulations $CD4+T$ and $CD8+T$ with increase of T -Regulators ($CD4+CD25+FoxP3$), this last one, more relevant in the immunity of the elderly.

It was also previously reported that Metformin enhances regenerative function including immune-regenerative phenomena [13]. Our analysis on the results, confirmed the change of lymphocyte subpopulations in the three age groups explored, and the higher significance of the increase of T -Regulators in these changes. In addition, we showed that Metformin decreases the changes of lymphocyte subpopulations, included the increase of T -Regulators.

Briefly, Metformin, as it was proposed, acts as a geroprotector showing:

- diminution of the increase of the blood level of glycosylated hemoglobin associated with aging;
- diminution of the increase of the blood level of ferritin associated with aging;
- stabilization of lymphocyte subpopulations in peripheral blood with increase of $CD4+T$ and $CD8+T$, and decrease of T -Regulators ($CD4+CD25+FoxP3$);
- diminution of cancer prevalence;
- increase of survival.

The relevance of these results is given by the fact that aging is a multi-dimensional process that represents the accumulation of changes in an individual over time. Aging is among the largest known risk factor for most human diseases. Roughly, 100 000 individuals worldwide die each day of age-related causes [5]. Therefore, developing geroprotective protocols, with demonstrated metabolic goals and biomarkers of effectiveness and safety, is a primary duty of preventive medicine to fight against the highly prevalent clinical conditions of adults: the aging-associated diseases. Metformin as geroprotector has as target several mechanisms promoters of aging. We want to highlight the activity of Metformin upon immunity that is considered repeatedly as a vigilant factor and a therapeutic adjuvant, which fails in senescence associated with aging. In preclinical and clinical models, other authors

have reported favorable effects of Metformin in cancer disease and its prevention.

Conclusions

Blood measurements of glycosylated hemoglobin, ferritin and lymphocyte subpopulations have varied with age in a manner compatible with their character of biomarkers of aging as previously described. Treatment with Metformin cushioned these variations confirming the activity as geroprotector of this drug. In this observation, decrease of cancer prevalence and increase survival was associated to this geroprotection. Future development is warranted.

References

1. Anisimov V.N. Metformin: Do we finally have an anti-aging drug? // *Cell. Cycle*. 2013. Vol. 12. № 22. P. 3483–3489. doi:10.4161/cc.26928.
2. Ahmed Dar B., Ahmed Dar M., Bashir S. et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c): A biomarker of anti aging // *Int. J. Biol. Med. Res.* 2015. Vol. 6. № 3. P. 5084–5086. http://www.biomedscidirect.com/journalfiles/IJBMR20151908/glycosylated_hemoglobin_hba1c_a_biomarker_of_anti_aging.pdf.
3. Cankurtaran M., Yavuz B.B., Halil M. et al. Increased ferritin levels could reflect ongoing aging-associated inflammation and may obscure underlying iron deficiency in the geriatric population // *Europ. Geriatr. Med.* 2012. Vol. 3. № 5. P. 277–280. doi:10.1016/j.eurger.2012.06.005.
4. Conboy I.M., Rando T.A. Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle // *Cell. Cycle*. 2005. Vol. 4. № 3. P. 407–410. doi:10.4161/cc.4.3.1518.
5. De Grey A.D.N.J. Life span extension research and public debate: societal considerations // *Studies in Ethics, Law, and Technol.* 2007. Vol. 1. № 1. doi:10.2202/1941–6008.1011.
6. De Haes W., Froninckx L., Van Assche R. et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the Peroxiredoxin PRDX-2 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. № 24. P. E2501–E2509. doi:10.1073/pnas.1321776111.
7. Derhovanessian E., Solana R., Larbi A., Pawelec G. Immunity, ageing and cancer // *Immun. Ageing*. 2008. Vol. 5. № 1. P. 11. doi:10.1186/1742–4933–5–11.
8. Engelfriet P.M., Jansen E.H.J.M., Picavet H.S.J., Dolle M.E.T. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans // *Epidem. Rev.* 2013. Vol. 35. № 1. P. 132–151. doi:10.1093/epirev/mxs011.
9. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. Vol. 69. Suppl. 1. P. S4–S9. doi:10.1093/gerona/glu057.
10. Gewirtz D.A. Autophagy and senescence // *Autophagy*. 2013. Vol. 9. № 5. P. 808–812. doi:10.4161/auto.23922.
11. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J. Pathol.* 2010. Vol. 221. № 1. P. 3–12. doi:10.1002/path.2697.
12. López-Panadès E., Gavis E.R., Casacuberta E. Specific localization of the drosophila telomere transposon proteins and RNAs, give insight in their behavior, control and telomere biology in this organism // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. № 6. P. e0128573. doi:10.1371/journal.pone.0128573.
13. Menendez J., Vazquez-Martin A. Rejuvenating regeneration: metformin activates endogenous adult stem cells // *Cell. Cycle*. 2012. Vol. 11. № 19. P. 3521–3522. doi:10.4161/cc.21878.
14. Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 3. P. 958–965. doi:10.1172/JCI64096.
15. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control // *Cell. Res.* 2008. Vol. 18. № 5. P. 523–527. doi:10.1038/cr.2008.47.
16. Perry D.P. Introduction to aging, cancer, and age-related diseases // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1197. № 1. P. vii–x. doi:10.1111/j.1749–6632.2009.05394.x.
17. Provinciali M., Moresi R., Donnini A., Lisa R.M. Reference values for CD4+ and CD8+ T Lymphocytes with naïve or memory phenotype and their association with mortality in the elderly // *Gerontology*. 2009. Vol. 55. № 3. P. 314–321. doi:10.1159/000199451.
18. Pun P.B.L., Murphy M.P. Pathological significance of mitochondrial glycation // *Int. J. Cell. Biol.* 2012. Vol. 2012. P. 1–13. doi:10.1155/2012/843505.
19. Ristow M., Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS) // *Dose Response*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 288–341. doi:10.2203/dose-response.13–035.ristow.
20. Vigili de Kreutzenberg S., Ceolotto G., Cattelan A. et al. Metformin improves putative longevity effectors in peripheral mononuclear cells from subjects with prediabetes. A randomized controlled trial // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25. № 7. P. 686–693. doi:10.1016/j.numecd.2015.03.007.
21. Wood J.G., Jones B.C., Jiang N. et al. Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in drosophila // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113. № 40. P. 11277–11282. doi:10.1073/pnas.1604621113.

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 21–24

E. Lasalvia-Prisco¹, C. Dau¹, J. Vázquez¹, P. Goldschmidt², F. Galmarini³

ГЕРОПРОТЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА

¹ Телемедицинская организация Интердокторы Уругвай, Av. 8 de Octubre 2323 Of. 905, Montevideo, CP 11200. Uruguay, e-mail: interdoctors@telemedical.org; ² Телемедицинская организация Интердокторы Франция, 1, Place des Vosges, 75004 Paris, France; ³ Телемедицинская организация Интердокторы Аргентина, Av. Corrientes 1250, 6 A, C1043AAZ, CABA, Argentina

Проанализированы клинические истории болезни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в трех возрастных группах — 51–60, 61–70 и 71–80 лет за период 2000–2005 гг. В каждой возрастной группе часть пациентов получала Метформин 850 мг/сут, а другая не получала. Было выявлено возрастное увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина и ферритина, уменьшение общего числа лимфоцитов и CD8+T, тогда как число T-Regulators увеличилось. Предварительные данные свидетельствуют, что Метформин защищает организм от возрастных изменений, это проявляется в уменьшении частоты злокачественных опухолей и увеличении выживаемости.

Ключевые слова: рак, старение, иммунитет, Метформин, геропротекция

В. И. Стародубов, А. Н. Эделева, Т. П. Сабгайда

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

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

В статье проведено сравнение распространенности патологических изменений в разных органах и системах у жителей города и села пожилого (60–74 года для мужчин и 55–74 года для женщин), старческого (75–84 года) и преклонного (85 лет и старше) возраста. Проанализированы результаты сплошного обследования всех лиц пенсионного возраста одного городского (7 809 человек) и двух сельских районов (14 749) Нижегородской области, сравнительно однородной по национальному составу населения. В городе число хронических патологий разных органов и систем, приходящихся на одного пенсионера пожилого возраста, составляет 2,83 на одного мужчину и 2,76 на одну женщину, старческого возраста — 3,06 и 3,07 соответственно, преклонного возраста — 2,71 и 2,75. В сельских районах анализируемый показатель для мужчин и женщин пожилого возраста составляет 1,64 и 1,58 соответственно, старческого возраста — 1,84 и 1,78, преклонного возраста — 1,86 и 1,84. Демонстрируя различие фенотипических проявлений генов предрасположенности к хроническим заболеваниям в старости в городе и селе, полученные результаты позволяют сделать следующие предположения. Во-первых, лучший доступ к медицинской помощи не гарантирует лучшее состояние здоровья пожилых, однако способствует увеличению продолжительности жизни мужчин. Во-вторых, несмотря на лучшую доступность медицинской помощи, городской образ жизни способствует накоплению у населения региона хронических заболеваний. В-третьих, при наличии хронических заболеваний трех разных классов болезней вероятность долгой жизни принципиальным образом определяется доступностью медицинской помощи. В-четвертых, вероятность дожития до преклонного возраста существенно снижается в результате заболевания в трудоспособном или раннем пенсионном возрасте сердечно-сосудистыми патологиями, новообразованиями, болезнями органов дыхания, эндокринной и мочеполовой систем.

Ключевые слова: полиморбидность, распространенность хронических заболеваний, самооценка состояния здоровья, лица преклонного и старческого возраста, структура заболеваемости

Постарение населения — объективный процесс развития общества. Во всем мире наблюдается глобальное увеличение продолжительности жизни населения по мере осуществления последовательных демографических переходов. Изменение возрастной структуры населения и увеличение доли пожилых людей сопровождается накоплением груза хронических заболеваний в популяции, что характеризует третью и четвертую стадии эпидемиологического перехода [13].

Демографические изменения требуют осознания, что пожилые люди представляют общественную ценность, аккумулируя знания и опыт, поэтому общественно целесообразным является сохранение и поддержание их жизненного потенциала [6]. Лица пожилого и старческого возраста используют значительные ресурсы здравоохранения, при этом на сегодняшний день медико-социальная политика по отношению к пожилым гражданам нашей страны страдает бессистемностью, ограничивается рядом краткосрочных мер и не удовлетворяет имеющихся потребностей [14]. Концепцией демографической политики РФ на период до 2025 г. предусмотрена разработка мер по сохранению здоровья и продлению трудоспособного периода жизни пожилых людей, развитие геронтологической помощи [11]. Разработана «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [4]. Однако для внедрения программ, направленных на сохранение здоровья пожилых, на региональном уровне необходимо иметь больше данных о состоянии здоровья лиц, доживших до преклонного возраста, чем собирается в рамках статистической отчетности.

Процесс старения организма как истощение его внутренних ресурсов уподобляют мультифакторному заболеванию, в развитие которого вовлечены как повреждающие факторы внешней среды,

так и неблагоприятные аллельные варианты разных генов [2]. К проявлению при определенных неблагоприятных условиях разных заболеваний предрасполагают человека так называемые гены предрасположенности, некоторые варианты которых (гены слабого звена) могут приводить к тяжелой хронической патологии [3]. Генетическая обусловленность развития в старости хронических заболеваний объясняет существенное отличие медицинской составляющей гериатрической помощи от медицинской помощи другим категориям пациентов по подходу в количественном и качественном выражении [1]. Поскольку городские и сельские условия жизни различны (в том числе по доступности медицинской помощи), то можно ожидать разное фенотипическое проявление генов слабого звена у пожилых жителей города и села в пределах одного региона.

Цель работы — сравнительный анализ распространенности хронических заболеваний разных классов у городского и сельского населения Нижегородской области.

Материалы и методы

В РФ информация о заболеваемости по обращаемости собирается в целом для группы населения пенсионного возраста (60 лет и старше для мужчин и 55 лет и старше для женщин), то есть заболевания могут быть выявлены только в случае обращения пациентов в медицинские организации. Поэтому нужная информация о здоровье была получена при сплошном обследовании населения, сравнительно однородного по национальному составу. На основе результатов сплошного обследования всех лиц пенсионного возраста одного городского (7 809 человек) и двух сельских районов (14 749) Нижегородской области в декабре 2016 г. и январе—марте 2017 г. было проанализировано

распространение заболеваний разных классов у пожилых (60—74 года для мужчин и 55—74 года для женщин), лиц старческого (75—84 года) и преклонного возраста (85 лет и старше), табл. 1. Мы не использовали возрастную классификацию ВОЗ в силу недостаточного числа долгожителей (2,8 % населения).

Заболевания выявляли в процессе диспансеризации прикрепленного населения при активном выявлении лиц пенсионного возраста, проживающих на территории обслуживания медицинской организации, на основе «Регистра лиц пожилого и старческого возраста», в том числе при подворных обходах к немобильным и маломобильным пенсионерам в рамках специальной региональной программы профилактических медицинских осмотров лиц пожилого и старческого возраста, находящихся на медицинском обслуживании в медицинской организации. В ходе реализации программы контролировали проведение исследований, по окончании программы проводили верификацию полученных результатов.

Известно, что для людей пожилого и старческого возраста обычной является множественная патология, инволюционные процессы в различных физиологических системах [5, 7, 8—10, 12], поэтому анализ распространенности патологических изменений проводили не по отдельным нозологическим формам, а по классам заболеваний, что, во-первых, повышало надежность результатов анализа, во-вторых, позволяло получить информацию о поражении разных систем и органов. Мы анализировали полиморбидность как возможно не связанные между собой множественные заболевания [9], заведомо отражающие влияние разных факторов риска.

При медицинских исследованиях в ходе реализации программы оценивали возможность пациентов к самообслуживанию, а также просили их оценить состояние здоровья в среднем за год по шкале: 1 балл — отлично, 2 — хорошо, 3 — удовлетворительно, 4 — плохо, после чего для анализируемых групп населения рассчитывали усредненные оценки.

Сравнение частот распространения заболеваний в разных половозрастных группах населения проводили на основе таблиц сопряженности признаков. Проверку независимости признаков осуществляли на основе критерия χ^2 .

Таблица 1

Число обследованных лиц пенсионного возраста в городском и сельских районах Нижегородской области

| Возрастная группа | Город | | Сельские районы | |
|---------------------------|---------|---------|-----------------|---------|
| | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| Пожилые | 1 664 | 3 810 | 3 662 | 5 135 |
| Лица старческого возраста | 500 | 1 236 | 1 110 | 3 337 |
| Лица преклонного возраста | 147 | 452 | 260 | 1 245 |
| <i>Всего</i> | 2 311 | 5 498 | 5 032 | 9 717 |

Результаты и обсуждение

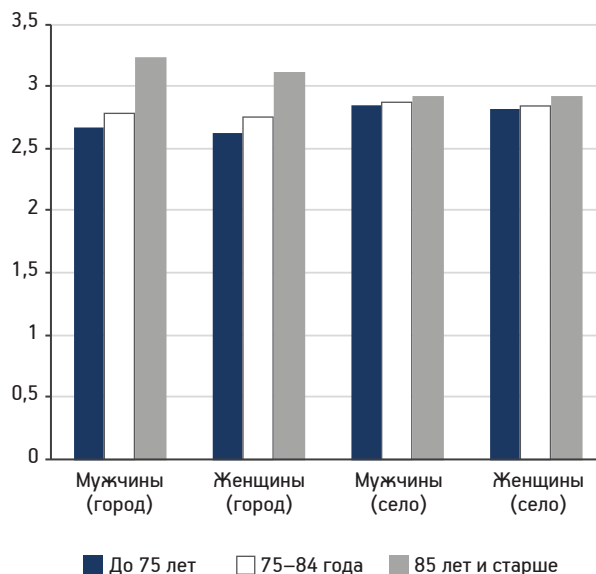
Среди всех осмотренных лиц пенсионного возраста наибольший возраст городских мужчин и женщин составил 114 и 106 лет соответственно, сельских — 99 и 116. Доли мужчин старческого возраста (75–84 года) среди всех пенсионеров в городском и сельских районах близки (21,7 и 22,1%), тогда как доля городских жительниц старческого возраста меньше, чем сельских (22,5 против 34,3%; $\chi^2=235,4$; $p<0,0001$). У городских жителей преклонного возраста (85 лет и старше) доля мужчин больше (6,4 против 5,2%; $\chi^2=4,37$; $p=0,043$), а женщин меньше (8,2 против 12,8%; $\chi^2=74,8$; $p<0,0001$), чем у сельских жителей.

Доля лиц, которые не могут сами себя обслуживать, у всех городских жителей пенсионного возраста вдвое больше, чем у селян, — 11,1% мужчин и 11,6% женщин против 4,7 и 6,2% соответственно. Для лиц преклонного возраста эти доли существенно больше: в городе — 42,2 и 37,6%, на селе — 10,4 и 11,5%, различие ситуации в городе и сельской местности по-прежнему статистически достоверно ($\chi^2=208,7$; $p<0,0001$), то есть сельские жители дольше сохраняют активность в самообслуживании.

Усредненные самооценки состояния здоровья в среднем за год (по шкале: 1 балл — отлично, 4 — плохо) для городских и сельских мужчин старших возрастных групп (75 лет и старше) одинаковы и равны 2,88 балла (чуть лучше, чем «удовлетворительно»), тогда как пенсионеры до 75 лет в городе более оптимистичны: их средняя оценка 2,64 балла против 2,83 у сельских мужчин (рисунки). В то же время, мужчины преклонного возраста (85 лет и старше), живущие на селе, оптимистичнее оценивают состояние здоровья: их средняя оценка составила 2,92 балла, а оценка городских мужчин — 3,23 (хуже, чем «удовлетворительно»).

Городские женщины оценивают состояние здоровья несколько лучше, чем сельские женщины, — 2,85 против 2,87 у женщин 75 лет и старше, 2,86 балла против 2,87 у женщин до 75 лет соответственно. Однако городские женщины 85 лет и старше оценили свое здоровье в среднем на 3,12 балла, оценка сельских долгожительниц более оптимистична — 2,92.

Учитывая гендерные различия в распределении лиц преклонного возраста между городом и сельскими районами, можно предположить, что



Усредненные самооценки состояния здоровья в среднем за год у жителей разных возрастных групп города и села (1 балл — отлично, 2 — хорошо, 3 — удовлетворительно, 4 — плохо)

оптимистичное восприятие состояния своего здоровья способствует увеличению продолжительности жизни сельских женщин, тогда как для мужчин, кроме оптимизма, требуется также доступность медицинской помощи.

У всех обследованных жителей 75 лет и старше были выявлены хронические заболевания: у более молодых пенсионеров хронические заболевания выявлены у 99,6% мужчин и 96,5% женщин в городе и у 99,7% мужчин и 99,2% женщин на селе. Болезням системы кровообращения принадлежит ведущая роль в заболеваемости всех анализируемых групп населения (68,7–81,6%). У городских мужчин на втором месте находятся болезни мочеполовой системы (20,7%), у женщин — болезни эндокринной системы (13,3%). У сельских жителей на втором месте находятся болезни органов пищеварения (15,4 и 12,6%, соответственно), что, по-видимому, связано с бедностью и несбалансированностью питания. На третьем месте у сельских жителей находятся болезни костно-мышечной системы с большей частотой у мужчин (10,8% против 8,5% у женщин). У городских мужчин на третьем месте находятся болезни эндокринной системы (4,2%), у женщин — злокачественные новообразования (2,7%).

При наличии хронических заболеваний у подавляющего большинства городских жителей выявлены сопутствующие болезни (у 93% мужчин и 90,8% женщин). У сельских жителей частота монозаболеваний гораздо больше ($\chi^2=451,4$;

$p < 0,0001$), сопутствующие заболевания выявлены у 72,6 % мужчин и 68,0 % женщин.

В городе число хронических патологий разных органов и систем, приходящихся на одного пенсионера 75 лет, меньше, чем для более пожилых лиц, — 2,83 на одного мужчину и 2,76 на одну женщину пожилого возраста против 2,97 и 2,95 соответственно. Однако для лиц преклонного возраста (85+) среднее число хронических заболеваний несколько меньше, чем для лиц старческого возраста (75–84 года), — 2,71 для мужчин и 2,75 для женщин против 3,06 и 3,07 соответственно. В сельских районах анализируемый показатель у пенсионеров до 75 лет составляет 1,64 для мужчин и 1,58 для женщин, 75–84 лет — 1,84 и 1,78 соответственно, 85 лет и старше — 1,86 и 1,84.

Результаты, полученные для городских жителей, согласуются с заключением Л. Б. Лазебника, что долгожители меньше болеют хроническими заболеваниями [9], а также с данными обследования пациентов геронтологического центра [7]. Отличие результатов, полученных для сельских жителей, нельзя объяснить только ограниченностью диагностических возможностей в рамках диспансеризации в условиях центральных районных больниц, поскольку при большом числе наблюдений (14 749 человек) влияние этого фактора должно нивелироваться. Меньшие показатели числа хронических заболеваний, приходящихся на одного человека, по сравнению с результатами других авторов объясняются не только анализом ситуации у всего населения, а не у госпитализированных пациентов, но и учетом классов заболеваний, а не отдельных нозологических форм.

Таким образом, в сельской местности распространенность заболеваний, заметно ограничивающих жизнедеятельность и работоспособность человека, меньше, чем у городских жителей. Можно предположить, что при лучшей доступности медицинской помощи городской образ жизни в большей степени способствует накоплению у населения хронических заболеваний. Также можно предположить, что при наличии хронических заболеваний трех разных классов вероятность долгой жизни принципиальным образом определяется доступностью медицинской помощи. Возможно, что более интенсивное вымирание населения при патологии одновременно трех разных органов или систем является причиной разного соотношения числа хронических заболеваний у жителей старческого и преклонного возраста в городе и селе.

Интересно, что с возрастом увеличивается распространенность не всех заболеваний. По-видимому, если частота заболеваний у лиц преклонного возраста меньше, чем у более молодых лиц старческого возраста, то это является отражением интенсивного вымирания больных данными заболеваниями в возрасте до 85 лет. Сравнение частоты заболеваний у разных возрастных групп пенсионеров показало, что у городских жителей преклонного возраста реже, чем у лиц старческого возраста, встречаются новообразования, болезни эндокринной, нервной и костно-мышечной систем, органов дыхания, а также болезни системы кровообращения у женщин (табл. 2). Долгоживущие городские мужчины также более устойчивы к заболеваниям крови и кроветворных органов, болезням уха и сосцевидного отростка, болезням мочеполовой системы.

У сельских жителей преклонного возраста, как и у городских, реже встречаются новообразования и болезни эндокринной системы (табл. 3). Кроме того, у долгоживущих сельских мужчин и женщин реже встречаются болезни крови и мочеполовой системы. Болезни органов дыхания и костно-мышечной системы реже встречаются у сельских мужчин преклонного возраста. Что касается болезней системы кровообращения, то, в отличие от городских женщин, их распространение у престарелых сельских жителей больше, чем у более молодых лиц, что согласуется с биологическими законами развития сердечно-сосудистых заболеваний. Болезни нервной системы у жителей села преклонного возраста встречаются многократно чаще, чем у более молодых пенсионеров и у их городских ровесников.

Можно заключить, что увеличению продолжительности жизни населения, наряду с профилактикой сердечно-сосудистой смертности, в наибольшей степени будет способствовать профилактика смертности от новообразований, эндокринной и мочеполовой систем, а также профилактика болезней органов дыхания.

В целом частота хронических заболеваний большинства классов (за исключением психических расстройств, болезней уха и болезней костно-мышечной системы) различается у городских и сельских жителей пожилого возраста ($p < 0,05$). У сельских жителей больше частота новообразований, болезней нервной системы и болезней органов пищеварения. Нет достоверных различий в частоте смерти от болезней мочеполовой системы у городских и сельских женщин. У городских жи-

Таблица 2

**Распространенность хронических заболеваний разных классов (на 1 000 обследованных)
у жителей разного пенсионного возраста в Нижнем Новгороде**

| Класс болезней | Мужчины, лет | | | Женщины, лет | | |
|---|--------------|-------|---------|--------------|---------|---------|
| | <75 | 75–84 | >85 | <75 | 75–84 | >85 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 3,6 | 2 | 13,6 | 5,2 | 4,9 | 2,2 |
| Новообразования | 10,8 | 30 | 20,4 | 10,8 | 30,7 | 17,7 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 4,8 | 6 | 0 | 5 | 4,9 | 17,7 |
| Болезни эндокринной системы | 145,7 | 164 | 122,4 | 162,1 | 243,5 | 221,2 |
| Психические расстройства | 2,4 | 2 | 6,8 | 1 | 3,2 | 2,2 |
| Болезни нервной системы | 21,7 | 10 | 6,8 | 27 | 12,9 | 2,2 |
| Болезни глаза | 125,2 | 92 | 183,7 | 113,9 | 119,7 | 161,5 |
| Болезни уха | 15,1 | 56 | 6,8 | 10,2 | 10,5 | 13,3 |
| Болезни системы кровообращения | 1 973,5 | 1 960 | 1 680,3 | 1 982,7 | 2 201,5 | 1 911,5 |
| Болезни органов дыхания | 22,9 | 84 | 54,4 | 19,9 | 68 | 48,7 |
| Болезни органов пищеварения | 161,3 | 150 | 190,5 | 187 | 136,7 | 168,1 |
| Болезни костно-мышечной системы | 427,5 | 240 | 217,7 | 231,1 | 216,8 | 154,9 |
| Болезни мочеполовой системы | 112,6 | 264 | 204,1 | 8,4 | 12,1 | 28,8 |

Таблица 3

**Распространенность хронических заболеваний разных классов (на 1 000 обследованных)
у жителей разного пенсионного возраста в сельских районах Нижегородской области**

| Класс болезней | Мужчины, лет | | | Женщины, лет | | |
|---|--------------|---------|---------|--------------|-------|---------|
| | <75 | 75–84 | >85 | <75 | 75–84 | >85 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Новообразования | 30,3 | 36 | 30,8 | 32,5 | 44,1 | 28,9 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 3,5 | 0,9 | 0 | 2,7 | 1,8 | 0,8 |
| Болезни эндокринной системы | 74 | 86,5 | 30,8 | 80 | 99,5 | 87,6 |
| Психические расстройства | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 1,6 |
| Болезни нервной системы | 4,9 | 6,3 | 30,8 | 4,1 | 10,8 | 31,3 |
| Болезни глаза | 2,2 | 4,5 | 3,8 | 1,6 | 7,5 | 5,6 |
| Болезни уха | 0,3 | 1,8 | 0 | 0 | 1,2 | 4 |
| Болезни системы кровообращения | 1 209,4 | 1 316,2 | 1 376,9 | 1 192,2 | 1 329 | 1 343,8 |
| Болезни органов дыхания | 40,4 | 42,3 | 34,6 | 22,6 | 25,2 | 34,5 |
| Болезни органов пищеварения | 132,4 | 173 | 203,8 | 127 | 146,5 | 163,9 |
| Болезни костно-мышечной системы | 118,8 | 136,9 | 130,8 | 105,6 | 101,3 | 131,7 |
| Болезни мочеполовой системы | 23,2 | 32,4 | 15,4 | 11,3 | 14,7 | 8,8 |

телей больше распространены болезни крови, системы кровообращения, эндокринной и мочеполовой (у мужчин) систем, а также болезней нервной системы и органов чувств в целом. Однако при этом соотношение коэффициентов смертности городских и сельских мужчин 60 лет и старше и женщин 55 лет и старше в Нижегородской области почти для всех этих классов причин противоположное (табл. 4).

Несмотря на большую распространенность новообразований у сельских жителей, их смертность ниже, чем городских. При большей распространенности у городских жителей болезней системы кровообращения, нервной системы и органов чувств, органов дыхания и костно-мышечной системы, смертность от этих заболеваний выше у сельских жителей. Уровень смертности пенсионеров от болезней крови и мочеполовой системы в городе

Коэффициенты смертности городского и сельского населения пенсионного возраста в Нижегородской области, 2016 г. (Европейский стандарт смертности, на 100 000 населения)

| Класс болезней | Город | | Село | |
|--|---------|---------|---------|---------|
| | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| Все болезни | 6 683,6 | 3 651,5 | 6 284,7 | 3 549,8 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | 16,3 | 4,4 | 6,2 | 1,2 |
| Новообразования | 1 105,1 | 408,2 | 808,8 | 238,2 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 253 | 194,2 | 231 | 195,3 |
| Болезни эндокринной системы | 4,7 | 3,2 | 3,1 | 1,3 |
| Психические расстройства | 16,5 | 5,9 | 31,8 | 30,3 |
| Болезни нервной системы и органов чувств | 936,4 | 650 | 1 182,9 | 759,6 |
| Болезни системы кровообращения | 3 182,4 | 1 708,2 | 2 772,1 | 1 429,4 |
| Болезни органов дыхания | 248,4 | 49,4 | 279,3 | 44,3 |
| Болезни органов пищеварения | 276,8 | 130,6 | 217,4 | 119 |
| Болезни костно-мышечной системы | 1,9 | 4,1 | 3,2 | 2,4 |
| Болезни мочеполовой системы | 53,5 | 27,7 | 52,3 | 31,3 |
| Продолжительность жизни, годы | 64,7 | 76,8 | 64,7 | 75,8 |

и селе близки. В различии структуры заболеваемости и смертности сказываются недостаточная полнота выявления заболеваний в ходе диспансерного обследования даже при полном охвате исследуемого контингента, различная выживаемость больных в городских и сельских условиях, а также низкое качество кодирования причин смерти.

При более высокой смертности городского населения пенсионного возраста ожидаемая продолжительность жизни мужчин в городе и селе одинакова, а продолжительность жизни городских женщин на год превышает продолжительность жизни сельских женщин. Здесь сказывается более высокая смертность сельских жителей в молодом и трудоспособном возрасте.

Заключение

Таким образом, структура причин смерти плохо отражает распространенность хронических заболеваний у пожилого населения и не может служить основой для изучения потребности в специализированной медицинской помощи. Полученные результаты доказывают, что в городских и сельских условиях жизни фенотипическое проявление генов предрасположенности к хроническим заболеваниям в старости разное. Сельские жители дольше сохраняют активность в самообслуживании и в преклонном возрасте более оптимистично оценивают состояние своего здоровья.

Полученные результаты позволяют сделать следующие предположения.

Во-первых, лучший доступ к медицинской помощи не гарантирует лучшее состояние здоровья пожилых, однако способствует увеличению продолжительности жизни мужчин.

Во-вторых, городской образ жизни, несмотря на лучшую доступность медицинской помощи, способствует накоплению у населения хронических заболеваний.

В-третьих, при наличии хронических заболеваний трех разных классов вероятность долгой жизни принципиальным образом определяется доступностью медицинской помощи.

В-четвертых, вероятность дожития до преклонного возраста существенно снижается в результате заболевания в трудоспособном или раннем пенсионном возрасте сердечно-сосудистыми патологиями, новообразованиями, болезнями органов дыхания, эндокринной и мочеполовой систем.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 84–91.
4. Башкирѳва А.С. Инновационные геронтологические технологии в развитии стратегии действий в интересах граждан стар-

шего поколения в РФ // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 19–24.

5. Верткин А.Л., Румянцева М.А., Скотникова А.С. Коморбидность // Клин. мед. 2012. № 10. С. 4–11.

6. Доброхлеб В.Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России // Социол. исследования. 2008. № 8. С. 55–61.

7. Кауров Б.А., Матюхина Е.Б. Особенности частотного спектра заболеваний и полиморбидности у пожилых людей и долгожителей // Клин. геронтол. 2014. Т. 20 № 1–2. С. 66–71.

8. Кирщина И.А., Габдрафикова Ю.С. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмазии у женщин в гериатрической практике // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2014. Т. 131. № 8. С. 67–70.

9. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 12. С. 993–996.

10. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидно-

сти в современной клинике внутренних болезней // Клин. мед. 2013. № 6. С. 26–29.

11. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 09.10.07 № 1351 [электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru/191961/> (дата обращения 25.01.2018).

12. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Постникова А.Н. и др. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 285–289.

13. Семёнова В.Г. Обратный эпидемиологический переход в России. М.: ЦСП, 2005.

14. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 185–195

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 25–31

V. I. Starodubov, A. N. Edeleva, T. P. Sabgayda

MULTIMORBIDITY OF ELDERLY PERSONS IN URBAN AND RURAL AREAS OF THE NIZHNY NOVGOROD REGION

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254;
e-mail: tsabgaida@mail.ru

The article compares the prevalence of pathological changes in different organs and systems among city and rural residents of the next ages: elderly (60–74 years for men and 55–74 years for women), senile (75–84 years) and advanced (85 years and older) ages. The results of the continuous survey of all persons of the retirement age of one urban (7 809 people) and two rural areas (14 749) of the Nizhny Novgorod region were analyzed. The region is comparatively homogeneous in terms of the national composition of the population. In the city, the number of chronic pathologies of different organs and systems per one person of elderly age are: 2,83 for man and 2,76 for woman of elderly ages, 3,06 and 3,07 respectively for senile ages, 2,71 and 2,75 of advanced ages. In rural areas, the analyzed indicators for men and women are respectively 1,64 and 1,58 for elderly ages, 1,84 and 1,78 for senile ages, 1,86 and 1,84 for advanced ages. Demonstrating the difference in the phenotypic manifestations of the genes of predisposition to chronic diseases in old age between the city and village, the results make it possible to produce the following assumptions. First, better access to medical care does not guarantee the better health status of the elderly, while it contributes to an increase in the life expectancy of men. Second, in spite of better access to health care, urban lifestyle contributes to the accumulation of chronic diseases in population of a region. Third, if chronic pathology of three different classes of diseases presented, then the probability of a long life is fundamentally determined by the access to health care. Fourth, the probability of longevity is significantly reduced in result of illness by neoplasms, cardiovascular, respiratory, endocrine or genitourinary diseases in ages of working or beginning of retirement period.

Key words: *multimorbidity, prevalence of chronic diseases, self-esteem of a health state, persons of advanced and senile age, structure of morbidity*

С. Н. Пузин¹, М. А. Шургая¹, Р. О. Одебаева²

ИНВАЛИДНОСТЬ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: daremar@mail.ru; ² Консультативно-диагностический центр № 6 Департамента здравоохранения города Москвы, Филиал № 2, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59

Представлены результаты анализа эпидемиологии первичной инвалидности взрослого населения в РФ за 12 лет (2005–2016 гг.). В этот период первично инвалидами признаны 6,6 млн человек пожилого возраста (56,8 % от общего числа инвалидов). Болезни системы кровообращения — лидирующая причина инвалидности в структуре первичной инвалидности у граждан пожилого возраста (68,5%). Гипертоническая болезнь сохраняет ведущие позиции как важнейший фактор инвалидности населения в РФ. Негативные тенденции первичной инвалидности вследствие этой социально значимой патологии ассоциируются с демографической ситуацией старения населения. В контингенте инвалидов вследствие гипертонической болезни доля инвалидов пожилого возраста составляет 43,4%, тогда как доля инвалидов среднего и молодого возраста меньше — 29,1 и 27,4% соответственно. Медицинские учреждения должны быть готовы к работе с растущим контингентом пожилого населения, повышению доступности и качества медицинской помощи больным и инвалидам вследствие гипертонической болезни — одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных патологий, обуславливающих ограничение жизнедеятельности.

Ключевые слова: *пожилой возраст, инвалидность, первичная инвалидность, болезни системы кровообращения, гипертоническая болезнь, динамика, тяжесть*

Согласно исследованиям Отдела народонаселения Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН, темпы возрастания доли людей старше 60 лет превышают общие темпы увеличения населения Земли в 3–4 раза. К 2050 г. в структуре глобальной популяции доля граждан пожилого возраста составит 20 %, то есть сравняется с численностью всех детей и подростков [8, 17]. В РФ в соответствии с глобальными тенденциями отмечается увеличение численности граждан пожилого возраста [6, 9]. По среднему варианту прогноза, к началу 2021 г. доля лиц старше трудо-

способного возраста в общей численности населения РФ возрастет до 26,7 %, а их численность достигнет 39,5 млн [4]. В связи с этим, в настоящее время мировое сообщество акцентирует внимание не только на рисках, связанных с глобальным процессом старения населения, но и на перспективах этого демографического феномена, который несет выгоды для общественного развития при соответствующей стратегии эффективной роли лиц третьего возраста в социально-экономической системе. Пожилые люди могут быть не «обузой» для экономики, а дополнительным источником ее развития [4, 9, 16].

Современные подходы к охране здоровья населения в развитых странах все более ориентируются на концепцию предотвратимых потерь здоровья, предусматривающую концентрацию усилий здравоохранения на профилактику заболеваемости и инвалидности, которые могут быть предотвращены исходя из современных знаний и практики совместными усилиями системы здравоохранения и социальных институтов [4, 10, 11, 12, 15, 16].

Проблема инвалидности ассоциируется с проблемой социально-значимых заболеваний. К их числу принадлежит гипертоническая болезнь (ГБ), ключевой характеристикой которой является массовость (ГБ — эссенциальная артериальная гипертония, первичная артериальная гипертония, код по МКБ-10: I10 — I13) [1, 7].

ГБ обуславливает цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе (ССС) — макро- и микрососудах сердца, головного мозга, почек, органа зрения (органы мишени) — «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертония (АГ). В рамках континуума непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу

нескольких органов и систем организма обусловлена общностью патофизиологических процессов развития и прогрессирования. Это многообразие генетических, гемодинамических и нейрогуморальных механизмов органических повреждений, что сопровождается развитием их выраженной функциональной недостаточности [13, 14, 15]. Практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума прослеживается центральная роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Воздействие факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование гипертонического поражения органов-мишеней, приводит к развитию необратимых терминальных изменений.

ГБ является ведущим фактором риска развития инвалидизирующих сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, мозгового инсульта) и их неблагоприятных исходов, выступает фактором прогрессирования диабетической ретинопатии, чаще всего вызывающей у больных сахарным диабетом значительное ухудшение зрения вплоть до слепоты. Кроме того, ГБ является ведущей причиной (наряду с гломерулонефритом и сахарным диабетом) развития почечной недостаточности и нуждаемости больных в гемодиализе. Осложнения ГБ являются основными причинами заболеваемости с временной и стойкой утратой трудоспособности и занимают одно из ведущих мест среди причин инвалидности, а также ранней смертности населения (сверхсмертности) [5, 7, 13].

Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций ССС, обусловленных ГБ, основывается преимущественно на оценке степени выраженности гипертонического синдрома. Учитываются также и другие факторы патологического процесса: клиническая тяжесть течения заболевания (стадия), включение органов-мишеней и степень их повреждения, наличие ассоциированных клинических состояний, частота и тяжесть гипертонических кризов [3].

Цель исследования — изучение на основе анализа эпидемиологии первичной инвалидности взрослого населения особенностей инвалидности граждан пожилого возраста в РФ с выделением контингента инвалидов вследствие ГБ.

Материалы и методы

В настоящем исследовании термин «пожилой» применяется в качестве базового понятия — ана-

лога иных терминов, применяемых в РФ (граждане старшего возраста, старшее поколение). Общим признаком для данной группы населения является возрастной ценз: в РФ возраст мужчин — 60 лет и более, женщин — 55 лет и более. Период наблюдения — 12 лет (2005–2016 гг.). Объектом изучения явились данные о первичной инвалидности по форме государственного статистического наблюдения № 7-собес, утвержденные Росстатом России, статистический сборник ФГБУ ФБМСЭ Минтруда России и данные Минздрава [2, 7]. Исследование сплошное. Методы исследования: документальный, выкопировка данных, статистический и графический. Объем исследования составил 11 658 285 человек 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами (ВПИ), в том числе инвалидов пожилого возраста — 6 625 920, ВПИ. Для статистической обработки данных использовали компьютерную программу Microsoft Office Excel 2010. Описательная статистика представлена в виде относительных интенсивных и экстенсивных коэффициентов.

В соответствии с количественной системой оценки [3], степень выраженности стойких нарушений функций ССС, обусловленных ГБ, оценивали в процентах и устанавливали в диапазоне 10–100 с шагом в 10 %. Группу инвалидности не устанавливали при незначительно выраженной степени нарушения функции ССС (10–20 %) при I степени (130–139/85–89 мм рт. ст.) АГ, I стадии заболевания, незначительных нарушениях функции (функций) организма; при I и II (160–179/100–109 мм рт. ст.) степени АГ, II стадии заболевания, поражении органов-мишеней (сердце, кровеносные сосуды, сетчатка, мозг, почки) с незначительным нарушением их функции; при наличии легких и/или средней тяжести, редких кризов (1–2 раза в год).

Результаты и обсуждение

Анализ эпидемиологии первичной инвалидности взрослого населения в РФ за 12 лет (2005–2016 гг.) свидетельствует, что общее число ВПИ составило 11,7 млн человек, в среднем 971,5 тыс. Динамика первичной инвалидности характеризуется снижением численности ВПИ (рис. 1). В частности, в 2005 г. численность ВПИ составила 1,8 млн человек, 2006 г. — 1,5 млн, 2007 г. — 1,1 млн, 2008 г. — 966,3 тыс., 2009 г. — 934,1 тыс., 2010 г. — 885,8 тыс., 2011 г. — 842,1 тыс., 2012 г. — 804,6 тыс.,

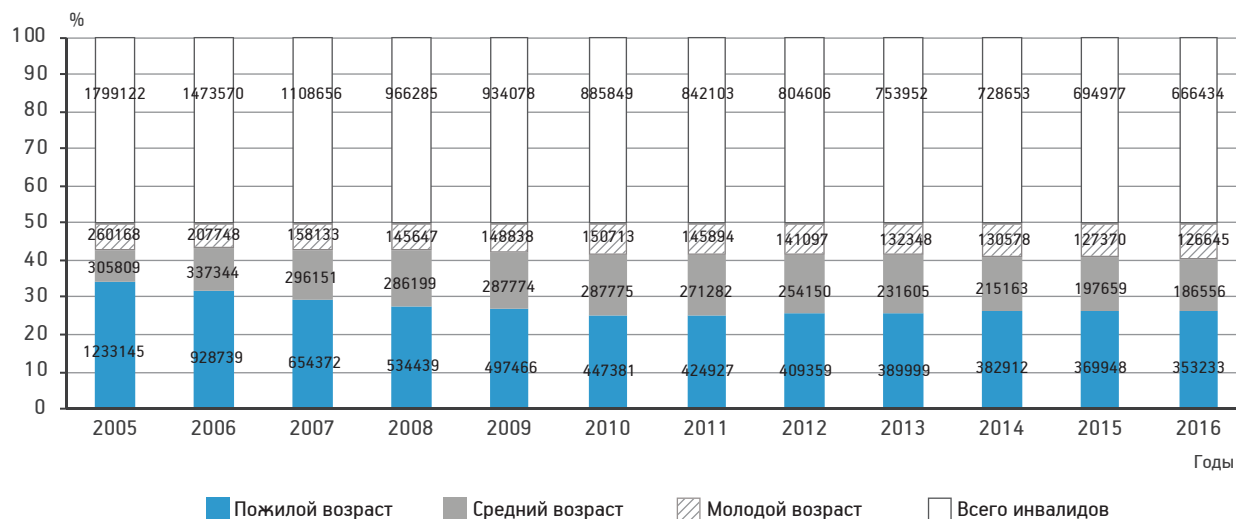


Рис. 1. Сведения о первичной инвалидности взрослого населения в РФ с учетом возраста за 2005–2016 гг., абс. число

2013 г. — 754 тыс., 2014 г. — 728,7 тыс., 2015 г. — 695 тыс., 2016 г. — 666,4 тыс.

Преобладают ВПИ пожилого возраста, доля которых превышает ВПИ из количества других возрастных контингентов взрослого населения. В период 2005–2016 гг. первично инвалидами признаны 6,6 млн человек пожилого возраста (56,8 % от общего количества инвалидов), в среднем — 552,2 тыс. человек за год (56,8 %). Особенно высокие показатели ВПИ в данной возрастной категории отмечены в 2005–2006 гг., соответственно 1,2 млн и 928,7 тыс. человек. Инвалидами в молодом возрасте в среднем становятся 156,2 тыс. человек (16,1 % от общего количества инвалидов), инвалидами из числа лиц среднего возраста — 263,1 тыс. человек (27,1%). Необходимо отметить, что уровень первичной инвалидности наиболее высокий в контингенте лиц пожилого возраста и, составляя в 2005 г. 422,5 на 10 тыс. соответствующего населения, снижался в 2015–2016 гг. до 105,2–98,2 на 10 тыс. соответствующего населения, превосходя показатели распространенности первичной инвалидности в молодом (в динамике 39,9–22,2 на 10 тыс. соответствующего населения) и среднем возрасте (в динамике 151,5–76,3 на 10 тыс. соответствующего населения).

Сложившаяся гендерная структура первичной инвалидности у граждан пожилого возраста в РФ свидетельствует, что преобладают женщины-инвалиды. Удельный вес их составляет 61 % в среднем за год при динамике снижения с 66,1 % в 2005 г. до 56,5 % в 2016 г. Удельный вес ВПИ мужчин в РФ возрастает с 33,9 % в 2005 г. до 43,5 % в 2016 г., в среднем за год — 39 %. Всего за 12 лет первично инвалидами признаны

4 млн женщин и 2,6 млн мужчин пожилого возраста. Уровень первичной инвалидности у мужчин пожилого возраста составлял в 2005 г. 496 на 10 тыс. соответствующего населения с динамикой убыви до 171,7–166,5 на 10 тыс. соответствующего населения в 2013–2014 гг.; до 153,8–146,5 на 10 тыс. соответствующего населения в 2015–2016 гг. в среднем равен 246,7 на 10 тыс. соответствующего населения. Уровень первичной инвалидности у женщин пожилого возраста составлял в 2005 г. 392,6 на 10 тыс. соответствующего населения, а в 2013–2014 гг. — 96,3–92 на 10 тыс. соответствующего населения и 85,4–78,3 на 10 тыс. соответствующего населения в 2015–2016 гг., соответственно в среднем — 153,1 на 10 тыс. соответствующего населения. Уровень первичной инвалидности I группы ниже (25,7 на 10 тыс. соответствующего населения) распространенности II и III групп (35,3 и 37,9 на 10 тыс. соответствующего населения). Таким образом, уровень первичной инвалидности у мужчин пожилого возраста выше во все годы анализируемого периода.

При анализе уровня первичной инвалидности у лиц пожилого возраста в РФ с учетом класса болезней (за основу взят 2016 г.) высокий уровень отмечен при болезнях системы кровообращения (БСК) — 35,9 на 10 тыс. соответствующего населения. Это второе ранговое место при более высоком показателе инвалидности вследствие злокачественных новообразований (36,4 на 10 тыс. соответствующего населения).

Результаты анализа первичной инвалидности взрослого населения вследствие БСК в РФ свидетельствуют, что в 2005 г. зарегистрировано самое высокое за анализируемый период

число ВПИ, которое составило 984,2 тыс. человек. В последующие годы отмечается отчетливая тенденция к снижению числа ВПИ вследствие БСК: с 754,7–533,2 тыс. человек в 2006–2007 гг. до 430,8 тыс. в 2008 г., до 386,2–315,1 тыс. в 2009–2011 гг., до 292,2–243,6 тыс. в 2012–2014 гг., до 221,3–207 тыс. человек в 2015–2016 гг. Основную массу составляют инвалиды пожилого возраста, доля которых снижается с 82,1% в 2005 г. до 77,4–74% в 2006–2007 гг., до 69,3–61,9% в 2008–2014 гг., затем, повышаясь, колеблется в пределах 62,6–62,4 тыс. человек в 2015–2016 гг., составляя в среднем 70,6% от общего количества. Доля инвалидов молодого возраста мала — 5,3%, инвалидов среднего возраста — 24,1% в среднем. Таким образом, БСК — лидирующая причина инвалидности в структуре первичной инвалидности по классам болезней у граждан пожилого возраста — 68,5% (таблица). Структура первичной инвалидности вследствие БСК у лиц пожилого возраста по груп-

пам инвалидности характеризуется динамикой увеличения доли ВПИ III группы (36,6–46,4%) и I группы (17,1–21,8%) на фоне снижения удельного веса ВПИ II группы (46,3–31,8%). Следовательно, преобладают ВПИ III группы (41,8% в среднем).

Контингент инвалидов вследствие БСК в основном формируется инвалидами вследствие хронических ревматических болезней сердца, ГБ, ИБС, цереброваскулярных болезней. При этом в контингенте инвалидов вследствие ГБ доля инвалидов пожилого возраста составляет 43,4%, тогда как доля инвалидов среднего и молодого возраста меньше — 29,1 и 27,4% соответственно (см. таблицу).

Анализ структуры первичной инвалидности вследствие ГБ лиц пожилого возраста по группам инвалидности свидетельствует, что удельный вес инвалидов III группы наиболее высокий и составляет 66,6% (рис. 2). В этом контингенте инвалиды имеют умеренную степень нарушения

Структура первичной инвалидности по возрасту с учетом класса болезней в РФ в 2016 г.

| Класс болезней | Молодой возраст | | Средний возраст | | Пенсионный возраст | | Итого | |
|---|-----------------|------|-----------------|------|--------------------|------|------------|-----|
| | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| Туберкулез | 10 825 | 19 | 5 006 | 28 | 852 | 53 | 16 683 | 100 |
| ВИЧ | 4 611 | 64,9 | 745 | 30 | 70 | 5,1 | 5 426 | 100 |
| Злокачественные новообразования | 24 655 | 85 | 56 628 | 13,7 | 130 929 | 1,3 | 212 212 | 100 |
| Болезни эндокринной системы | 2 109 | 11,6 | 3 726 | 26,7 | 6 618 | 61,7 | 12 453 | 100 |
| Психические расстройства | 14 351 | 16,9 | 5 697 | 29,9 | 12 036 | 53,1 | 32 084 | 100 |
| Болезни нервной системы | 8 663 | 44,7 | 7 658 | 17,8 | 9 467 | 37,5 | 25 788 | 100 |
| Болезни глаза | 3 850 | 33,6 | 3 216 | 29,7 | 13 508 | 36,7 | 20 574 | 100 |
| Болезни уха | 1 852 | 18,7 | 2 306 | 15,6 | 9 032 | 65,7 | 13 190 | 100 |
| Болезни системы кровообращения, в том числе | 14 774 | 14 | 63 058 | 17,5 | 129 212 | 68,5 | 207 044 | 100 |
| хронические ревматические болезни сердца | 694 | 7,1 | 737 | 30,5 | 1 099 | 62,4 | 2 530 | 100 |
| гипертоническая болезнь | 1 781 | 27,4 | 3 504 | 29,1 | 3 217 | 43,4 | 8 502 | 100 |
| ИБС | 3 487 | 20,9 | 26 384 | 41,2 | 42 899 | 37,8 | 72 770 | 100 |
| цереброваскулярные болезни | 5 011 | 4,8 | 23 343 | 36,3 | 66 034 | 59 | 94 388 | 100 |
| Болезни органов дыхания | 2 948 | 5,3 | 3 955 | 24,7 | 6 085 | 70 | 12 988 | 100 |
| Болезни органов пищеварения | 5 431 | 22,7 | 5 080 | 30,5 | 3 683 | 46,9 | 14 194 | 100 |
| Болезни костно-мышечной системы | 10 634 | 38,3 | 14 009 | 35,8 | 17 658 | 25,9 | 42 301 | 100 |
| Болезни мочеполовой системы | 3 180 | 25,1 | 2 195 | 33,1 | 3 302 | 41,7 | 8 677 | 100 |
| Последствия травм, отравлений и др. | 12 588 | 36,6 | 7 656 | 25,3 | 5 289 | 38,1 | 25 533 | 100 |
| Производственная травма | 896 | 49,3 | 716 | 30 | 238 | 20,7 | 1 850 | 100 |
| Профессиональные болезни | 196 | 48,4 | 696 | 38,7 | 333 | 12,9 | 1 225 | 100 |
| Прочие болезни | 5 082 | 16 | 4 209 | 56,8 | 4 921 | 27,2 | 14 212 | 100 |
| <i>Всего</i> | 126 645 | 35,8 | 186 556 | 29,6 | 353 233 | 34,6 | 666 434 | 100 |

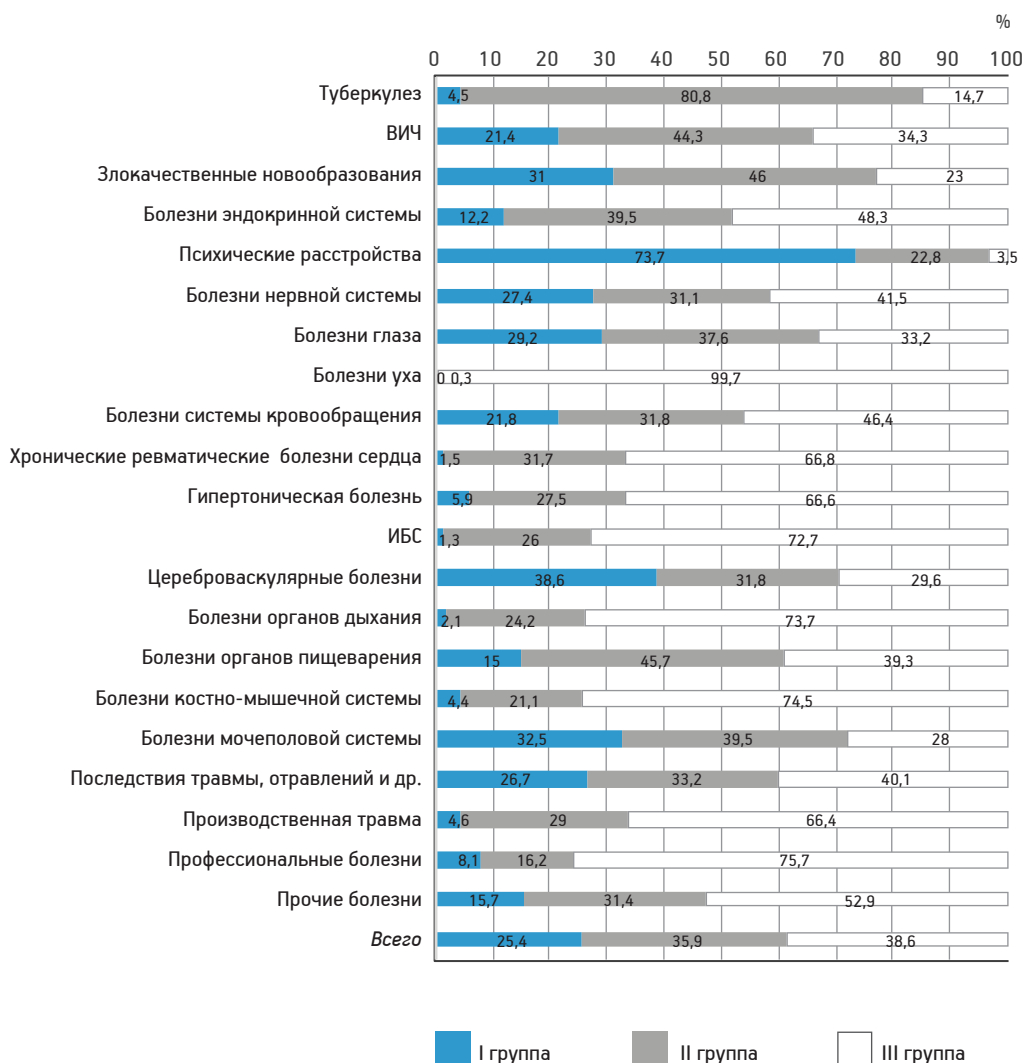


Рис. 2. Структура первичной инвалидности граждан пожилого возраста в РФ по группам инвалидности с учетом класса болезней в 2016 г.

функции ССС (40–50 %) при I (140–159/90–99 мм рт. ст.), II (160–179/100–109 мм рт. ст.) или III степени (180/110 мм рт. ст.) АГ, II и III стадии заболевания, умеренных нарушениях функции (функций) организма, обусловленных поражением органов-мишеней и/или ассоциированными клиническими состояниями (умеренно выраженные проявления ИБС, ХСН, гипертонической энцефалопатии, повторные преходящие нарушения мозгового кровообращения или умеренно выраженные проявления инсульта, выраженная гипертоническая ретинопатия, умеренно выраженные проявления ХПН, окклюзионное поражение артерий — отсутствие пульса хотя бы на одной из крупных артерий, за исключением тыльной артерии стопы, аневризма аорты), при средней тяжести, средней частоты кризах (3–5 раз в год) или редких (1–2 раза в год) тяжелых кризах.

Доля инвалидов II группы — 27,5 % на 10 тыс. соответствующего населения (см. рис. 2). В этом контингенте инвалиды страдают выраженной степенью нарушения функции ССС (70 %) при I, II или III степени АГ, III стадии заболевания при выраженных нарушениях функции/функций организма, обусловленных поражением органов-мишеней и/или ассоциированными клиническими состояниями (выраженные проявления ИБС, ХСН, выраженные проявления гипертонической энцефалопатии, повторные нарушения мозгового кровообращения, элементы сосудистой деменции, значительно выраженная гипертоническая ретинопатия, выраженные проявления ХПН, выраженные проявления окклюзионного поражения артерий), при частых (более 6 раз в год) средней тяжести или средней частоты (3–5 раз в год) тяжелых кризах.

Доля инвалидов I группы составляет 5,9% (см. рис. 1). В этом контингенте прогрессивное течение ГБ обуславливает значительно выраженную степень нарушения функции ССС (90–100%) при I, II или III степени АГ, III стадии заболевания при значительно выраженных нарушениях функции/функций организма, обусловленных поражением органов-мишеней и/или ассоциированными клиническими состояниями, при частых (более 6 раз в год) тяжелых кризах.

В популяции широко распространены факторы риска ГБ, такие как курение, избыточная масса тела, гиподинамия, гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, стресс. Мужчины реже информированы о наличии у них АГ, менее привержены к терапии, реже используют антигипертензивные препараты, что определяет низкую эффективность лечения [10, 12, 15].

Тяжесть инвалидности вследствие ГБ превосходит показатели по группам инвалидности вследствие ИБС, при которой более низкие показатели доли инвалидов I группы — 1,3% и II группы — 26%, но выше доля инвалидов с менее тяжелой III группой — 72,7%. В то же время инвалидность вследствие цереброваскулярных болезней, в генезе которой ведущая роль принадлежит нарушениям мозгового кровообращения, обусловленным ГБ, характеризуется (см. рис. 1) существенно более высокой тяжестью: доля инвалидов I группы — 38,6%, II группы — 31,8%, III группы — 29,6%.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют актуальность конструктивного внимания к проблеме инвалидности граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни.

Болезни системы кровообращения — лидирующая причина инвалидности в структуре первичной инвалидности у граждан пожилого возраста (68,5%). Очевидно, что большинство социально значимых болезней связано друг с другом, и возникновение одной из них предрасполагает к развитию других (гипертоническая болезнь, цереброваскулярные болезни, ИБС, сахарный диабет). Гипертоническая болезнь сохраняет ведущие позиции как важнейший фактор заболеваемости и инвалидности населения. Негативные тенденции первичной инвалидности вследствие этой социально значимой патологии ассоциируются с демографической ситуацией старения населения.

Геронтологический характер инвалидности вследствие гипертонической болезни, эпидемический характер распространения которой придает ей социальную значимость, требует учета демографической ситуации на современном этапе для разработки медико-социального механизма формирования адаптивных стратегий здравоохранения.

Медицинские учреждения должны быть готовы к работе с растущим контингентом пожилого населения, повышению доступности и качества медицинской помощи больным и инвалидам вследствие гипертонической болезни — одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных патологий, обуславливающих ограничение жизнедеятельности. Необходимо существенное влияние на имеющиеся негативные тенденции, проведение многофакторной профилактики гипертонической болезни и ее инвалидизирующих осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2011. Т. 10 (1). С. 8–12.
2. Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения Российской Федерации в 2015 г. М.: ФГБУ «ФБ МСЭ», 2016.
3. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
4. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 г. № 164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».
5. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертонии. 2010. № 3. С. 5–26.
6. Соколовская Т.А. Демографические проблемы и состояние здоровья населения пожилого возраста // Геронтология. 2013. Т. 1. № 1. С. 60–71.
7. Социально значимые заболевания населения России в 2011 году: Стат. материалы. Министерство здравоохранения РФ, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. М., 2012.
8. Старение в XXI веке: триумф и вызов. Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА). Хелпэйдж Интернэшнл, 2012. URL: <http://www.helpage.org/download/506ac3c4deab7/> (дата обращения: 04.09.2017).
9. Ткачева О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 31–35.
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции боль-

ных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.

11. Шургая М.А. Региональные тенденции первичной инвалидности граждан пенсионного возраста в Российской Федерации // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. № 1. С. 29–324.

12. *European Society of Cardiology*. Cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Guidelines), Published in 2016 // *Europ. Heart J.* 2016. Aug. 1. Vol. 37 (29). P. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

13. *Guidelines for the management of arterial hypertension (ESH/ESC 2013)* // *J. Hyperten.* 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

14. Guo F., Di H., Zhang W., Walton R. Trends in prevalence, awareness, management and control of hypertension among United States adults 1999 to 2010 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60 (7). P. 599–606.

15. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries // *Europ. J. Prevent. Cardiol.* 2010. Vol. 17. P. 530–540.

16. *World Health Organisation, World Bank*. World Report on Disability. WHO, Geneva, 2011.

17. *World report on ageing and health*. WHO, Geneva, Switzerland, 2015.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 32–38

S. N. Puzin¹, M. A. Shurgaya¹, R. O. Odebaeva²

DISABILITY OF ELDERLY PEOPLE DUE TO HYPERTENSIVE DISEASE IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow 125993, e-mail: daremar@mail.ru;

² Consultative and Diagnostic Center № 6 of the Healthcare Department of Moscow, Branch № 2, 59, Beskudnikovsky Boulevard, Moscow 127486

The article presents the results of the analysis of the epidemiology of primary disability of the adult population in the Russian Federation for 12 years (2005–2016). During this period, 6.6 million elderly people (56,8% of the total number of people with disabilities) were recognized as invalids. The leading cause of disability in the structure of primary disability among elderly people is 68,5%. HD retains leading positions as the most important factor of disability of the population. Negative tendencies of primary disability due to this socially significant pathology are associated with the demographic situation of population aging. In the contingent of people with disabilities due to hypertension, the proportion of elderly disabled is 43,4%, while the proportion of disabled people of middle and young age is less — 29,1 and 27,4%, respectively. Medical institutions should be prepared to work with a growing contingent of the elderly population, to increase the availability and quality of medical care for patients and people with disabilities due to HD, one of the most common and prognostically unfavorable pathologies that impose a limitation on vital activity.

Key words: elderly age, disability, primary disability, circulatory system diseases, hypertension, dynamics, severity

Т. М. Краснянская, В. Г. Тылец

РЕСУРСЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛИЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРУДОВОГО СТАТУСА ПЕНСИОНЕРА

Ставропольский государственный педагогический институт, 357635, Ессентуки, ул. Долина роз, 7,
e-mail: ktm8@yandex.ru, tyletsvalery@yandex.ru

Обследованы 200 пенсионеров 55–65 лет, различающихся по трудовому статусу (работающие или неработающие) после наступления пенсионного возраста и характеру его выбора (добровольный или вынужденный). Проанализированы содержание и структура ресурсов личности пенсионеров, содержание внешних детерминант выбора ими трудового статуса, связь внешних детерминант выбора трудового статуса и ресурсов психологической безопасности личности пенсионеров. В составе психологических ресурсов выделены ресурсы развития и защищённости, доказывающие приоритетность для пенсионеров ресурсов безопасности личности. Для работающих пенсионеров установлена большая значимость ресурсов развития, для неработающих пенсионеров — ресурсов защищённости. Уровень психологической безопасности личности пенсионеров определяется сочетанием характера и добровольности выбора трудового статуса. Выбор трудового статуса зависит от комплексной оценки макро-, мезо- и микроаспектов жизнедеятельности. Для сохранения пенсионером трудовой деятельности приоритетна самооценка ресурсов развития.

Ключевые слова: ресурс, пенсионер, безопасность, трудовой статус, выбор, детерминанта

При повышении продолжительности жизни всё большую значимость приобретает улучшение её качества в сочетании с расширением продуктивного периода деятельности пожилых людей. В связи с этим возрастает потребность практики в получении более полных научных данных о геронтологических проявлениях психики. Обращение к данной проблематике позволяет понять психологические особенности старения, выявить новые аспекты его феноменов при изменении ситуации жизнедеятельности, а также самого человека по разным аспектам физиологической и психической организации.

Распространение во всём мире культа молодости привело к восприятию старости в качестве зла, связанного с безвозвратной утратой здоровья, многих социально полезных функций, жизненных перспектив [3, 17]. Лица предпенсионного и, тем более, пенсионного возраста рас-

сматриваются как не обладающие необходимым для современного времени уровнем адаптивности, активности, инициативности, мобильности [14, 18]. Формирующийся социальный стереотип «ненужности» данной возрастной группы порождает в отношении неё скрытый или явный моббинг, пренебрежение интересами, ущемление прав и свобод в повседневной общественной жизни, на рабочем месте, в семье [13, 16]. Как следствие, только единицы способны преодолеть возрастные ограничения. Приближение к старости чаще всего сопровождается нарастанием безразличия к своему личностному и профессиональному развитию, усилением депрессивности, повышением риска суицидальных действий [5, 7, 11, 15]. В условиях падения сопротивляемости жизненным трудностям возрастает ценность мер содействия безопасности личности, что формирует соответствующий социальный запрос к науке. Обладая потенциалом функций маркера состояния и ориентира построения субъектного благополучия в поздние периоды человеческой жизни, психологическая безопасность способна инициировать в геронтологической проблематике новый вектор исследований, обозначающий обновленные ракурсы уже изученных вопросов.

Теоретическое обоснование проблемы

Изучению ресурсов психологической безопасности пенсионеров способствует накопленный к настоящему времени в науке (философии, социологии, психологии, педагогике) теоретический и эмпирический материал. Не ставя перед собой задачи обзорного плана, обозначим в массиве научных обобщений те позиции психологической науки, которые составляют теоретическое обоснование поднятой нами проблематики.

Установлено [1, 2, 4, 10], что безопасность, представленная на субъектном уровне базовой, по А. Маслоу, потребностью, представлениями,

личностными ценностями, обладает достаточной содержательной константностью. Вне зависимости от социального положения, возрастных характеристик, половой, профессиональной принадлежности, её ценностный смысл переживается как субъектная защищённость, стабильность, предсказуемость мира, возможность достижения лично значимых целей. Выводы прикладных исследований позволяют трактовать безопасность личности в качестве особой проекции средовых условий на психические структуры человека, определяющей переживание им чувства защищённости в единстве с сохраняющейся способностью к лично значимому развитию [6]. При таком понимании акцентируется психологический план безопасности человека, устанавливается связь с широким диапазоном феноменов, в той или иной мере определяющих переживание субъектной защищённости и возможности дальнейшего развития.

Их положительный полюс, объединяющий психологический комфорт, удовлетворённость, восторг и другие позитивные состояния, соответствует переживанию полной субъектной защищённости и расширенного горизонта развития, что в своём единстве образует идеал безопасности личности. Отрицательный полюс рассматриваемой феноменологии, интегрируя тревожность, фрустрацию, депрессивность и иные негативные субъектные проявления, отражает предельную уязвимость человека и утрату им видения перспектив достижения лично значимых ориентиров жизненного осуществления. Приближение к нему, согласно используемой концепции, детерминируется падением уровня подконтрольности субъекту факторов, значимых для его защищённости и доступности развития. При этом положительный полюс субъектной безопасности в наибольшей степени, а её отрицательный полюс — в наименьшей степени связаны с поддержанием жизненного тонуса человека, с позитивностью его мировосприятия и готовностью к активному средовому взаимодействию. Иными словами, психологический пласт безопасности зависит от аккумулируемых субъектом ресурсов, то есть комплекса интериоризированных и персонально продуцированных им энергетических и информационных средств продуктивного взаимодействия с действительностью.

Актуальность поиска ресурсов для достижения максимальной приближенности субъекта к положительному полюсу континуума безопасности усиливается в поздние периоды жизни человека в силу характерной для них утраты многих сти-

мулов деятельностной и личностной реализации [8, 9, 12]. Мы исходим из того, что ресурсный кризис в пожилые годы человека определяется комплексом факторов, создающим эффект «выталкивания» пожилых людей из пространства социальной востребованности, перемещение их в категорию «второсортных» трудовых кадров, мало перспективных граждан, «обузы» молодым. Следствием подобной детерминации является переживание высокой уязвимости, незащищённости, потери веры в возможность дальнейшей самореализации, то есть обнаружение явных признаков нарушения психологической безопасности личности. В этих условиях немаловажным представляется установление отличительных особенностей ресурсов субъектов, сохранивших в поздние годы жизни высокий энергетический тонус, способность активно отстаивать свои преимущества, а с ними — психологическую защищённость и способность к развитию. Обращение к данной проблематике составило эмпирический этап нашего исследования.

Материалы и методы

Цель исследования — выявление особенностей ресурсов психологической безопасности пенсионеров с разным трудовым статусом. Для проведения его опытного этапа на добровольной основе была составлена выборка из 200 пенсионеров 55–65 лет с разным трудовым статусом. Под трудовым статусом пенсионера понималась его позиция, занимаемая в сфере активной трудовой деятельности (работает — не работает, добровольно — вынужденно). Выборка представлена равночисленными группами ($n=50$): 1-я — работающие пенсионеры на основе собственного выбора; 2-я — работающие пенсионеры без предрасположенности к этому, в силу обстоятельств; 3-я — пенсионеры, добровольно выбравшие отдых; 4-я — пенсионеры, ушедшие на отдых вынужденно, в силу различных обстоятельств. У субъектов 1-й и 4-й групп предполагалась ориентация на трудовую деятельность, а у субъектов 3-й и 2-й групп — на отдых. В каждой названной паре групп ориентация, соответственно, активная и пассивная. Условиями включения пенсионеров в выборку было нахождение в новом статусе (работающего или отдыхающего пенсионера) не менее 3 лет. Интервал в 3 года рассматривали в качестве достаточного для адаптации к новому трудовому статусу и закреплению осознанности выбора.

Для работающих пенсионеров дополнительным условием было сохранение рабочего места пред-

пенсионного периода, что исключало необходимость дополнительной адаптации.

Сформированная выборка обладает достаточной сбалансированностью по половому составу (54,5 % женщин и 45,5 % мужчин), отражает полиэтничное разнообразие региона Кавказских Минеральных Вод, характеризуется распределённостью проживания испытуемых по городской агломерации и по местностям сельского типа.

Основной формой обследования испытуемых выступил экспресс-опрос, предполагающий постановку двух вопросов: «Что позволяет Вам чувствовать защищённость и даёт силы для реализации чего-то значимого для себя?» и «Что препятствовало продолжению Вами трудовой деятельности?» Ответы не ограничивались во времени, поощрялось перечисление всех субъективно значимых обстоятельств. Их результаты позволили построить массивы внутренних ресурсов психологической безопасности личности и внешних детерминант выбора трудового статуса. Для их вычленения из ответов испытуемых были привлечены эксперты — профессиональные психологи (три человека). Экспертная оценка предполагала последовательность этапов индивидуальной классификации ответов испытуемых и совместного согласования точек зрения на их причисление к внутренним или внешним детерминантам, соответственно, переживания защищённости (и прочее) и продолжения трудовой деятельности.

Аналитическая работа с эмпирическим материалом включала составление исходных списков ресурсов и детерминант, подсчёт частот их распределения по выборкам как отражающих субъективную значимость для респондентов и применение к полученным массивам числовых данных процедур статистической (факторной, корреляционной) обработки, позволяющих раскрыть скрытые закономерности их распределения. Процедура факторного анализа использована для выявления структуры психологических ресурсов пенсионеров, корреляционного анализа — для установления связи ресурсов безопасности и детерминант выбора пенсионерами трудового статуса. Статистическую обработку эмпирических данных осуществляли с использованием компьютерного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Подготовительный этап исследования позволил составить общий массив ресурсов психоло-

гической безопасности личности, значимых для пенсионеров. Опрос выявил 45 наименований субъективных реальностей, ассоциируемых пенсионерами с защищённостью и возможностью развития. В массив по убыванию частоты вошли: предсказуемость жизни; жизненные достижения; удовлетворённость своей жизнью; потребность в сохранении финансовой стабильности; переживание ценности жизни; значимая цель жизни; поддержание высокоэффективных знаний, умений, способностей; установка на преодоление трудностей; намерение получить лично значимый результат; ориентация на самореализацию; убеждённость в правильности своих действий; желание найти и более полно воплотить себя в профессии; стабильность ритма жизнедеятельности; стремление к отстаиванию своих интересов; интерес к профессиональной деятельности; потребность в поддержании привычного социального взаимодействия; стремление подтвердить свою успешность; желание проявить себя; позитивность социальной среды; открытость новому; опыт преодоления трудностей; вовлечённость в интересы коллектива; уверенность в собственном везении; вера в свою незаменимость в профессии; нацеленность на переживания «полноты жизни»; развитие социальных связей; адекватная оценка своих возможностей; ожидание общественного признания заслуг; правовая защищённость; удовлетворённость постоянным приростом своего мастерства; уверенность в своей способности противостоять трудностям; приподнятое настроение; ощущение поддержки со стороны ближайшего окружения; ожидания родственников; предвкушение чего-то приятного; потребность в развитии; взаимодействие с близкими людьми; желание «поддерживать себя в форме»; хорошее здоровье; понимание происходящего в мире и в профессии; осознание широты своих возможностей; вера в свою нужность людям; принятие сегодняшнего дня; понимание своей перспективности; запланированность происходящего. Общий анализ списка показывает преобладание среди ресурсов оценок пенсионерами жизни в целом, затем — её социальной и профессиональной сферы. Для работающих пенсионеров наиболее актуальны намерение получить личностный результат ($n=79$), переживание ценности жизни ($n=73$), значимая цель жизни ($n=70$), установка на преодоление трудностей ($n=70$), жизненные достижения ($n=67$), для неработающих пенсионеров — предсказуемость жизни ($n=64$), удовлетворённость жизнью ($n=64$), потребность в поддержании финансовой стабильности ($n=56$), жизненные достижения

($n=53$), поддержание высокоэффективных знаний, умений, способностей ($n=52$). Снижение для неработающих пенсионеров, по сравнению с работающими пенсионерами, значимости ресурсов получения личностных результатов (51 ед.), убежденности в правильности своих решений (43 ед.) и стремления к отстаиванию своих интересов (35 ед.) может указывать на их разочарованность в жизни. Преобладание для них значимости ресурсов удовлетворенности своей жизнью (10 ед.), осознания широты своих возможностей (8 ед.) и предсказуемости жизни (5 ед.) — на дефицитность уверенности в себе и в наступившем периоде жизни.

На материале ответов четырех групп испытуемых была сформирована матрица числовых значений размерностью 45×4 , далее подвергнутая процедуре факторного анализа (метод Principal components). По её итогам выделены два фактора, объясняющие 83,3 % всей дисперсии. Первый фактор (55,88 % дисперсии) явился униполярным со следующими значимыми компонентами (факторный вес $>0,70000$): стремление подтвердить свою успешность 0,99672 (1); желание проявить себя 0,99497 (2); ориентация на самореализацию 0,98716 (3); уверенность в своей способности противостоять трудностям 0,97818 (4); нацеленность на переживания «полноты жизни» 0,97389 (5); ожидание общественного признания заслуг 0,97388 (6); развитие социальных связей 0,97291 (7); открытость новому 0,96803 (8); осознание широты своих возможностей 0,95658 (9); намерение получить лично значимый результат 0,95379 (10); удовлетворенность постоянным приростом своего мастерства 0,94749 (11); интерес к профессиональной деятельности 0,94519 (12); понимание происходящего в мире и в профессии 0,94368 (13); установка на преодоление трудностей 0,92728 (14); желание найти и более полно воплотить себя в профессии 0,88853 (15); переживание ценности жизни 0,88552 (16); поддержание высокоэффективных знаний, умений, способностей 0,87982 (17); стремление к отстаиванию своих интересов 0,86919 (18); приподнятое настроение 0,86837 (19); потребность в развитии 0,85677 (20); ощущение поддержки со стороны ближайшего окружения 0,85621 (21); жизненные достижения 0,85531 (22); вера в свою незаменимость в профессии 0,84724 (23); значимая цель жизни 0,80160 (24); удовлетворенность своей жизнью 0,79888 (25); вовлеченность в интересы коллектива 0,77861 (26). Содержательный анализ полученного распределения позволяет увидеть, что

значительная часть вошедших в фактор компонентов характеризует человека, стремящегося к личностной самореализации в рамках своей жизни в целом (1–5, 7–10, 14, 16, 18–22, 24, 25), меньшая — связана с достижениями в сфере трудовой деятельности (6, 11–13, 15, 17, 23, 26). Исходя из объединяющих для данных компонентов смысловых коннотаций, данный фактор может быть обозначен как «Ориентация на развитие».

Второй фактор (27,42 % дисперсии) оказался диполярным. На его положительном полюсе компоненты со статистически значимым весом: потребность в сохранении финансовой стабильности 0,93629; стабильность ритма жизнедеятельности 0,90817; потребность в поддержании привычного социального взаимодействия 0,89800; удовлетворенность своей жизнью 0,84243; предсказуемость жизни 0,84204; правовая защищенность 0,77584. На отрицательном полюсе фактор объединяет: опыт преодоления трудностей $-0,99693$; предвкушение чего-то приятного $-0,95609$; ожидания родственников $-0,91933$; адекватная оценка своих возможностей $-0,76285$. Один полюс фактора объединяет компоненты, характеризующие стабильность, его противоположный полюс — компоненты, содержащие потенциал отказа от неё. Оба полюса характеризуют варианты защищенности, что позволило нам назвать рассматриваемый фактор соответственно.

Компоненты обозначенных факторов, имеющие статистически значимый вес, могут рассматриваться как психологические ресурсы развития и защищенности, то есть безопасности личности. Обращает на себя внимание то, что компонент «удовлетворенность своей жизнью» набрал статистически значимый вес по обоим выделенным факторам: по первому — 0,79888, по второму — 0,84243. Это с высокой вероятностью указывает на то, что защищенность и развитие в субъективном восприятии пенсионеров предполагают удовлетворенность жизнью. Большая её значимость для защищенности, вероятно, вызвана тем, что предполагает остановку развития.

Анализ первой «пятерки» ресурсов безопасности у работающих и неработающих пенсионеров показал, что для первых наиболее актуальны ресурсы развития (РР), для вторых — ресурсы защищенности (РЗ). Дальнейшее изучение частотного распределения ресурсов показало, что работающие пенсионеры называют больше ресурсов ($n=1552$), чем неработающие пенсионеры ($n=915$). Это указывает на то, что работающие пенсионеры более позитивны в восприятии ресурсов своей безопасно-

сти, чем неработающие пенсионеры. Установлено, что они чаще, чем вторые, называли следующие ресурсы: жизненные достижения (РР); потребность в сохранении финансовой стабильности (РЗ); переживание ценности жизни (РР); значимая цель жизни (РР); установка на преодоление трудностей (РР); намерение получить лично значимый результат (РР); ориентация на самореализацию (РР); желание найти и более полно воплотить себя в профессии (РР); стабильность ритма жизнедеятельности (РЗ); стремление к отстаиванию своих интересов (РР); интерес к профессиональной деятельности (РР); стремление подтвердить свою успешность (РР); желание проявить себя (РР); открытость новому (РР); опыт преодоления трудностей (РЗ); вовлечённость в интересы коллектива (РР); вера в свою незаменимость в профессии (РР); нацеленность на переживания «полноты жизни» (РР); развитие социальных связей (РР); адекватная оценка своих возможностей (РЗ); ожидание общественного признания заслуг (РР); правовая защищённость (РЗ); удовлетворённость постоянным приростом своего мастерства (РР); уверенность в своей способности противостоять трудностям (РР); приподнятое настроение (РР); ощущение поддержки со стороны ближайшего окружения (РР); ожидания родственников; предвкушение чего-то приятного (РЗ); потребность в развитии (РР); понимание происходящего в мире и в профессии (РР). Неработающие пенсионеры чаще называли: предсказуемость жизни (РЗ); удовлетворённость своей жизнью (РР, РЗ); поддержание высокоэффективных знаний, умений, способностей (РР); потребность в поддержании привычного социального взаимодействия (РЗ); позитивность социальной среды (РЗ); осознание широты своих возможностей (РР). Опираясь на данные распределения, констатируем, что для работающих пенсионеров более значимы ресурсы развития (РР:РЗ=23:6=3,8), для неработающих пенсионеров — ресурсы защищённости (РР:РЗ=3:4=0,75).

Внутригрупповые сравнения по выборке работающих пенсионеров показали, что при добровольном выборе трудового статуса называется больше ресурсов, чем при его вынужденном выборе (1019 и 533 соответственно). Притом, что в выборках пенсионеров с добровольным выбором, как и в выборках с вынужденным выбором, доминируют РР, первые превосходят последних по их вариабельности (для 1-й группы РР:РЗ=21:11=1,9, для 2-й группы — РР:РЗ=5:0), более равномерно ориентируясь на защищённость и на развитие.

Внутригрупповые сравнения неработающих пенсионеров показали, что при добровольном выборе статуса называется несколько меньше ресурсов, чем при его вынужденном выборе (соответственно 445 и 470). Меньший арсенал ресурсов первого варианта сопровождается преобладанием, по сравнению со вторым вариантом, значимости РЗ (РР:РЗ=9:5=1,8 и Р:З=14:4=3,5 соответственно). В целом ориентация пенсионера на трудовую деятельность (актуальная и пассивная) сочетается с субъективной значимостью большего, чем при её отсутствии, объёма ресурсов безопасности. Добровольность выбора пенсионерами статуса усиливает у них гармоничность распределения значимости ресурсов развития и защищённости.

Внутригрупповые сравнения для пенсионеров, добровольно работающих и неработающих, показали существенное преобладание у первых, по сравнению со вторыми, всего массива востребованных ресурсов (1019 и 445 соответственно) и значимости именно РР (РР:РЗ=23:9=2,6 и Р:З=3:2=1,5 соответственно). Внутригрупповые сравнения для пенсионеров, вынужденно работающих и неработающих, установили относительное преобладание у первых значимых ресурсов в целом (533 и 470 соответственно) и среди них РР (Р:З=14:5=2,8 и Р:З=9:6=1,5 соответственно). Следовательно, сохранение трудового статуса (добровольное или вынужденное) сочетается с актуальностью большего, чем при его потере, объёма ресурсов безопасности. Уход с работы вне зависимости от его добровольности сочетается с гармонизацией субъективной значимости ресурсов защищённости и развития, отражая больший уровень психологической безопасности, чем при её сохранении.

Опрос позволил составить по убыванию значимости следующий общий список внешних детерминант трудового статуса пенсионеров: материальная обеспеченность (*a*), экономическая обстановка в стране (*b*), отношение к трудовой деятельности близких для пенсионера людей (*c*), социальные стереотипы о качествах пенсионеров (*d*), устойчивый круг общения (*e*), установки коллег и руководителей на продолжение пенсионером работы (*f*), конкуренты на рабочем месте (*g*), условия организации трудовой деятельности (*h*), состав коллег (*i*). В целом они охватывают собой разные уровни жизнедеятельности пенсионера: макропроцессы, происходящие в стране (*b*, *d*); мезопроцессы, характеризующие функционирование трудового коллектива (*e*, *f*, *g*, *h*, *i*); микропроцессы, относящиеся к семейному взаимодействию

(*a, c*). Распределение указывает на широту субъективных детерминант выбора пенсионерами трудового статуса с преобладанием внимания к особенностям трудового микроклимата (*e, f, g, h, i*). Однако содержательный анализ первой тройки детерминант (*a, b, c*) позволяет предполагать, что при выборе трудового статуса пенсионеры выстраивают, прежде всего, оценку возможности обеспечения материальной стороны своей жизни.

Интеркорреляционная обработка частотных массивов ресурсов безопасности и детерминант выбора пенсионерами трудового статуса выявила ряд статистически значимых ($\rho \leq 0,05$) связей. Немногочисленность этих связей (11 из 240 возможных) позволяет говорить о достаточной простоте выстраиваемых ими ассоциаций. Установлено, что оценка при выборе трудового статуса экономической ситуации в стране напрямую связана с ресурсностью социальных связей ($\rho=0,98$) и правовой защищённости ($\rho=0,97$). Учёт отношения к трудовой деятельности близких людей при этом находится в прямой связи с ресурсами цели жизни ($\rho=1$) и жизненных достижений ($\rho=0,96$). Сосредоточение на социальных стереотипах обратно связано со стремлением подтвердить свою успешность ($\rho=-0,99$) и осознанием широты своих возможностей ($\rho=-0,96$). Рассмотрение устойчивого круга общения тесно связано с ресурсностью потребности в сохранении финансовой стабильности ($\rho=1$), приподнятого настроения ($\rho=0,99$) и вовлечённости в интересы коллектива ($\rho=0,97$). Значимость установки коллег и руководителей на продолжение пенсионером работы находится в обратной связи с ориентацией на получение лично значимого результата ($\rho=-0,98$). Учет присутствия конкурентов на рабочем месте находится в обратной связи с ресурсными возможностями потребности в развитии ($\rho=-0,97$).

Корреляции показывают, что при выборе трудового статуса обращение пенсионеров к анализу макропроцессов в стране (*b, d*) напрямую связано со значимостью для них ресурсов социальных связей и правовой защищённости, обратно — с осознанием своих возможностей и подтверждением своей успешности, анализ мезопроцессов (*e, f, g*) напрямую связан с оценкой потребности в финансовой стабильности, вовлечённости в интересы коллектива и настроения, обратно — с оценкой направленности на лично значимый результат и на развитие. Анализ микропроцессов на уровне семьи (*c*) при этом напрямую связан с субъективной ресурсностью жизненной цели и жизненных достижений. Обобщая возник-

ающие коннотации, отметим, что выбор трудового статуса в большей степени основан на соотнесении объективных обстоятельств с ресурсами развития (жизненных достижений, значимой цели жизни, нацеленности на лично значимый результат, стремления подтвердить успешность и другое), чем защищённости (потребности в финансовой стабильности, правовой защищённости). Приоритетность для работающих пенсионеров ресурсов развития, а для неработающих пенсионеров — ресурсов защищённости позволяет предполагать, что высокая оценка первых способствует сохранению трудовой деятельности, вторых — уходу на отдых.

Выводы

Изучение научных источников по проблеме показало, что число исследований позднего возраста ещё не достигло объёмов, соразмерных с остротой возникающих в ней вопросов и значимостью их решения для общества. Представленное исследование, как часть работы по восполнению пробелов проблематики, вызвано значимостью поиска подходов к расширению периода продуктивного долголетия пенсионеров. В нём поставлена и достигнута цель выявления ресурсов психологической безопасности пенсионеров с разным трудовым статусом. Тем самым проблемы пенсионеров проанализированы в новом, ранее не рассмотренном ракурсе, не имеющем прецедентных источниковых референций.

Установлено, что обширный массив актуальных для пенсионеров ресурсов безопасности состоит из двух групп, первая из которых характеризует ресурсы развития, вторая — защищённости. Ресурсы развития в наибольшей степени представлены личностной реализованностью в жизни в целом, в меньшей степени — в профессиональной и социальной сфере; ресурсы защищённости — переживанием стабильности разных аспектов жизни. Работающие пенсионеры более уверены в обозначении ресурсов своей безопасности, чем неработающие пенсионеры, у которых проявляется утрата смыслов жизни. Приоритетность для работающих пенсионеров ресурсов развития, а для неработающих пенсионеров — ресурсов защищённости сочетается с высокой ориентацией первых на поиск смыслов своей жизни, на будущее, вторых — на оценку степени её успешности, на прошлое. При этом у вторых, по сравнению с первыми, обнаружено некоторое обесценивание своих способностей и прожитой жизни.

Соотношение ресурсов развития и защищённости у неработающих пенсионеров повышает вероятность сохранения ими психологической безопасности, доминирование у работающих пенсионеров ресурсов развития — сохранения адаптивности при одновременном падении уровня психологической безопасности. Повышению психологической безопасности пенсионеров способствует добровольность выбора трудового статуса, гармонизирующая ресурсы защищённости и развития, и ориентация на трудовую деятельность, расширяющая их массив. Решение пенсионерами вопроса о трудовом статусе основывается на комплексной оценке макро-, мезо- и микроаспектов жизнедеятельности: наиболее детален анализ рабочего микроклимата, но наиболее значима оценка материального благополучия с учётом ситуации в стране и семье. Сохранению трудовой деятельности в большей мере способствует позитивная оценка пенсионером своих ресурсов развития.

Выявленные особенности распределения ресурсов безопасности у пенсионеров с разным трудовым статусом указывает на необходимость и намечает возможные направления психологического сопровождения выбора трудового статуса в предпенсионный период, субъектов вынужденного выбора и работающих пенсионеров.

Литература

1. Баева И. А. Психологическая безопасность в образовании. СПб.: РГПУ им. А. И. Герцена, 2002.
2. Зотова О. Ю. Безопасность личности как социально-психологический феномен. Екатеринбург: Гуманитар. ун-т, 2011.
3. Козлова Т. З., Краснова О. В. Старшее поколение: гендерный и социально-психологические аспекты. Saarbrücken, 2015.

4. Колесникова Т. И. Психологический мир личности и его безопасность. М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2001.

5. Коноплев Н. Н., Курилович М. А. Взаимосвязь жизнестойкости, самооценки психических состояний и коммуникативной установки у работающих и неработающих пенсионеров до 65 лет // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2014. № 38. С. 228–233.

6. Котова И. Б., Краснянская Т. М., Тылец В. Г. и др. Артефакты личной безопасности в субъектном пространстве студентов вуза // Рос. психол. журн. 2016. Т. 13. № 4. С. 51–67. doi: 10.21702/rpj.2016.4.3.

7. Краснова О. В. Регрессионная модель выбора в пожилом возрасте // Современная социальная психология: теоретические подходы и прикладные исследования. 2012. № 1. С. 76–99.

8. Краснова О. В., Марцинковская Т. Д. Особенности социально-психологической адаптации в позднем возрасте // Психология зрелости и старения. 1998. № 3. С. 34.

9. Лидерс А. Г. Кризис пожилого возраста: гипотеза о его психологическом содержании // Психология зрелости и старения. 2000. № 2. С. 6.

10. Маслоу А. Г. По направлению к психологии бытия (пер. с англ.). М.: ЭКСМО-Пресс, 2002.

11. Смирнова Т. В. Работа в пенсионном возрасте: мотивы, факторы влияния, результаты // Вестн. Саратовского ГСЭУ. 2015. Т. 56. № 2. С. 128–131.

12. Стюарт-Гамильтон Я. Психология старения. СПб.: Питер, 2002.

13. Тимофеева М. А., Балакшина Е. В., Гефеле О. Ф. и др. Исследование психологических детерминант удовлетворенности работой пенсионеров, продолжающих трудовую деятельность // Наука и бизнес: пути развития. 2013. № 11. С. 21–25.

14. Baltes P. B. Psychological perspectives on successful aging: A model of selective optimization with compensation // In: Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences / Ed. by P. B. Baltes, M. M. Baltes. Cambridge, 1990. P. 1–34.

15. Brandtstader J. Sources of Resilience in the Aging Self // In: Social Cognition and Aging. Academic Press, 1999. P. 123–141.

16. Nolin J. Health and social service needs of older adults: Implementing a community-based needs assessment // Evaluat. Program Planning. 2006. Vol. 29. P. 217–226.

17. Schmidt I. W. Memory and ageing: beliefs, performance and effects of training. Groningen, 2000.

18. Staudinger U. M., Freund A. M., Linden M. et al. Self, Personality, and Life Regulation: Facets of Psychological Resilience in Old Age // In: The Berlin Aging Study. Aging from 70 to 100 / P. B. Baltes, K. U. Mayer (eds.). Cambridge University Press, 2001. P. 302–328.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 39–45

T. M. Krasnyanskaya, V. G. Tylets

RESOURCES OF PERSON PSYCHOLOGICAL SECURITY DEPENDING ON THE EMPLOYMENT STATUS OF A PENSIONER

Stavropol state pedagogical institute, 7, Dolina roz str., Essentuki, 357635,
e-mail: ktm8@yandex.ru, tyletsvalery@yandex.ru

200 pensioners aged of 55 to 65 years differing in employment status (working or resting) after retirement age and character of his choice (voluntary or forced) were surveyed. The content and the structure of the resources of the pensioners' personality, of external determinants of the choice of their employment status, the connection of the external determinants of the choice of employment status and the resources of psychological security of the pensioners' personality were analyzed. The psychological resources consist of development and protection resources, proving the priority of resources security of the pensioners' person. The significance of resource development for working pensioners and the protection resources for real pensioners is established. The level of psychological safety of the personality of pensioners is determined by a combination of nature and voluntary choice of employment status. The choice of employment status depends on a complex assessment of macro-, meso- and microaspects of life. The self-estimation of the development resources is prioritized to save a pensioner work activities.

Key words: resource, pensioner, safety, employment status, choice, determinant

Т. В. Орлик, Н. В. Григорьева

СЕМЕЙНЫЙ СТАТУС И МЕСТО ПРОЖИВАНИЯ КАК СОЦИАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ РАЗВИТИЯ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА И НАРУШЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины, Украина, 04114, Киев, ул. Вышгородская, 67,
e-mail: crystal_ng@ukr.net

Для изучения роли семейного статуса и места жительства как социальных детерминант развития вертебрального болевого синдрома (ВБС) и связанных с ним нарушений жизнедеятельности проанализированы результаты опроса 148 женщин 50–69 лет в периоде постменопаузы. Респондентки были разделены на группы в зависимости от семейного статуса (проживает в семье с мужем и другими родственниками, вдвоем с мужем, одинокая) и места проживания (проживает в сельской или городской местности). Результаты исследования свидетельствуют о том, что семейный статус и место проживания у женщин старших возрастных групп не имеют непосредственного влияния на развитие ВБС, однако способствуют нарушению жизнедеятельности, связанному с болью в спине, в частности психического состояния, общей активности, работоспособности, а также обуславливают более высокую частоту обращений за медицинской помощью и госпитализаций. У одиноких женщин уровень нарушения повседневной активности достоверно выше, хотя частота нетрудоспособности при выполнении домашних дел достоверно ниже по сравнению с показателями у замужних женщин. Одинокие женщины достоверно чаще обращаются за медицинской помощью и госпитализируются по поводу боли в спине. Также установлены достоверные связи между местом проживания и частотой нарушения состояния здоровья, связанного с болью в спине, нарушениями психического состояния и настроения, общей активности, отношений с другими людьми, ежедневной нетрудоспособностью в профессиональной деятельности, нарушениями способности передвигаться и частотой обращения за медицинской помощью по поводу боли в спине. Все вышесказанное следует учитывать при планировании лечебно-реабилитационных мер у женщин старших возрастных групп с болью в спине.

Ключевые слова: боль в спине, женщины, период постменопаузы, семейный статус, место проживания, социальные детерминанты, риск, частота

Боль в спине — вертебральный болевой синдром (ВБС) — является важной медико-социальной проблемой, высокий уровень распространенности которой вызывает озабоченность во всем мире [1–4, 7, 13–15]. В проведенных ранее исследованиях продемонстрировано, что распространенность боли в спине в течение жизни, в течение 1 года, 6 и 3 мес достигает соответственно 11–84, 22–65, 40–64,6 и 26,4 %. Большинство людей испытывают один или более эпизодов боли в нижней части спины в своей жизни, влекущих за собой медицинские расходы на лечение и реабилитацию, снижение трудоспособности и качества жизни и повышение уровня инвалидности [1, 4].

По определению существующей в настоящее время классификации боли, пересмотренной и дополненной в 2011–2012 гг. Международной ассоциацией по изучению боли (International Association for the Study of Pain), болевой синдром в спине и связанные с ним симптомы (Spinal Pain and Related Phenomena) представлен в рубрике «С. Вертебральные и радикулярные болевые синдромы» и определяется как боль, воспринимающаяся как такая, которая возникает в позвоночнике или его дополнительных структурах. Она может локализоваться в одном из пяти сегментов позвоночника — шейном, грудном, поясничном, крестцовом и копчиковом — или в нескольких одновременно. В частности, согласно данной классификации, выделяют боль в области грудного отдела (Thoracic region — код 300) и боль в области поясницы (Lower back, Lumbar spine — код 500) [10].

В подавляющем большинстве стран утвердился посиндромный подход к диагностике и лечению заболеваний, в частности боли в спине. Поэтому в МКБ-10 в рубрике «Болезни костно-

мышечной системы и соединительной ткани» (M00 — M99), в разделе «Дорсалгия» отдельно выделены «Боль в нижней части спины» (M54.5) и «Боль в грудном отделе позвоночника» (M54.6) наряду с такими уточненными диагнозами, как «Остеохондроз позвоночника у взрослых» (M42), «Остеопороз с патологическим переломом» (M80) и «Остеопороз без патологического перелома» (M81) [17]. Однако в зарубежной литературе, соответственно и в научных исследованиях, преимущественно применяют термины «боль в грудном отделе» (Thoracic or Middle back pain), «боль в пояснице» (Lumbar or Lower back pain) и «боль в спине» (Spinal Pain).

Основываясь на литературных данных, а также учитывая определение болевого синдрома в спине Международной ассоциации по изучению боли, в данной работе мы использовали термин «вертебральный болевой синдром» как субъективное болевое ощущение пациента, локализованное в грудном и/или поясничном отделе позвоночника, с высокой вероятностью связанное с его патологией.

Боль в спине может быть связана не только с заболеванием позвоночника (системный остеопороз и его осложнения, остеохондроз, сколиоз и другое), но и с другими причинами и факторами, в частности с заболеваниями органов грудной и брюшной полости, таза, а также другими индивидуальными, профессиональными и гормональными факторами [7, 23, 27, 29]. Так, в исследовании Н. R. Schiphorst Preurer и соавт. [24] установлено, что риск развития болевого синдрома в грудном отделе позвоночника составляет 5,2 у мужчин (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,9–6,6) и 10 (95 % ДИ 7,8–12,1) у женщин. Частота боли в грудном отделе позвоночника у мужчин связана с возрастом (отношение шансов (ОШ) — 6 (95 % ДИ 2,1–17,3) у лиц 50 лет и старше), ростом (ОШ — 2, 2 (95 % ДИ 1,2–3,9)), частыми статическими наклонами туловища (ОШ — 3 (95 % ДИ 1,5–6,1)), отсутствием периодов восстановления (ОШ — 2 (95 % ДИ 1,2–3,6)) и вождением транспортных средств (ОШ — 2,8 (95 % ДИ 1,4–5,5)). У женщин боль в грудном отделе позвоночника связана с чрезмерными физическими нагрузками (ОШ — 1,9 (95 % ДИ 1,1–3,3)) [24]. В ранее проведенных нами исследованиях продемонстрирована связь между ВБС и возрастом, длительностью периода постменопаузы у женщин, состоянием костной ткани и сопутствующими вертебральными переломами [2, 3].

На сегодняшний день в связи с развитием социально-демографических процессов, таких как урбанизация, механизация производства и сельского хозяйства, уменьшение и узконаправленность использования тяжелого физического труда, перераспределение в семейном статусе населения, все больше внимания уделяется социальным детерминантам развития заболеваний органов и систем, в частности патологии опорно-двигательного аппарата, сопровождающимся ВБС [5]. В связи с этим в качестве средства для более полного понимания, оценки и управления хронической болью в спине предложено применение биопсихосоциальных моделей. Принцип биопсихосоциальной концепции положен в основу МКБ и отражает концепцию, что инвалидность, связанную с хроническим ВБС, следует рассматривать как проблему, которая возникла в результате взаимодействия физических/биологических (возраст, пол, физическая нагрузка), психологических (самопознание, самовосприятие и поведение) и социальных факторов (социальные и культурные контексты). МКБ обеспечивает рамки, в которых повреждение тканей может быть относительно небольшим компонентом проблемы опорно-двигательного аппарата и признает, что психологические, социальные и культурные контексты способствуют нарушению здоровья, в том числе в профессиональной деятельности и общественной жизни [30].

По мнению многих авторов, в контексте хронической боли в спине психологические и социальные факторы, как полагают, столь же важны, как биомедицинские или физические [1, 4, 22], однако большинство популяционных исследований по изучению ВБС сосредоточено на эпидемиологии боли в спине [14–16, 20, 21, 25, 26] или на узком наборе биопсихосоциальных факторов, таких как возраст, пол, депрессия, профессиональные факторы риска [9, 11, 23, 28].

В исследовании, проведенном В. Bath и соавт. у жителей Канады в 2009–2010 гг., было продемонстрировано, что у 20,2 % взрослых жителей страны выявляются проблемы с позвоночником продолжительностью в течение 6 мес и более. Среди лиц с болью в спине преобладали жители сельских или отдаленных местностей, коренные канадцы, курившие в прошлом или курящие в настоящее время, лица с избыточной массой тела и имеющие другие хронические заболевания, ограничения в повседневной деятельности, более высокий уровень стресса и плохой уровень психического здоровья. Показано, что у жителей сельской мест-

ности частота развития болевого синдрома в спине была больше по сравнению с жителями города из-за особенностей повседневной активности, в частности преобладания тяжелого физического труда. Одинокие или никогда неженатые, лица других национальностей имели меньшую частоту боли в спине [6]. У женщин распространенность боли в спине была выше, чем у мужчины в целом, однако их соотношения отличались в различных возрастных группах. У мужчин распространенность боли в спине была самая высокая в возрасте 50–64 лет и уменьшалась с возрастом. У женщин частота боли увеличивалась в возрасте 50–64 лет и оставалась высокой в возрастных группах 65 лет и старше.

По данным опроса 3 488 работающих лиц 18–69 лет, проживающих в Германии, установлено, что избыточная масса тела, семейное положение, уровень доходов и образования, а также профессия играют важную роль в возникновении ВБС у женщин, тогда как у мужчин они не оказывают существенного влияния [28]. В исследовании, проведенном В. Вирман и соавт. [8], также продемонстрировано, что семейное положение, удовлетворение и взаимодействие семейных пар связаны с хроническими заболеваниями, такими как хроническая боль и наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые авторы [12, 19] указывают на определенные психологические эффекты семейной жизни, которые влияют на здоровье, в том числе на боль в спине.

Цель исследования — изучение роли семейного статуса и места проживания как социальных детерминант развития ВБС и связанных с ним нарушений жизнедеятельности у женщин старших возрастных групп.

Материалы и методы

Проанализированы результаты анкетирования 148 женщин 50–69 лет в периоде постменопаузы для оценки выраженности и частоты болевых синдромов в грудном и/или поясничном отделах позвоночника и связанных с ними нарушений повседневной активности и жизнедеятельности. В основу анкеты, разработанной авторами, положены общепринятые в мировых исследованиях шкалы, базирующиеся на использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для унификации и стандартизации при описании показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем, использовали термины и определения, обозна-

ченные в Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), описанные в ней с позиций организма, индивида и общества посредством двух основных перечней: 1) функции и структуры организма (B — Body); 2) активность (A — Activity) и участие (P — Participation). Согласно МКФ, функционирование является общим термином для констатации положительного или нейтрального аспекта функций организма, активности и участия, точно так же термин ограничения жизнедеятельности относится ко всем нарушениям, ограничениям активности и ограничениям возможности участия. Таким образом, МКФ позволяет пользователю отразить практически весь профиль функционирования и ограничений жизнедеятельности индивида [30].

При составлении анкеты и проведении опроса учитывали также рекомендации по организации сбора медико-социологической информации [5, 18]. Чтобы избежать систематической ошибки отбора, анкетирование проводили волонтеры вне медицинских учреждений (анкетирование «случайных» лиц) в двух районных центрах Украины (города с населением 10–12 тыс. жителей) и близлежащих к ним селах (сельская местность). Таким образом, были соблюдены условия одинаковой возможности попадания в выборку как здоровых, так и больных. Респондентки самостоятельно заполняли опросники и давали ответы на все вопросы анкеты, кроме тех, которые их на данный момент не касались, например, неработающие не отвечали на вопрос о влиянии боли в спине на профессиональную деятельность.

В ходе исследования всего были опрошены 256 женщин старше 50 лет. В анализ собранных данных не включали анкеты лиц в репродуктивном периоде, а также респонденток, имевших такую сопутствующую патологию или другие состояния, которые могли бы повлиять на наличие и интенсивность ВБС, в том числе любые суб- и декомпенсированные состояния; ревматические заболевания; сахарный диабет 1-го типа; длительный прием препаратов, влияющих на состояние костной ткани, течение ВБС и качество жизни; саркопения; высокоэнергетические травмы и переломы, в том числе любые переломы тел позвонков; тяжелый физический труд; неспособность к самообслуживанию и др. Кроме того, из анализа были исключены анкеты лиц, которые определяли уровень своей ежедневной нагрузки как «умеренный и/или тяжелый физический труд» независимо

от места проживания и/или семейного положения, а также имели на момент опроса возраст более 50–69 лет. Это позволило изучить особенности ВБС, общего и психического состояния, связанного с болью в спине, в зависимости от семейного статуса и места жительства с минимизацией влияния физической нагрузки и возрастных изменений опорно-двигательного аппарата как факторов риска ВБС в когорте респонденток трудоспособного возраста в периоде постменопаузы, в которой ВБС, согласно международным эпидемиологическим исследованиям, встречается чаще всего. Таким образом, в анализ включены результаты опроса 148 из 256 женщин-респонденток 50–69 лет в постменопаузе. Средний возраст респонденток составил $58,8 \pm 5,29$ года.

Респондентки были разделены на группы в зависимости от семейного статуса: проживает в семье с мужем и другими родственниками ($n=59$, средний возраст — $58,6 \pm 5,01$ года), вдвоем с мужем ($n=53$, средний возраст — $57,3 \pm 4,66$ года), одинокая ($n=36$, средний возраст — $58,8 \pm 5,29$ года) и места проживания: в сельской ($n=114$, средний возраст — $57,3 \pm 4,9$ года) или городской местности ($n=34$, средний возраст — $58,3 \pm 5,68$ года).

Изучали наличие и выраженность боли в грудном и/или поясничном отделах позвоночника на момент опроса, периодических болей в спине в течение последних 6 мес и эпизодов боли продолжительностью более 2 нед по данным ВАШ (0–10 баллов), состоящей из четырех вопросов: средний уровень боли, уровень боли на момент опроса, боль в наилучшие и наихудшие периоды.

По 10-балльной шкале определяли влияние боли на повседневную активность и работоспособность, настроение, отношения с другими лицами, способность передвигаться, принимать участие в общественных и семейных делах за последние 6 мес (0 баллов — нет влияния, 10 баллов — из-за боли деятельность невозможна).

Оценивали общее состояние здоровья на момент опроса согласно следующим дескрипторам: «хорошее», «удовлетворительное» или «плохое».

Физическое состояние, связанное с болью в спине, оценивали по 4-балльной шкале: 0 баллов — нормальная активность; 1 балл — боль есть, но общее состояние ближе к нормальному; 2 балла — большую часть времени проводите активно, но из-за боли вынуждены отдыхать в течение дня; 3 балла — вынуждены находиться в постели больше половины дня, 4 балла — не способны себя обслуживать.

Влияние болевого синдрома на психическое состояние определяли методом выбора респондентками соответствующего дескриптора, точнее всего характеризующего состояние: «ухудшение настроения», «тревога», «депрессия», «безразличие».

Определяли число дней нетрудоспособности за последние 6 мес, когда из-за боли в спине женщины не могли заниматься ежедневными делами (профессиональная деятельность, домашние дела), а также число обращений к врачу за медицинской помощью и госпитализаций по поводу болевого синдрома в спине за последние 6 мес.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программы Statistika 6.0 Copyright © StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897. Частоту показателей изучали методом кростабуляции на основе таблиц сопряженности согласно критерию χ^2 . Сравнение исследуемых переменных в двух независимых группах проводили с помощью теста Манна–Уитни. Корреляционные связи определяли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмена (R). Относительный риск (ОР) рассчитывали на основании таблиц кростабуляции по формуле: $ОР = (a/A)/(c/B)$, где a, c — число пациентов в основной группе и группе сравнения соответственно; A и B — общее число пациентов в основной группе и группе сравнения соответственно, отношение шансов (ОШ) — $(a \cdot d)/(b \cdot c)$, где a, b — число больных и здоровых лиц с воздействием изучаемого фактора, c и d — число больных и здоровых лиц без воздействия изучаемого фактора соответственно. Для каждого из этих показателей в отдельности определяли доверительный интервал (ДИ 95%). Различия данных считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ частоты ВБС у женщин в постменопаузе в зависимости от семейного статуса не выявил достоверных различий как для показателей частоты ВБС в грудном и поясничном отделах позвоночника на момент опроса, так и для показателей наличия периодической боли в спине в течение последних 6 мес и эпизодов боли продолжительностью более 2 нед (табл. 1). Отсутствие достоверных различий вышеуказанных показателей также получено и при оценке влияния места проживания на частоту болевых синдромов (см. табл. 1), что подтверждает и анализ показателей ОР. Так, у женщин старших возраст-

Частота вертебрального болевого синдрома у женщин старших возрастных групп в зависимости от семейного статуса и места проживания, %

| Вертебральный болевой синдром | Семейный статус | | | Место проживания | |
|--|-----------------|---------|----------|------------------|-------|
| | с семьей | с мужем | одинокая | село | город |
| Боль в грудном отделе позвоночника на момент опроса | 37,2 | 38,1 | 42,3 | 40 | 26,1 |
| Боль в поясничном отделе позвоночника на момент опроса | 62,8 | 64,3 | 57,7 | 64,6 | 60,1 |
| Периодические боли в спине в течение последних 6 мес | 64,4 | 76,7 | 60 | 74,3 | 65,2 |
| Эпизоды боли в спине продолжительностью более 2 нед | 53,5 | 63,4 | 57,7 | 60,6 | 54,2 |

ных групп место проживания достоверно не влияло на риск развития болевого синдрома в грудном (ОР=1,5; 95 % ДИ 0,75; 3,17; $\rho=0,25$) и поясничном отделах позвоночника (ОР=1,1; 95 % ДИ 0,74; 1,51; $\rho=0,75$), периодической боли в спине за последние 6 мес (ОР=1,1; 95 % ДИ 0,83; 1,57; $\rho=0,42$), эпизодов боли продолжительностью более 2 нед (ОР=1,1; 95 % ДИ 0,75; 1,66; $\rho=0,58$).

При оценке особенностей болевого синдрома в спине согласно ВАШ 1–4, нами также не установлено достоверных связей показателей ни от семейного статуса, ни от места проживания. Однако был установлен достоверно ($\rho=0,02$) более высокий уровень нарушений повседневной активности из-за боли в спине у одиноких женщин по сравнению с показателями у тех, кто проживает в полной семье (рис. 1). Полученные различия могут быть обусловлены необходимостью одинокой женщины выполнять все обязанности и работы самостоятельно без посторонней помощи.

Однако частота нарушений работоспособности из-за боли в спине в выполнении домашних

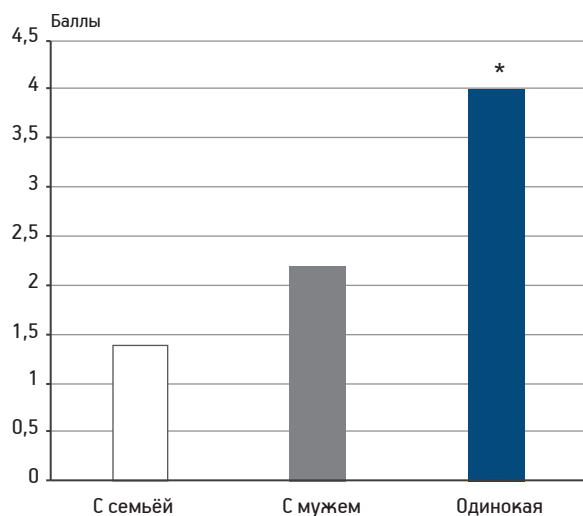


Рис. 1. Выраженность нарушений повседневной активности из-за боли в спине у женщин в зависимости от семейного статуса;

* достоверные различия между группами, $\rho < 0,05$

дел у одиноких женщин была достоверно меньше ($\rho < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем у лиц, проживающих с мужем. Полученный результат, по нашему мнению, может быть связан с тем, что одинокая женщина в любой момент может отказаться от домашних дел или отложить их, что косвенно может влиять на частоту болевых синдромов и связанных с ними нарушений трудоспособности (рис. 2).

При этом одинокие женщины достоверно чаще ($\rho < 0,05$) обращались за медицинской помощью вообще и, в частности, были госпитализированы в течение последних 6 мес по поводу боли в спине (рис. 3).

По результатам рангового корреляционного анализа установлены статистически значимые корреляционные связи ($\rho < 0,05$) между семейным статусом опрошенных женщин и частотой нарушений состояния здоровья, связанных с болью в спине ($r=0,23$), психического состояния ($r=0,32$), общей активности ($r=0,27$), ежедневной нетрудоспособ-

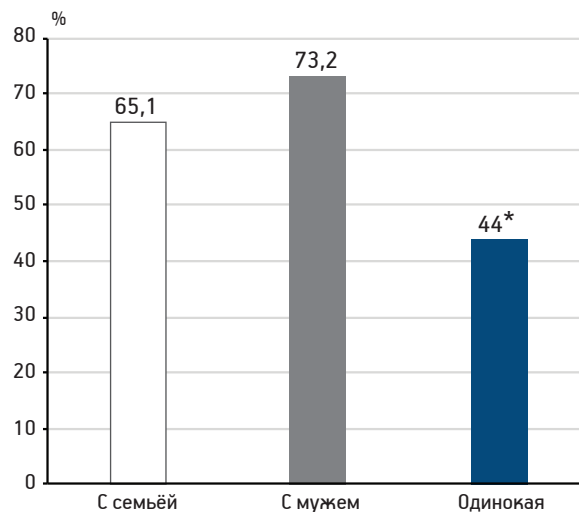


Рис. 2. Частота нарушений работоспособности, связанных с болью в спине, при выполнении домашних дел у женщин старших возрастных групп в зависимости от семейного статуса; * достоверные различия между группами, $\rho < 0,05$

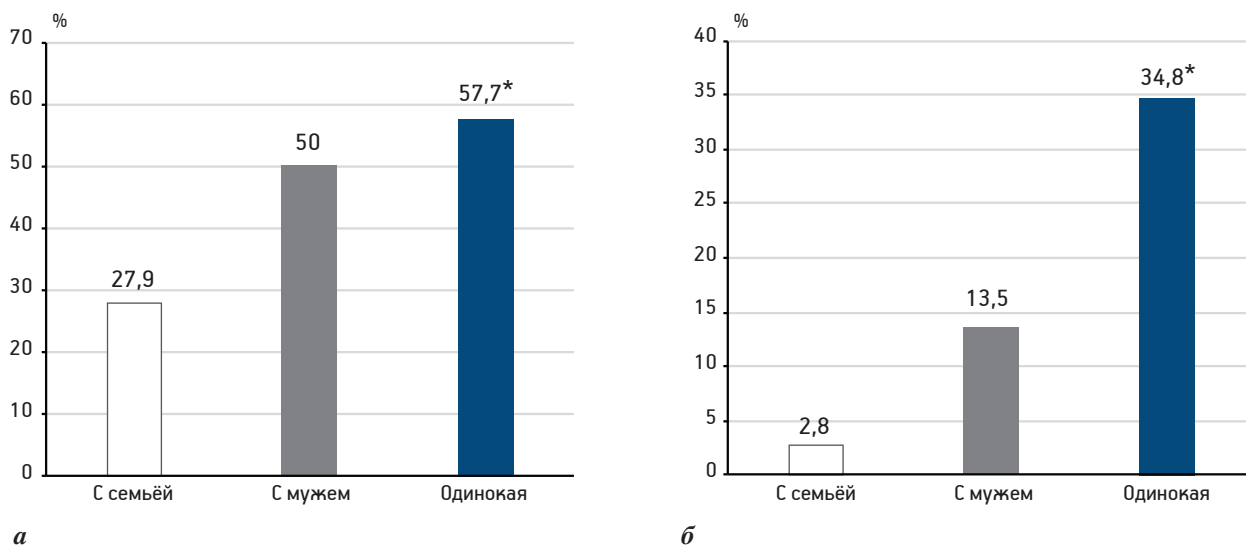


Рис. 3. Частота обращения за медицинской помощью (а) и госпитализаций (б) по поводу боли в спине у женщин в зависимости от семейного статуса; * достоверные различия между группами, $p < 0,05$

ности в профессиональной деятельности ($r=0,24$), обращения за медицинской помощью по поводу боли в спине ($r=0,40$) и госпитализаций ($r=0,71$). Полученные результаты, по нашему мнению, могут быть объяснены тем, что проживающие в семье женщины чаще заняты хозяйственными делами, требующими регулярного и непрерывного их выполнения, что не дает им возможности уделять достаточно внимания нарушениям состояния здоровья, если эти нарушения (в частности, боль в спине) не являются выраженными и существенно не влияют на повседневную активность.

При анализе показателей частоты нарушений жизнедеятельности, связанных с ВБС, у женщин старших возрастных групп в зависимости от места проживания установлено, что у жительниц города достоверно чаще ухудшалось настроение ($p=0,05$) и нарушались отношения с другими людьми ($p=0,02$), снижалась работоспособность в профессиональной деятельности ($p=0,001$). У женщин, проживающих в сельской местности, достоверно чаще нарушалась способность передвигаться ($p=0,05$), табл. 2.

Достоверное увеличение частоты нарушений жизнедеятельности в виде ухудшения взаимоотношений с другими лицами и настроения, а также работоспособности в профессиональной сфере подтверждалось достоверно большей выраженностью данных нарушений у жительниц города по сравнению с жительницами села. Несмотря на то, что нарушение способности к передвижению у сельских жительниц встречалось чаще, чем у жительниц го-

рода, достоверных различий по выраженности данного нарушения нами не выявлено ($p=0,08$).

На основании определения показателей ОШ для категорий нарушения жизнедеятельности установлено, что у жительниц села по сравнению с горожанками достоверно меньшим был риск нарушения отношений с другими людьми (ОШ=0,2; ДИ 95% 0,07–0,85; $p=0,03$) и работоспособности в профессиональной деятельности (ОШ=0,2; ДИ 95% 0,07–0,55; $p=0,002$). Однако вероятность риска развития нарушений повседневной активности (ОШ=0,68; ДИ 95% 0,21–2,2; $p=0,51$), изменения настроения (ОШ=0,35; ДИ 95%

Таблица 2

Частота нарушений жизнедеятельности и социальной активности у женщин в постменопаузе в зависимости от места проживания, %

| Область нарушений | Село | Город | χ^2 | p |
|---|------|-------|----------|--------|
| Повседневная активность | 74,3 | 80,9 | 0,42 | 0,52 |
| Отношения с другими людьми | 57,1 | 85 | 5,51* | 0,02* |
| Работоспособность в домашних условиях | 66,7 | 52,4 | 1,57 | 0,21 |
| Работоспособность в профессиональной деятельности | 34,4 | 72,7 | 10,84* | 0,001* |
| Ухудшение настроения | 67,3 | 86,4 | 3,68* | 0,05* |
| Способность передвигаться | 62,7 | 40,9 | 3,61* | 0,05* |

* Достоверные различия.

0,1–1,25; $\rho=0,11$), нарушения работоспособности в домашних делах (ОШ=1,8; ДИ 95 % 0,71–4,67; $\rho=0,21$) и способности передвигаться (ОШ=2,4; ДИ 95 % 0,96–6,19; $\rho=0,06$), связанных с болью в спине, достоверно не отличались в зависимости от места проживания.

При оценке состояния здоровья в зависимости от места проживания установлено, что 9,5 % респонденток, проживающих в сельской местности, оценили его как «хорошее», 68,6 % — как «удовлетворительное» и 21,9 % — как «плохое». Соответствующие показатели у женщин, проживающих в городской местности, составили 0; 82,6 и 17,4 %. Частота ежедневной нетрудоспособности (невозможности выполнять домашние и рабочие дела) из-за боли в спине у жительниц села и города достоверно не отличалась (соответственно 48,5 и 50,1 %). Однако живущие в городе женщины достоверно чаще отмечали, что большую часть времени они проводят активно, хотя из-за боли вынуждены ложиться отдыхать в течение дня ($\rho=0,02$), табл. 3. Кроме того, городские жительницы (58,3 %) достоверно чаще обращались за медицинской помощью из-за боли в спине, чем жительницы села (36,4 %), $\chi^2=3,95$, $\rho=0,04$.

Согласно результатам рангового корреляционного анализа установлены достоверные корреляционные связи ($\rho < 0,05$) между местом проживания и частотой нарушений состояния здоровья, связанных с болью в спине ($R=0,38$), нарушениями психического состояния ($R=0,26$), ухудшением настроения ($R=0,51$), снижением общей активности ($R=0,25$), нарушениями взаимоотношений с другими лицами ($R=0,62$), уровнем ежедневной нетрудоспособности в профессиональной деятельности ($R=0,67$), нарушением способности передвигаться ($R=0,42$) и частотой обращения

за медицинской помощью по поводу боли в спине ($R=0,43$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что место проживания (город или село) у женщин старших возрастных групп в постменопаузе не имеет достоверного влияния на частоту и выраженность ВБС. Однако поскольку в исследование не были включены лица, занимающиеся тяжелым физическим трудом, с одной стороны, и, с другой, учитывая отсутствие достоверных различий в корреляционных связях частоты и уровня боли в зависимости от места проживания, косвенно можно утверждать, что на проявления ВБС влияет не место проживания, а другие факторы (например, уровень физической нагрузки, возможность делать перерывы в деятельности для отдыха и др.). Однако у женщин, проживающих в городе, достоверно чаще встречаются нарушения психического состояния, например ухудшение настроения, нарушение взаимоотношений с другими людьми и снижение трудоспособности в профессиональной деятельности, что подтверждается достоверными корреляционными связями. Кроме того, у городских жительниц достоверно чаще встречаются нарушения состояния здоровья, связанные с болью в спине, по поводу которого они обращаются за медицинской помощью.

Полученные факты можно объяснить тем, что жительницы села чаще заняты хозяйственными делами, требующими регулярного и непрерывного их выполнения, что не дает возможности женщинам уделять достаточно внимания нарушениям состояния здоровья, если эти нарушения не являются выраженными и существенно не влияют на повседневную активность.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что семейный статус и место проживания как социальные детерминанты боли в спине у женщин старших возрастных групп не имеют прямого влияния на развитие вертебрального болевого синдрома, однако способствуют нарушению жизнедеятельности, связанному с болью в спине, в частности психического состояния, общей активности, работоспособности, а также обуславливают более высокую частоту обращений за медицинской помощью и госпитализаций.

У одиноких женщин уровень нарушения повседневной активности достоверно выше, хотя частота нетрудоспособности при выполне-

Таблица 3

Частота нарушений состояния здоровья из-за боли в спине у женщин в постменопаузе в зависимости от места проживания, %

| Состояние здоровья из-за боли в спине | Село | Город |
|---|------|-------|
| Нормальная активность | 17,7 | 12,5 |
| Боль есть, но общее состояние ближе к нормальному | 43,4 | 20,8 |
| Большую часть времени проводит активно, но из-за боли вынуждена ложиться отдыхать в течение дня | 31 | 50 |
| Не способна себя обслуживать | 8 | 16,7 |

нии домашних дел достоверно ниже по сравнению с показателями у замужних. Одинокие женщины достоверно чаще обращаются за медицинской помощью и госпитализируются по поводу боли в спине. Поскольку в исследование не были включены лица с тяжелым физическим трудом, с одной стороны, и, с другой, учитывая отсутствие достоверных различий и корреляционных связей частоты и уровня боли в зависимости от семейного статуса, косвенно можно утверждать, что на проявления вертебрального болевого синдрома имеют влияние не семейный статус, а другие факторы. Полученные результаты следует учитывать при планировании лечебно-реабилитационных мер у женщин старших возрастных групп с болью в спине.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, гонораров и других форм вознаграждений.

Литература

1. Боренстайн Д. Эпидемиология, этиология, диагностическая оценка и лечение поясничной боли // *Международ. мед. журн.* 2000. № 1. С. 28–36.
2. Орлик Т.В., Григорьева Н.В., Поворознюк В.В. Особенности вертебрального болевого синдрома у женщин старших возрастных групп в зависимости от продолжительности периода постменопаузы и показателей минеральной плотности костной ткани // *Успехи геронтол.* 2017. Т. 30. № 2. С. 298–305.
3. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Григорьева Н.В. Вікові та статеві особливості вертебрального болювого синдрому // В кн.: *Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті) (у 4-х т.)* / Під ред. В.В.Поворознюка. Київ: ВПЦ «Експрес», 2014. Т. 4. С. 448–455.
4. Поворознюк В.В. Боль в нижней части спины. Распространенность, причины, механизмы развития и особенности диагностики // *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2011. Т. 1. № 1. <http://www.mif-ua.com/archive/article/16182>.
5. Решетников А.В. Социология медицины (введение в научную дисциплину): Рук. М.: Медицина, 2002. С. 862.
6. Bath B., Trask C., McCrosky J., Lawson J. A biosychosocial profile of adult Canadians with and without chronic back disorders: a population-based analysis of the 2009–2010. Canadian Community Health Surveys // *Biomed. Res. Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/919621.
7. Briggs A.M., Smith A.J., Straker L.M. et al. Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review // *BMC Musculoskelet. Dis.* 2009. 29. P. 10–77. doi: 10.1186/1471-2474-10-77.
8. Burman B., Margolin G. Analysis of the association between marital relationships and health problems: an interactional perspective // *Psychol. Bull.* 1992. 112. P. 39–63.
9. Carroll L.J., Cassidy J.D., Côté P. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain // *Pain.* 2004. Vol. 107. № 1–2. P. 134–139. doi.org: 10.1016/j.pain.2003.10.009.
10. *Classification of Chronic Pain*, Second Edition (Revised) / prepared by the International Association for the Study of Pain. Электронный ресурс (режим доступа): <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
11. Currie S.R., Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population // *Pain.* 2004. Vol. 107. № 1–2. P. 54–60.
12. Geisser M. E., Cano A., Leonard M. T. Factors associated with marital satisfaction and mood among spouses of persons with chronic back pain // *J. Pain.* 2005. Vol. 6. № 8. P. 518–525.
13. Hestbaek L., Leboeuf-Yde C., Manniche C. Is low back pain part of a general health pattern or is it a separate and distinctive entity? A critical literature review of comorbidity with low back pain // *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2003. Vol. 26. № 4. P. 243–252.
14. Hoy D., Bain C., Williams G. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain // *Arth. and Rheum.* 2012. Vol. 64. № 6. P. 2028–2037. doi: 10.1002/art.34347
15. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 769–781. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
16. Ihlebaek C., Hansson T. H., Laerum E. et al. Prevalence of low back pain and sickness absence: a «borderline» study in Norway and Sweden // *Scand. J. Publ. Hlth.* 2006. Vol. 34. P. 555–558.
17. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.* Электронный ресурс (режим доступа): <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#XIII>
18. Jelsma J. Use of the international classification of functioning, disability and health: a literature survey // *J. Rehab. Med.* 2009. Vol. 41. № 1. P. 1–12. doi: 10.2340/16501977-0300.
19. Kiecolt-Glaser J., Newton T. Marriage and health: his and hers // *Psychol. Bull.* 2001. 127. P. 472–503.
20. Kopeck J. A., Sayre E. C., Esdaile J.M. Predictors of back pain in a general population cohort // *Spine.* 2004. Vol. 29. № 1. P. 70–77.
21. Lim K. L., Jacobs P., Klarenbach S. A population-based analysis of healthcare utilization of persons with back disorders: results from the Canadian Community Health Survey 2000–2001 // *Spine.* 2006. Vol. 31. № 2. P. 212–218.
22. Linton S.J. A review of psychological risk factors in back and neck pain // *Spine.* 2000. Vol. 25. № 9. P. 1148–1156.
23. Nagasu M., Sakai K., Ito A. et al. Prevalence and risk factors for low back pain among professional cooks working in school services // *BMC Publ. Hlth.* 2007. № 7. P. 171. doi: 10.1186/1471-2458-7-171
24. Schiphorst Preuper H. R., Reneman M. F., Boonstra A. M. et al. Relationship between psychological factors and performance-based and self-reported disability in chronic low back pain // *Europ. Spine J.* 2008. Vol. 17. № 11. P. 1448–1456. doi: 10.1007/s00586-008-0772-0.
25. Suda M., Yoshida K. Low back pain deprives the Japanese adult population of their quality of life: a questionnaire survey at five healthcare facilities in Japan // *Environm. Hlth Prev. Med.* 2008. 13. P. 109–115. doi: 10.1007/s12199-007-0011-z.
26. Walker B.F., Muller R., Grant W.D. Low back pain in Australian adults. Prevalence and associated disability // *J. manipul. physiol. Ther.* 2004. Vol. 27. № 4. P. 238–244.
27. Wong A. Y., Karppinen J., Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions // *Scoliosis Spinal Dis.* 2017. 18. P. 12–14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3.
28. Wu Q., Magnus J.H., Liu J. et al. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 8. P. 1309–1320. doi: 10.1007/s00198-009-0918-x.
29. Xu X., Qiu S., An S. et al. Analysis of risk factors of non-specific low back pain in a community population: a case-control study // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014. Vol. 34. № 12. P. 1794–1798.
30. WHO. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).* Geneva, Switzerland: WHO, 2014. Электронный ресурс (режим доступа): <http://www.who.int/classifications/icf/en>.

T. V. Orlyk, N. V. Grygorieva

MARITAL STATUS AND PLACE OF LIVING AS SOCIAL DETERMINANTS OF VERTEBRAL PAIN SYNDROME AND DISTURBANCE OF LIFE QUALITY IN WOMEN OF OLDER AGE GROUPS

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, 67, Vyshgorodska str., Kyiv, 04114, Ukraine,
e-mail: crystal_ng@ukr.net

In order to study the role of the marital status and place of residence, as the social determinants of the development of vertebral pain syndrome and related disorders of life activity, the results of a survey of 148 postmenopausal women aged 50–69 years were analyzed. Respondents were divided into groups depending on their marital status (living in a family with husbands and other relatives, only with husbands or alone) and places of residence (in rural or urban areas). The results of this study suggest that family status and place of residence in women of older age groups do not directly influence on the back pain, however they contribute to impairment of vital functions associated with back pain, in particular, psychological state, general activity, working capacity, and also stipulate a higher frequency of requests for medical care and hospitalizations. In single women the level of disruption of daily activity is significantly higher, although the incidence of disability in doing household chores is significantly lower than in married women. Single women reliably seek medical help more often and are hospitalized through back pain. It was also found the significant correlations between the place of residence and the frequency of health problems related to back pain, psychological and mood disorders, general activity, relationships with others, daily disability in work, impaired ability to move and the frequency of medical help seeking through back pain. In conclusion, it should be taken into account in planning of treatment and rehabilitation of women of older age groups with back pain.

Key words: *back pain, women, postmenopausal period, family status, place of residence, social determinants, risk, frequency*

В. С. Мякотных

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И МЕСТО ГЕРИАТРИИ КАК ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (рассуждения врача-клинициста)

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

В представленной статье на основании многолетнего опыта клинической работы в гериатрии рассматриваются спорные вопросы патологических процессов, ассоциированных с пожилым и старческим возрастом, и некоторые аспекты проблемы формирования гериатрической службы, требующие дальнейшего обсуждения. Материалы публикации представлены для всеобщего обсуждения на страницах журнала.

Ключевые слова: *возраст-ассоциированная патология, врач-гериатр, квалификация, психологические аспекты*

На сегодняшний день, как никогда, получила свое развитие научная специальность под названием «геронтология». В той или иной степени в области геронтологии работают представители многих научных направлений — биологии, медицины, психологии, химии, генетики, иммунологии и др. В принципе, геронтологию можно рассматривать как некий симбиоз множества наук, в которых проводимые исследования имеют одну общую цель — увеличение продолжительности человеческой жизни при повышении ее качества в любом возрасте. Такого рода цель преследовалась, пожалуй, всегда, начиная с глубокой древности, и этому есть масса исторических подтверждений. Но научные достижения последних десятилетий, основанные на исследованиях, проводимых на молекулярном, субмолекулярном уровнях, конечно же, подняли геронтологию как науку на значительную высоту, приблизив нас к достижению обозначенной цели.

Вместе с тем, в эти же последние десятилетия появилась тенденция к некоему обособлению именно медицинского, врачебного направления в геронтологии — клинической геронтологии, или гериатрии. В самые последние годы были приняты долго ожидаемые решения Правительства РФ об организации и преобразовании гериатрической службы в стране, и появилась надежда на какие-то позитив-

ные сдвиги в данном направлении. Согласно этим решениям, основной задачей гериатрии как медицинской специальности является оказание медицинской, медико-социальной помощи лицам пожилого, старческого возраста и/или ускоренным образом стареющим [8]. И это, в принципе, не вызывает особых возражений, так как понятие «медицинская помощь» само по себе является очень широким и охватывает многие сферы деятельности медицинских работников — от огромного числа диагностических и лечебных мер до решения вопросов ухода за тяжело больными и помощи в решении социальных вопросов. В своей основе определены стандарты оказания гериатрической помощи в медицинских учреждениях РФ, предусматривается трехуровневая система лечения, профилактики и реабилитации пожилых пациентов, устанавливается порядок их маршрутизации, штат медучреждений, их оснащение и т. д. Действительно, лица пожилого, а в особенности старческого возраста нередко требуют отличных от представителей иных возрастных категорий диагностических и лечебных подходов в отношении своих заболеваний. Это чаще всего объясняется снижением, истощением защитных механизмов стареющего, изнашивающегося организма, развитием множественной, комбинированной, сочетанной патологии, так называемой старческой астении и, конечно же, психолого-психиатрическими особенностями пожилого и старческого возраста. Данным вопросам посвящены многие руководства, статьи, монографии, и опубликованными в них материалами пользуются врачи практически всех специальностей.

Вместе с тем, вот уже на протяжении многих лет в нашей стране осуществляются попытки выделения особой врачебной специальности — врача-гериатра. При этом разрабатываются и меняются нормативные документы, определяются функциональные обязанности таких специали-

стов, периодически создаются списки так называемых возраст-зависимых заболеваний, требующих привлечения гериатра к их диагностике и лечению, и т. д. [10]. Не удастся только одного — привлечь врачей к работе именно в данной специальности, то есть создать своего рода корпус гериатров. И никакими ведомственными приказами решить эту проблему пока не получается и думаю, что в полной мере при существующем положении вещей так и не получится. И это несмотря на известное недавнее заявление заместителя председателя правительства РФ О. Ю. Голодец о том, что в самые ближайшие годы будут подготовлены порядка 3 500 врачей-гериатров, и проблема создания гериатрической службы в стране в принципе будет решена [2].

Почему так происходит? Вероятно, потому, что для того, чтобы стать врачом-гериатром, в первую очередь необходимо желание самого врача, а не руководителя какого-либо звена нашего здравоохранения, начиная с Минздрава России. И вот тут-то существует масса проблем. И основная проблема совсем не в том, что врачи не хотят работать исключительно с пожилыми и престарелыми людьми, нередко страдающими психическими расстройствами и требующими особого внимания, что, как известно, «истощает» психическое здоровье самого врача, да и любого ухаживающего лица [4–6]. Данную проблему можно решить, увеличив, например, заработную плату такого специалиста и одновременно норму времени для консультативного приема, ввести для оплаты труда гериатров некий «коэффициент вредности», подобно применяемому, например, в отношении психиатров.

Но первостепенной проблемой, пожалуй, является само не в полной мере определенное понятие «возраст-ассоциированная патология». Дело в том, что как раз наибольшая часть известных заболеваний человека тем или иным образом увеличивается в количественном отношении, в относительных показателях заболеваемости параллельно нарастанию возраста индивидуума. Следовательно, такие заболевания можно и нужно считать возраст-ассоциированными, или же возраст-зависимыми. Основу представляют «три кита» — сердечно-сосудистые, онкологические, нейродегенеративные. К ним еще можно добавить часто встречающиеся именно у представителей пожилого и старческого возраста глаукому и катаракту и, возможно, старческую тугоухость. Данный «набор» возраст-ассоциированных патологических процессов прекрасно представлен

в Методических рекомендациях по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения [11]. Но дело в том, что диагностикой и лечением основных сердечно-сосудистых заболеваний профессионально занимаются кардиологи, онкологических — онкологи, а нейродегенеративных — неврологи и психиатры. Более того, часть той же сердечно-сосудистой патологии может присутствовать в сфере деятельности кардиохирургов, ангиохирургов, трансплантологов и иных специалистов. Многие пациенты, страдающие онкологической патологией, попадают, кроме непосредственно онкологов, в руки гинекологов, урологов, маммологов, пульмонологов, хирургов-эндокринологов и представителей других хирургических специальностей. Определенная часть пациентов пожилого возраста, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, той же болезнью Паркинсона, поступают для лечения в нейрохирургические клиники. А заболевания органов зрения и слуха, конечно же, диагностируют и лечат офтальмологи, оториноларингологи, сурдологи. Таким образом, все пациенты с теми или иными возраст-ассоциированными заболеваниями так или иначе попадают для диагностических и лечебных мер к соответствующим профильным специалистам. И даже в том случае, если клинические проявления данных многих заболеваний приведут, в конечном счете, к «многоликому» синдрому старческой астении, то пациент всё равно будет консультироваться тем же кардиологом, онкологом, психиатром, офтальмологом и др.

Возникает закономерный вопрос: что остается гериатрам и зачем вообще нужны эти специалисты? Ответы на данный вопрос могут быть самыми разными. Но чаще всего мы слышим объяснения по поводу того, что врач-гериатр должен каким-то образом, скорее всего в консультативном порядке, координировать деятельность многих названных и неназванных специалистов в вопросах диагностики и лечения представителей пожилого и старческого возраста, страдающих одновременно несколькими возраст-зависимыми заболеваниями [8, 10].

Отправным пунктом к делегированию такого рода консультативной деятельности именно врачу-гериатру является известный постулат о том, что он лучше, чем любой иной специалист, знает физиологические, морфологические, психологические и медико-социальные проблемы стареющего организма, его особенности, связанные с увеличением числа прожитых лет. Возможно, это и так,

но такого рода знания связаны более с геронтологией как наукой, но не с гериатрией как специальностью врача. Врач-гериатр по определению должен знать совсем другое, а именно — высоко профессионально разбираться в особенностях развития, клинического течения, диагностики и лечения огромного числа заболеваний, встречающихся у представителей пожилого и старческого возраста. И вот здесь-то начинаются проблемы взаимоотношений гериатра с представителями многих врачебных специальностей. И эти проблемы неизбежны, так как опытный кардиолог, невролог, хирург, офтальмолог в любом случае разбирается в своей достаточно узкой специальности значительно лучше, чем специалист очень и очень широкого профиля — гериатр. И для решения проблем с психикой у пожилого пациента, готовящегося, например, к аортокоронарному шунтированию, кардиохирург обратится за консультацией к грамотному психиатру, психотерапевту, но не к гериатру. И будет прав! Поэтому более актуальной является не подготовка гериатров, как правило «выходцев» из общетерапевтической специальности, а подготовка по вопросам гериатрии всех врачей независимо от их специальности [3]. Еще со студенческой скамьи в программы подготовки будущих врачей нужно активней внедрять вопросы изучения возрастных аспектов той или иной патологии, и то же самое — по отношению к программам ординатуры и всех иных вариантов последипломного образования.

В продолжение такого рода рассуждений может быть следовало бы подумать даже о создании гериатрических факультетов медицинских вузов по аналогии с педиатрическими, учитывая тот факт, что число лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции приближается к числу детей и подростков. Но при этом, в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни, число пожилых растет, а число детей, в связи с уменьшением показателей рождаемости, особенно в передовых странах, а не только в России, снижается, несмотря на некоторые периоды незначительного роста [13, 15, 18]. Более того, при попытке выделения отдельной медицинской специальности врача-гериатра мы видим еще одно несоответствие: на основании существующих приказов врачу-педиатру, закончившему медицинский вуз по направлению «Педиатрия», запрещено работать в качестве терапевта, обслуживающего взрослое население, а врач-гериатр может быть бывшим педиатром.

Само наименование специальности «врач-гериатр» также не совсем оправдано, так как тут же наталкивает на мысль о возрастном принципе распределения потоков пациентов и о приоритете медицинских и социальных мер по уходу за такими пациентами по отношению к мерам своевременной, часто доклинической, диагностики и лечения целого ряда заболеваний независимо от возраста. Но процесс старения, а тем более саму старость как завершение этого процесса поздно лечить, его нужно предотвращать и по мере возможностей замедлять, осуществляя профилактику ускоренных темпов старения. Таким образом, врачу-гериатру остаются два направления его деятельности: 1) профилактика ускоренного, патологического старения; 2) оказание паллиативной помощи. Но первое направление прямо связано с диагностикой и лечением множества патологических состояний, в том числе стресс-индуцированных, которые как раз и способствуют ускоренному процессу старения и которыми и так занимаются представители всех врачебных специальностей [5, 6]. А второе не должно быть ограничено возрастными рамками, так как в паллиативных мерах очень часто нуждаются представители любого возраста, в том числе дети и подростки, получающие иногда статус инвалида с детства. Получается, что за гериатрами остается единственный аспект — определение биологического возраста и проведение геропрокторных, геропрофилактических мер тем или иным способом. Но этим могут заниматься и занимаются специалисты в области восстановительной, послевоенной медицины, реабилитологии, которыми уже накоплен достаточный опыт в данном направлении деятельности [7].

Кроме того, для осуществления той или иной новации в социальной или медико-социальной сфере необходимо, во-первых, разъяснить населению суть и необходимость этой новации, во-вторых, провести своего рода референдум населения, результаты которого смогли бы показать либо поддержку, либо отрицание готовящихся мер. В вопросе о необходимости массового внедрения в российскую систему здравоохранения новой врачебной специальности, а именно врача-гериатра, ничего этого сделано не было. Не было учтено ни мнение населения, ни мнение широкой врачебной общественности. Отсюда часто встречающееся непонимание готовящихся и уже проводимых преобразований. Мы провели опрос 148 представителей пожилого и старческого возраста, проходивших лечение в разных по профилю отделениях (терапевтиче-

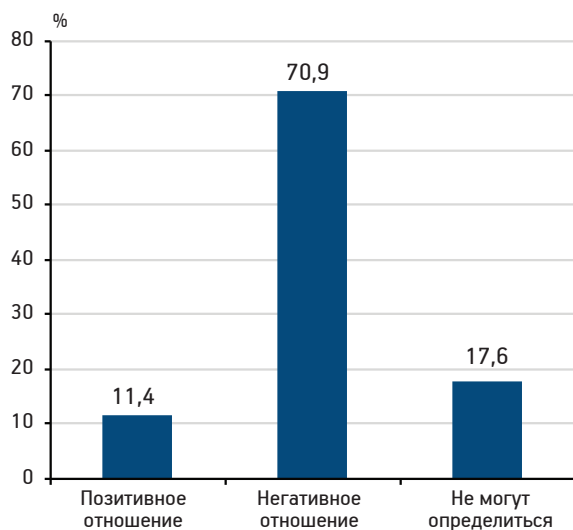
ских, неврологических, хирургических, урологических, офтальмологических, психиатрических) Свердловского областного клинического госпиталя для ветеранов войн. Целью опроса было выяснение возможного желания этих лиц лечиться именно у врача-гериатра. Предварительно респондентам были даны разъяснения по поводу статуса данного врача и клинической широты его квалификации, но без каких-либо предварительных критических замечаний. Подавляющее большинство респондентов негативно отнеслись к возможности наблюдаться и лечиться у гериатра (рисунки). Такого же рода тенденции наблюдаются и при проведении опросов врачебного персонала. Получается, что ни медицинские работники, ни сами потенциальные пациенты не понимают цели, которую преследует руководство медицинской отрасли, настаивающее на выделение гериатрии в качестве самостоятельной специальности врача. Но при этом никто не отрицает необходимость знания геронтологии и гериатрии всеми без исключения представителями медицинской профессии.

Основная причина негативизма в отношении необходимости врача-гериатра кроется в ожидаемой низкой квалификации такого врача в отдельных традиционных медицинских отраслях — неврологии, психиатрии, оториноларингологии, офтальмологии, урологии, гинекологии и др. В данной ситуации, по мнению респондентов, неизбежными останутся направления к «узким» специалистам. В процессе опроса имели место даже высказывания типа: «Нас, стариков, хотят направить к какому-то странному специалисту, ко-

торый, якобы, знает и умеет всё, но так не бывает»; «От нас просто хотят избавиться, направляя нас к отдельному врачу, для стариков»; «Зачем я пойду к какому-то гериатру, когда мне нужно оперировать глаза и подлечить сердечко, а для этого я пойду к окулисту и кардиологу, они лучше разбираются в этих вопросах». Наконец, пожилые и престарелые люди прекрасно понимают, что при наличии врача-гериатра их всех, достигших пенсионного возраста, могут перенаправить, «отфутболить» именно к данному специалисту. В итоге, люди просто боятся оказаться в невыгодных для них условиях, быть обделёнными медицинской помощью. Подобная ситуация может также привести к организационному и личностному конфликту между представителями разных врачебных специальностей.

Можно рассматривать проблему необходимости создания отдельной врачебной гериатрической помощи с несколько иных позиций, а именно с точки зрения выделения врача-гериатра в качестве специалиста по старению. Но тогда придется сам процесс старения и его последствия в виде старости как таковой определять в качестве болезни, некоей нозологической единицы. Но пока, как известно, ни старение, ни старость, согласно международным классификациям, болезнями не являются, и каких-либо схем и стандартов специфического лечения, направленного исключительно против старения, документально не утверждено.

Конечно, существует масса методов геропротекции, геропротекции [5–7, 17, 18], но они используются, как правило, в комплексной терапии целого ряда заболеваний — опять же либо уже упомянутых возраст-ассоциированных, либо сопровождающихся феноменом ускоренного, преждевременного старения. Сюда можно также добавить геропротективные меры, проводимые либо для общего укрепления здоровья, либо косметической направленности — для создания внешнего облика еще молодого человека в ситуации уже развивающегося процесса старения. Но все виды названных мер находятся в компетенции соответствующих специалистов, отнюдь не гериатров. А привлечение гериатров к проведению лечебно-профилактических мер в названных ситуациях может привести к определенному психологическому дискомфорту у лиц, стремящихся сохранить, продлить молодость самыми разнообразными способами. Эти люди, как правило, отрицают присутствие у себя явных признаков старения, настроены исключительно на сохра-



Результаты опроса лиц пожилого и старческого возраста по поводу их желания лечиться у врача-гериатра

нение молодости, и направление их к специалисту «по старикам и старухам» может негативно сказаться на их психологических установках, вплоть до снижения уровня мотиваций к проведению геро-профилактических мер. Это звучит весьма странно, но это действительно так и весьма напоминает нежелание тяжелобольных людей продолжать активно бороться со своим недугом, когда срывает принцип типа «я все равно уже не жилец» или «я уже никому не нужен такой».

В принципе, два процесса — старение и заболеваемость — создают порочный круг. Старение провоцирует накопление и утяжеление многих заболеваний, которые позиционируются в качестве возраст-ассоциированных, а заболевания ускоряют, усугубляют процесс старения, переводя его с уровня физиологического на уровень патологический. Казалось бы, что разорвать данный порочный круг можно как со стороны патологии, так и со стороны процесса старения. Это действительно так хотя бы потому, что практически в любом деле именно комплексность, содружественность прилагаемых усилий приводит к значительно большему успеху, чем одиночные, пусть даже самые продуманные и адекватные воздействия. Но при этом не следует отходить от принципов компетентности, которые как раз и окажутся нарушенными в случае передачи как проблем самого старения, так и множества возраст-ассоциированных патологий в сферу деятельности одного специалиста, а именно врача-гериатра.

Отдельно стоит вопрос о создании стационарных гериатрических отделений, и здесь тоже имеется множество «подводных камней». Конечно же, имеется позитивный опыт создания таких стационаров, в том числе в ряде крупных городов России [1, 12]. Но можно ли назвать такой опыт в полной мере и исключительно позитивным и требующим непереносимого тиражирования? Вероятно, все-таки нет, исходя из нескольких аспектов.

Во-первых, существует психологический аспект данной проблемы, свойственный пациентам пожилого и старческого возраста. В течение многих лет в крупнейшем госпитале для ветеранов войн, расположенном в Екатеринбурге, наблюдаются и лечатся представители самого разного возраста — ветераны Великой Отечественной войны, участники боевых действий на территории Афганистана, Северного Кавказа и др. И все попытки их «разведения» по разным отделениям и палатам только в зависимости от возраста приводили к негативным психологическим послед-

ствиям. Наиболее значимыми эти последствия оказывались именно у лиц пожилого, а в особенности старческого возраста, которые практически всегда искали возможность пообщаться с более молодыми. Человеку свойственно стремление к сравнению, и именно в ситуации общения представителей разных поколений это стремление находит свое воплощение, свой ментальный выход. Кроме того, пожилому и старому человеку, по их собственному выражению, «тяжело постоянно видеть и ощущать рядом с собой немощного старика». По выражению одного из пожилых пациентов госпиталя, создается ощущение того, что «я вижу его, и постоянно думаю о том, что скоро сам стану таким же ненормальным и зависимым от посторонней помощи».

Во-вторых, присутствуют подобного же рода психологические проблемы у персонала гериатрических стационаров и гериатрических учреждений в целом, и решить эти проблемы достаточно сложно. В течение 32 лет автору этих строк пришлось работать на клинической базе того же Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, который, в особенности в течение последних 15–20 лет, по существу является гериатрическим учреждением. Очень заметно за эти годы изменилось отношение медицинского персонала как друг к другу, так и к пациентам. И это не формирование признаков так называемого эйджизма. Это, скорее, возникновение и усиление пессимистического отношения к своему собственному будущему. Доказано, что постоянное общение с пациентами исключительно пожилого и старческого возраста, тем более страдающими психическими расстройствами, неизбежно приводит к психическим отклонениям, депрессивному, пессимистическому настрою у ухаживающего, обслуживающего персонала [4–6, 16]. Это создает проблему сначала психологической настороженности персонала по отношению к собственному здоровью, а потом и вовсе нежелания заниматься решением медико-социальных вопросов зависимых лиц, требующих постоянного постороннего ухода и надзора.

Указанная проблема усиливается еще и в связи с тем, что очень трудно бывает решить кадровый вопрос в гериатрических лечебных учреждениях. Подавляющее большинство врачей, среднего и младшего медицинского персонала, как уже указывалось выше, просто не желают работать в таких учреждениях. А это приводит к увеличению нагрузки на имеющийся персонал, переработкам, недосыпанию, раздражительности и т. д.

Существовавшая когда-то система распределения врачей, фельдшеров, медицинских сестер после окончания медицинских учебных заведений могла бы в какой-то степени решить эту проблему, но сейчас данная система попросту не работает, а «завлечь» сотрудников какими-то иными мизерными материальными и социальными льготами пока не очень удается.

Вероятно, поэтому не стоит вообще создавать отдельные стационары для пребывания в них лиц исключительно пожилого и старческого возраста. Это может пагубно отразиться как на самих пациентах, так и на персонале. Можно в отделении любого профиля выделять так называемые наблюдательные палаты для особо тяжелых пациентов, и среди этих пациентов в любом случае в подавляющем большинстве окажутся лица пожилого и старческого возраста, страдающие тяжелой, множественной патологией, старческой астенией. Такой опыт накоплен давно и хорошо зарекомендовал себя. Медицинский персонал, обслуживающий такие палаты, работает в пределах отделения по некоей реверсивной системе, чередуясь через разные, индивидуально оговариваемые сроки, поэтому психологическая и физическая нагрузка оказывается не столь негативной, как при постоянной системе работы.

Глубоко убежден, что следует согласиться с предложением главного врача Санкт-Петербургского гериатрического центра докт. мед. наук В. Ю. Серпова об организации специализированных центров памяти, боли, нарушений мочеиспускания как перспективном направлении развития гериатрической службы [14]. В таких центрах могли бы наблюдаться и лечиться представители любого возраста — молодого и среднего, но, конечно же, пожилых и престарелых лиц там окажется подавляющее большинство. При этом, с одной стороны, будет соблюден принцип развития гериатрической помощи населению, с другой — демократизации вне зависимости от возрастных критериев.

Отдельно хотелось бы сказать о дополнительных образовательных программах по специальности «Гериатрия» [9, 10] и о сложившейся системе подготовки гериатров. При внимательном изучении предлагаемых программ у опытного преподавателя медицинского вуза возникает ощущение «*déjà vu*», то есть «уже виденного» — эти программы очень и очень напоминают таковые, разработанные для врачей общей практики. Но согласно приказам того же Минздрава, врач общей практики — это все же первичное звено оказания медицинской

помощи, а врач-гериатр — специализированное, консультативного уровня. Налицо парадокс: врач-гериатр по существу тот же врач общей практики, но с ориентацией на пожилую и старческую возрастную группу пациента. Сможет ли такой специалист осуществлять по сути специализированную консультативную помощь — вот в чем вопрос. Ведь именно врач общей практики направляет своих пациентов на консультации профильных «узких» специалистов, а не наоборот.

Думается, что подготовка гериатров, если эти специалисты всё же «приживутся», не должна осуществляться сразу по всем направлениям медицины, как это намечено в существующих программах. Вероятно, в перспективе следует подумать о более профильной подготовке, а именно психиатра-гериатра, уролога-гериатра, кардиолога-гериатра и т. д. Подобного рода схема уже давно отработана в детской медицинской практике, но при подготовке врача для лиц пожилого и старческого возраста мы почему-то отходим от этого в сторону расширения диапазона его знаний и умений при явном снижении компетентности в отдельно взятой врачебной специальности. Здесь даже в какой-то степени «попахивает» так называемым фельдшеризмом, хотя о фельдшере как о специалисте, просто незаменимом для российской «глубинки», ничего негативного сказать не могу. Но речь-то идет не о «глубинке», а о распространении института врачей-гериатров на все регионы РФ. И здесь необходимо четко определить перечень патологий, которыми обязаны заниматься гериатры. И это не должны быть «абсолютно все болезни», лишь бы они чаще встречались у пожилых и престарелых лиц, да ещё и в комплексе. Абсолютно уверен в том, что в данный перечень прежде всего придется включить заболевания психоневрологического профиля, опорно-двигательного аппарата и некоторые сердечно-сосудистые, такие как нарушения сердечного ритма, ИБС. Именно лечение этих патологий с помощью лекарственных, хирургических и иных методик требует согласованности действий с учетом возраста и степени «хрупкости» пациента, и именно эти патологии чаще всего встречаются в комплексе у одного и того же пациента старше 60–70 лет.

Что же касается организации подготовки и переподготовки именно гериатра как особого специалиста, то здесь на сегодняшний день остается много вопросов. Основные из них связаны: 1) с пониманием необходимости данной подготовки со стороны руководства медицинских вузов и органов

управления здравоохранением на местах; 2) с требованиями к «кандидату» в гериатрическую врачебную специальность.

Понимание необходимости подготовки и переподготовки врача-гериатра, как показывает практика, на сегодняшний день практически отсутствует как у руководителей медицинских вузов, так и у большинства руководителей территориальной системы здравоохранения РФ. Существующие профильные кафедры либо объединяются с другими, либо резко сокращаются и переводятся на самооплачиваемость при отсутствии какой-либо бюджетной поддержки. Последнее приводит к резкому сокращению кадрового потенциала и столь же резкому снижению, в 3–4 раза, уровня заработной платы преподавателей. Объяснение данной «оптимизации» очень простое — отсутствие значительного числа гериатров в системе здравоохранения при отсутствии же перспективного видения необходимости их подготовки, а это, по существу, аннулирует систему государственного заказа в данной отрасли медицины. Но перевод кафедр гериатрии на оказание исключительно платных образовательных услуг приводит еще и к тому, что врачи базовых специальностей, в первую очередь терапевты, отказываются учиться вопросам геронтологии и гериатрии на платной основе. И поток этих врачей переключается на кафедры, обучение на которых проводится за счет бюджетных средств, в рамках государственного заказа. Итог этих преобразований — утрата или снижение уровня знаний в области гериатрии в целом представителями ряда врачебных специальностей. Такого рода изменения произошли за два последних года и на кафедре гериатрии, возглавляемой автором данной публикации: поток слушателей уменьшился в 4–5 раз. При этом число врачей, пришедших на кафедру для прохождения первичной переподготовки по гериатрии, не увеличилось, а из пяти выделенных в 2017 г. мест в клиническую ординатуру по гериатрии не востребовано ни одного.

Отдельно следует сказать о требованиях к кандидату на роль гериатра в российской системе здравоохранения. Это, вероятно, ключевой вопрос, который требует скорейшего решения, если мы все же хотим создать некий институт геронтологов и гериатров в нашем медицинском сообществе. Вероятно, нельзя сравнивать гериатра как «узкого» специалиста в рамках терапевтической специальности с гастроэнтерологом, кардиологом, нефрологом, пульмонологом. Содержание работы названных специалистов определяется

патологией определенного органа или системы, а содержание деятельности гериатра — возрастом пациента и «набором» возраст-ассоциированной патологии, затрагивающей многие органы и системы. Тем не менее, роль гериатра как врача, оказывающего консультативную помощь представителям многих других врачебных специальностей, предполагает высочайший уровень компетентности гериатра во многих сферах медицинской деятельности. А это требует и столь же высочайшего уровня подготовки такого специалиста в течение длительного времени с привлечением высококвалифицированных преподавателей — представителей многих медицинских, и не только медицинских, направлений. В противном случае гериатр превращается либо в уже упоминавшегося врача общей практики, либо в специалиста по проведению медико-социальных мероприятий, обеспечивающих уход за неспособными представителями пожилого и старческого возраста, возможно, включающими также какие-то реабилитационные составляющие такого ухода. Конечно, помощь в подготовке по-настоящему высококвалифицированного специалиста может оказать его обучение в клинической ординатуре. Но при этом, скорее всего, должно быть выполнено два следующих условия:

1) сроки подготовки в ординатуре должны быть увеличены за счет обучения навыкам и умениям в области целого ряда врачебных специальностей терапевтического, хирургического, психоневрологического профиля;

2) кандидат к поступлению в клиническую ординатуру по специальности «гериатрия» должен перед началом обучения в ординатуре проработать в качестве врача достаточно длительный срок, не менее 3–5 лет, и накопить клинический опыт.

При этом совершенно необязательно «выбирать» будущего гериатра из терапевта, педиатра или врача общей практики. Список специальностей должен быть расширен за счет неврологов, психиатров, онкологов и других специалистов. Как показал наш многолетний опыт, представители названных специальностей не так уж редко выражают желание переквалифицироваться в гериатры, но действующие приказы не позволяют им этого сделать. Наконец, кандидат на роль высокообразованного специалиста в области здорового старения, каковым как раз и видится врач-гериатр, должен сам психологически соответствовать своему будущему образу — уметь выслушать пациента, уметь его убедить, уметь посоветовать и по-

мочь, уметь сопереживать. К сожалению, не всем и не всегда, как показывает жизнь, удается просто обучиться данным качествам. Они *a priori* должны присутствовать у кандидата на роль врача-гериатра, а вот уже развить их — одна из задач обучения.

Разумеется, в рамках одной публикации трудно высказать все сомнения, замечания и пожелания по поводу такой насущной проблемы, каковой является совершенствование медико-социальной и медико-психологической помощи стареющему населению нашей страны. Но всё же можно расставить некоторые акценты данной проблемы, которые требуют вдумчивых, постепенных, а не скоропалительных решений.

Конечно же, медицинские специалисты в области старения и связанных с данным старением изменений, происходящих в организме человека, нашей стране и нашему здравоохранению нужны, и выделение специальности врача-гериатра является насущной необходимостью. Но в определении цели и задач становления гериатрической службы остается целый ряд проблем, требующих своего дальнейшего решения и развития. Основной целью гериатрии видится не оказание медицинской и медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста, страдающим определенными сочетаниями заболеваний, связанных с возрастом, а профилактика патологического, ускоренного старения при сохранении высокого качества жизни в указанном пожилом и старческом возрасте. При таком условии врач-гериатр будет видаться уже не только специалистом в области старости как завершающего этапа процесса старения, что проистекает из существующей цели выделения гериатрии как врачебной специальности и что нередко отталкивает врача от выбора данного направления в медицине. Такой врач будет уже специалистом в области старения с возможностью вмешаться в этот процесс и замедлить его. Это автоматически понизит возрастную планку обращения к гериатру с целью не только и не столько борьбы с уже сформировавшимся и развивающимся процессом старения, сколько для профилактики такового и возможности «отодвинуть» наступление старости на долгие годы.

По аналогии с педиатрией, представители которой занимаются здоровым развитием, гериатры будут призваны заниматься здоровым старением, и это привлечет на консультации гериатра представителей не только пожилого и старческого возраста, но и более молодых, решающих вопросы

продления своей активной жизни во всех её проявлениях. А вот вопросы диагностики и комплексного лечения пресловутых возраст-ассоциированных заболеваний могут стать одной из задач гериатрии как врачебной специальности. Но при этом число указанных заболеваний и их сочетаний необходимо в значительной степени ограничить и упорядочить в соответствии с квалификационными требованиями к специалисту-гериатру, которые также нужно пересмотреть и очень четко определить, чтобы не представить гериатра в качестве врача общей практики с возрастным «уклоном».

Вероятно, необходимо все же начать широкое внедрение специальности врача-гериатра в российское здравоохранение с убеждения региональных руководителей данного здравоохранения и руководителей медицинских вузов. К сожалению, пока этого не происходит, так как, призывая к выделению врачебных гериатрических ставок и к краткосрочной и долгосрочной подготовке гериатров, Минздрав, к сожалению, не смог убедить в насущной необходимости создания серьезной гериатрической службы своих же руководителей на местах. Скорее всего, это происходит как раз потому, что четко не определены ни цель выделения гериатрии в самостоятельную врачебную специальность, ни задачи деятельности врача-гериатра, и в качестве основного постулата необходимости создания и развития гериатрической службы до сего времени представляется процесс постарения и даже «одряхления» населения. Не учтено массовое нежелание многих представителей предпенсионного и пенсионного возраста, в том числе самих руководителей системы здравоохранения и медицинских учебных заведений, видеть себя старыми и дряхлыми, потерять свою работу, привычный социальный статус и стать клиентами того же врача-гериатра. Внесение изменений в саму идеологию гериатрии, в достигаемую с её помощью цель, которая, по существу, будет позиционироваться как сохранение и продление молодости во всех её проявлениях, может изменить и отношение к этой медицинской специальности. И тогда не нужно будет создавать отдельные консультативные врачебные приемы и отдельные стационары в общемедицинской сети исключительно для пожилых и стариков. Такого рода учреждения целесообразно было бы оставить и развивать только в качестве клинических научно-исследовательских, научно-практических центров, университетских клиник, на базе которых проводились бы передовые исследования в области клинической герон-

тологии и осуществлялось бы обучение специалистов — гериатров.

Возможно, что приведенные в представленной публикации рассуждения, предложения и критические замечания не вполне соответствуют некоторым пунктам изданных приказов и даже международных стандартов. Но речь идет не о полной их переработке, а, скорее, о развитии ряда положений данных приказов и стандартов в соответствии с существующими реалиями, в том числе с национальными традициями, ментальными, психическими особенностями населения современной России, с мнениями медицинского сообщества. Только с помощью широкого обсуждения можно будет наконец-то решить проблему создания полноценно работающей гериатрической службы, а не оставить все предпринятые инициативы только на бумаге и в отчетах, как это уже случалось в течение последних десятилетий.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Ч. 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.
2. Голодец О.Ю. Ольга Голодец провела совещание по вопросам развития гериатрической помощи. 10.08.2017. Старшее поколение. www.rosminzdrav.ru.
3. Мякотных В. С. Некоторые проблемы современной геронтологии и гериатрии в Российской Федерации: взгляд врача-клинициста // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 2. С. 197–204.
4. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 302–309.
5. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Жизнь — старение — стресс. СПб.: ООО «Издательский дом Сатори», 2017. С. 218.
6. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Стресс и возраст. Екатеринбург: УГМУ, 2016. С. 320.
7. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Егорин К.В. и др. Сравнительный анализ разных методов геропротекции // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 594–601.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 38н от 29 января 2016 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия»».
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 36н от 22 января 2014 г. «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности «Гериатрия»».
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 707н от 8 октября 2015 г. «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки». Специальность «Гериатрия»».
11. Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2016. С. 13.
12. Серпов В.Ю. Создание гериатрической службы в России: опыт Санкт-Петербурга // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 36–42.
13. Трубин В., Николаева Н., Палева М., Гавдифаттова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы // Социальный бюл. 2016. Март. С. 1–45.
14. Финагентов А.В. Круглый стол по проблемам граждан старшего поколения, ветеранов и инвалидов // Вестн. Геронтол. общ-ва РАН. 2017. № 3–5 (196–198). С. 1–2.
15. Чернышёв Е. В демографии России прозвенел тревожный звонок // Аналитика. 07.02.2017. www.nakanune.ru.
16. Naylor C., Das P., Ross S. et al. Bringing together physical and mental health: A new frontier for integrated care. London: The King's Fund, 2016. P. 120.
17. Qato D.M., Alexander G.C., Conti R.M. et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States // J.A.M.A. 2008. Vol. 300. № 24. P. 2867–2878.
18. Sharma N.K., Parihar A., Vyas H. et al. Assess the Geriatric Problems among Inmates of Old Age Home // Int. J. Sci. Res. Publ. 2014. Vol. 4. Iss. 2. P. 1–6.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 55–63

V. S. Myakotnykh

AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY AND THE LOCATION OF GERIATRICS AS A MEDICAL SPECIALTY (reflections of Clinician)

Ural state medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

In this article from the perspective of an experienced Clinician discusses controversial issues of pathological processes associated with the elderly and senile age, and some aspects of the problem of the formation of the geriatric services that require further discussion. The contents of this document may be submitted for all General discussion on the pages of the magazine.

Key words: age-associated pathology, geriatrician, qualification, psychological aspects

Л. П. Хорошина

РАССУЖДЕНИЯ ВРАЧА-ГЕРИАТРА, ИЛИ ПОЛЕМИЧЕСКИЕ ЗАМЕТКИ О СТАТЬЕ В. С. МЯКОТНЫХ «ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И МЕСТО ГЕРИАТРИИ КАК ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (рассуждения врача-клинициста)»

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: solt54@mail.ru

Удивительные чувства вызвала статья уважаемого мной Виктора Степановича Мякотных: с одной стороны — благодарность за тему, которую он поднял, с другой — несогласие со многими аргументами, которые были упомянуты.

Я солидарна с Виктором Степановичем в том, что старые люди «требуют отличных от представителей иных возрастных категорий диагностических и лечебных подходов в отношении своих заболеваний»: гериатрии надо обучать учащихся медицинских вузов (но для этого необходимо внести изменения в 3-й образовательный стандарт с тем, чтобы гериатрия преподавалась в обязательной сетке занятий для студентов IV–V или VI курсов); основам гериатрии должны быть обучены врачи всех специальностей. Хорошо бы сделать необходимым усовершенствование по гериатрии, например, для участковых терапевтов, когда они получают категорию, сертификат или проходят аккредитацию. Мы живем в социальном государстве, поэтому вправе ожидать, что в нашем обществе будут учтены и интересы людей старших возрастных групп, созданы условия для благополучной старости сограждан. Вместе с автором статьи можно помечтать о гериатрических факультетах, гериатрических поликлиниках, гериатрических врачах-кардиологах, врачах-гастроэнтерологах, врачах-офтальмологах и прочих, но всего этого не будет, потому что стариков много, а денег у страны мало. Тем не менее, я поддерживаю Виктора Степановича в том, что материальной заинтересованностью можно привлечь врачей к работе с гериатрическими пациентами. С одним только дополнением: достойное материальное обеспечение рассчитывается на одну врачебную ставку, потому что доктор должен иметь возможность отдох-

нуть после тяжелой работы, восстановить свое здоровье, а не умирать на рабочем месте, оформляясь на 1,5 ставки. В отличие от современных приказов, в советских законодательных документах прописывались льготы, положенные врачам за особо тяжелый труд медицинского персонала, работающего с пожилыми и старыми людьми, например в госпиталях для ветеранов войн [2].

Меня изумило утверждение уважаемого коллеги о том, что гериатрия в нашей стране имеет лишь тенденцию «...к некоему обособлению именно медицинского, врачебного направления в геронтологии» или «...вот уже на протяжении многих лет в нашей стране осуществляются попытки выделения особой врачебной специальности — врача-гериатра». Должна сказать, что гериатрия как специальность существует в нашей стране с 1995 г. [3, 4] и она не может быть «оптимизирована» современными реформаторами, в противном случае возникнет когнитивный диссонанс: правительство РФ принимает законодательные акты, направленные на совершенствование медико-социальной помощи пожилым и старым людям, а чиновники из Министерства здравоохранения вычеркивают профессию гериатра из номенклатуры специальностей...

История создания гериатрической службы в нашей стране начинается с Приказа Министерства здравоохранения СССР № 347 от 19 апреля 1977 г. Пункт 3 предписывал: «...в течение 1977–1978 гг. провести в порядке эксперимента организацию консультативных гериатрических кабинетов в г. Москве и некоторых крупных промышленных центрах (г. Ленинграде, Новосибирске, Свердловске и др.)». В Ленинграде/Санкт-Петербурге, как ни в каком другом городе, ге-

риатрия получила особое развитие: усилиями Эллы Соломоновны Пушкиной, первого главного гериятра Санкт-Петербурга, и ее соратников была развита система гериятрической медико-социальной службы, и часть вопросов, которые ставит Виктор Степанович, уже давно отработаны в нашем городе [6]. Москва и Свердловск/Екатеринбург отстали от Ленинграда/Санкт-Петербурга в развитии гериятрической службы, поэтому ничего удивительного нет в том, что многие планы, которые сейчас рождаются в московских коридорах и кабинетах, уже давно осуществлены в Ленинграде/Санкт-Петербурге.

В отношении невозможного привлечения к диагностической и лечебной работе гериятров. В нашем городе совсем недавно таких врачевных ставок было 100 (из 200 по всей России), занято приблизительно половина. Мало? Так это проблема не только гериятров: в нашей стране не хватает врачей многих специальностей. Планы чиновников о подготовке 3 500 гериятров, конечно, вдохновляют, но встает вопрос: «А кто будет проводить первичную переподготовку врачей терапевтических специальностей по гериятрии?» Кафедр гериятрии настолько мало количество, что города, в которых они функционируют, можно перечислить поименно. Как пример, приведу информацию с официального сайта Читинской государственной медицинской академии (<http://www.зabayкальскийкрай.рф/news/2017/06/02/52045.html>), где подготовили 10 врачей по специальности «гериятр», при этом поисковик сайта не находит в этом учреждении ни кафедры гериятрии, ни курса гериятрии (http://chitgma.ru/?searchword=гериятрия&searchphrase=any&limit=&ordering=newest&view=search&Itemid=99999999&option=com_s). Если таким образом будут массово готовить гериятров, то ничего не получится, кроме дискредитации профессии.

Не могу оставить без внимания высказывание уважаемого Виктора Степановича о том, что «... врачи не хотят работать исключительно с пожилыми и престарелыми людьми», потому что такая работа «... истощает психическое здоровье самого врача». А не истощает вид умирающего от онкологического заболевания ребенка, вид молодой девушки, попавшей в автомобильную катастрофу и получившую травму, несовместимую с жизнью? Если доктора истощает работа с больным и немощным человеком любого возраста, то что такой врач делает в нашей профессии? Пусть этот специалист уходит от больного человека, уходит в статисти-

ческий кабинет, в лабораторию — туда, где нет прямого контакта со страдающим, а часто и умирающим человеком, потому что для клинической работы такой врач профнепригоден.

Мне показалось любопытным утверждение уважаемого Виктора Степановича о том, что «...опытный кардиолог, невролог, хирург, офтальмолог в любом случае разбирается в своей достаточно узкой специальности значительно лучше, чем специалист очень и очень широкого профиля — гериятр». Все так: гериятр, как и терапевт, широко пользуется консультациями специалистов. Каков итог этих консультаций? Пожилой или старей человек, с его пятью-шестью хроническими заболеваниями, обращается к узким специалистам и от каждого из них получает рекомендованные схемы лечения, конечно же в соответствии с принятыми стандартами лечения. Что в этой ситуации предпринять больному человеку? Реализовывать все схемы сразу, по очереди, через раз, вообще ничего не принимать или обратиться к гериятру с тем, чтобы он, обладая профессиональными знаниями, подобрал необходимую схему лечения? Разве мало кардиологов, которые до недавнего еще времени рекомендовали пациентам (и старым людям в их числе) удерживать целевое артериальное давление на уровне 120 и 80; или аспирин принимать ежедневно, всем без исключения больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями; или статины назначать при трех нормах трансаминаз, не прикрываясь, например, урсодезоксихолевой кислотой; или ингибиторы протонной помпы длительно назначать без использования пре- и пробиотиков? Это всё — возможные рекомендации старым людям от высокопрофессиональных, узких специалистов.

Виктор Степанович часто обращается к педиатрии как к системе организации медицинской службы. Мне понравилось это сравнение, и я его продолжу. Ребенок рождается, постепенно становится взрослым. Весь этот период вокруг него функционирует большое число врачей-специалистов, что логично: детский организм еще несовершенен, он — хрупкий, уязвимый, многие системы жизнеобеспечения недоразвиты, и врачам требуются специальные знания, чтобы оказать ребенку профессиональную помощь. Организм стареющего человека уже несовершенен из-за низких адаптационных возможностей, и он не менее хрупкий, чем детский. Организм старого человека, как и детский, имеет свои возрастные особенности во всех органах, системах и также требует профессиональных знаний при его лечении, поэтому достойное

качество жизни стареющего человека невозможно без гериатрической помощи. Как известно, в педиатрии есть детский кардиолог, гастроэнтеролог, пульмонолог и так далее, но есть и врач-педиатр. Место приложения знаний и компетенций педиатра у Виктора Степановича сомнения не вызывает, другое дело — гериатр, у которого непременно должен возникнуть конфликт интересов с другими узкими специалистами?

Не могу согласиться с автором статьи о том, что гериатру «остаются два направления его деятельности: а) профилактика ускоренного, патологического старения; б) оказание паллиативной помощи». В ваших рассуждениях, уважаемый Виктор Степанович, исчезло промежуточное звено: до момента, когда у старого человека возникнет надобность в паллиативной помощи, существует диагностика и лечение многих нетерминальных заболеваний, и многие из них имеют особенности клинического течения, диагностики, лечения, о которых узкие специалисты порой и не подозревают, однако расплачиваются за врачебное незнание гериатрические пациенты, причем дорого расплачиваются — своим здоровьем, а порой и жизнью. Само понятие «профилактика» оставляет место для лечебной деятельности гериатра, конечно, в рамках вторичной профилактики, то есть раннее выявление заболеваний, снижение риска развития осложнений, уменьшение скорости прогрессирования заболеваний, предупреждение хронизации заболевания и т. д. Так что для гериатра найдется большое поле лечебной деятельности.

Не вижу противоречий между обучением гериатрии всех студентов в медицинских вузах и существованием врачебной специальности «гериатр»: хирургию, например, все студенты изучают, однако не все они становятся хирургами.

В отношении названия профессии — «гериатр». В переводе на русский язык оно полностью соответствует своему значению, в отличие от словосочетания «врач-геронтолог»: может быть, существуют врачи-исследователи, которые не только профессионально лечат стариков, но и профессионально изучают процессы старения, однако мне таких специалистов видеть не приходилось. Я хочу, чтобы меня правильно поняли: в нашей стране имеется научная специальность — геронтология и гериатрия, официально создана врачебная специальность — гериатрия, а гериатр обязан знать основы геронтологии точно так же, как все врачи имеют понятие о нормальной и патологической физиологии человека.

Про потоки больных как о возрастном принципе разделения по возрасту. Считаю, что ничего в том обидного для людей нет: педиатр лечит человека на раннем этапе его жизни (и никто не обижается), а гериатр — на заключительном, при этом каждый специалист использует профессиональные знания в своей деятельности, но из этого обстоятельства не следует никакой медико-социальной приоритетности по уходу за педиатрическими или гериатрическими пациентами, потому что каждому возрасту соответствуют свои принципы ухода. Что касается мер «своевременной, часто доклинической диагностики и лечения целого ряда заболеваний независимо от возраста», то очевидно, что заниматься этим необходимо, например, еще на этапе внутриутробного развития бабушки современной женщины старческого возраста, однако нелогично на этом основании делать выводы, что гериатру не остается никакого поля деятельности, потому что другие специалисты накопили большой опыт, знания в этой области и потому могут заменить гериатров.

Я абсолютно согласна с Виктором Степановичем, что паллиативная медицина должна быть выведена за рамки компетенции гериатра, — эта помощь требуется людям разных возрастных групп в равной мере, именно поэтому должна быть утверждена новая специальность по указанному профилю (если она еще не утверждена) и созданы программы профессионального переобучения на этапе последипломного врачебного и сестринского образования...

Что касается народных референдумов относительно существования специальности «гериатр». Может быть, в екатеринбургском госпитале люди понятия не имеют, что такое гериатрическая служба? Или исследователи дали понять людям старших возрастных групп о своем негативном отношении к теме опроса? А старые люди, как известно, прислушиваются к мнению человека, от которого они зависят в данный момент, например от медицинского работника в госпитале, где распространялись анкеты. В Санкт-Петербурге, например, граждане пишут письма губернатору с требованием увеличить/сохранить штат гериатров в поликлиниках, гериатрических центрах и отделениях... Но и в нашем городе в некоторых гериатрических учреждениях отмечается некомплектованность врачебными и сестринскими кадрами, что объясняется многими причинами.

Виктор Степанович поднял вопрос о людях, работающих в гериатрических стационарах. Тема

крайне актуальная для пожилых и старых людей. Отношение к больным любого возраста зависит от личности врача, от администрации лечебного учреждения, условий труда и заработной платы сотрудников, но к старым людям, как и детям, требуется особое, бережное отношение... О важности гериатрических стационаров, мне кажется, надо говорить не в том смысле, что пожилым людям на больничной койке хочется поговорить с молодыми людьми, а думать о том, чтобы в гериатрической больнице работал персонал профессионально более грамотный и толерантный к проблемам стариков; сроки пребывания больного в стационаре были оптимально достаточными, а не ускоренными в 10–14 дней; питание и лекарственное обеспечение — качественными; окружающая среда — приспособлена для гериатрических пациентов.

Особый интерес вызвало упоминание Виктором Степановичем о старческой астении как о деле совершенно бесспорном и решенном. О так называемой «старческой астении» необходимо говорить, причем говорить громко, хотя бы потому, что во всем мире, на протяжении последних 50 лет, приверженцы этого «синдрома» никак не могут определиться даже в базовых понятиях: что такое старческая астения и каковы ее критерии? В нашей стране известны методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией, составленные для врачей первичного звена, в которых приводится определение этой нозологической формы. По мнению авторов, старческая астения — это ассоциированный с возрастом синдром (шифр в МКБ-10: R54), основные клинические проявления которого заключаются в появлении общей слабости, медлительности и/или непреднамеренной потере массы тела; сопровождающийся снижением физической и функциональной активности многих систем адаптационного и восстановительного резерва; способствующий развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию; ухудшающий прогноз состояния здоровья; включающий более 85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются синдромы падений, недостаточности питания (мальнутриции), саркопении (уменьшении массы и силы мышечной ткани), недержание мочи, а также сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия.

Для сведения авторов методических рекомендаций и коллег, переписывающих эту информацию, код R54 означает буквально следующее: «R54 — Старость. Старческий возраст} Старость} без

упоминания о психозе. Старческая: астения, слабость. Исключен: старческий психоз (F03)». Фигурные скобки означают, что слова, предшествующие этой скобке или расположенные за ней, не являются полными терминами. В связи с методикой, позволяющей определять наличие/отсутствие предлагаемого варианта старческой астении, возникает вопрос: сколько времени надо гериатру, чтобы провести множественные тесты для выявления этого состояния? Ответ простой — это время значительно превысит 30 минут, отведенных на амбулаторный прием пожилого или старого человека.

Психиатры, в отличие от гериатров-инициаторов, определяют астению как психопатологический синдром, который возникает при ряде психических, соматических заболеваний, часто являющийся начальным проявлением этих заболеваний. Клинически астения проявляется по-разному: у одних больных на первый план выходят симптомы повышенной возбудимости, раздражительности, эмоциональной лабильности; у других — возникает повышенная утомляемость, психическая истощаемость и усталость [5]. У людей старших возрастных групп астения нередко предшествует началу онкологических заболеваний, например в случае возникновения рака прямой кишки; у стариков астения часто бывает ятрогенной, например при длительном и бесконтрольном приеме бета-адреноблокаторов, диуретиков, анксиолитиков. Снижение способности к адаптации в экстремальных ситуациях является физиологически обусловленным параметром при старении, но чувство особой усталости, чрезмерной утомляемости, выраженной психической истощаемости не сопровождают процессы нормального старения и свидетельствуют о наличии соматического или психического заболевания, поэтому выраженная астения в пожилом или старческом возрасте не может рассматриваться как нормальное явление [1].

Астения бывает у мужчин и женщин, у молодых людей и старых, у человека любой профессии, тогда почему требуется наделять старческую астению целым рядом дополнительных, множественных состояний, основываясь на нечетких, так называемых критериях определения? Причины неприятия термина «старческая астения», в том смысле как сейчас это понятие внедряется в гериатрии, лежат на поверхности: введение в широкую врачебную практику предлагаемого варианта «старческой астении» остановит большинство врачей в дальнейшем диагностическом поиске, поскольку диагноз установлен, код МКБ-10 указан...

Но врачом не выявлены конкретные причины, вызвавшие синдром астении у пожилого или старого человека, что может сказаться самым неблагоприятным образом на прогнозе жизни для этих пациентов.

Что касается усиленно внедряемых в современную гериатрическую практику терминов «хрупкость», «прехрупкость», «крепкий», которые в последнее время употребляются относительно организма пожилого или старого человека. В связи с этой терминологией возникает вопрос о хрупкости организма космонавта, пробывшего несколько месяцев на внеземной орбите и вернувшегося на Землю; человека средних лет, пережившего инфаркт миокарда; новорожденного младенца; подростка с его периодом гормональной перестройки.... Зачем вводить в клиническую медицину размытые термины, когда и вне возраста человека уже существует известная градация физического и психического состояния организма, оценка степени компенсации имеющейся хронической патологии?

В заключение хотелось бы сказать, что в нашей стране категорически нельзя даже сомневаться в нужности и значимости врачебной специальности «гериатр» или ставить вопрос о возможном запрете права гериатра на занятие лечебно-диагностической деятельностью, потому что в непростых условиях

оптимизации здравоохранения РФ управленческо-административная машина может уничтожить клиническую составляющую нашей профессии и тогда, отказывая гериатру в праве заниматься лечебно-профилактической и диагностической деятельностью, чиновники отодвинут гериатрию за пределы системы по оказанию квалифицированной медицинской помощи пожилым и старым людям. С последним положением никак нельзя согласиться не только мне, врачу и преподавателю, работающей более 30 лет в гериатрии, но и моим коллегам, создававшим систему гериатрической службы в Ленинграде/Санкт-Петербурге и обсуждавшим эту статью глубокоуважаемого мной Виктора Степановича Мякотных.

Литература

1. Морозов П.В. Новое в лечении астении // Психиатр. и психофармакол. 2005. Т. 7. № 3. С. 14–17.
2. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 15.03.1993 г. № 41, п. 1.
3. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 16.02.1995 г. № 33. Прилож., 2. п. 8.
4. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 06.05.1995 № 122, п. 1.1.
5. Сметанников П.Г. Психиатрия: Рук. для врачей (6-е изд.). СПб.: Мед. книга, 2007. С. 784.
6. Хорошина Л.П. Гериатрия в Санкт-Петербурге: взгляд специалиста // Управление здравоохранением. 2011. № 1 (29). С. 47–56.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 64–68

L. P. Khoroshina

REFLECTIONS OF A GERIATRICIAN OR POLEMICAL NOTES ABOUT V. S.MYAKOTNYKH'S ARTICLE «AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY AND THE LOCATION OF GERIATRICS AS A MEDICAL SPECIALTY (reflections of Clinician)»

V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2, Akkuratova str, Saint-Petersburg 197341; e-mail: solt54@mail.ru

С. В. Иванов

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ В. С. МЯКОТНЫХ «ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И МЕСТО ГЕРИАТРИИ КАК ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (рассуждения врача-клинициста)»

Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Медицинский институт,
167001, Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11, e-mail: ivanov400@yandex.ru

Действительно, современная геронтология интегрирует очень многие медицинские и немедицинские отрасли науки. Гериатрия — ее прикладной раздел и уникальный полигон для апробации наработок геронтологии — востребует ресурсы, знания и навыки многих «узких» медицинских специальностей. В этом контексте продуктивна аналогия с хронобиологией и хрономедициной, а также с педиатрией — фундаментальной и прикладной. С учетом все расширяющегося спектра возраст-ассоциированных нозологических форм, а также орфанных (редких) заболеваний, форсирующих геронтогенез (прогерия и другие), гипотетичный гериатр-универсал обязан стяжать не только знания и компетенции, но и ресурсы десятков «узких» медицинских специализаций.

В этой связи автор справедливо указывает две «ниши» на этапах традиционного медицинского пособия, адекватные специальности «гериатрия»: начальный — профилактический этап, и финальный — паллиативный. Точнее, профилактический, но с предикативным акцентом (например, геропротекторы), и паллиативный, но с акцентом на реабилитацию (например, инновационные геротехнологии) — физическую и социальную, включая посильную трудовую. Изюминка и суть формирующейся специальности «гериатрия» видится как экспертно-консультативная (сервисная компонента) с элементами администрирования (фискальная составляющая). Похожий «функционал» характерен для многих «узких» медицинских специальностей [7], что юридически фиксируется уже утвержденными Минтрудом РФ профессиональными стандартами [например, 11].

Из анализа нормативной базы гериатрической службы последних лет [1, 4, 15] следует, что надежды и чаяния автора в отношении судьбы

исторически юной специальности и нарождающегося «корпуса гериатров» медленно, но верно претворяются в жизнь. Действительно, формат «ручного управления» — поручения Президента РФ [3] — начал приносить плоды не только во внешней политике, но и в социальной сфере. Поручения В. В. Путина преломились в полновесную «Стратегию действий в интересах граждан старшего поколения в РФ до 2025 г.» [12]. Стратегия — документ декларативного характера — обрела «дорожную карту» [13], составленную на основе «Методических рекомендаций по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения» [14]. Рекомендации эти адресованы врачам амбулаторного этапа системы здравоохранения; дизайн документа характеризуют синдромный подход и формат алгоритма. Этот документ, а также возможный прототип, регламентирующий паллиативное медицинское пособие, включая хосписы [8], послужили основой разработки Приказа Минздрава РФ, утверждающего порядок оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия» [9].

В Плате мероприятий по реализации первого этапа Стратегии [13] на 2017–2020 гг. намечена «Организация разработки профессиональных стандартов „Врач-гериатр” и „Специалист по паллиативной медицинской помощи”». Это — симптом освоения гериатрией паллиативной «ниши» медицинского пособия и анонс устранения дублирования паллиативной и гериатрической служб. Однако если «специалист» — равно «парамедик» западного образца — это одно, а если паллиативное медицинское пособие, оказываемое «специалистом» пожилым людям в хосписах и других учреждениях и службах паллиативной медицины, подразумевается с реабилитационным акцен-

том — это совсем другое. И речь здесь не только о социальной, но и о сильной трудовой реабилитации.

Следовательно, ждем с нетерпением анонсированных «дорожной картой» Стратегии профессиональных стандартов до 2020 г. Поскольку, по аналогии с утвержденными Минтрудом РФ стандартами «узких» медицинских специальностей, ответственной организацией-разработчиком назначается профильная общероссийская общественная организация, а организациями-разработчиками, помимо «Национальной медицинской палаты», — столичные медицинские вузы и профильные НИИ, вполне просчитывается и внушает оптимизм авторство и «наполнение» стандарта «врача-гериатра».

С другой стороны, вся свежая нормативная база по гериатрии игнорирует дома-интернаты для престарелых и инвалидов [10], имеющих иное ведомственное подчинение как дань разделению Минздравсоцразвития РФ. Межведомственные препоны таковы, что студенты-медики юридически не могут проходить производственную практику на базе домов-интернатов, а вот экономисты и психологи — могут. Однако только в этих учреждениях студент может освоить такой обязательный профессиональный навык, как обработка пролежней. Как мы выходим из этого положения? Только через лазейку волонтерского движения. Но это — единицы, а навык обязаны освоить все студенты-лечебники.

Для решения задачи «Совершенствования профессиональных образовательных программ подготовки врачей и медицинских сестер по оказанию медицинской помощи по профилю „гериатрия“ в «дорожной карте» Стратегии [13] в качестве ответственного исполнителя привлекается не только Минздрав РФ, но и Минобрнауки РФ. Что, безусловно, позитивно. Потому как немалый сегмент медицинских институтов подведомственны Минобрнауки со всеми вытекающими нюансами. Это принципиально важно, поскольку в действующем «денежном» документе — Госпрограмме РФ «Развитие здравоохранения» [6], где прописана финансовая сторона «профилактической», «паллиативной» и «кадровой» (!) подпрограмм, — в обширном перечне участников программы нет Минобрнауки РФ. Это при том, что в аналогичных региональных документах субъектов федерации, как правило, региональное Минобрнауки присутствует в статусе участника.

Действительно, с учетом демографического императива и традиций высшего медицинского образования (ВМО), по аналогии с педиатрическим факультетом, инициация гериатрического факультета выглядит уместно и своевременно. Как известно, полновесное высшее педиатрическое образование — отечественная прерогатива [5]. В Западной Европе и США специальность «педиатрия» приобретает на последипломном этапе ВМО и доступна исключительно врачам-лечебникам, имеющим престижный титул MD [16]. Вот и автор статьи справедливо акцентирует важность учета «человеческого фактора» — психологического отторжения пациентами и медицинской общественностью «врача, специалиста для стариков и старух». Более того, правомерность учреждения кафедр геронтологии и гериатрии в системе ВМО, чем далее — тем более, становится исключительной прерогативой инфраструктуры институтов переподготовки, то есть последипломного этапа ВМО. Один из неумолимых трендов перманентной реформы ВМО в России — укрупнение кафедр, где «целевой показатель» — четыре кафедры на медицинский институт: фундаментальных, терапевтических, акушерско-гинекологических и хирургических дисциплин. Пилотные проекты можно наблюдать, например, в Калининграде (Медицинский институт Балтийского федерального университета им. И. Канта).

Как следует из «духа и буквы» нормативной базы по гериатрии в динамике, «центр тяжести» подготовки гериатров в системе ВМО смещается на последипломный этап. Потому реалистична и «рентабельна», к примеру, инициатива учреждения специальности «гериатрическая психиатрия» [2]. Однако фундамент специалиста-гериатра должен закладываться на шестилетнем этапе подготовки врача общей практики. Как быть? Сегодня уместны и своевременны исключительно эволюционные инструменты и щадящие, «органосберегающие» тактические шаги в пику революционным реформам «сверху».

Напомню отечественную «пироговскую» традицию трехступенчатой клинической подготовки в системе ВМО: пропедевтика, факультетский и госпитальный курсы. Пропедевтика внутренних болезней, общая и оперативная хирургия шлифуют диагностические и технологические навыки студента-медика. Факультетские курсы терапии и хирургии оттачивают навыки лечения распространенных заболеваний. Госпитальные курсы «заточены» под задачи дифференциальной

диагностики и лечения менее актуальных нозологических форм. Как видно, «пироговская дидактическая триада» отражает последовательные этапы медицинского пособия. За «скобки» этой формулы вынесены как раз профилактический и реабилитационно-паллиативный этапы. Гериатрия высвечивает четвертую — более высокую — «ступень» пироговской триады. Ее изюминка — полиморбидность. Не как казуистика, а как фатум и данность. Впрочем, полипрагмазия — аналогично. И это высокое искусство — вести пациента с букетом «основных», хотя и якобы «сопутствующих» заболеваний.

Из результатов форсайт-моделирования демографо-эпидемиологических трендов Великобритании [18] следует, что глобальный феномен постарения населения к 2035 г. усугубится двукратным увеличением полиморбидности гериатрического сегмента пациентов. То есть доля больных с четырьмя и более сочетанными нозологическими единицами, преимущественно «age-dependent diseases», удвоится за 20 лет. Полагаю, подобные тренды еще в большей мере касаются Японии и большинства западных стран. Актуальны они и для России. Авторы справедливо отмечают, что современная «мономорбидная» модель здравоохранения, ориентированная на установку «один пациент — одна болезнь», нуждается в коррективах. Очевидно, современные данные эпидемиологии старения актуализируют не только насущные реформы организации здравоохранения, но и системы ВМО. А что в России? Считаю, что «стволовой нишей» и адекватной площадкой для комплексной реализации искомых реформ является Медицинский научно-образовательный кластер «Трансляционная медицина» [17]. Инновационный потенциал этого отечественного консорциума зиждется на уже апробированных принципах полидисциплинарного и командного (оперативное формирование коллабораций под решение конкретной проблемы) подхода, интегрирующего немалую часть весьма специфичных трансляционных этапов внедрения в практику здравоохранения перспективных и рентабельных теоретических разработок. В сфере его приоритетов есть и проблемы гериатрической тональности, тем более что консорциум в январе текущего года во исполнение Поручения В. В. Путина (Пр-1266 от 05.07.2017) получил «карт-бланш» на «...проведение эксперимента по организации подготовки врачей по образовательным программам высшего образования — программам специалитета...» [19]. Наконец,

в контексте трансляционных стартапов, нацеленных на решение задач гериатрии, уместно упомянуть роботизированный комплекс сочетанной транскраниальной магнитной стимуляции мозга и электромиостимуляции всех четырех конечностей для реабилитации пациентов, перенесших инсульт и иные цереброваскулярные катастрофы [20]. Это — в режиме условной «программы-максимум».

В качестве «программы-минимум» предлагаю: в рабочих программах дисциплин «профессионального цикла, базовая часть» (СЗ.Б) учебного плана по специальности «лечебное дело» ввести тему «гериатрические аспекты». В рубрике учебного плана этого цикла «вариативная часть, обязательные дисциплины» (СЗ.В.ОД) ввести дисциплину «гериатрия», а в разделе «вариативная часть, дисциплины по выбору» (СЗ.В.ДВ) — элективы по клинической геронтологии. В рабочих программах профильных дисциплин «математического и естественнонаучного цикла, базовая часть» (СЗ.Б) акцентировать геронтологические аспекты.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Ч. 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.
2. Кеклидзе З.И., Пищикова Л.Е., Полищук Ю.И. Стратегии в отношении психического здоровья граждан позднего возраста // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 9–14.
3. Комплекс поручений Президента РФ от 9 сентября 2014 г. № Пр-2159, выпущенных по итогам проведения в августе 2014 г. Президиума Госсовета России, посвященного развитию системы социальной защиты граждан пожилого возраста.
4. Мурашко М.А. Предисловие главного редактора журнала // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 4.
5. Полунина Н.В. К истории организации первого педиатрического факультета в России и подготовки врачей-педиатров // Вопр. соврем. педиатр. 2006. Т. 5. № 4. С. 114–116.
6. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной Программы Российской Федерации „Развитие здравоохранения“».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» (в ред. Приказа Минздрава России от 01.08.2014 № 420н).
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 апреля 2015 г. № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия“».
10. Приказ Министерства социальной защиты населения РФ от 28 июля 1995 г. № 170 «Об утверждении Инструкции об организации медицинского обслуживания, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий в домах интернатах для престарелых и инвалидов».

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 5 июня 2017 г. «Об утверждении профессионального стандарта „врач-офтальмолог“».

12. Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р «Об утверждении „Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.“».

13. Распоряжение Правительства РФ от 29 ноября 2016 г. № 2539-р «Об утверждении плана мероприятий на 2016–2020 годы по реализации первого этапа „Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.“».

14. Рунихина Н. К., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. М., 2016.

15. Ткачёва О. Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 31–35.

16. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Маевская В. А. и др. Российское и зарубежное медицинское образование // Аккредитация и образование. 2009. № 30. Интернет ресурс: www.akvobr.ru.

17. Шляхто Е. В. Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова: от института кардиологии к медицинскому научно-образовательному кластеру // Трансляционная медицина. 2015. Т. 2. № 5. С. 5–29. http://www.almazovcentre.ru/?page_id=22337

18. Kingston A., Robinson L., Booth H. et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // Age and Ageing. 2018. doi: 10.1093/ageing/afx201. <https://academic.oup.com/ageing/advance-article/doi/10.1093/ageing/afx201/4815738>

19. <https://medvestnik.ru/content/news/Centr-Almazova-vvodit-specialitet-po-programme-Lechebnoe-delo.html>; <http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/Шляхто-ЕВ-кластер-2017-итоги-года.pdf>

20. <http://sk.ru/net/1121989/>

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 69–72

S. V. Ivanov

COMMENT ON THE ARTICLE BY V. S. MYAKOTNYKH «AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY AND THE LOCATION OF GERIATRICS AS A MEDICAL SPECIALTY (reflections of Clinician)»

Medical Institute Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 11, Babushkina str., Syktyvkar 167001;
e-mail: ivanov400@yandex.ru

Н. В. Советкина¹, А. В. Финагентов²

РОССИЯ НУЖДАЕТСЯ В РАЗВИТИИ ГЕРИАТРИИ: РАЗМЫШЛЯЯ НАД СТАТЬЕЙ В. С. МЯКОТНЫХ «ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И МЕСТО ГЕРИАТРИИ КАК ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (рассуждения врача-клинициста)»

¹ Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 148; e-mail: ggc-admin@mail.ru; ² Северо-Западный институт гериатрии и социально-медицинского проектирования, 190005, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 118 А, лит. Л; e-mail: szipc@mail.ru

Статья В. С. Мякотных ассоциируется в нашем понимании с классическим «Кто виноват?» и выгодно отличается от серии публикаций в СМИ, скорбящих о судьбе геронтологии и гериатрии в РФ. Поднятые автором проблемы являются актуальными и требуют безотлагательного решения.

Разделяем мнение автора, что ограничение функций врача-гериатра консультированием врачей других специализаций принципиально противоречит «Порядку оказания медицинской помощи по профилю „гериатрия”», Поручениям Президента РФ В. В. Путина от 09.09.2014 г. № Пр-2159 и от 23.08.2017 г. № Пр-1650, «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.», определяющим основную задачу гериатрии во взаимодействии работников систем здравоохранения и социальной защиты населения в процессе предоставления комплексной помощи гражданам старшего поколения, включающей медицинскую, социальную и психологическую составляющие.

Действующее федеральное и региональное законодательство в настоящее время не обеспечивает регламентации оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения, базовой составляющей которой является гериатрическая помощь. Поэтому приоритетным является внесение дополнений в действующие Федеральные законы РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и от 28.12.2013 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации», определяющих условия и формы оказания специализированной помощи гражданам старшего поколения, в частности гериатрической, а также выпуск в субъектах РФ отдельных нормативных актов, учитывающих осо-

бенности реализации в регионах положений государственной политики в сфере социальной поддержки этих граждан. Предпочтительной формой таких актов, с точки зрения обеспечения ведомственного взаимодействия, являются региональные законы «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения».

Рассматривая роль гериатров в системе здравоохранения, необходимо учитывать, что комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения оказывается на трех уровнях: на дому (в случае нуждаемости отдельного пациента), амбулаторно на территории проживания, стационарно в специализированных учреждениях здравоохранения и социальной защиты. Отличительными особенностями гериатрической помощи являются ее комплексность, непрерывность, плановость, адресность.

Попытка отдельных авторов представить гериатрическую помощь в качестве альтернативы другим видам медицинского обслуживания граждан старшего поколения обусловлена либо непониманием роли и места гериатрии, либо, что гораздо хуже, умышленной подтасовкой фактов для дискредитации гериатрии в глазах общественности и пациентов. Распространению такой позиции способствует отсутствие целевой программы государственного обеспечения информационной доступности гериатрической помощи для граждан старшего поколения, что объясняет представленные В. С. Мякотных данные о неприятии частью пожилых людей гериатрической помощи. В развитых странах эта проблема давно решена. Как специалисты, так и пациенты понимают, что гериатрическая помощь является дополнительной составляющей медицинской поддержки граждан старшего поколения. По сути, это бесплатный «бонус» для пожилых людей, свидетельство пони-

мания государством и обществом их особых потребностей.

В процессе оказания гериатрической помощи гражданам старшего поколения возникает проблема взаимодействия специалистов гериатрической службы с другими медицинскими работниками. В статье В. С. Мякотных ставится вопрос о необходимости дополнительной «гериатрической» подготовки врачей-специалистов, работающих с пожилыми людьми. Возрастные психофизиологические особенности граждан старшего поколения оказывают существенное влияние на профилактику и лечение большинства хронических заболеваний, поэтому специальная подготовка врачей различных профилей оправдана. Необходимость совершенствования целевой подготовки врачей-гериатров особо выделена в «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.». Предметом обсуждения могут быть, по нашему мнению, параметры учебных курсов по специальности «геронтология и гериатрия» и пути улучшения условий работы сотрудников гериатрической службы с учетом повышенных психологических нагрузок, на которые ссылается в своей статье В. С. Мякотных.

В то же время, необходимо понимать, что сегодня в России востребована не только профильная подготовка врачей по специальности «геронтология и гериатрия», но и в гораздо большей степени переподготовка персонала всех категорий, работающего с пожилыми людьми. Востребован относительно небольшой учебный курс (36–72 учебных часа), включающий ограниченный набор знаний и практических навыков в области гериатрии, социальной работы, психологии, юридических знаний. В первую очередь такая дополнительная подготовка необходима для врачей общей практики и среднего медицинского персонала амбулаторно-поликлинических учреждений, проводящих комплексную гериатрическую оценку пациентов. Подготовку для работы с пожилыми людьми должны получать не только медицинские, но и социальные работники, логопеды, психологи, инструкторы по ЛФК и другие специалисты, обслуживающие граждан старшего поколения.

Решение поднятых автором статьи проблем стационарной гериатрической помощи видится в оказании паллиативной медицинской помощи по профилю «гериатрия» в гериатрических отделениях многопрофильных стационаров. Гериатрическим центрам субъектов РФ целесообразно сосредоточиться на плановой специализированной медицинской помощи по профилю «гериатрия» пациентам до и после оказания высокотехнологичной медицинской помощи, проведении малоинвазивных оперативных вмешательств, решении проблем памяти, боли, слуха и недержания мочи, дистанционном сопровождении пациентов «Тревожной кнопки». Многоканальное финансирование гериатрических центров через бюджет и систему ОМС делает их экономически привлекательными для перевода пациентов из других медицинских стационаров на долечивание, реабилитацию, проведение циклов коррекционной терапии.

Двадцатилетний опыт работы гериатрического центра Санкт-Петербурга является подтверждением представленных выше аргументов по структуре и особенностям предоставления гериатрической помощи гражданам старшего поколения. Отсутствие до настоящего времени гериатрических служб во многих субъектах РФ в значительной степени свидетельствует не об отсутствии работы Министерства здравоохранения РФ, а о неспособности местных руководителей и специалистов отрасли «здравоохранение» убедить администрации регионов в обоснованности широкого внедрения гериатрической помощи как базовой составляющей комплексного медико-социального сопровождения граждан старшего поколения. Выпуск в последние годы ряда нормативных актов и документов, определяющих государственную политику в области совершенствования социальной поддержки граждан старшего поколения, должны поменять отношение региональных администраторов к развитию гериатрической помощи.

Россия нуждается в развитии гериатрии. Создание гериатрических служб в регионах обеспечивает повышение качества и доступности комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения и продление периода их активного долголетия.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 73–74

N. V. Sovetkina¹, A. V. Finagentov²

RUSSIA NEEDS THE DEVELOPMENT OF GERIATRICS: REFLECTING ON V. S. MYAKOTNYKH'S ARTICLE «AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY AND THE LOCATION OF GERIATRICS AS A MEDICAL SPECIALTY (reflections of Clinician)»

¹ City geriatric medico-social center, 148, Fontanka river emb., Saint-Petersburg 190103; e-mail: ggc-admin@mail.ru; ² North-West Institute of geriatrics and medical social design, 118 A, lit. L, emb. of Obvodny channel, Saint-Petersburg 190005; e-mail: szipc@mail.ru

К. Е. Киприянова, Е. В. Типисова, И. Н. Горенко, А. Э. Елфимова, В. А. Попкова

СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ СИСТЕМ ГИПОФИЗ—ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И ГИПОФИЗ—ГОНАДЫ В КРОВИ У ЖИТЕЛЬНИЦ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА*

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики РАН, Архангельск, 163000,
наб. Северной Двины, д. 23; e-mail: nonsens1986@rambler.ru

Методами радиоиммунологического и иммуноферментного анализов у жительниц Европейского Севера РФ в постменопаузе был исследован уровень гормонов систем гипофиз—щитовидная железа и гипофиз—гонады во II периоде зрелого, пожилом и старческом возрасте. У обследуемых женщин старческого возраста в крови отмечены более низкие концентрации общих и свободных фракций трийодтиронина и общего тироксина, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола. У 12,1% лиц II периода зрелого и 17,4% лиц пожилого возраста показан сверхнормативный уровень ТТГ. У обследуемых женщин выявлены признаки андрогенизации, проявляющиеся повышенными значениями лютеинизирующего гормона, тестостерона и ДГЭА-С. Уровень лютеинизирующего гормона превышает норму у 50% лиц II периода зрелого возраста, у 18,2% лиц пожилого и у 26,1% лиц старческого возраста. Концентрации тестостерона и ДГЭА-С превышают установленные для периода постменопаузы нормативы у 15,4 и 91,7% лиц во II периоде зрелого возраста и у 11,4 и 84,2% пожилых лиц соответственно. Наибольшее число корреляционных взаимосвязей уровней исследуемых гормонов отмечено в старческом возрасте.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, Европейский Север Российской Федерации, гормоны, II период зрелого возраста, пожилой и старческий возраст

Постменопауза является естественным и закономерным этапом развития женского организма. Этот период жизни женщины характеризуется выключением функций яичников, сопутствующими дистрофическими изменениями в организме и проявляется трансформацией структуры органов, метаболическими, дисгормональными нарушениями и др. Время постменопаузы является периодом повышенного риска для здоровья

женщин, в этот период манифестируют либо усугубляются возраст-ассоциированные заболевания, такие как гипотиреоз, атеросклероз, сахарный диабет, остеохондроз, метаболический синдром и др.

Известно, что для жительниц Севера характерно преждевременное старение эндокринной системы за счет неблагоприятного воздействия на него ряда негативных факторов как климато-экологического (контрастная динамика светового дня, длительно действующие низкие температуры, резкие высокоамплитудные колебания температур, напряженная гелиогеомагнитная обстановка и др.), так и социально-экономического характера. Эндокринные показатели у жительниц северных территорий отличаются от среднеширотных, для них характерно наличие сезонных пиков фертильности, преждевременное наступление менопаузы, значительное число гормональных дисфункций менструального цикла. Состояние эндокринной системы женского населения Европейского Севера с учетом группы населения и возраста было рассмотрено в более ранних работах [3, 7–9]. Тем не менее, для данной территории изучение эндокринного профиля у женщин в постменопаузе не всегда проводили с учетом общепринятой возрастной периодизации (например, классификации, предложенной на Международном симпозиуме по возрастной периодизации в Москве, 1965 г.). Также в этих работах не были исследованы особенности эндокринной системы у лиц старческого возраста, состояние здоровья которых является важным параметром для оценки качества и продолжительности жизни у жительниц Европейского Севера. Кроме того, предшествующие работы касались

* Работа частично поддержана грантом № 15-3-4-39 программ УрО РАН «Фундаментальные науки — медицине».

эндокринного профиля северных жителей, обследованных до наступления XXI в. За последние несколько десятков лет произошли существенные изменения в социальном укладе жизни населения северных территорий, связанные как с характером питания, так и с образом жизни, трудовой деятельностью. Все эти факторы вызывают изменения функциональной активности эндокринной системы, особенно в возрастном аспекте.

На современном этапе изучение эндокринного профиля женского населения Европейского Севера России представлено единичными работами [4, 10]. В связи с недостаточным изучением возрастных изменений уровня гормонов системы гипофиз—щитовидная железа (ранее у практически здоровых женщин Европейского Севера не рассматривали свободные фракции йодтиронинов), а также гормонов системы гипофиз—гонады, с выявлением содержания субстрата для синтеза тестостерона и эстрадиола — дегидроэпиандростеронсульфата (ДГЭА-С), представляется актуальным изучение этих вопросов, особенно у женского населения в периоде постменопаузы.

Знание возрастных особенностей уровня гормонов систем гипофиз—щитовидная железа и гипофиз—гонады у жительниц Европейского Севера РФ в постменопаузе будет являться базисом для разработки системы превентивных мер, направленных на снижение возраст-ассоциированных заболеваний и сохранения здоровья и активного долголетия, что напрямую следует из современной концепции продления жизни и улучшения ее качества у населения Арктических регионов.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2015 г. были обследованы 169 женщин в постменопаузе, относящихся как к аборигенному, так и к местному европеоидному населению, родившихся и постоянно проживающих на территории Европейского Севера РФ, а именно — в приполярных (пос. Пинега, 64,42° с.ш., Пинежский район; дер. Сояна, 65,46° с.ш., дер. Совполье 65,17° с.ш. и дер. Долгощелье, 66,05° с.ш., Мезенский район; Архангельск, 64,33° с.ш.) и заполярных (пос. Нельмин Нос, 67,58° с.ш., пос. Несь, 63,36° с.ш., Заполярный район, НАО) районах Архангельской обл.

В соответствии с возрастной классификацией, предложенной на Международном симпозиуме по возрастной периодизации в 1965 г., из обследованных были выделены 53 женщины II периода

зрелого возраста (38—55 лет), 88 женщин — пожилого (56—74 лет) и 28 — старческого (75—90 лет) возраста. Все женщины, участвовавшие в исследовании, в обязательном порядке подписали информированное добровольное согласие на обследование, прошли осмотр врача, на основании заключения которого делался вывод о состоянии здоровья испытуемых. Возрастных различий в обследуемых группах по антропометрическим параметрам (рост, масса тела, ИМТ) выявлено не было. С целью сбора анамнестических данных было проведено анкетирование. Из исследования были исключены лица, имеющие эндокринные патологии или обострение соматических заболеваний на момент сбора проб, а также принимающие гормональные препараты. В качестве основного критерия наступления постменопаузы использовали отсутствие менструаций более 1 года на момент обследования [14].

Забор крови осуществляли с 8 до 11 ч утра натощак из локтевой вены в пробирку типа «IMPROVACUTER», содержащую активатор свертывания SiO_2 , с последующим центрифугированием и заморозкой полученных сывороток при температуре -20°C . Уровень гормонов определяли с использованием РИА-анализатора Ариан (ООО «ВИТАКО», Москва) и автоматического планшетного ИФА-анализатора ELISYS Uno («Human» GmbH, Германия). Методами иммуноферментного анализа был определен уровень гормонов системы гипофиз—щитовидная железа — ТТГ, общих и свободных фракций тироксина и трийодтиронина (T_3 , T_4 , св. T_3 , св. T_4), а также гормонов системы гипофиз—гонады — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, ДГЭА-С с использованием коммерческих наборов фирмы «Human GmbH» (Германия). Уровень эстрадиола определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotech» (Чехия, Франция). За нормативные принимали значения, указанные в используемых ИФА- и РИА-наборах.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0. В связи с выявленной частичной асимметрией рядов распределения были использованы непараметрические методы анализа. Значимость различий между выборками определяли с помощью U -критерия Манна—Уитни. Для оценки линейной связи между количественными признаками применяли коэффициент ранговой

корреляции Спирмена (r). Также была использована описательная статистика с определением медиан, квартилей, 10 и 90 перцентилей.

Результаты и обсуждение

Уровень ТТГ у жительниц АЗРФ в постменопаузе в исследуемых возрастных периодах не показал значимых различий. Концентрации ТТГ у лиц данных возрастных групп в основном принимают значения, приближенные к нижним границам нормативов, однако во II периоде зрелого и в пожилом возрасте уровень данного гормона имеет сверхнормативные значения у 12,1 и 17,4 % обследованных женщин соответственно, что может являться начальными признаками возрастного гипотиреоза [11]. В старческом возрасте сверхнормативных показателей ТТГ не обнаружено (таблица).

При исследовании тиреоидного статуса у жительниц Норвегии в возрасте 40–49 лет гипотиреоз был выявлен у 4,49 %, в возрасте 50–59 лет — у 6,74 %, 60–69 лет — у 7,52 %, 70–79 лет — у 6,65 %, старше 80 лет — у 5,33 %, то есть максимальная распространенность гипотиреоза отмечается в пожилом возрасте, у лиц более старшего возраста его доля уменьшается [12], что в целом согласуется с полученными

нами данными. У жительниц Европейского Севера в постменопаузе с повышенным содержанием ТТГ в крови содержание общих и свободных фракций тиреоидных гормонов приближается к нижним границам нормативов вне зависимости от возраста, что обусловлено наличием физиологической обратной связи в системе гипофиз—щитовидная железа.

Возрастные дистрофические изменения, такие как уменьшение массы щитовидной железы, наличие значительной вариабельности размеров фолликулов, утолщение соединительнотканых прослоек и структурная гетерогенность, развивающиеся в процессе старения человеческого организма, несомненно, оказывают существенное влияние на эндокринную функцию железы и, как следствие, на содержание тиреоидных гормонов в стареющем организме. Нами показано, что содержание общих фракций йодтиронинов, а также св. T_4 у женщин исследуемого возраста приближается к нижненормативным границам, за исключением св. T_3 , который является наиболее активной фракцией йодтиронинов (см. таблицу). В старческом возрасте уровень общих и свободных фракций T_3 значительно ниже по сравнению с показателями у лиц II периода зрелого возраста и пожилыми. Уровень тироксина в старческом возрасте ниже по сравнению со II пе-

Содержание гормонов в крови у жительниц Европейского Севера РФ в постменопаузе во II периоде зрелого возраста, пожилом и старческом возрасте

| Показатель, нормативы | II период зрелого возраста | Пожилый возраст | Старческий возраст |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| | $n=53$ Ме (10–90%) | $n=88$ Ме (10–90%) | $n=28$ Ме (10–90%) |
| Возраст | 53 (48; 55) | 59,5 (56; 69) ***(1) | 83,5 (75; 90) ***(1; 2) |
| Масса тела, кг | 74 (56,40; 97) | 73,75 (56; 98) | 66 (41; 97) |
| Рост, м | 1,55 (1,44; 1,77) | 1,56 (1,46; 1,65) | 1,52 (1,5; 1,55) |
| ИМТ | 30,85 (23,10; 40,01) | 30,95 (23,92; 38,38) | 27,47 (18,22; 41,98) |
| ТТГ (0,3–6,20 мкМЕ/л) | 2,2 (1; 7,49) | 1,86 (0,6; 7,22) | 1,8 (0,87; 4,73) |
| T_3 (1,06–3,10 нмоль/л) | 1,83 (1,2; 2,1) | 1,67 (1,26; 2,20) | 1,5 (1,31; 1,7) *(1); *(2) |
| T_4 (61,7–149,2 нмоль/л) | 101,53 (84,6; 123,2) | 100,63 (67,00; 124,00) | 94,37 (73,71; 107,51) *(1) |
| Св. T_3 (2,15–6,45 пмоль/л) | 4,50 (3,5; 5,45) | 4,50 (3,27; 5,77) | 3,58 (3,11; 4,6) *(1); ***(2) |
| Св. T_4 (10,2–25,70 пмоль/л) | 14,30 (11,9; 18,9) | 15,29 (10,9; 18,77) | 14,68 (11,51; 18,8) |
| ЛГ (8,2–40,80 МЕ/л) | 41,95 (10,8; 69,6) | 23,45 (4,9; 48,9) | 31,5 (1,5; 48,1) |
| ФСГ (35–151 МЕ/л) | 106,70 (68; 124,9) | 69,2 (13; 147,3) | 89,2 (5,3; 123,3) |
| Тестостерон (<2,77 нмоль/л) | 1,82 (1,06; 3,9) | 1,71 (0,93; 2,79) | 1,25 (0,5; 2,6) T (1) |
| Эстрадиол (<0,3 нмоль/л) | 0,135 (0,08; 0,43) | 0,15 (0,08; 0,299) | 0,096 (0,047; 0,286) *(1); *(2) |
| ДГЭА-С (0,26–1,56 мкколь/л) | 2,75 (1,71; 5,44) | 2,84 (1,2; 6,04) | 1,2 (0,7; 1,7) ***(1); ***(2) |

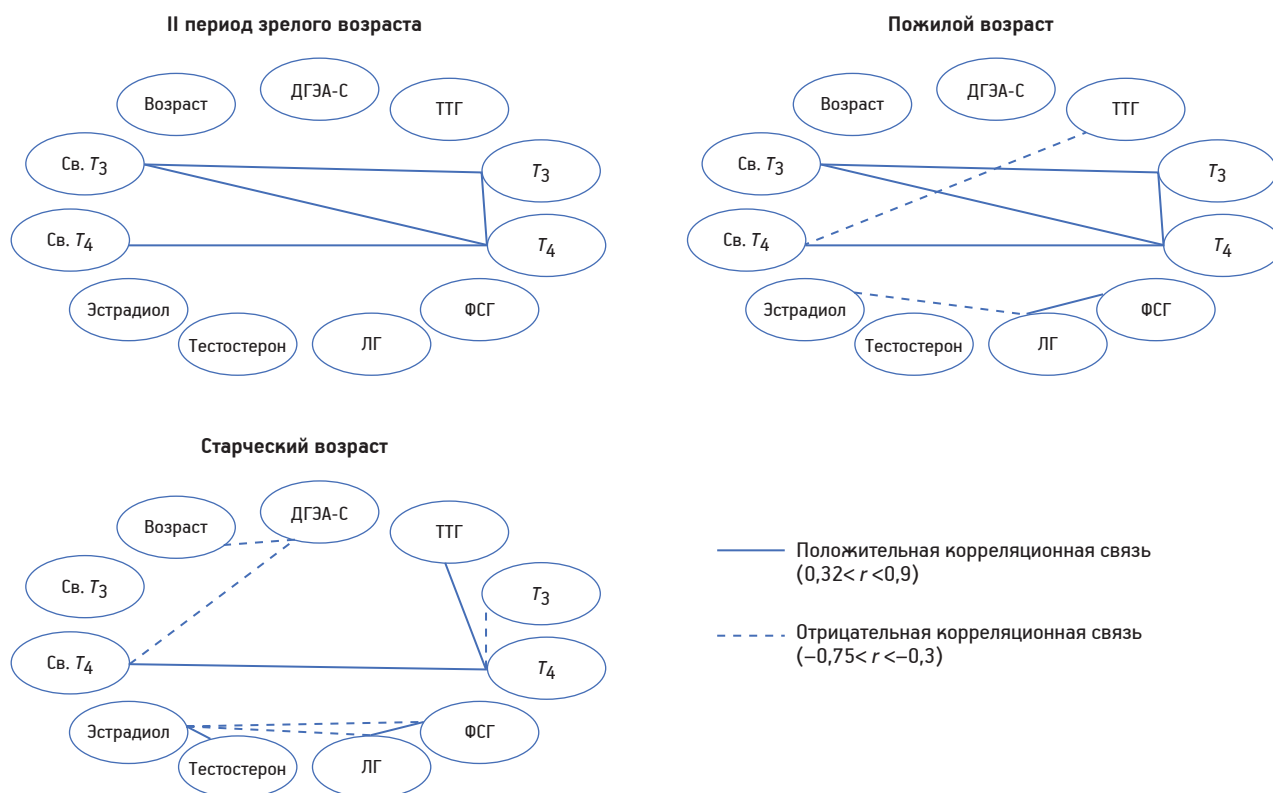
Примечание. T — статистическая тенденция ($0,1 > p > 0,05$); * статистически значимые различия ($0,05 > p > 0,01$); ** статистически значимые различия ($0,01 > p > 0,001$); *** статистически значимые различия ($p < 0,001$).

риодом зрелого возраста. Снижение уровня йодтиронинов с возрастом является закономерным следствием снижения функциональной активности щитовидной железы при старении [16, 17], однако такое снижение отмечено относительно общих фракций T_3 и T_4 и свободных фракций T_3 и отсутствует относительно св. T_4 , что может быть объяснено возрастным снижением периферической конверсии йодтиронинов. Уровень T_4 является системообразующим фактором в корреляционных взаимодействиях для всех рассмотренных возрастных периодов (рисунки), образуя положительные связи с концентрациями T_3 , а также со свободными фракциями йодтиронинов, что указывает на значимость данного гормона в поддержании тиреоидного гомеостаза у жительниц Европейского Севера в постменопаузе.

При обследовании долгожителей (100–110 лет), а также лиц 65–80 и 28–65 лет, проживающих в Омане и Маврикии, у долгожителей был выявлен более низкий уровень св. T_3 и ТТГ, причем содержание ТТГ у лиц 65–80 лет было ниже, чем у лиц 28–65 лет; значимых различий по содержанию св. T_4 в данных группах показано не было [16]. Используемая авторами возрастная дифференциация не соответствует применяемой

нами, что затрудняет сравнение данных, однако медианы св. T_3 в возрасте 28–65 лет (5,38 пмоль/л) и 65–80 лет (5,22 пмоль/л) у жителей этих стран выше, чем медианы св. T_3 у женщин Европейского Севера во II периоде зрелого и старческом возрасте, содержание его в крови у долгожителей Омана и Маврикия и лиц старческого возраста Европейского Севера примерно совпадает (3,67 и 3,58 пмоль/л). Медиана ТТГ у жителей 28–65 лет Маврикия и Омана составляет 1,7 мкМЕ/л, у лиц 65–80 лет — 1,17 мкМЕ/л, у долгожителей — 0,97 мкМЕ/л; эти значения несколько ниже, чем полученные нами у жительниц Европейского Севера в постменопаузе. Подобная разница в показателях ТТГ и св. T_3 у жителей северных и южных территорий говорит о том, что в условиях холодного климата возрастает как секреция, так и деградация гормонов щитовидной железы ввиду усиленной теплопродукции [18], а также увеличивается уровень тиреотропина для удовлетворения растущей потребности организма в тиреоидных гормонах.

Увеличение концентраций ФСГ и ЛГ у женщин с возрастом свидетельствует о нарастании овариальной недостаточности. Максимальный уровень данных гормонов, по общепринятым дан-



Корреляции между содержанием гормонов в крови у жительниц Европейского Севера РФ в постменопаузе во II периоде зрелого возраста, пожилом и старческом возрасте

ным, наблюдают примерно через 2 года после последней менструации, их уровень стабилизируется на некоторое время [14], затем происходит снижение уровня гонадотропинов [6, 14]. У жительниц Европейского Севера в постменопаузе отмечается волнообразное изменение содержания гонадотропинов с максимальным уровнем в зрелом возрасте, минимальной их концентрацией в пожилом и увеличением показателей в старческом возрасте. Уровень ЛГ превышает нормативные значения у 50 % лиц во II периоде зрелого, у 18,2 % лиц пожилого и у 26,1 % лиц старческого возраста. У обследованных женщин в исследуемые возрастные периоды наблюдается выраженный дисбаланс гормонов системы гипофиз—гонады. Диапазон колебаний тестостерона выходит за верхненормативные границы, причем нормы превышены у 15,4 и 11,4 % лиц соответственно во II периоде зрелого возраста и у пожилых; в старческом возрасте концентрация тестостерона ниже, чем в зрелом. Уровень эстрадиола и ДГЭА-С в старческом возрасте значимо ниже по сравнению с другими исследуемыми возрастными группами (см. таблицу), однако во II периоде зрелого возраста и у пожилых женщин концентрация ДГЭА-С превышает установленные для постменопаузы нормативы у 91,7 и 84,2 % лиц соответственно. Высокая степень андрогенизации у жительниц Европейского Севера в постменопаузе подтверждается данными, полученными при исследовании андрогенного статуса у женщин Австралии, где в возрастной группе 45–54 года медиана тестостерона составила 0,8 нмоль/л, в 55–64 лет — 0,55 нмоль/л, у лиц 65–57 лет — 0,6 нмоль/л. Таким образом, у австралиек, как и у жительниц Севера, отмечается снижение содержания тестостерона по мере старения, но его показатели имеют существенно более низкие значения [13].

Отмеченный высокий уровень андрогенизации во II периоде зрелого возраста и у пожилых, выражающийся в сверхнормативных значениях ДГЭА-С и тестостерона, может быть обусловлен аномально высокими показателями ЛГ, выявленными у лиц данного возраста. Повышенные концентрации тестостерона были выявлены также у женщин репродуктивного возраста заполярных территорий [3], что может быть связано с поддержанием адаптивных возможностей женского организма в экстремальных климатогеографических условиях Севера России. Наименьшие значения эстрадиола в старческом возрасте являются следствием выключения функции гонад

в связи с их инволюцией и переходом на экстраовариальный синтез эстрогенов [6].

Показанные нами отрицательные корреляционные связи между концентрациями эстрадиола и гонадотропинов в крови у женщин-жительниц Европейского Севера старческого возраста могут отражать эндокринную регуляцию в системе гипофиз—гонады по принципу отрицательной обратной связи. Последовательное снижение ДГЭА-С с возрастом является одним из маркеров старения эндокринной системы как у женщин, так и у мужчин [13, 15]. Выявленный в старческом возрасте более низкий уровень тестостерона может быть следствием возрастного снижения периферической конверсии его предшественника андростендиона [5].

Максимальное число положительных корреляционных взаимосвязей уровня тиреоидных гормонов регистрируется во II периоде зрелого и пожилом возрасте, в старческом возрасте оно снижается. Выявленная в пожилом возрасте отрицательная связь уровня св. T_4 и ТТГ обусловлена наличием обратной физиологической связи. В системе гипофиз—гонады у женщин Европейского Севера в постменопаузе с возрастом нарастает число положительных корреляций (ЛГ и ФСГ, эстрадиол и тестостерон), а также отрицательных связей (эстрадиол и ЛГ, эстрадиол и ФСГ), непосредственно указывающих на механизмы обратной связи в данной системе. Известно, что в ответ на адаптационную нагрузку в популяциях и группах возрастают корреляции физиологических параметров, одновременно растет и их разброс (дисперсии). В адаптированном же состоянии корреляции ниже и дисперсии меньше, меньше число корреляционных связей [1, 2]. Соответственно, выявленное у жительниц Европейского Севера в постменопаузе возрастное увеличение числа корреляционных связей, достигающее максимума в старческом возрасте (см. рисунок), может свидетельствовать о постепенной перестройке эндокринной системы, приводящей к последовательному снижению адаптационных возможностей стареющего организма и, как следствие, к большей уязвимости его к воздействию стрессорных факторов.

Таким образом, у женщин в периоде постменопаузы показано последовательное снижение к старческому возрасту уровня общих йодтиронинов, св. T_3 , эстрадиола, тестостерона и ДГЭА-С на фоне волнообразного изменения уровня гонадотропинов и снижения частоты вы-

явления высокого уровня ТТГ. Признаки напряжения системы гипофиз—щитовидная железа проявлялись высоким уровнем ТТГ во II периоде зрелого возраста и у пожилых женщин. Дисбаланс со стороны системы гипофиз—гонады проявлялся высоким уровнем ЛГ во всех возрастных группах, наличием уровня ФСГ, выходящего за нижние границы нормы в пожилом и старческом возрасте, а также наличием высокой концентрации эстрадиола во II периоде зрелого возраста, тестостерона и ДГЭА-С во II периоде зрелого и в пожилом возрасте. Выявленные возрастные изменения эндокринного профиля могут являться причиной ускоренного развития связанных с возрастом дистрофических изменений в организме, а также преждевременного возникновения возраст-ассоциированных заболеваний.

Выводы

Уровень тиреоидных гормонов у жительниц Европейского Севера России в постменопаузе, включая свободный трийодтиронин, тяготеет к нижненормативным границам, при этом у 12,1% лиц II периода зрелого и у 17,4% лиц пожилого возраста отмечен сверхнормативный уровень ТТГ. В старческом возрасте в крови у обследуемых женщин отмечена более низкая концентрация общих и свободных фракций трийодтиронина и общего тироксина.

У жительниц Севера выявлена волнообразная динамика гонадотропинов. Максимум фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов отмечен во II периоде зрелого возраста. Уровень лютеинизирующего гормона превышен у 50% лиц II периода зрелого возраста в постменопаузе, у 18,2% лиц пожилого и 26,1% лиц старческого возраста.

Отмечена некоторая андрогенизация жительниц Европейского Севера РФ в постменопаузе, которая особенно заметно проявляется во II периоде зрелого и пожилом возрасте в виде превышающих норму показателей тестостерона, и особенно — дегидроэпиандростерон-сульфата, сопровождающихся высоким значением лютеинизирующего гормона.

В старческом возрасте по сравнению с другими рассмотренными возрастными периодами минимален уровень половых стероидов — тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, эстрадиола, что является отражением процессов инволюции женской репродуктивной системы.

Наибольшее число корреляций у жительниц Севера в постменопаузе отмечено в старческом возрасте, что может говорить о большей уязвимости женщин данной возрастной группы к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Литература

1. Горбань А.Н., Смирнова Е.В., Чеусова Е.П. Групповой стресс: динамика корреляций при адаптации и организация систем экологических факторов. Красноярск: ВЦК СО РАН, 1997. С. 54.
2. Гребнева Е.Н. Динамика адаптационных процессов при действии стрессового фактора различной модальности // Учен. записки Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского. Биология. Химия. 2008. Т. 21. № 3. С. 28–56.
3. Губкина З.Д., Ткачёв А.В. Особенности гормональной регуляции репродуктивной системы у женщин на Севере // В сб.: Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. С. 45–71.
4. Дубинин К.Н., Типисова Е.В. Роль гормонов системы гипофиз—щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала у женщин Крайнего Севера // Изв. Самарского НЦ РАН. 2012. Т. 14. № 5–2. С. 330–332.
5. Козюк Г.В. Климакс (менопауза) и заместительная гормональная терапия // Мед. новости. 2004. № 7. С. 48–54.
6. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 24–36.
7. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: Информационные материалы / Сост. и отв. ред. Л.К.Добродеева. Архангельск, 2005. С. 52.
8. Раменская Е.Б. Уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамико-адреналовой системы в разные возрастные периоды у жителей Европейского Заполярья // В кн.: Сборник научных трудов Sworld. 2010. Т. 19. № 3. С. 22–31.
9. Суханов С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую репродуктивную систему // Журн. мед.-биол. исследований. 2013. № 4. С. 70–76.
10. Типисова Е.В., Киприянова К.Е., Елфимова А.Э., Горенко И.Н. Изменение уровня гормонов в сыворотке крови у жителей Архангельска в пожилом и старческом возрасте с учетом пола // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 713–717.
11. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабинова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. М., 2003.
12. Bjoro T., Holmen J., Kruger O. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) // Europ. J. Endocr. 2000. Vol. 143. P. 639–647.
13. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. № 7. P. 3847–3853.
14. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Climacteric. 2012. Vol. 15. Iss. 2. P. 105–114.
15. Laughlin G.A., Barrett-Connor E. Sexual Dimorphism in the Influence of Advanced Aging on Adrenal Hormone Levels:

The Rancho Bernardo Study // *J. clin. Endocr. Metab.* 2000. Vol. 85. № 10. P. 3561–3568.

16. *Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P. et al.* Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians // *J. clin. Endocr. Metab.* 1993. Vol. 77. № 5. P. 1130–1134.

17. *Peeters R.P.* Thyroid hormones and aging // *Hormones Int. J. Endocr. Metab.* 2008. № 7. P. 28–35.

18. *Reed H.L., Ferreiro J.A., Shakir K.V. et al.* Increased metabolism of serum triiodothyronine after prolonged residence in Antarctica // *Amer. J. Physiol.* 1988. Vol. 254. P. 733–739.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 75–81

K. E. Kipriyanova, E. V. Tipisova, I. N. Gorenko, A. E. Elfimova, V. A. Popkova

**PITUITARY—GONADAL AND PITUITARY—THYROID AXIS HORMONE SERUM LEVELS
IN POSTMENOPAUSAL WOMEN OF THE EUROPEAN NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION,
DEPENDING ON THE AGE**

Federal Center for Integrated Arctic Research RAS, 23, nab. Severnoj Dviny, 163000 Arkhangelsk;
e-mail: nonsens1986@rambler.ru

Using the methods of radioimmunoassay and enzyme immunoassay there were studied the levels of hormones of the pituitary-thyroid and pituitary-gonadal systems in the postmenopausal women of the European North of the Russian Federation in the second period of mature age, elderly and senile ages. The lower concentrations of total and free fractions of triiodothyronine and total thyroxin, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and estradiol were noted in the blood of investigated women in the senile age. Excess levels of thyroid-stimulating hormone were shown in 12,1% of people in the II period of mature age and 17,4% of people in the elderly age. The examined women showed signs of androgenization, manifested by elevated values of luteinizing hormone, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. The levels of luteinizing hormone exceed the norm in 50% of persons of the second period of mature age, 18,2% of the elderly and 26,1% of the persons of senile age. The concentrations of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate exceed the norms established for the postmenopausal period in 15,4 and 91,7% of persons in the second period of mature age and in 11,4 of 84,2% of the elderly age. The greatest number of correlation interrelations of the studied hormones levels was noted in senile age.

Key words: *women, postmenopause, European North of Russian Federation, hormones, II period of mature age, elderly and senile ages*

А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА*

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

Данные литературы позволяют предположить участие тиреоидных гормонов в возрастной регуляции функций фибробластов дермы. Поэтому целью нашей работы стало изучение содержания рецепторов тиреоидных гормонов в фибробластах дермы человека от эмбрионального развития до глубокой старости. В работе использовали кусочки кожи плодов человека, умерших до рождения от 20-й до 40-й недели беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. Были изучены общее число фибробластов, доля фибробластов с положительной окраской на ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β в фибробластах дермы. PCNA и рецепторы тиреоидных гормонов выявляли иммуногистохимически. Общее число фибробластов определяли в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Максимальное содержание рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β было обнаружено в фибробластах дермы плодов на сроке 20–40 нед беременности. В возрастном интервале от рождения до 40 лет содержание рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β в фибробластах дермы снижалось. С 41 года до 85 лет количество обоих типов рецепторов тиреоидных гормонов оставалось примерно одинаковым. Общее число и доля PCNA-положительных фибробластов в дерме уменьшались возрастом, наиболее значительно — с антенатального периода до 40 лет. Корреляционный и дисперсионный анализы показали, что возрастное снижение числа фибробластов и их пролиферативной активности достоверно связано с уменьшением содержания рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β . Результаты позволяют предположить, что рецепторы тиреоидных гормонов участвуют в возрастном уменьшении численности и пролиферации фибробластов в дерме человека.

Ключевые слова: кожа, старение, онтогенез, фибробласты, рецепторы тиреоидных гормонов, PCNA

С возрастом в коже появляются признаки старения. Изучение этого процесса привело к откры-

тию ряда механизмов возрастных изменений кожи. Клиническое проявление признаков старения зависит от состояния межклеточного вещества дермы. Коллагеновые и эластические волокна становятся фрагментированными и теряют их изначальную организацию. Состав и молекулярная масса протеогликанов дермы также изменяются с возрастом. Протеогликаны теряют свою изначальную массу, и в этом состоянии они не могут ассоциировать достаточное количество воды [15, 19]. Хорошо известно, что изменения во внеклеточном матриксе дермы обусловлены нарушениями функций фибробластов дермы, так как именно эти клетки ответственны за синтез и распад всех компонентов межклеточного вещества. Показано, что численность фибробластов в дерме существенно уменьшается с возрастом [9, 11, 12, 18]. Следовательно, возможности регенерации дермы с возрастом снижаются. Однако механизмы, которые управляют физиологией фибробластов дермы на протяжении жизни, остаются неизвестными.

Установлено, что тиреоидные гормоны оказывают сильное влияние на кожу [2]. Клинические проявления у пациентов с заболеваниями щитовидной железы хорошо это подтверждают. У людей с гипотиреозом кожа сухая, холодная на ощупь, бледная и отечная. Рост волос замедлен, они легко выпадают и становятся редкими [2, 4]. Морфологически кожа у пациентов с гипотиреозом характеризуется накоплением жидкости и гликозаминогликанов, инфильтрирована лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками. Коллагеновые волокна дермы разделены жидкостью и большим количеством аморфного вещества соединительной ткани [6]. У пациентов с гипертиреозом кожа влажная, теплая на ощупь, красноватая, утонченная и более пигментированная, имеет признаки ше-

* Работа поддержана РФФИ 16-44-210018.

лушения. Люди с гипертиреозом очень часто страдают от истончения волос [2].

Показано, что тиреоидные гормоны оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток кожи у млекопитающих [4, 5, 14, 25, 28, 30]. Тиреоидные гормоны оказывают существенное воздействие на кожу даже у низших позвоночных. Известно, что у амфибий тиреоидные гормоны регулируют процесс метаморфоза, манифестацией которого является замена двухслойного эпителия кожи на многослойный [24]. Таким образом, тиреоидные гормоны могут быть потенциально вовлечены в регуляцию функций фибробластов дермы на протяжении жизни.

Тиреоидные гормоны реализуют свое действие посредством взаимодействия с рецепторами. В настоящее время известно два типа рецепторов тиреоидных гормонов — α и β [16]. Рецепторы тиреоидных гормонов обнаружены в структурах волосяных фолликулов, сальных железах, эпидермисе, потовых железах, фибробластах и кровеносных сосудах дермы [1, 3, 23, 28]. Однако данных о содержании рецепторов тиреоидных гормонов в фибробластах дермы в различные возрастные периоды нет в научной литературе. Поэтому целью нашей работы явилось изучение содержания рецепторов тиреоидных гормонов в фибробластах дермы человека от антенатального периода до глубокой старости.

Материалы и методы

Исследование проведено на аутопсийном материале кожи из нижней части передней поверхности шеи у плодов человека и людей, умерших от различных причин от 20 нед беременности и до 85 лет. В области забора кусочков кожи для исследования не было повреждений и патологических изменений. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова (протокол № 3/4 от 31.01.14). Кусочки кожи фиксировали в 4 % формалине и заливали в парафин, затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм.

Для подсчета фибробластов в дерме нами были использованы препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, которые сначала фотографировали при ув. 40 помощью микроскопа «Olympus CX-21» и цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z». Затем фотографии загружали в программу Sigma Scan Pro 5.0 demo (Systat Software Inc., США), с помощью которой определяли пло-

щадь участков дермы и число в них фибробластов [10]. Фибробласты идентифицировали по морфологии как клетки, имеющие вытянутое или веретенообразное ядро и малый объем цитоплазмы [11]. Подсчитывали фибробласты, которые не были ассоциированы с кровеносными сосудами. В результате, вычисляли общее число фибробластов на 1 мм² ткани. В каждом случае фотографировали как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), рецепторы тиреоидных гормонов- α и - β выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [11]. Сначала препараты инкубировали в 0,1 % растворе пероксида водорода на дистиллированной воде в течение 10 мин для блокирования эндогенной пероксидазной активности. Затем проводили восстановление антигенов в 0,15 М трисбуферном растворе (*TBS*) с pH 9 и 0,004 % ЭДТА при 90 °С в течение 10 мин. Кроличьи поликлональные анти-*PCNA* антитела (АНР1419, AbD Serotec, Великобритания) в разведении 1:100, кроличьи поликлональные антитела против рецепторов тиреоидных гормонов- α (GTX15543, GeneTex, США) в разведении 1:50, кроличьи поликлональные антитела против рецепторов тиреоидных гормонов- β (GTX15545, GeneTex, США) в разведении 1:50 использовали в качестве первых антител. Все первые антитела разводили на *TBS* pH 7,2–7,6. Антикроличью EnVision+ систему, конъюгированную с пероксидазой (K4002, Dako Cytomation, Дания), применяли в качестве вторых антител. Активность пероксидазы выявляли методом с пероксидом водорода и диаминобензидином (Sigma Chemical Co., St. Louis, США). Контрольные препараты проводили по всем этапам иммуногистохимии таким же образом, за исключением того, что вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку. В контроле ни разу не получали специфического окрашивания. Препараты с окраской на *PCNA* докрашивали гематоксилином. Для исключения возможных отличий в интенсивности окрашивания все срезы для выявления каждого антигена проводили по этапам иммуногистохимии одномоментно так, чтобы все препараты были инкубированы в абсолютно одинаковых *TBS*, растворах первых и вторых антител, растворе для выявления активности пероксидазы в течение абсолютно одинаковых времени и температуры.

Для подсчета *PCNA*-положительных фибробластов препараты фотографировали, затем изображения загружали в программу Sigma Scan Pro 5.0 demo. Далее подсчитывали число *PCNA*-

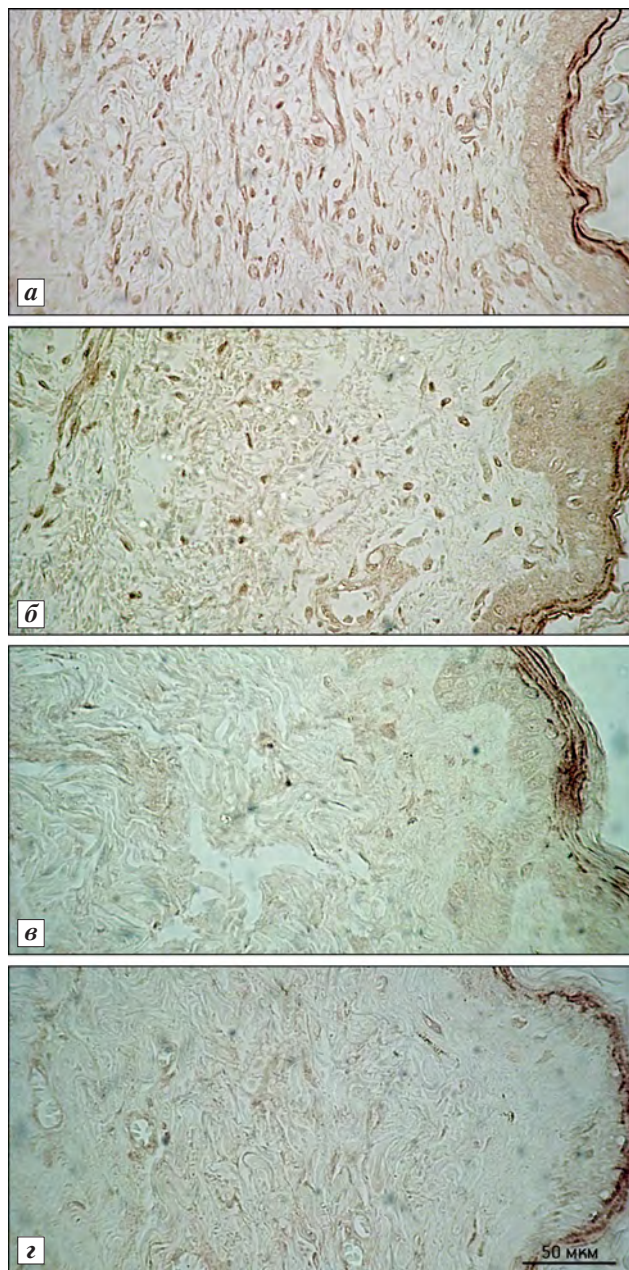


Рис. 1. Рецепторы тиреоидных гормонов- α в фибробластах дермы плодов человека и людей различного возраста. Кожа плода мужского пола на сроке 28 нед беременности (а); кожа мальчика 10 лет (б); кожа мужчины 52 лет (в); кожа мужчины 75 лет (г). Максимальное иммуногистохимическое окрашивание на тиреоидные рецепторы- α в фибробластах дермы имеется у плода мужского пола на сроке 28 нед беременности (а); менее интенсивное окрашивание — в образце кожи мальчика 10 лет (б); менее интенсивное и одинаковое окрашивание — в срезах кожи мужчин 52 (в) и 75 лет (г). Иммуногистохимическое окрашивание на рецепторы тиреоидных гормонов- α

позитивных и *PCNA*-негативных фибробластов. После подсчетов рассчитывали долю *PCNA*-позитивных фибробластов [11]. В каждом случае анализировали как минимум три случайно выбранных участка препарата.

Интенсивность иммуногистохимического окрашивания на рецепторы тиреоидных гормонов определяли путем измерения оптической плотности (D) положительно окрашенных участков препарата [10]. Процедуру фотометрии выполняли с применением программы Sigma Scan Pro 5.0 demo. Срезы фотографировали с использованием светового микроскопа «Olympus» при ув. 40, адаптера камеры «Olympus C3040-ADU» и фотокамеры «Olympus Camedia 4040z». В каждом случае фотографировали 3–5 случайно выбранных полей зрения. Фотографии загружали в программу Sigma Scan Pro 5.0 demo и определяли D путем измерения интенсивности окраски позитивно окрашенных клеточных ядер (F) и структур без окрашивания (F_0). В каждом случае измеряли не менее 100 ядер. Оптическую плотность рассчитывали по формуле: $D = \lg(F_0/F)$. Величину D расценивали в качестве уровня экспрессии рецепторов [10].

Результаты группировали по возрастному принципу: группа 1 — 20–40 нед беременности; группа 2 — 0–20 лет; группа 3 — 21–40 лет; группа 4 — 41–60 лет; группа 5 — 61–85 лет. Для исследования рецепторов тиреоидных гормонов использовали 127 кусочков кожи (группа 1 — 10 плодов мужского пола, 9 плодов женского пола; группа 2 — 16 мужчин, 12 женщин; группа 3: 22 мужчины, 9 женщин; группа 4 — 14 мужчин, 9 женщин; группа 5 — 10 мужчин, 16 женщин). Для исследования общего числа и доли *PCNA*-положительных фибробластов использовали 139 кусочков кожи (группа 1 — 15 плодов мужского пола, 10 плодов женского пола; группа 2 — 21 мужчина, 12 женщин; группа 3 — 16 мужчин, 24 женщины; группа 4 — 12 мужчин, 14 женщин; группа 5 — 8 мужчин, 7 женщин). По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста, половой принадлежности на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью дисперсионного анализа. Взаимосвязи возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ выполняли без разделения

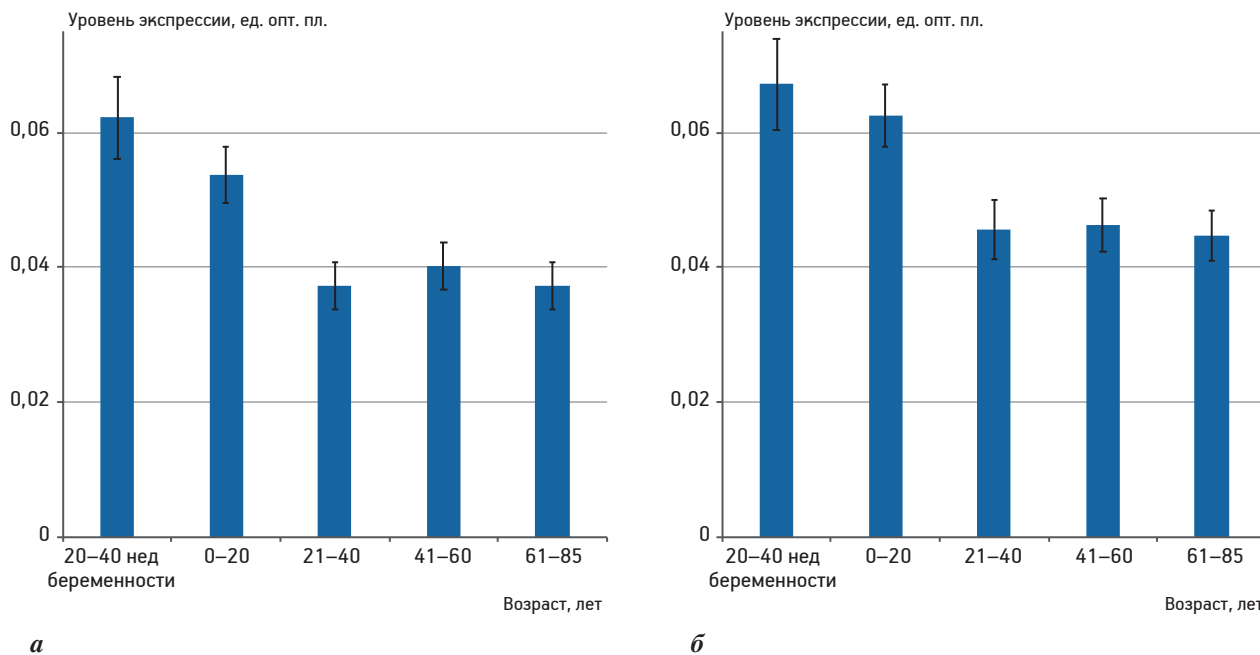


Рис. 2. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания на рецепторы тиреоидных гормонов- α (а) и - β (б) в фибробластах дермы плодов человека и людей разного возраста ($p < 0,001$), однофакторный дисперсионный анализ.

В группе плодов 20–40 нед беременности исследовано 19 образцов кожи; в группе людей от рождения до 20 лет — 28; в группе людей 21–40 лет — 31; в группе людей 41–60 лет — 23; в группе людей 61–85 лет — 26.

Количественную оценку интенсивности иммуногистохимического окрашивания осуществляли путем определения оптической плотности положительно окрашенных компонентов ткани (клеточных ядер). Величину оптической плотности рассматривали в качестве уровня экспрессии; $M \pm t$

данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рецепторы тиреоидных гормонов- α были выявлены в фибробластах дермы во всех возрастных группах (рис. 1, 2). Однако интенсивность иммуногистохимического окрашивания на тиреоидные рецепторы- α отличалась в разных возрастных группах. У плодов на сроке 20–40 нед беременности (группа 1) интенсивность окрашивания ядер фибробластов на тиреоидные рецепторы- α была максимальной (см. рис. 1, 2). В возрастном диапазоне от рождения до 20 лет (группа 2) уровень экспрессии тиреоидных рецепторов- α в фибробластах дермы был меньше, чем в группе 1 (см. рис. 1, 2). В срезах кожи людей 21–40 лет (группа 3) интенсивность экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов- α была на 30,66 % меньше, чем в предыдущей группе (см. рис. 2). В возрастных интервалах 41–60 лет (группа 4) и 61–85 лет (группа 5) интенсивность окрашивания рецепторов тиреоидных гормонов- α была примерно такой же, как и в группе 3 (см. рис. 1, 2).

Корреляционный анализ выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи ($r = -0,37$, $p < 0,05$) возраста и интенсивности экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов- α в фибробластах дермы. Однофакторный дисперсионный анализ также показал достоверное влияние возраста на уменьшение содержания рецепторов тиреоидных гормонов- α в фибробластах дермы ($p < 0,001$).

Рецепторы тиреоидных гормонов- β были также обнаружены в фибробластах дермы во всех возрастных группах (см. рис. 2, рис. 3). Интенсивность иммуногистохимического окрашивания на рецепторы тиреоидных гормонов- β имела отличия в разных возрастных периодах. Экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов- β в фибробластах дермы плодов на сроке 20–40 нед беременности была максимальной по сравнению с другими группами (см. рис. 2, 3). В группе людей в возрасте от рождения до 20 лет (группа 2) интенсивность окрашивания фибробластов дермы на рецепторы тиреоидных гормонов- β была на 6,96 % ниже, чем в группе 1 (см. рис. 2, 3). Экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов- β в фибробластах дермы людей в возрастном интервале 21–40 лет (группа 3) была меньше на 26,95 %, чем в группе 1 (см. рис. 2, 3).

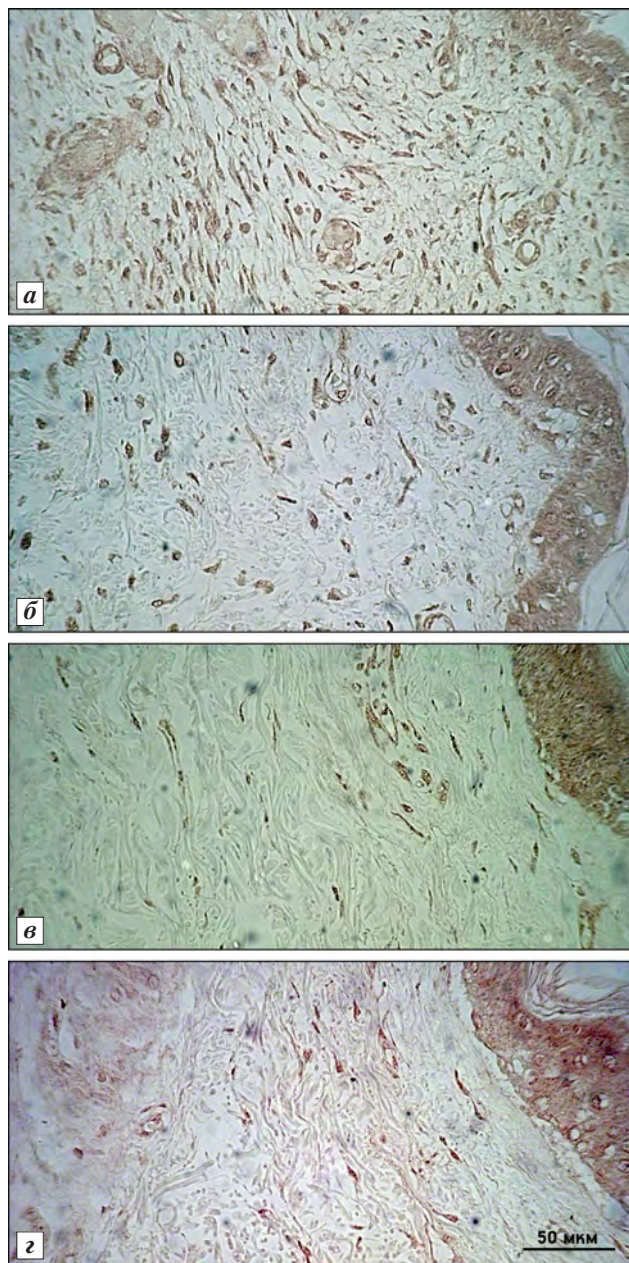


Рис. 3. Рецепторы тиреоидных гормонов- β в фибробластах дермы плодов человека и людей разного возраста.

Кожа плода мужского пола на сроке 26 нед беременности (а); кожа мальчика 7 лет (б); кожа мужчины 37 лет (в); кожа мужчины 72 лет (г). Наиболее интенсивное иммуногистохимическое окрашивание на тиреоидные рецепторы- β в фибробластах дермы имеется у плода мужского пола на сроке 26 нед беременности (а); менее интенсивное окрашивание — в образце кожи мальчика 7 лет (б); еще менее интенсивное и одинаковое окрашивание — в срезах кожи мужчин 37 (в) и 72 лет (г). Иммуногистохимическое окрашивание на рецепторы тиреоидных гормонов- β

чем в предыдущей группе (см. рис. 2, 3). В группе 4 (41–60 лет) и в группе 5 (61–85 лет) интенсивность окрашивания фибробластов дермы

на рецепторы тиреоидных гормонов- β существенно не отличалась от данных группы 3 (21–40 лет) (см. рис. 2, 3). Корреляционный анализ выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи ($r=-0,31$; $p<0,05$) возраста и интенсивности экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов- β в фибробластах дермы. Однофакторный дисперсионный анализ также показал достоверное влияние возраста на уменьшение содержания рецепторов тиреоидных гормонов- β в фибробластах дермы ($p<0,001$).

Определение численности фибробластов в дерме показало возрастное уменьшение их популяции (рис. 4, 5). Наиболее выраженное уменьшение числа фибробластов происходило в возрастном интервале от 20 нед беременности до 20 лет (см. рис. 4, 5). Анализ срезов кожи с иммуногистохимической окраской на PCNA показал, что с возрастом доля PCNA-положительных фибробластов в дерме существенно снижалась (см. рис. 4, 5). Так, в группе 1 (20–40 нед беременности) $39,96 \pm 2,29\%$ ($M \pm m$) фибробластов дермы имели положительное окрашивание на PCNA. Доля PCNA-положительных фибробластов в группе 2 (от рождения до 20 лет) была на 21,47% меньше, чем в группе 1. В группе 3 (21–40 лет) количество PCNA-положительных фибробластов было на 23,69% меньше, чем в группе 2. В группе 4 (41–60 лет) количество PCNA-положительных фибробластов было почти таким же, как и в группе 3. В группе 5 (61–85 лет) было зафиксировано снижение численности PCNA-положительных фибробластов на 27,19% по сравнению с группой 4. Корреляционный анализ выявил высокую отрицательную взаимосвязь ($r=-0,62$; $p<0,05$) возраста и изменений общего числа фибробластов в дерме. Однофакторный дисперсионный анализ также показал достоверное влияние возраста на уменьшение общей численности фибробластов в дерме ($p<0,001$). Корреляционный анализ показал высокую отрицательную достоверную взаимосвязь ($r=-0,72$; $p<0,05$) возраста и изменений числа PCNA-положительных фибробластов в дерме. Однофакторный дисперсионный анализ также показал достоверное влияние возраста на уменьшение численности PCNA-положительных фибробластов в дерме ($p<0,001$).

В работе были использованы образцы кожи плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. В связи с этим была проведена проверка влияния половой принадлежности на изучаемые

параметры дермы. Для этого был использован двухфакторный дисперсионный анализ, где в качестве одного из факторов была использована половая принадлежность, а в качестве другого — возраст. Проведенный анализ не выявил достоверного ($p < 0,05$) влияния пола на возрастное изменение общей численности и доли PCNA-положительных фибробластов, экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β .

Результаты показали, что в фибробластах дермы присутствуют оба типа рецепторов тиреоидных гормонов во все исследованные возрастные интервалы. Другие исследователи также выявили оба типа тиреоидных рецепторов в фибробластах дермы [2, 3, 17]. Однако наша работа установила, что уровень экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов неодинаков в разные возрастные периоды жизни. Была выявлена сходная возрастная динамика содержания тиреоидных рецепторов- α и - β . Максимальная численность обоих типов тиреоидных рецепторов была зафиксирована в антенатальном периоде (20–40 нед беременности). От рождения до 40 лет содержание тиреоидных рецепторов- α и - β начинало существенно снижаться, с 41 года численность рецепторов тиреоидных гормонов в фибробластах дермы оставалась постоянной до 85 лет. Экспрессия рецепторов в ткани зависит от баланса между их синтезом и деградацией. Поэтому можно предположить, что возрастное снижение содержания тиреоидных рецепторов в фибробластах дермы обусловлено или замедлением их синтеза, или ускоренным разрушением. Для установления точного механизма возрастного уменьшения количества тиреоидных рецепторов в фибробластах дермы необходимы дальнейшие исследования.

Работа показала, что число фибробластов в дерме снижается с возрастом. Наиболее существенное возрастное уменьшение числа фибробластов наблюдали от антенатального периода до 40 лет. С 41 года до 85 лет происходило менее выраженное снижение количества фибробластов. Примерно то же самое наблюдали с изменением численности PCNA-позитивных фибробластов в дерме. Максимальное возрастное снижение доли PCNA-позитивных фибробластов в дерме происходит с антенатального периода до 40 лет. PCNA является дополнительным компонентом ДНК полимеразы- δ , которая обеспечивает синтез и репарацию ДНК [22]. PCNA присутствует в клетках, находящихся в G_1 -, S-, G_2 - и M-периодах

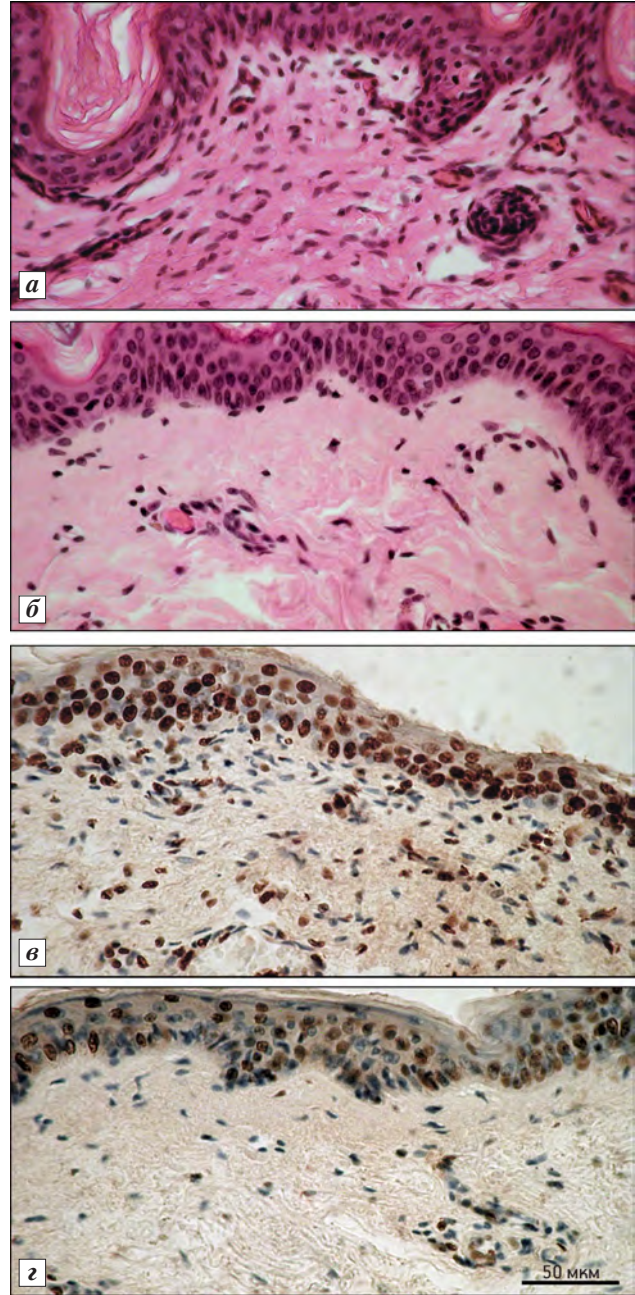


Рис. 4. Фибробласты в дерме людей различного возраста (а, б); PCNA-положительные фибробласты в коже людей различного возраста (в, г).

Кожа плода мужского пола на сроке 37 нед беременности (а); кожа мужчины 62 лет (б); кожа мальчика 2 лет (в); кожа мужчины 79 лет (г). Окраска гематоксилином и эозином (а, б). Иммуногистохимическая реакция на PCNA (в, г)

клеточного цикла [22]. Другими словами, PCNA является маркером клеток, находящихся в клеточном цикле [22]. Поэтому возрастное снижение доли PCNA-позитивных фибробластов в дерме показывает, что количество этих клеток, находящихся в клеточном цикле, снижается с возрастом. Следовательно, возрастное уменьшение общего

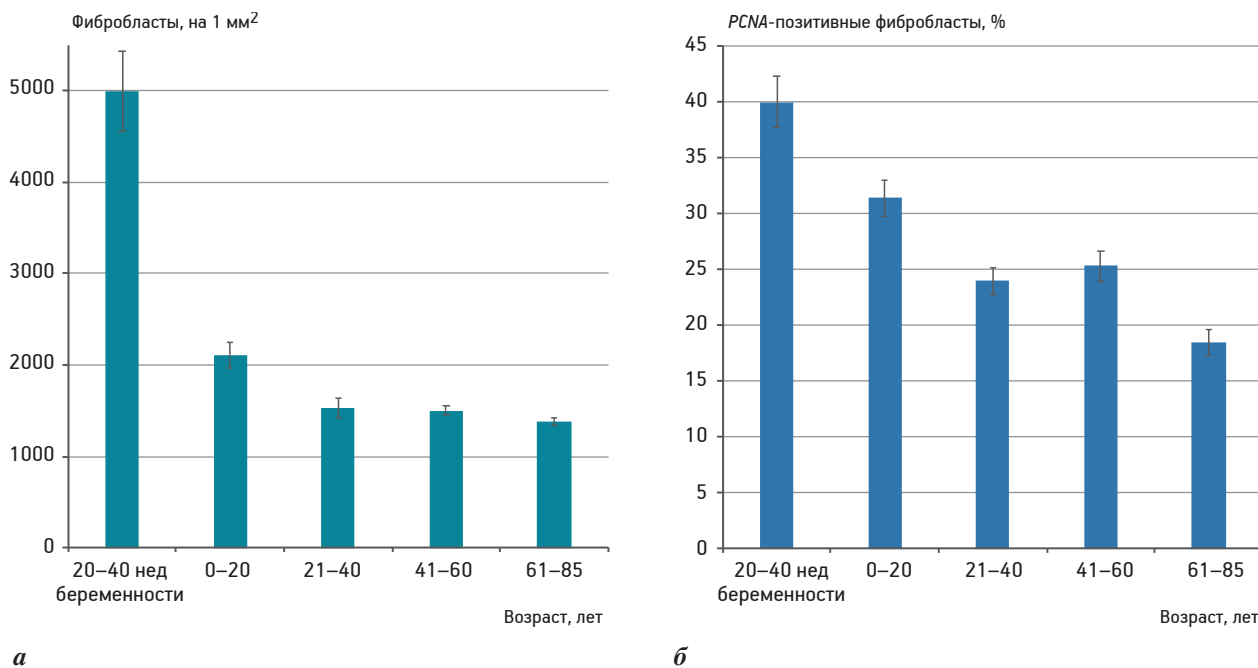


Рис. 5. Общее число (а) и доля (б) PCNA-положительных фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста, $p < 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ.

В группе плодов 20–40 нед беременности исследовано 25 образцов кожи; в группе людей от рождения до 20 лет — 33; в группе людей 21–40 лет — 30; в группе людей 41–60 лет — 26; в группе людей 61–85 лет — 15; $M \pm m$

числа фибробластов в дерме является следствием снижения их пролиферативной активности. Другие исследователи также обнаружили уменьшение численности фибробластов и их пролиферативной активности в дерме с возрастом [9, 18, 20, 21]. Такое уменьшение могло явиться и результатом активации процессов апоптоза [20, 26]. Кроме того, возрастное уменьшение популяции фибробластов в дерме может быть обусловлено снижением интенсивности их обновления и образования новых фибробластов из стволовых клеток [8, 31]. Это предположение подтверждают данные о возрастном уменьшении количества стволовых клеток в коже [8]. Предыдущими исследованиями также было обнаружено, что у фибробластов с возрастом снижаются многие показатели, характеризующие их функциональную активность [7, 26, 29].

Сравнение данных возрастной динамики численности и пролиферации фибробластов дермы с содержанием в них рецепторов тиреоидных гормонов показывает удивительное сходство. Корреляционный анализ демонстрирует наличие отрицательной достоверной взаимосвязи изменения уровня экспрессии тиреоидных рецепторов и исследованных параметров фибробластов. Эти данные позволяют предположить, что сигнализация тиреоидных гормонов может изменять про-

лиферативную активность фибробластов дермы. Наше предположение может быть подтверждено данными других исследователей, которые продемонстрировали угнетение пролиферации культивируемых фибробластов и кератиноцитов в условиях гипотиреоза [25, 27]. Замедление роста волос, уменьшение пролиферативной активности эпидермиса, наружного и внутреннего корневого влагалища волоса было отмечено у крыс после тиреоидэктомии [28]. У мышей с генетическим отсутствием рецепторов тиреоидных гормонов было выявлено уменьшение активности пролиферации эпидермиса, замедление роста волос, что было связано со сниженным уровнем циклина *D1* и повышенной экспрессией антипролиферативных протеинов *p19* и *p27* [5]. Эксперименты на мышцах с нанесением на кожу трийодтиронина показали активацию пролиферации эпидермиса, наружного и внутреннего корневого влагалища волоса, ускорение роста и увеличение численности волос [3, 14, 25, 30]. Введение тиреоидных гормонов мышам приводило к увеличению содержания эпидермального фактора роста в коже [13].

Таким образом, наши данные и результаты других исследователей показали, что тиреоидные гормоны оказывают активирующее действие на пролиферативные процессы в структурах кожи. Поэтому возможно, что возрастное уменьше-

ние пролиферации фибробластов дермы может быть обусловлено уменьшением в них содержания тиреоидных рецепторов и нарушением трансдукции сигнала тиреоидных гормонов. Однако для выяснения точных механизмов возрастного уменьшения численности фибробластов в дерме необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Выводы

Экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β в фибробластах дермы человека снижается от антенатального периода до 40 лет.

Возрастное снижение количества фибробластов в дерме и снижение активности их пролиферации достоверно коррелирует с уменьшением в них содержания рецепторов тиреоидных гормонов- α и - β , что позволяет предположить участие рецепторов тиреоидных гормонов в возрастном уменьшении численности и пролиферативной активности фибробластов дермы.

Литература

- Ahsan M.K., Urano Y., Kato S. et al. Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin // J. Med. Invest. 1998. Vol. 44. № 3–4. P.179–184.
- Antonini D., Sibilio A., Dentice M., Missero C. An intimate relationship between thyroid hormone and skin: Regulation of Gene Expression // Front. Endocr. (Lausanne). 2013. № 4. P. 104.
- Billoni N., Buan B., Gautier B. et al. Thyroid hormone receptor beta1 is expressed in the human hair follicle // Brit. J. Dermatol. 2000. Vol. 142. № 4. P. 645–652.
- Bodo E., Kany B., Gaspar E. et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones // Endocrinology. 2010. Vol. 151. № 4. P. 1633–1642.
- Contreras-Jurado C., Lorz C., Garcia-Serrano L. et al. Thyroid hormone signaling controls hair follicle stem cell function // Molec. Biol. Cell. 2015. Vol. 26. № 7. P. 1263–1272.
- Daumerie C., Ludgate M., Costagliola S., Many M.C. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermopathy // Europ. J. Endocr. 2002. Vol. 146. № 1. P. 35–38.
- Fisher G.J., Varani J., Voorhees J.J. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications // Arch. Dermatol. 2008. Vol. 144. P. 666–672.
- Gago N., Perez-Lopez V., Sanz-Jaka J. P. et al. Age-dependent depletion of human skin-derived progenitor cells // Stem. Cells. 2009. Vol. 27. P. 1164–1172.
- Gilchrest B.A., Stoff J.S., Soter N.A. Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin // J. Invest. Dermatol. 1982. Vol. 79. P. 11–15.
- Gunin A.G., Kapitova I.N., Suslonova N.V. Effects of histone deacetylase inhibitors on estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the mouse uterus // J. Endocr. 2005. Vol. 185. P. 539–549.
- Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66A. P. 385–392.
- Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtzova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Geront. 2014. Vol. 55. P. 143–151.
- Hoath S.B., Lakshmanan J., Scott S.M., Fisher D.A. Effect of thyroid hormones on epidermal growth factor concentration in neonatal mouse skin // Endocrinology. 1983. Vol. 112. № 1. P. 308–314.
- Isseroff R.R., Chun K.T., Rosenberg R.M. Triiodothyronine alters the cornification of cultured human keratinocytes // Brit. J. Dermatol. 1989. Vol. 120. № 4. P. 503–510.
- Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 40–50.
- Mendoza A., Hollenberg A.N. New insights into thyroid hormone action // Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 173. P. 135–145.
- Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L. et al. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. № 2. P. 936–943.
- Montagna W., Carlisle K. Structural changes in ageing skin // Brit. J. Dermatol. 1990. Vol. 122 (Suppl 35). P. 61–70.
- Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin // J. Dermatol. Sci. 2011. Vol. 62. P. 192–201.
- Pablos J.L., Carreira P.E., Serrano L. et al. Apoptosis and proliferation of fibroblasts during postnatal skin development and scleroderma in the tight-skin mouse // J. Histochem. Cytochem. 1997. Vol. 45. P. 711–719.
- Pendergrass W.R., Lane M.A., Bodkin N.L. et al. Cellular proliferation potential during aging and caloric restriction in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) // J. Cell. Physiol. 1999. Vol. 180. P. 123–130.
- Prives C., Gottifredi V. The p21 and PCNA partnership: a new twist for an old plot // Cell. Cycle. 2008. Vol. 7. P. 3840–3846.
- Sabatino L., Lubrano V., Balzan S. et al. Thyroid hormone deiodinases D1, D2, and D3 are expressed in human endothelial dermal microvascular line: effects of thyroid hormones // Molec. Cell. Biochem. 2015. Vol. 399. № 1–2. P. 87–94.
- Sachs L.M., Buchholz D.R. Frogs model man: In vivo thyroid hormone signaling during development // Genesis. 2017. Vol. 55. P. 1–2.
- Safer J.D. Thyroid hormone action on skin // Curr. Opin. Endocr. Diabet. Obes. 2012. Vol. 19. № 5. P. 388–393.
- Simpson R.M., Wells A., Thomas D. et al. Aging fibroblasts resist phenotypic maturation because of impaired hyaluronan-dependent CD44/epidermal growth factor receptor signaling // Amer. J. Pathol. 2010. Vol. 176. P. 1215–1228.
- Smith T.J. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human skin fibroblasts. Similar effects of glucocorticoid and thyroid hormones // J. clin. Invest. 1984. Vol. 74. № 6. P. 2157–2163.
- Tsujiro M., Yoshioka K., Satoh M. et al. Skin morphology of thyroidectomized rats // Vet. Pathol. 2008. Vol. 45. № 4. P. 505–511.
- Varani J., Dame M.K., Rittie L. et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation // Amer. J. Pathol. 2006. Vol. 168. P. 1861–1868.
- Zhang B., Zhang A., Zhou X. et al. Thyroid hormone analogue stimulates keratinocyte proliferation but inhibits cell differentiation in epidermis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2012. Vol. 25. P. 859–869.
- Zouboulis C.C., Adjaye J., Akamatsu H. et al. Human skin stem cells and the ageing process // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 986–997.

A. G. Gunin, N. N. Golubtsova

THYROID HORMONE RECEPTORS IN HUMAN SKIN DURING AGING

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

This work was aimed to study levels of thyroid hormone receptors in human dermal fibroblasts from the development to deep aging. Skin specimens from human fetuses died antenatally from 20 to 40 weeks of pregnancy, humans died from different causes from birth to 85 years of life were used for the study. Total number of fibroblasts, percent of proliferating cells nuclear antigen (*PCNA*) positive dermal fibroblasts, expression of thyroid hormone receptors- α and - β in dermal fibroblasts were examined. *PCNA* and thyroid hormone receptors were viewed immunohistochemically. A total number of fibroblasts in dermis were counting in sections stained with haematoxylin and eosin. Results showed that maximal levels of thyroid hormone receptors- α and - β were observed from 20 to 40 weeks of pregnancy. The levels of thyroid hormone receptors- α and - β were decreased from birth to 40 years of life. From 41 to 85 years, the levels of thyroid hormone receptors were approximately the same. A total number and percent of *PCNA* positive fibroblasts in dermis decreased with progression of age. Most sufficient age-dependent reduction in a total and *PCNA* positive number of dermal fibroblast was observed from antenatal until 40 years of life. Correlation analysis and one-way ANOVA showed that age-dependent decrease in the number of fibroblasts and retardation of their proliferation in human dermis is significantly associated with age-related decrease in the level of thyroid hormone receptors- α and - β in dermal fibroblasts. Results allow to suggest that thyroid hormone receptors are involved in age-dependent decrease in the number and proliferation of fibroblasts in human dermis.

Key words: *skin, aging, ontogenesis, fibroblasts, thyroid hormone receptors, PCNA*

О. В. Воробьева, Л. А. Любовцева

ВЛИЯНИЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА НА НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ СТРУКТУРЫ *APPENDIX VERMIFORMIS* У СТАРЫХ КРЫС

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, 428000, Чебоксары, Московский пр., 15;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

Изучено влияние аутотрансплантации костного мозга на нейротрансмиттерные структуры *appendix vermiformis*. Исследование показало, что у старых крыс через 40 мин после аутопересадки костного мозга увеличивалось число нейротрансмиттерных структур (тучные и гранулярные люминесцирующие клетки) с высоким содержанием в них катехоламинов и серотонина. В центре размножения лимфоидных узелков *appendix vermiformis* определяли клеточные диффероны с повышенным содержанием нейроаминов. Через 2 ч после аутопересадки костного мозга число их уменьшалось, содержание катехоламинов и серотонина также снижалось. При иммуногистохимической реакции отмечено увеличение пролиферативной активности клеток как в собственной пластинке *t. mucosa* крипт, так и в лимфоидных узелках *appendix vermiformis* до 40 мин эксперимента. Через 2 ч Ki-67 позитивные клетки уменьшались как в *t. mucosa*, так и в *t. s/mucosa appendix vermiformis*.

Ключевые слова: трансплантация, *appendix vermiformis*, гранулярные люминесцирующие клетки, тучные клетки, катехоламины, серотонин

Неопластическая пролиферация кроветворных клеток у лиц пожилого и старческого возраста составляет около 55 % и занимает первое место в структуре летальности. Из литературных данных [3, 4] известно, что большинство гематологических заболеваний связано с нарушением обмена биогенных аминов в клетке, приводящих к возникновению патологических сдвигов в функционировании красного костного мозга. Биогенные амины (катехоламины, серотонин) синтезируются в тучных и гранулярных люминесцирующих клетках, они способны выполнять роль трансмиттеров. Данные структуры паракринным и дистантным воздействием оказывают влияние на пролиферацию, дифференцировку молодых клеток и функциональную активность зрелых, обладают широким спектром биологических эффектов, оказывают регулирующее действие на клетки и ткани [1–6].

Особенно актуальным и значимым представляется изучение нейротрансмиттерных структур у пожилых и лиц старческого возраста при аутотрансплантации костного мозга ввиду того, что при неопластической пролиферации в лечении применяют цитотоксические препараты для уничтожения лейкозных клеток. Остаточная регенеративная способность уцелевших нормальных стволовых клеток костного мозга и лимфоидной ткани в них окажется недостаточной. В связи с этим необходимо искать органы с продуцентами биогенных аминов и их содержащих в своем собственном организме. Таким органом может оказаться *appendix vermiformis*, поскольку он является периферическим органом кроветворения и иммунитета, и воздействие на него цитотоксических веществ осуществляется в последнюю очередь. В связи с этим необходимо исследовать *appendix vermiformis*, так как, по данным литературы [4], он реагирует на введенные вещества в последнюю очередь.

Цель исследования — изучение влияния аутотрансплантации костного мозга на нейротрансмиттерные структуры *appendix vermiformis*.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на половозрелых крысах-самцах 24-месячного возраста (старых) линии *Wistar*. Процедуры по уходу за крысами осуществляли согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267) и в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Для этого животные в одно и то же время суток получали пищу, их содержали в стандартных условиях вивария, все манипуляции (выделение клеток костного мозга) осуществляли в одно и то же

время суток до приема пищи. За 12 ч до выделения клеток костного мозга животные не получали пищу. Клетки костного мозга извлекали всегда с 8 до 10 ч утра по местному времени, подсчет и гистологические исследования — с 9 до 12 ч по местному времени.

У животных извлекали костный мозг путем аспирации 0,1 мл из бедренной кости и смешивали в 1 мл 0,85 % физиологического раствора $NaCl$, полученную суспензию костного мозга вводили в хвостовую вену этой же крысы [8]. Число клеток в полученной суспензии костного мозга подсчитывали с помощью проточного спектрофотометра «Ф-2000». В 1 мл суспензии число клеток в пределах $1,6 \cdot 10^7 - 2,1 \cdot 10^8$. В качестве контрольных использовали крыс без введения. Животных выводили из эксперимента через 40 мин и 2 ч после аутотрансплантации костного мозга путем декаптации.

Для изучения моноаминосодержащих структур использовали люминесцентно-гистохимический метод Фалька—Хилларпа (1962) [7]. Подсчет гранулярных и тучных клеток производили в пяти полях зрения микроскопа «Люмам-6» (ЛОМО, Россия) при ув. 40, ок. 10, диаметр зонда 0,5 мм. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel с оценкой статистической значимости различий средних величин с помощью t -критерия Стьюдента или критерия Манна—Уитни. Оценку различий качественных признаков проводили с использованием z -критерия. Различия между данными контрольных и опытных вариантов считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки пролиферативной активности клеток применяли антитела к маркеру $Ki-67$. Ядра клеток, содержащих $Ki-67$, окрашивались в коричневый цвет разной степени интенсивности. Иммуногистохимический метод осуществляли моноклональными антителами к маркеру $Ki-67$, клон ММ-1 (NovoCastra, Великобритания), на базе патологоанатомического отделения Республиканского клинического онкологического диспансера Чувашской Республики.

Срезы *appendix vermiformis* толщиной 3 мкм, обработанные *L-polysine*, подвергали сушке при комнатной температуре в течение суток. Окрашивание осуществляли с использованием иммуногистохимических автоконтейнеров «Autostainer-360» (THERMO, Великобритания) и «Leica BOND-MAX» (Германия). После фиксации в формалине и заключения в пара-

фин материала в течение 20 мин гистологические срезы выдерживали на водяной бане в 0,01 М цитратном буферном растворе (pH 6) при 95 °С. Инкубацию с первичными антителами $Ki-67$ проводили при комнатной температуре в течение часа. Для визуализации продуктов иммунной реакции использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод («Dako», *LSAB+Kit, HRP*), в качестве красящего соединения был применен раствор диаминобензидина («Dako», *Liquid DAB+*), ядра докрашивали гематоксилином. На базе микроскопа «Leica DM4000B» с использованием цветной фотокамеры «Leica DFC 425» и лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0 получали цифровые снимки микропрепаратов. Фотографии для программных морфометрических измерений были получены при ув. 400, 900. Для количественных замеров интенсивности ядерной иммуногистохимической реакции выполнен подсчет числа окрашенных ядер к числу неокрашенных и перевод значений в проценты (<http://imtmicroscope.fi/immunoratio/>).

Результаты и обсуждение

Основные морфологические данные по методу Фалька—Хилларпа

Через 40 мин после введения суспензии собственного костного мозга крысам, в собственной пластинке *t. mucosa* крипт *appendix vermiformis* определяли увеличение количества тучных клеток на $125 \pm 7\%$, содержание катехоламинов и серотонина в этих клетках возросло на 148 ± 3 и $160 \pm 2\%$ соответственно.

Аналогичные изменения наблюдали в гранулярных люминесцирующих клетках, где количество этих клеток повысилось на $108 \pm 4\%$ (табл. 1), содержание катехоламинов и серотонина в них возросло на 101 ± 1 и $105 \pm 4\%$ соответственно.

В лимфоидных узелках *t. s/mucosa* произошло увеличение количества тучных клеток на $110 \pm 8\%$ и гранулярных люминесцирующих клеток на $116 \pm 9\%$ по сравнению с интактными крысами. Содержание катехоламинов и серотонина в тучных клетках составило 101 ± 2 и $116 \pm 8\%$, в гранулярных люминесцирующих клетках — 120 ± 4 и $116 \pm 4\%$ соответственно. В межфолликулярной лимфоидной ткани число гранулярных люминесцирующих клеток также повысилось незначительно, содержание катехоламинов и серотонина в этих клетках изменилось незначительно.

Число клеток в *appendix vermiformis* на одно поле зрения (ув. об. 90, ок. 7) у интактных крыс и после аутопересадки костного мозга

| Локализация | Клетки | Интактные крысы | Аутопересадка через 40 мин | Аутопересадка через 2 ч |
|--|------------------------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|
| <i>T. mucosa</i> крипт | Тучные клетки | 6,4±2,3 | 14,8±2,7 | 2,2±0,2 |
| | Гранулярные люминесцирующие клетки | 2,5±1,1 | 4,5±1,9 | 1,1±0,1 |
| <i>T. s/mucosa</i> лимфоидных фолликулов | Тучные клетки | 7,2±2,5 | 16,4±3,2 | 3,1±1 |
| | Гранулярные люминесцирующие клетки | 9,4±1,1 | 20,8±1,9 | 3,2±0,1 |

В центре размножения лимфоидных узелков *appendix vermiformis* визуализировались клеточные диффероны, в состав которых входили гранулярная люминесцирующая, ретикулярная клетка, макрофаг. В этих структурах, по сравнению с интактными крысами, отмечено повышенное содержание катехоламинов и серотонина на $108 \pm 8\%$. Количество таких клеточных комплексов увеличилось на $106 \pm 7\%$ по сравнению с интактными крысами и составило $32,6 \pm 0,3$ у. е., у интактных — $15,3 \pm 0,2$ у. е. (табл. 2).

Через 2 ч после введения суспензии костного мозга крысам, в собственной пластинке *t. mucosa* крипт *appendix vermiformis* выявлено снижение числа тучных клеток по сравнению с интактными животными, содержание катехоламинов и серотонина в этих клетках также уменьшилось. В гранулярных люминесцирующих клетках отмечено дальнейшее уменьшение их числа, содержание катехоламинов и серотонина в них также снизилось.

Сходные изменения наблюдали в лимфоидных узелках *t. s/mucosa*, где число тучных и гранулярных клеток уменьшилось, содержание катехоламинов и серотонина в них достигало минимальных значений по сравнению с интактными крысами.

Через 2 ч после введения суспензии костного мозга клеточные диффероны распадаются, в центре размножения лимфоидных узелков определяли единичные люминесцирующие структуры. Содержание в них катехоламинов и серотонина достигало минимальных значений.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к маркеру клеточной пролиферации *Ki-67* неоднозначна для *t. mucosa* и *t. s/mucosa appendix vermiformis* у интактных крыс и после аутопересадки костного мозга. Морфологически клетки, позитивно экспрессируемые белок *Ki-67*, характеризуются округлой и овальной формой с разной степенью окраски ядер.

Через 40 мин после введения суспензии костного мозга у опытных крыс по сравнению с ин-

Таблица 2

Содержание биогенных аминов в *appendix vermiformis* у интактных крыс и после трансплантации костного мозга, у. е.

| Локализация | Биогенный амин | Клетки | Интактные крысы | Аутопересадка через 40 мин | Аутопересадка через 2 ч |
|--|----------------|---------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------|
| Крипты <i>t. mucosa</i> | КА | Тучные клетки | 6,0±1,2 | 16,0±1,4* | 2,0±0,3 |
| | | ГЛК | 7,5±0,4 | 14,0±0,3* | 4,2±0,2 |
| | СТ | Тучные клетки | 12,1±1,7 | 28,7±1,6* | 10,1±0,3 |
| | | ГЛК | 14,4±0,8 | 29,4±0,4* | 11,2±0,5 |
| <i>T. s/mucosa</i> лимфоидный фолликул | КА | Тучные клетки | 7,9±0,4 | 11,8±0,5 | 5,2±0,2 |
| | | ГЛК | 8,1±0,5 | 18,2 ±0,8 | 10,3±0,3 |
| | СТ | Тучные клетки | 6,8±0,6 | 16,6±0,7 | 4,2±0,2 |
| | | ГЛК | 11,4±1,8 | 25,1±2,1 | 7,1±0,7 |
| <i>T. muscularis</i> | КА | Тучные клетки | 3,3±0,2 | 3,3±0,2 | 3,3±0,2 |
| | СТ | ГЛК | 4,3±0,3 | 4,3±0,3 | 4,3±0,3 |
| Центр размножения лимфоидных узелков | КА, СТ | Клеточные диффероны | 56,4±2,6 | 124,8±3,4 | 1,1±0,01 |

Примечание. ГЛК — гранулярные люминесцирующие клетки, КА — катехоламины, СТ — серотонин; * различия с интактной группой статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 3

Экспрессия Ki-67 в клетках *appendix vermiformis* у интактных и экспериментальных крыс, %

| Время | Экспрессия Ki-67 в собственной пластинке <i>t. mucosa</i> крипт | | Экспрессия Ki-67 в <i>t. s/mucosa</i> лимфоидных фолликулов | |
|--------|---|---------------|---|---------------|
| | интактные | аутопересадка | интактные | аутопересадка |
| 40 мин | 43,0±1,5 | 60,4±2,3* | 15,8±0,5 | 36,2±2,0* |
| 2 ч | 46,1±2,5 | 17,3±1,7* | 18,9±1,2 | 3,9±1,6* |

* Различия с интактной группой статистически значимы, $p < 0,05$.

тактной группой наблюдали увеличение числа пролиферирующих клеток в собственной пластинке *t. mucosa* крипт в 1,3 раза ($p < 0,05$) и *t. s/mucosa* лимфоидных узелков — в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Через 2 ч после аутопересадки костного мозга количество экспрессирующих Ki-67 клеток заметно уменьшилось в обеих структурно-функциональных зонах, причем в большей степени — в *t. s/mucosa* лимфоидных узелков (табл. 3).

Заключение

Исследование показало, что у старых крыс через 40 мин после аутопересадки костного мозга происходит увеличение числа нейротрансмиттерных структур (тучных и гранулярных люминесцирующих клеток) с высоким содержанием в них катехоламинов и серотонина. В центре размножения лимфоидных узелков *appendix vermiformis* визуализируются клеточные диффероны с повышенным содержанием нейроаминов. Через 2 ч после введения суспензии костного мозга число их уменьшается, содержание катехоламинов и серотонина также снижается. При иммуногистохимической реакции отмечен высокий уровень пролиферативной активности в клетках как в собственной

пластинке *t. mucosa* крипт, так и в лимфоидных узелках *appendix vermiformis* до 40 мин эксперимента, что, возможно, влияет на процессы пролиферации и дифференцировки T-лимфоцитов. Однако через 2 ч Ki-67 позитивные клетки уменьшаются как в *t. mucosa*, так и в *t. s/mucosa appendix vermiformis*.

Таким образом, можно заключить, что после аутотрансплантации костного мозга у старых крыс материал из *appendix vermiformis* нужно извлекать до 2 ч после пересадки костного мозга, а затем вводить эти нейротрансмиттерные структуры в организм отдельно или со стволовыми клетками. Поскольку через 2 ч снижалось число этих структур, биогенных аминов, отмечался распад клеточных дифферонов.

Литература

1. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. 1999. Т. 115. № 2. С. 64–72.
2. Воробьева О.В. Изменение структур червеобразного отростка, содержащих биогенные амины, после аутотрансплантации костного мозга // Морфология. 2016. Т. 150. № 6. С. 55–58.
3. Воробьева О.В. Нейроамины — регуляторы местных процессов при аутопересадке костного мозга // Саратов. науч.-мед. журн. 2015. Т. 11. № 4. С. 524–526.
4. Любовева Е.В., Любовева Л.А. Биоаминсодержащие структуры костного мозга при системных заболеваниях крови // Морфология. 2012. Т. 141. № 3. С. 95–96.
5. Гурьянова Е.А., Любовева Л.А., Любовева Е.В., Московский А.В. Местная регуляция органов биоаминсодержащими клетками // Морфология. 2009. № 4. С. 41.
6. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C.A. The mast cell: a multifunctional effector cell // Adv. Clin. Path. 2003. Vol. 7. № 1. P. 13–26.
7. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde // Histochem. Cytochem. 1962. Vol. 10. P. 348–354.
8. Thomas E.D. Bone marrow transplantation // J. Immunol. 1994. Vol. 39. P. 339–345.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 91–94

О. В. Воробьева, Л. А. Любовева

INFLUENCE OF BONE MARROW AUTOTRANSPLANTATION ON NEUROTRANSMITTER STRUCTURES OF APPENDIX VERMIFORMIS IN OLD RATS

I. N. Ulianov Chuvash State University, 15, Moskovsky Av., Cheboksary, 428000; e-mail: olavorobeva@mail.ru

The influence of bone marrow autotransplantation on neurotransmitter structures of *appendix vermiformis* was studied. The study revealed that an increase in the number of neurotransmitter structures (mast and granular luminescent cells), having a high content of catecholamines and serotonin was noted in old rats in 40 min after bone marrow autotransplantation. In the center of *vermiformis appendix* lymphoid nodes reproduction cellular programmed differentiations having a high content of neuroamines are determined. In 2 hours after bone marrow autotransplantation their number decreases, the content of catecholamines and serotonin reduces as well. In the immunohistochemical reaction increase in proliferative activity of cells both in proper *t. mucosa* plate crypts and *appendix vermiformis* lymphoid nodules is observed up to 40 min of experiment. In 2 hours Ki-67 positive cells reduce both in *t. mucosa* and *t. s/mucosa* of *appendix vermiformis*.

Key words: *transplantation, appendix vermiformis, granular luminescent cells, mast cells, catecholamines, serotonin*

Н. В. Корсакова

ПЕРВИЧНАЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНАЯ ГЛАУКОМА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15;
Чебоксарский филиал «МНТК „Микрохирургия глаза” им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,
428028, Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 10; e-mail: korsnv@rambler.ru

Поиск новых сведений об этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) актуален для всего мира, так как старение населения затрагивает все страны. К 2030 г. в мире официально будет зарегистрировано более 210 млн пациентов с глаукомой и еще столько же человек будут иметь это заболевание невыявленным. Рассматривая глобальную фундаментальную проблему старения организма как медико-социальную проблему государственной важности, необходимо приложить максимум усилий для повышения эффективности профилактики и патогенетически обоснованной терапии ПОУГ — ведущей в мире причины необратимой потери зрения, что путем сохранения трудовой активности пожилого человека снизит нагрузку на государственный бюджет. В статье рассмотрены основные теории этиопатогенеза ПОУГ в тесной взаимосвязи.

Ключевые слова: глаукома, первичная открытоугольная глаукома, этиология, патогенез, теории развития

Поиск новых сведений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) актуален для всего мира, так как старение населения затрагивает все страны: ежемесячно 1 млн человек достигают возраста 60 лет, а общее число людей старше 60 лет с 1950 г. уже возросло в 3 раза и по прогнозам ООН превысит 1,1 млрд человек к 2025 г. При этом общепризнано, что среди причин безвозвратной потери зрения ПОУГ занимает ведущее место. Также, согласно прогнозу ООН, к 2030 г. в мире официально будет зарегистрировано более 210 млн пациентов с глаукомой и еще столько же человек не будут знать о наличии у них этого заболевания. Безусловно, старению подвержены все органы и системы, однако нарушение функций зрительного анализатора резко снижает качество жизни, лишая пожилого человека не только 80 % потока информации об окружающем мире, но и делая его беспомощным, а также препятствует реализации жизненных планов человека с огромным багажом знаний. Рассматривая глобальную фундаменталь-

ную проблему старения организма как медико-социальную проблему государственной важности, необходимо приложить максимум усилий для повышения эффективности профилактики и патогенетически обоснованной терапии ПОУГ, что путем сохранения трудовой активности пожилого человека значительно снизит нагрузку на государственный бюджет.

Общеизвестно, что наиболее эффективным способом нормализации уровня внутриглазного давления (ВГД) при ПОУГ, к сожалению без восстановления зрения, на сегодняшний день является хирургический, однако даже современные малоинвазивные антиглаукоматозные операции не лишены осложнений. Кроме того, в позднем послеоперационном периоде стал совершенно очевидным факт повторного повышения уровня ВГД по причине избыточного рубцевания зоны хирургического вмешательства — одной из основных и общепризнанных причин неудач антиглаукоматозных операций [5, 57]. Данная особенность послеоперационного периода является характерной именно для пациентов с ПОУГ, что служит одним из многочисленных свидетельств важной роли в патогенезе этого заболевания неустраняемых хирургическим путем звеньев. Долгое время глаукому рассматривали как исключительно офтальмологическую патологию, основным фактором риска которой считали повышение уровня ВГД. Именно на его снижение и были направлены все возможности как терапевтического, так и хирургического лечения. Однако известно, что у каждого пятого пациента с доказанной нормализацией уровня ВГД при ПОУГ продолжается снижение зрительных функций [9, 18, 23], что подтверждает участие иных патогенетических механизмов, не зависящих от уровня ВГД. Кроме того, важно отметить, что прогрессирующее снижение зрения при ПОУГ и нарастающий в связи с этим сенсорный дефи-

цит значительно усугубляют снижение общей физической и функциональной активности пожилых пациентов, например при формировании синдрома старческой астении [4, 10], что существенно ограничивает их способности к самообслуживанию, независимость от посторонней помощи, а также индуцирует формирование стойкой депрессии.

В связи с этим очевидна необходимость разработки новых патогенетически обоснованных подходов к консервативному лечению ПОУГ. Например, активно изучается роль хориоидеи, участие гемодинамического фактора и реперфузионного повреждения ганглиозных клеток сетчатки, описана роль нейротрофических факторов в патогенезе ПОУГ и др. В настоящее время этиопатогенез ПОУГ принято рассматривать с позиции многофакторного заболевания [4, 9, 23, 27, 46]. При этом огромный исследовательский материал до сегодняшнего дня все еще не позволяет выделить ведущий процесс ее патогенеза. Так, в течение последних лет детально изучаются многие факторы, потенциально важные для патогенеза ПОУГ, например механические (ретенционная теория патогенеза), гидродинамические, гемодинамические, сосудистые, биомеханические, генетические, метаболические, митохондриальные, нейроиммунно-эндокринные, нейродегенеративные, нейрооптические, психофизические, иммунные, аутоиммунные, инфекционные.

Ретенционная (механическая) теория патогенеза глаукомы объясняет повышение уровня ВГД в результате патологических изменений, протекающих в дренажной системе глаза и влияющих на степень выраженности оттока внутриглазной жидкости [23]. Данная теория оттока характеризует равенство продукции и оттока внутриглазной жидкости, а также необходимость постоянства уровня ВГД в каждый момент времени. В результате механической обструкции трабекулы, например клеточными элементами, отложениями мукополисахаридов, пигментными частицами и другое, увеличивается гидравлическое сопротивление оттоку внутриглазной жидкости, что приводит к повышению уровня ВГД, формированию глаукоматозной экскавации диска зрительного нерва и последующей атрофии волокон зрительного нерва [26, 51].

Биомеханическая теория патогенеза ПОУГ основана на установленной разнице между уровнем внутричерепного давления, давления в межоболочечных пространствах зрительного нерва и уровнем ВГД. Считается, что пусковым механизмом, непосредственно реализующим этот гра-

диент давления, облегчая прогибание решетчатой пластинки склеры в области зрительного нерва и формирование его экскавации, является артериальная гипотензия. Именно она приводит к снижению ликворного и тканевого давления в зрительном нерве и, как следствие, к еще более выраженному повышению градиента давления на уровне решетчатой пластинки склеры и ее прогибу. Это, в свою очередь, провоцирует сдавление аксонов ганглиозных клеток сетчатки на данном уровне, затрудняя аксональный транспорт и приводя впоследствии к гибели волокон зрительного нерва [2, 11, 21].

В основе **сосудистой теории** патогенеза глаукомы лежат нарушения гемодинамики глаза, а именно микроциркуляторные расстройства, заключающиеся в сужении питающих артерий, развитии капиллярного стаза на фоне измененных реологических свойств крови, что приводит к возникновению гипоксии, вызывающей гибель ганглиозных клеток сетчатки [18, 58]. Однако установлено, что лишь 21,7% пациентов с ПОУГ имеют нормальные системные гемодинамические показатели организма. Так, серьезным фактором риска в прогрессировании глаукомного процесса признана ночная гипотензия [8, 27]. В качестве самостоятельного фактора риска прогрессирования ПОУГ также рассматривается значительная вариабельность САД в течение суток и выраженное снижение ДАД в ночное время [7], вероятной причиной которых называется не только первичная сосудистая дисрегуляция, но и дисфункция автономной нервной системы организма [21]. Кроме того, мигрень и связанные с ней изменения уровня сывороточного эндотелина-1 рассматриваются в качестве фактора риска развития ПОУГ [3].

Важным аспектом сосудистой теории патогенеза ПОУГ является нарушение ауторегуляции интраокулярных сосудов [20, 50], а также синдром первичной (ПСД) и вторичной сосудистой дисрегуляции [21]. Известно, что наиболее явным, но не единственным симптомом ПСД является вазоспазм, к иным клиническим его проявлениям относят, например, низкое системное АД (особенно у молодых), выраженную склонность к ортостатической гипотензии, нарушенную реабсорбцию ионов натрия в почках, холодные конечности, пониженное чувство жажды, хорошее обоняние, частые мигрени, увеличение периода засыпания, низкий ИМТ, нарушение чувствительности к лекарственным препаратам (снижение дозировки позволяет достичь более высокого терапевтического

эффекта) и др. Ключевой причиной ПСД принято рассматривать генетически обусловленную эндотелиопатию и связанные с ней нарушения продукции эндотелиальных вазоактивных факторов, прежде всего усиление продукции эндотелина-1 [19, 32]. Возникающий вазоспазм, в свою очередь, провоцирует появление ишемии и гипоксии в тканях глаза, на смену которым при восстановлении кровотока приходит реперфузионное повреждение ткани. При этом реперфузионный клеточный стресс сопровождается повышением активности матричной металлопротеиназы-9 и развитием хронического оксидативного повреждения, особенно в митохондриях, находящихся в большом количестве в немиелинизированных нервных волокнах головки зрительного нерва, инициируя их высокую чувствительность к уже механическому клеточному стрессу, которым является повышенное ВГД. Это в дальнейшем при ПОУГ завершается прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, прерывающей передачу зрительной информации в головной мозг [21]. В данных условиях стрессорное воздействие на клетку умеренное, и она не погибает сразу в результате некроза, как это происходит под воздействием чрезмерного стресса; клетка выживает, при этом на время меняя экспрессию своих генов, что может приводить, например, к повышенной выработке белков теплового шока, которые действуют подобно молекулярным шаперонам, защищая трехмерную структуру других белков, однако повторный клеточный стресс создает предпосылки для метаплазии, дисплазии и апоптоза.

Очевидно, что описанные выше биомеханические и сосудистые факторы реализуются посредством метаболических, иммунных реакций, генетических механизмов и нейродегенеративных процессов.

На ведущих позициях в **метаболической теории** патогенеза ПОУГ стоят окислительный стресс и эксайтотоксическое повреждение третьего нейрона зрительного пути. Свободнорадикальное окисление является признанным фактором патогенеза глаукомы [18, 21, 23]. Образующиеся в определенных условиях избыточного поглощения энергии (например, при фотосенсибилизации) или в ходе пошагового моновалентного восстановления кислорода АФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, оксид азота, пероксинитрит) оказывают цитотоксическое действие (например, на сетчатку, зрительный нерв), участвуя при этом в процессах ремодуляции ткани (например,

уменьшение содержания фибронектина [11], повреждение коллагеновых структур трабекулы при формировании склеро- и трабекулопатии [27]), активации глиальных клеток (стимуляция фиброза) [21] и апоптоза [56]. Полученные новые сведения о метаболических аспектах патогенеза глаукомы в настоящее время уже имеют перспективное практическое внедрение: например, в экспериментальном лечении ПОУГ эффективно применен новый митохондриально-адресованный антиоксидант, разработанный в 2003–2005 гг. учеными МГУ им. М. В. Ломоносова [25].

В то же время, по мнению многих авторов, одной из основных причин повышения уровня ВГД при ПОУГ является псевдоэкзофталмический синдром (ПЭС) [21, 23], при котором оттоку внутриглазной жидкости препятствует оседающий в трабекуле патологический фибриллярный внеклеточный материал, что приводит к повышению градиента давления между передней камерой и венозным синусом склеры (шлеммовым каналом), к сужению и частичной блокаде последнего. Перепроизводство и неправильный метаболизм гликозаминогликанов назван одним из ключевых элементов ПЭС. Важно отметить, что патологический белок, характерный для ПЭС, обнаружен при этом практически во всех тканях глаза, например в эпителии хрусталика, эндотелии роговицы, беспигментном эпителии ресничного тела, клетках юкстаканаликулярной ткани трабекулы и эндотелии внутренней стенки шлеммова канала, а также во всех типах клеток стромы радужки, фиброцитах, меланоцитах, перицитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов. Сказанное свидетельствует о распространенном нарушении постоянства белковых структур, скорости и качества синтезируемого белка, а также о появлении способности клеток синтезировать патологические белковые молекулы и тем самым инициировать появление новых антигенных свойств ткани [1], что, безусловно, искажает течение нормальных иммунных реакций.

В связи с этим широкое распространение и активное развитие в настоящее время получила **иммунологическая теория** развития ПОУГ. Установлено, что для пациентов с ПОУГ ($2/3$ обследованных) характерно присутствие плазматических клеток в ткани трабекулы, а также увеличение содержания гамма-глобулинов в крови. Кроме того, уже на ранней стадии заболевания обнаружены значительные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета — дефицит и измене-

ние соотношения субпопуляций *T*-лимфоцитов, увеличение числа *B*-лимфоцитов.

Известно, что среди цитокинов, характеризующих иммунную патологию, большое значение отводится группе гормоноподобных белковых соединений. Например, им принадлежит ведущая роль в ауторегуляции иммунного ответа. Повышенные концентрации цитокинов (*IFN-γ*, *IL-17*, *TGF-β*), металлопротеиназы-9 были обнаружены у пациентов с глаукомой на самых ранних этапах развития заболевания [5, 57], что свидетельствует о предсуществующем иммунном дисбалансе и нарушении процессов клеточного ремоделирования в различных структурах глаза.

Кроме того, у пациентов с ПОУГ выявлены дисиммуноглобулинемия, увеличение числа ЦИК, а также аутосенсibilизация, например к гликозаминогликанам (компонент экстрацеллюлярного матрикса диска зрительного нерва и решетчатой пластинки склеры). Это логично завершает описанный выше процесс ремодуляции и метаболические изменения, протекающие в тканях глаза при ПОУГ, клетки которых, меняя экспрессию своих генов, реализуют возможность адаптации к условиям умеренного повторяющегося стресса (например, реперфузионного, окислительного, механического). При этом важно учитывать и многократно описанную в этих процессах роль отдельных компонентов вегетативной нервной системы [1, 2, 21].

Генетическая теория. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что значительная доля случаев ПОУГ имеет наследственную природу и относится к группе мультифакториальных заболеваний с пороговым эффектом. При этом большинство случаев глаукомы не наследуется по законам Менделя, но родственники больных ПОУГ имеют большую вероятность заболевания [59]. Генетическая теория характеризуется тем, что на фоне повышения уровня ВГД и гипоксии в клетках этих тканей (клетки трабекулы, сетчатки и др.) происходит не только активация проапоптозных генов, но и изменение структуры белковых молекул клетки [44, 59]. Например, доказано, что генетические дефекты определяют интенсивность процесса апоптоза ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. На сегодняшний день идентифицировано примерно 25 локусов, связанных с развитием ПОУГ, однако только для четырех из них определены гены и описаны мутации: *MYOC/TIGR* (*GLC1A*, 1q24.3–q25.2), кодирующий белок миоцилин, *OPTN* (*GLC1E*, 10p14–p15), кодирующий белок оптиневрин, *WDR36* (*GLC1G*, 5q22.1) и *NTF4*

(*GLC1O*, 19q13.33), кодирующий белок нейротрофин 4 [49, 53, 59]. Мутации в этих генах приводят к развитию ПОУГ в 2–20% случаев, а их носители находятся в группе риска в течение жизни. При этом важно отметить, что заболевание возникает не по причине отсутствия или недостаточного количества функционального белка, а из-за приобретения им новых свойств. Также доказана роль генетических факторов в развитии, например, псевдоэкссфолиативного синдрома, синдрома пигментной дисперсии и многих других синдромов при глаукоме [33, 59].

Нейродегенеративная теория. Рассматривая вопрос активации проапоптозных генов, необходимо отметить роль патологических белковых молекул, синтезируемых при ПОУГ (появление маркеров нейродегенерации — β-амилоид, тау-белок в сетчатке и стекловидном теле [8, 39, 60]), нейротоксичность которых реализуется, например, через усиление эксайтотоксических свойств возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), нарушение гомеостаза ионов кальция, усиление ПОЛ, энергетическое истощение клеток и индукцию апоптоза.

Глутамат — это аминокислота, которая является одним из главных возбуждающих нейротрансмиттеров в ЦНС человека. При избыточном накоплении глутамата в клетке активируется апоптозный каскад вследствие повышенного поступления ионов кальция, увеличения продукции свободных радикалов и активации каспаз. Этот процесс получил название эксайтотоксичности — пускового механизма некротической и апоптозной нейрональной смерти при многих нейродегенеративных заболеваниях. Токсические эффекты глутамата описаны при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [29, 43]. Гиперстимуляция глутаматэргической системы принимает участие и в механизмах гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Существует мнение, что высокую концентрацию глутамата можно рассматривать одним из наиболее ранних признаков ПОУГ. Установлено, что концентрация глутамата в 2–5 ммоль/л опасна для нейронов гиппокампальной и парагиппокампальной областей, а для ганглиозных клеток сетчатки может стать губительной [47]. Глутамат при глаукоме индуцирует селективную гибель в культуре ганглиозных клеток сетчатки свиньи и кроликов, при этом сохраняя другие нейроны интактными [48].

Кроме того, доказано, что гибель ганглиозных клеток сетчатки сопровождается дегенерацией в виде сморщивания и гибели нейронов не только

наружного коленчатого тела, но и зрительной коры [63], при этом изменению подвергаются не все проводящие пути наружного коленчатого тела, а лишь магно- и парвоцеллюлярные слои (уменьшение плотности клеток, их размеров, изменение формы, увеличение депозитов липофусцина) [40, 62]; дегенерация же кониоцеллюлярного пути возникает при повышении уровня ВГД, но отсутствии гибели ганглиозных клеток сетчатки [62, 63]. Интересно, что при глаукоме избирательной дегенерации подвергаются только проводящие нейроны наружного коленчатого тела, а вставочные не изменяются, поэтому гибель первых затем снижает метаболическую активность первичной зрительной коры [63]. Такое распространение дегенеративных изменений на структуры ЦНС при ПОУГ объясняют наличием вторичной трансинаптической нейродегенерации, суть которой заключается в распространении патологического процесса на здоровые нейроны, которые избежали первичного повреждения от повышенного ВГД, но прилегают к поврежденным нейронам, оказывающим на них патологическое влияние [61].

Ключевым моментом в развитии нейродегенеративных заболеваний является аксонопатия, которая характеризуется нарушением аксонального транспорта и дистальной дегенерацией [30, 41]. Сравнительные исследования патологии аксонов при различных болезнях привели к пересмотру классической точки зрения гибели нейронов, в которых дегенерация дендритов и аксонов происходит только после повреждения тела клетки. Установлено, что дистальные отростки нейронов и их синапсы являются наиболее уязвимым местом при дегенеративном процессе, а их повреждение, в свою очередь, приводит к гибели нейрона и дезинтеграции функций нервной ткани [8, 41]. Например, при болезни Альцгеймера [55] нарушение аксонального транспорта предшествует повышению синтеза β -амилоида, что далее приводит к потере синаптических связей между нейронами и массивной гибели нейронов головного мозга. Также и в исследованиях экспериментальной глаукомы на мышах доказано, что первым происходит нарушение аксонального транспорта, которое прогрессирует и распространяется от наружного коленчатого тела к зрительному нерву и далее к сетчатке [31]. Кроме того, аксонопатия прогрессирует с возрастом и не всегда связана с повышенным ВГД (офтальмогипертензия вызывала нарушение аксонального транспорта у взрослых мышей и не влияла на него у молодых).

Еще одним доказательством аксонопатии служит обнаружение в сетчатке при ПОУГ патологического тау-белка. Нормальный тау-белок ассоциирован с микротрубочками и обеспечивает нормальный аксональный транспорт в здоровых нервных клетках (в норме тау-белок выявлен во внутреннем ядерном и внутреннем плексиформном слое сетчатки человека, в преламинарном и постламинарном отделе зрительного нерва), однако его гиперфосфорилирование приводит к разрушению микротрубочек, нарушению аксонального транспорта и оказывает токсическое воздействие на нейроны. Например, патологический гиперфосфорилированный тау-белок обнаружен в виде нейрофибриллярных клубков при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях [35]. Таким образом, постепенно происходит накопление сведений о том, что дегенеративный процесс начинается в головном мозге и лишь потом распространяется дистально на зрительный нерв и сетчатку.

В этой связи крайне интересно отметить следующие факты. Например, такие современные, широко применяемые на практике, антиглаукомные препараты, как селективные агонисты альфа-адренорецепторов [6, 28], доказавшие свою эффективность, к сожалению, демонстрируют ее лишь на ранних этапах формирования ПОУГ, что может быть связано с постепенной утратой чувствительности тканей организма к симпатическим влияниям [1–3, 12, 14, 17]. При этом в настоящее время уже установлена селективная роль отдельных подтипов α -1-адренорецепторов на ВГД [15, 16]. Также выявлено, что постоянное воздействие психоэмоционального стресса приводит к изменению сосудов переднего отдела глаза и глазного дна [3, 21]. Кроме того, предполагается роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и серотонинового баланса в системе зрительного анализатора и переднего отрезка глаза в патогенезе ПОУГ [22]. Большой интерес также представляют, например, случаи нарушения цветового, стереоскопического зрения [52], контрастной чувствительности [34] у пациентов с болезнью Альцгеймера, наряду с отложением β -амилоида в хрусталике и сетчатке и, соответственно, большей частотой возникновения катаракты (ядерного вида) [36] и возрастной макулярной дегенерации (неэкссудативная форма) [45]. При этом установлено, что чаще у пациентов именно с ядерным видом возрастной катаракты, чем с корковым, выявляется ПОУГ (в 4,9 раза), атрофия зрительного нерва

(в 2,9 раза), миопия высокой степени (в 3,2 раза), неэкссудативная форма возрастной макулярной дегенерации (в 14,5 раза) и отягощен онкологический анамнез (в 9,1 раза) [13, 24]. В связи с этим вид возрастной катаракты предложен в качестве доступного маркера социально значимой патологии человека [13].

Исследования функции зрачка при болезни Альцгеймера позволили обнаружить значительное снижение амплитуды сужения зрачка на свет после инстилляции М-холиноблокатора (0,01% тропикамид) [38], коррелирующее с тяжестью деменции. Также описаны нарушения светового и темного рефлексов зрачка, например замедление его расширения («ригидность зрачка») у пациентов с деменцией в сравнении со здоровыми людьми. Также клинически описана стойкая нормализация уровня ВГД, улучшение показателей визо- и периметрии у пациентов при включении в состав комплексной терапии далеко зашедшей глаукомы холинергического нейротропика, улучшающего именно синаптическую нейротрансмиссию и пластичность нейрональных мембран [8].

Привлекает внимание многократно описанное наблюдение практикующих офтальмохирургов [37, 42], что именно у пациентов с ПОУГ при хирургическом удалении катаракты ядерного вида отмечается наибольшая сложность в достижении необходимого медикаментозного расширения зрачка с помощью применяемых адреномиметиков («ригидность зрачка», «iris-flopy syndrome»), что может свидетельствовать о низкой функциональной активности α -1-адренорецепторов радужки, возможно, обусловленной генетически [15, 16]. Аналогичные интраоперационные трудности отмечены у пациентов, длительное время принимавших антагонист α -1-адренорецепторов для лечения, например, аденомы предстательной железы [37, 42, 54]. Описанные выше аномальные зрачковые реакции у пациентов с болезнью Альцгеймера также связывают с нарушениями парасимпатической и симпатической нервной регуляции, характерными для этой патологии [38].

Выводы

Проведенный анализ данных мировой литературы, очевидно, свидетельствует о глубоком патогенетическом сходстве ПОУГ с другими нейродегенеративными заболеваниями пожилого пациента, при этом дальнейшее детальное изучение генетических и нейротрофических аспектов сможет,

возможно, объединить все накопленные сведения о патогенезе ПОУГ в единую теорию ее развития.

Литература

1. Ажица Я.И. Трофическая функция нервной системы. М., 1990. С. 672.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические основы старения. СПб., 2003. С. 468.
3. Астахов Ю.С., Нефедова Д.М., Тургель В.А. Мигрень как фактор риска глаукомы // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2016. Т. 15. № 4 (60). С. 17–29.
4. Горелик С.Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у взрослых пациентов хирургического профиля // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2. С. 18.
5. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме // Глаукома. 2009. № 1. С. 23–25.
6. Еричев В.П., Козлова И.В., Акопян А.И. и др. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы // Глаукома. 2015. Т. 14. № 1. С. 44–51.
7. Еричев В.П., Козлова И.В., Макарова А.С., Цзинь Дань. Особенности системной гемодинамики у больных первичной открытоугольной глаукомой, компенсированным внутриглазным давлением и нестабилизированным течением // Глаукома. 2013. № 3. С. 22–25.
8. Еричев В.П., Мазурова Ю.В. Холиномиметики центрального действия в комбинированной терапии прогрессирующей глаукомной нейропатии // Вестн. офтальмол. 2016. Т. 132. № 2. С. 33–37.
9. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкин Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера // Глаукома. 2014. Т. 13. № 3. С. 5–13.
10. Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривицкий В.В. Синдром старческой астении (frailty): клиника, диагностика, лечение, профилактика // Врач. 2014. № 6. С. 3–5.
11. Журавлева А.Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: Дис. канд. мед. наук. М., 2010. С. 108.
12. Корсакова Н.В. Влияние нервного фактора на формирование вида возрастной катаракты у человека: Дис. докт. мед. наук. М., 2011. С. 174.
13. Корсакова Н.В. Вид возрастной катаракты как доступный маркер социально значимых заболеваний // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 462–465.
14. Корсакова Н.В., Григорьев В.Н., Сергеева В.Е. Экспериментально-морфологическое обоснование десимпатизации глаза как нового способа вызывания катаракты // Морфология. 2011. Т. 140. № 6. С. 57.
15. Корсакова Н.В. Внутриглазное давление у мышей с генетическим дефектом различных подтипов альфа-1-адренорецепторов в утренние и вечерние часы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 5. С. 562–569.
16. Корсакова Н.В., Малышкина Т.А. Зависимость суточного ритма внутриглазного давления мышей от влияния различных подтипов альфа-1-адренорецепторов // Мед. акад. журн. 2016. Т. 16. № 4. С. 218.
17. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е., Петров С.Б. Иммуногистохимический анализ клеток хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека // Морфология. 2007. Т. 132. № 5. С. 47–51.
18. Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Иртегова Е.Ю., Ясманова А.Н. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как фактор риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмология. 2015. Т. 12. № 3. С. 54–62.

19. *Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманов А.Н.* Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии // *Рос. офтальмол. журн.* 2015. № 8. С. 34–39.
20. *Курышева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю. и др.* Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления // *Глаукома.* 2011. № 3. С. 11–17.
21. *Мозаффары М., Фламмер Й.* Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия (пер. с англ.). СПб., 2013. С. 141.
22. *Муха А.И.* Нарушение серотониновой системы и гематоэнцефалического барьера в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // *Глаукома.* 2004. № 1. С. 8–14.
23. *Нестеров А.П.* Глаукома (2-е изд.). М.: Медицина, 2014. С. 360.
24. *Паштаев Н.П., Корсакова Н.В., Поздеева Н.А., Сергеева В.Е.* Частота и характер общих соматических заболеваний, сопутствующих формированию разных видов возрастной катаракты у человека // *Офтальмохирургия.* 2011. № 1. С. 44–48.
25. *Сенин И., Еричев В., Скулачев В.* Митохондриальная инженерия в офтальмологии // *Наука в России.* 2011. № 2. С. 4–9.
26. *Светлова О.В., Рябцева А.А., Засеева М.В.* Функциональное состояние склеры — необходимое патогенетическое звено в диагностике, профилактике и лечении открытоугольной глаукомы // *Эффективная фармакотер.* 2012. № 38. С. 44–45.
27. *Страхов В.В., Алексеев В.В.* Патогенез первичной глаукомы — «все или ничего» // *Глаукома.* 2009. № 2. С. 40–52.
28. *Страхов В.В., Гулидова Е.Г., Волкова Е.М.* Аккомодационный и гипотензивный эффект симпатомиметика Ирифрина // *Рос. офтальмол. журн.* 2013. Т. 6. № 2. С. 76–81.
29. *Caudle W.M., Zhang J.* Glutamate, excitotoxicity, and programmed cell death in Parkinson disease // *Exp. Neurol.* 2009. Vol. 220. P. 230–233.
30. *Coleman M.* Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6. P. 889–898.
31. *Crish S.D., Sappington R.M., Inman D.M. et al.* Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 11. P. 5196–5201.
32. *Emre M., Orgul S., Haufschild T. et al.* Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma // *Brit. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 89. № 1. P. 60–63.
33. *Fan B.J., Pasquale L., Grosskreutz C.L. et al.* DNA sequence variants in the LOXL1 gene are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a U.S. clinic-based population with broad ethnic diversity // *BMC Med. Genet.* 2008. № 9. P. 5.
34. *Gilmore G.C., Whitehouse P.J.* Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1-year longitudinal analysis // *Optom. Vis. Sci.* 1995. Vol. 72. P. 83–91.
35. *Goedert M.* Tau protein and neurodegeneration // *Seminars Cell. Dev. Biol.* 2004. Vol. 15. P. 45–49.
36. *Goldstein L.E., Muffat J.A., Cherny R.A. et al.* Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 1258–1265.
37. *Goseki T., Ishikawa H., Ogasawara S. et al.* Effects of tamsulosin and silodosin on isolated albino and pigmented rabbit iris dilators: possible mechanism of intraoperative floppy-iris syndrome // *J. Cataract. Refract. Surg.* 2012. Vol. 38. № 9. P. 1643–1649.
38. *Granholt E., Morris S., Galasko D. et al.* Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Int. J. Psychophysiol.* 2003. Vol. 47. P. 95–115.
39. *Guo L., Salt T.E., Luong V. et al.* Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 13444–13449.
40. *Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Yucel Y.H.* Human glaucoma and neuronal degeneration in the intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus and visual cortex of the brain // *Brit. J. Ophthalmol.* 2006. Vol. 90. P. 674–678.
41. *Gupta N., Yucel Y.H.* Glaucoma as a neurodegenerative disease // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007. Vol. 18. P. 110–114.
42. *Handzel D.M., Briesen S., Rausch S., Kälble T.* Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012. Vol. 109. № 21. P. 379–384.
43. *Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R.* Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Neuroch. Int.* 2004. Vol. 45. № 5. P. 583–595.
44. *Joe M.K., Tomarev S.I.* Expression of myocilin mutants sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis. Implication for glaucoma pathogenesis // *Amer. J. Pathol.* 2010. Vol. 176. № 6. P. 2880–2890.
45. *Keenan T.D., Goldacre R., Goldacre M.J.* Associations between age-related macular degeneration, Alzheimer disease, and dementia: record linkage study of hospital admissions // *J.A.M.A. Ophthalmol.* 2014. Vol. 132. № 1. P. 63–68.
46. *Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. et al.* Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies // *Ophthalmology.* 2008. Vol. 115. P. 85–93.
47. *Levkovitch-Verbin H., Martin K.R., Quigley H.A. et al.* Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection // *J. Glaucoma.* 2002. Vol. 11. P. 396–405.
48. *Luo X., Heidinger V., Picaud S. et al.* Selective excitotoxic degeneration of adult pig retinal ganglion cells in vitro // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 1096–1106.
49. *Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. et al.* Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1 // *Hum. Molec. Genet.* 2005. Vol. 14. № 6. P. 725–733.
50. *Moore D., Harris A., WuDunn D. et al.* Dysfunctional regulation of ocular blood flow: A risk factor for glaucoma? // *Clin. Ophthalmol.* 2008. Vol. 2. № 4. P. 849–861.
51. *Morrison J.C.* Elevated intraocular pressure and optic nerve injury models in the rat // *J. Glaucoma.* 2005. Vol. 14. № 4. P. 315–317.
52. *Pache M., Smeets C.H., Gasio P. et al.* Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease // *Age Ageing.* 2003. Vol. 32. P. 422–426.
53. *Rezaie T., Child A., Hitchings R. et al.* Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin // *Science.* 2002. Vol. 295. № 5557. P. 1077–1079.
54. *Schwinn D.A., Afshari N.A.* Alpha(1)-adrenergic receptor antagonists and the iris: new mechanistic insights into floppy iris syndrome // *Surv. Ophthalmol.* 2006. Vol. 51. № 5. P. 501–512.
55. *Selkoe D.J.* Alzheimer's disease is a synaptic failure // *Science.* 2002. Vol. 298. № 5594. P. 789–791.
56. *Tezel G.* Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences // *Prog. Retin. Eye Res.* 2006. Vol. 25. P. 490–513.
57. *Tezel G., Wax M.B.* Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma // *J. Glaucoma.* 2003. Vol. 12. № 1. P. 63–68.
58. *Vetruigno M., Cicco G., Gigante G. et al.* Haemorrhological factors and glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000. Vol. 232. Suppl. P. 33–34.
59. *Wiggs J.L.* Genetic etiologies of glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* 2007. Vol. 125. № 1. P. 30–37.

60. Yoneda S., Hara H., Hirata A. et al. Vitreous fluid levels of beta-amyloid and tau in patients with retinal diseases // Jpn. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 49. P. 106–108.

61. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration // Prog. Brain Res. 2008. Vol. 173. P. 465–478.

62. Yucel Y.H., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Gupta N. Koniocellular pathway damage in glaucoma // Glaucoma Today. 2004. Vol. 2. P. 12–14.

63. Yucel Y.H., Zhang Q., Weinreb R.N. et al. Effects of retinal ganglion cell loss on mango-, parvo-, koniocellular pathway in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. 2003. Vol. 22. № 4. P. 465–481.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 95–102

N. V. Korsakova

THE PRIMARY OPEN-ANGEL GLAUCOMA: MODERN THEORY OF DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW)

I. N. Uliyanov Chuvash State University, 15, Moskovsky pr., Cheboksary 428015;
Cheboksary Branch of S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
10, pr. Traktorostroiteley, Cheboksary 428028; e-mail: korsnv@rambler.ru

The search for new information on the pathogenesis of primary open-angle glaucoma (POAG) is relevant to the whole world, because population aging affects all countries. Also according to the UN prediction by 2030 more than 210 million patients with glaucoma will be officially registered and the same amount of people will not know if they have the disease. Considering the global fundamental problem of aging as a medical and social problem of national importance, it is necessary to make every effort to improve the effectiveness of prevention and pathogenetically-based regenerative therapy of POAG — the world's leading cause of irreversible loss of vision that by saving labor activity of the elderly person will reduce the burden on the state budget. The publication purpose — to consider the main theories of an etiopathogenesis of POAG in close interrelation.

Key words: *glaucoma, primary open-angel glaucoma, etiology, pathogenesis, theory of development*

В. А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И. А. Степанов¹, А. А. Калинин^{1,2}, Е. Г. Белых¹

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА МЕТОДОМ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МРТ*

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: byval75vadam@yandex.ru; ² Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, Центр нейрохирургии, 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10; ³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; ⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Самой распространенной причиной болевого синдрома в нижней части спины является дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков (МПД). Стандартные режимы МРТ (T1- и T2-режимы) не позволяют количественно оценить степень дегенерации МПД. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ МРТ) способна анализировать состояние структур МПД по диффузии молекул воды. Степень диффузии можно оценить с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). В статье проведена количественная оценка степени дегенерации МПД путем вычисления ИКД. Исследован 281 МПД у 57 пациентов пожилого и старческого возраста с определением значений ИМТ. Измерены значения ИКД и степень дегенерации по С. W. Pfirmann. Для каждого из пяти МПД определяли достоверные различия средних значений ИКД. Между возрастом и средними значениями ИКД отмечена выраженная обратная зависимость. Между степенью дегенерации МПД, значениями ИМТ и ИКД также отмечена достоверная обратная зависимость. Возраст, значение ИМТ и степень дегенерации МПД являются наиболее значимыми факторами, влияющими на значение ИКД. Таким образом, методика ДВ МРТ может быть рекомендована в качестве современного неинвазивного метода диагностики степени дегенерации МПД у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пояснично-крестцовый отдел позвоночника, межпозвоночный диск, дегенерация, диффузионно-взвешенная МРТ, измеряемый коэффициент диффузии

Болевой синдром в нижней части спины — одна из наиболее частых жалоб пациентов при обращении к врачу общей практики [1, 3, 10]. При этом хотя бы раз в жизни боль в пояснице испы-

тывали более половины населения земного шара [5, 6]. Одной из наиболее распространенных причин болевого синдрома в нижней части спины является дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков (МПД) [10, 13]. Дегенерация МПД начинается в 20–25 лет и с возрастом неуклонно прогрессирует, приводя к необратимому снижению уровня содержания протеогликанов и воды в пульпозном ядре с последующей утратой способности МПД противостоять компрессионной нагрузке [25]. Известно, что одним из достоверных факторов риска развития дегенерации поясничных МПД является избыточная масса тела [24]. Всемирной гастроэнтерологической ассоциацией принято пограничное значение ИМТ для ожирения, которое составляет 30 кг/м². Данная конституциональная особенность представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах [23].

Несмотря на достижения современной науки в изучении данной проблемы, до сих пор отсутствуют методы неинвазивной количественной диагностики дегенерации МПД. В настоящее время инструментальная диагностика дегенерации МПД основана лишь на применении рутинных T1- и T2-взвешенных изображений МРТ. К сожалению, данный метод диагностики не отражает количественные характеристики состояния структур МПД. Тем не менее, развитие и усовершенствование методики МРТ позволило оценить степень дегенерации МПД. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ МРТ) способна анализировать состоя-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям (проект № 40838).

ние структур МПД, мониторируя движение свободных молекул воды на клеточном уровне. При этом степень диффузии свободных молекул воды можно оценить с помощью количественной характеристики в виде измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Множество значений ИКД для данной ткани организма представляет собой функциональную карту диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) [2, 7, 8, 11].

Цель исследования — количественная оценка степени дегенерации поясничных МПД у пациентов пожилого и старческого возраста путем вычисления ИКД, а также определение корреляционной зависимости значений ИКД, ИМТ и изменений МПД на T1- и T2-взвешенных изображениях.

Материалы и методы

В исследование включены 57 пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированные в Центр нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» по поводу выраженного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (33 женщины, 24 мужчины, средний возраст — $73,8 \pm 7,5$ года). Для каждого пациента определены значения ИМТ, которые варьировали в широких пределах — $19,4$ – $38,3$ кг/м² (среднее значение ИМТ — $26,6 \pm 5,1$ кг/м²). Всем пациентам выполнено МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника. С помощью ДВ МРТ получены карты ДВИ и определены значения ИКД для 281 МПД пояснично-крестцового отдела по-

звоночника (ввиду наличия артефактов из исследования исключены 4 МПД). От всех пациентов получены письменные информированные согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета и соответствует основным положениям Хельсинкской декларации [26].

Данные получены с помощью аппарата МРТ «Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т» (Германия). При исследовании в T1-взвешенном режиме использовали следующие параметры: матрица 384×387 , TR (время повторения) — 650, TE (время эхо) — 9,6, NEX (число возбуждений) — 1, толщина среза — 4 мм, FOV (поле зрения) — 30×30 (рис. 1, а). Для T2-взвешенных изображений: матрица 384×288 , TR — 4000, TE — 43, NEX — 1, толщина среза — 4 мм, FOV — 30×30 (см. рис. 1, б). Для получения карт ДВИ использовали следующий набор параметров опции ДВ МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 160×128 , TR — 7500, TE — 83, NEX — 6, толщина среза — 4 мм, FOV — 30×30 (см. рис. 1, в). Использованы следующие значения b : $b=400$ и 800 с/мм², время сканирования — 6 мин 30 с. ИКД вычисляли на функциональных картах ДВИ с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer. При оценке степени дегенерации МПД по данным рутинных T2-взвешенных изображений использовали оригинальную классификацию С. W. Pfirrmann и соавт. [22].

Полученные значения ИКД для всех уровней МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника проанализированы с помощью дисперсионного анализа и теста Стьюдента—

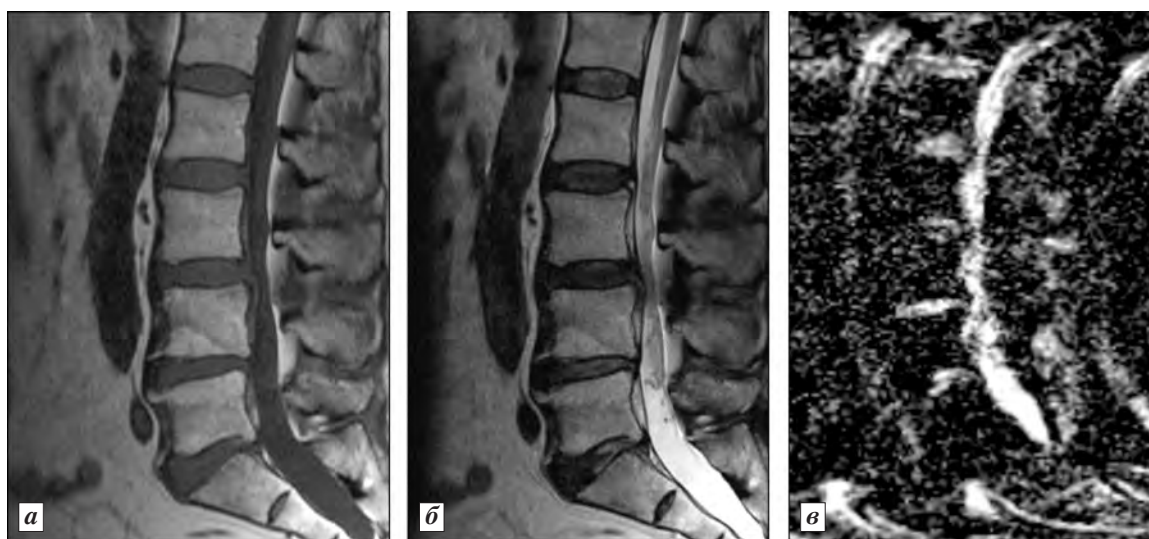


Рис. 1. МРТ-граммы и карта ДВИ пояснично-крестцового отдела позвоночника:

а — T1-режим в сагиттальной плоскости; б — T2-режим в сагиттальной плоскости; в — карта ДВИ

Ньюмана—Кейлса. Коэффициент корреляции Пирсона использовали для оценки зависимости возраста и значений ИКД. При анализе корреляционной зависимости степеней дегенерации МПД по классификации С. W. Pfirrmann, значений ИМТ и ИКД использован коэффициент Спирмена. *T*-тест для двух независимых выборок проведен для изучения существенных различий значений ИКД между полами пациентов. Для исследования влияния пола, ИМТ, возраста и степени дегенерации МПД на значения ИКД нами использован множественный линейный регрессионный анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Порог значимости p был выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Все пациенты разделены на две возрастные группы согласно классификации ВОЗ: 1-я — 29 (50,8 %) пациентов пожилого возраста (60–74 лет) и 2-я — 28 (49,2 %) пациентов старческого возраста (75–89 лет).

В общей сложности у 57 пациентов исследован 281 МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника. Во всех возрастных группах степень дегенерации МПД оценивали по классификации С. W. Pfirrmann и соавт. (таблица). Для обоих полов характерно преобладание дегенерации МПД преимущественно II–IV степени. В обеих группах обнаружены МПД V степени дегенерации. II–IV степень присутствовала во всех возрастных группах, при этом число дисков II–III степени уменьшалось с возрастом, в то время как число измененных МПД III–IV степени с возрастом увеличивалось. У мужчин наибольшее число МПД II–III степени дегенерации (60 %) наблюдали в 1-й группе, а наибольшую долю измененных МПД IV–V степени (66,6 %) — во 2-й. У лиц женского пола также наибольшую долю МПД II–III степени дегенерации (70 %) наблюдали в 1-й группе, а IV–V степени (60,8 %) — во 2-й.

Для каждого из пяти МПД определяли статистически значимые различия средних значений ИКД. При этом была отмечена следующая зависимость: каудально расположенные МПД имеют меньшие значения ИКД в отличие от краниально расположенных (рис. 2). Последующее сравнение значений ИКД на всех уровнях поясничного

Соотношение количества дегенеративных МПД по классификации С. W. Pfirrmann и соавт. у пациентов двух возрастных групп

| Пол | Группа | Степень | | | | |
|---------|--------------------------|---------|----|-----|----|---|
| | | I | II | III | IV | V |
| Мужской | 1-я (60–74 года), $n=15$ | 1 | 4 | 6 | 3 | 1 |
| | 2-я (75–89 лет), $n=9$ | 0 | 1 | 2 | 4 | 2 |
| Женский | 1-я (60–74 года), $n=10$ | 1 | 1 | 3 | 4 | 1 |
| | 2-я (75–89 лет), $n=23$ | 0 | 4 | 5 | 9 | 5 |

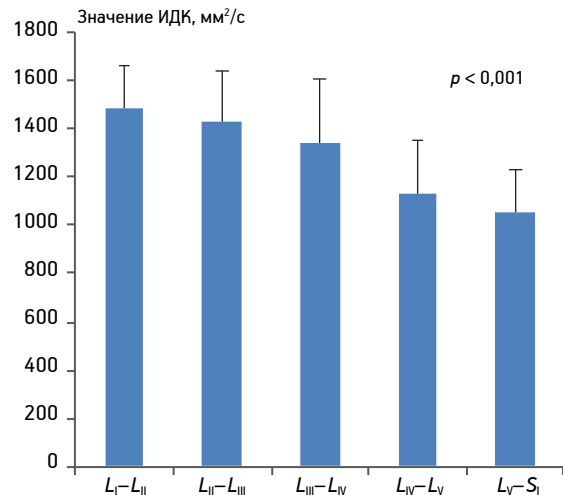


Рис. 2. Средние значения ИКД для каждого МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника

отдела позвоночника проводили с помощью теста Стьюдента—Ньюмана—Кейлса.

Нами не было получено существенных различий при сравнении средних значений ИКД МПД L_I-L_{II}, L_{II}-L_{III} и L_{III}-L_{IV}. Также не отмечено значимых различий между средними значениями ИКД L_{IV}-L_V и L_V-S_I. Тем не менее, при сравнении средних значений ИКД верхних поясничных МПД (L_I-L_{II}, L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}) со средними значениями нижних МПД (L_{IV}-L_V, L_V-S_I) нами получены достоверные различия ($p < 0,001$).

Анализ корреляционной зависимости возраста и средних значений ИКД показал выраженную обратную зависимость для всех уровней МПД (коэффициент корреляции Пирсона составил -0,686, -0,658, -0,647, -0,845 и -0,835 для L_I-L_{II}, L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}, L_{IV}-L_V и L_V-S_I соответственно, $p < 0,001$). Оценка корреляционной зависимости степени дегенерации МПД и средних значений ИКД показала, что имеет место обратная зависимость также для всех уровней МПД (коэффициент корреляции Спирмена составил -0,434, -0,566, -0,473, -0,587 и -0,535 для L_I-L_{II}, L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}, L_{IV}-L_V и L_V-S_I соответствен-

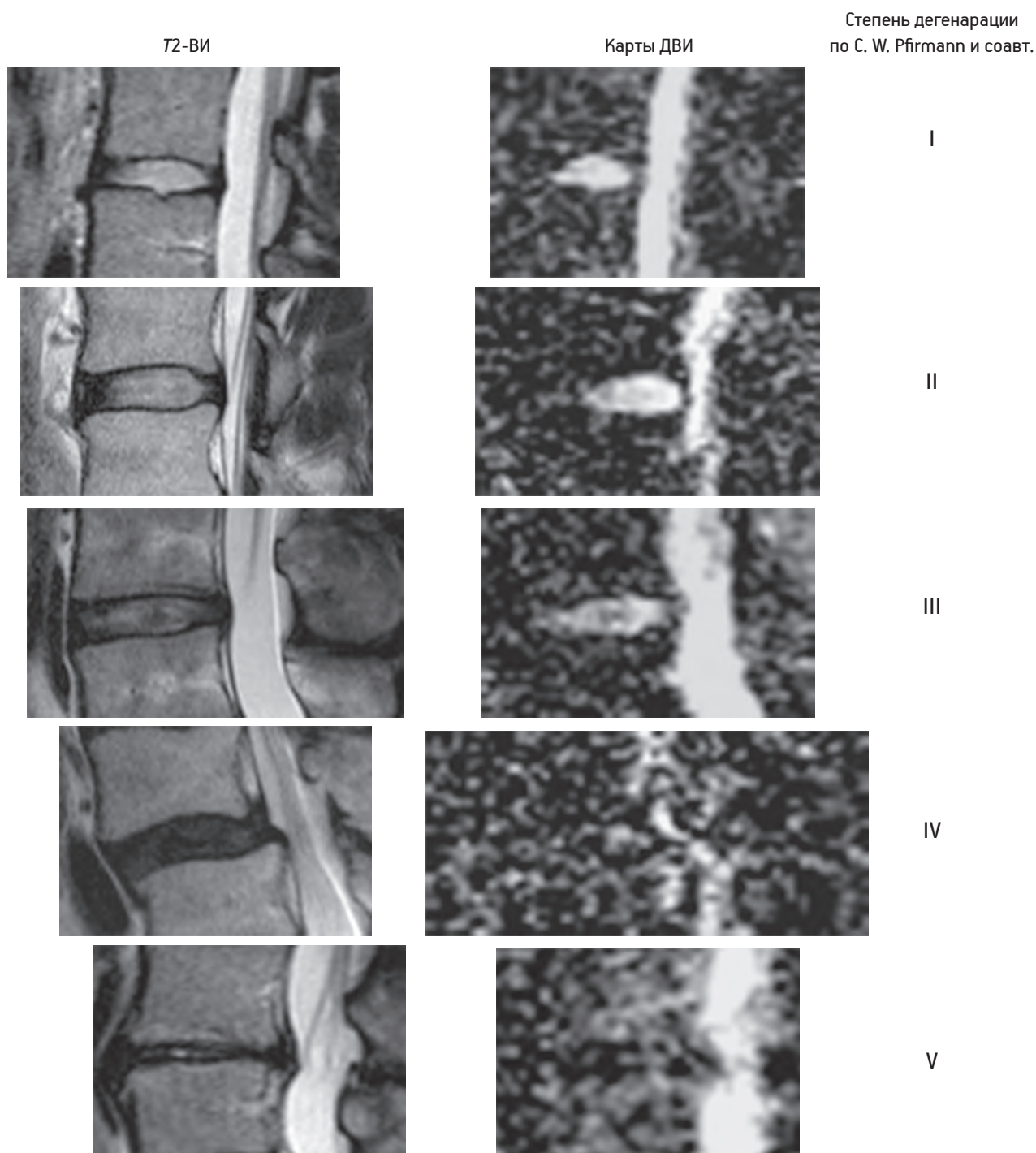


Рис. 3. Сравнительная характеристика степеней дегенерации МПД по классификации С. W. Pfirrmann и соавт. [22] по данным T2-ВИ и карт ДВИ (объяснение в тексте)

но, $\rho < 0,001$), рис. 3. Также нами обнаружена достоверная обратная корреляционная зависимость значений ИКД и ИМТ для всех уровней МПД (коэффициент корреляции Спирмена составил $-0,428$, $-0,473$, $-0,539$, $-0,564$, и $-0,838$ для L_1-L_{II} , $L_{II}-L_{III}$, $L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_V$ и L_V-S_1 соответственно, $\rho < 0,001$). При сравнении двух независимых выборок нами не отмечено достоверных

различий между мужчинами и женщинами (t -тест, $\rho > 0,05$).

При множественном регрессионном анализе в качестве независимых переменных были выбраны пол, возраст, значение ИМТ и степень дегенерации МПД по классификации С. W. Pfirrmann и соавт., в качестве зависимой переменной — среднее значение ИКД. Результаты анализа показали, что возраст, ИМТ и степень дегенерации МПД явля-

ются наиболее значимыми факторами, влияющими на значение ИКД. Степень дегенерации МПД обратно коррелирует со средними значениями ИКД для всех уровней МПД ($\rho < 0,05$). Также имеет место обратная корреляционная зависимость возраста, ИМТ и средних значений ИКД для всех уровней МПД ($\rho < 0,05$). При этом пол не влияет на среднее значение ИКД ($\rho > 0,05$).

Безусловно, T1- и T2-взвешенные изображения МРТ обладают высокой степенью чувствительности в диагностике дегенеративного заболевания МПД [9, 20, 22]. Тем не менее, стандартные режимы МРТ не позволяют количественно оценить степень дегенерации и, как следствие, отразить наличие ультрамикроструктурных изменений в ткани МПД [15, 29, 27]. Методика ДВ МРТ с построением карт ДВИ и вычислением ИКД позволяет количественно определить степень дегенерации МПД, а также определить его биохимическое состояние [2, 8, 21, 17].

ДВ МРТ путем измерения степени диффузии свободных молекул воды косвенно отражает микроструктурное состояние органов и тканей [11, 18]. Принято различать два типа диффузии свободных молекул воды — изотропную и анизотропную. В том случае, если движение свободных молекул воды относительно не ограничено во всех направлениях, диффузия является изотропной, то есть аналогична окружающим тканям и невидима на изображениях. Если возникает ограничение диффузии молекул воды в одном или нескольких направлениях, то её движение становится анизотропным. Как известно, патофизиологические процессы в организме так или иначе влияют на клетки и их цитоплазматические мембраны, что приводит к изменению проницаемости последних и, тем самым, вызывает изменение диффузии свободных молекул воды в тканях [4]. Феномен ограничения диффузии и положен в основу методики ДВ МРТ с построением карт ДВИ.

Ряд авторов уже продемонстрировали эффективность применения методики ДВ МРТ в диагностике дегенерации МПД. Так, S. M. Kealey и соавт. [17] показали, что значения ИКД здоровых поясничных МПД в среднем на 9 % выше, чем ИКД дегенеративных МПД. В работе N. Wu и соавт. [27] также доказано, что значения ИКД дегенеративных поясничных МПД достоверно ниже здоровых МПД. Более того, авторы показали, что значения ИКД верхнепоясничных МПД (L_1-L_{II} , $L_{II}-L_{III}$, $L_{III}-L_{IV}$) ниже значений ИКД нижнепоясничных МПД ($L_{IV}-L_V$, L_V-S_1). Аналогичные

результаты получены в наблюдении Z. Zhang и соавт. [28]. Важно отметить различия между данными исследованиями. В работе S. M. Kealey и соавт. [17] измерение КД проведено на МПД пациентов пожилого возраста, в то время как в наблюдениях N. Wu и соавт. [27] и Z. Zang и соавт. [28] исследовали МПД волонтеров преимущественно молодого возраста. Тем не менее, результаты указанных исследований во многом согласуются. Полученные нами результаты также подтверждают эффективность применения методики ДВ МРТ в диагностике дегенеративного поражения МПД.

Как известно, дегенерация МПД сопровождается снижением уровня содержания протеогликанов и разрушением волокон коллагена в пульпозном ядре [10, 13]. На начальных этапах дегенерации разрушение протеогликанов приводит к повышению уровня свободной воды в МПД, что сопровождается увеличением значения ИКД и повышением сигнала на T2-взвешенном изображении [12, 16]. Однако с течением времени число молекул свободной воды в пульпозном ядре неуклонно уменьшается, что находит свое отражение в низких значениях ИКД [14, 19]. Повышение значения ИКД и интенсивности сигнала в T2-взвешенном режиме на ранних этапах дегенерации хрящевой ткани с последующим морфологическим анализом подтверждено в исследовании A. Watrin-Pinzano и соавт. [25]. Исследование же хрящей на поздних стадиях их дегенерации выявило значительное снижение значений ИКД и интенсивности сигнала в T2-режиме.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие морфологического анализа поясничных МПД и сравнения полученных данных морфометрии со значениями ИКД. Также не были учтены факторы, влияющие на течение дегенеративного заболевания МПД: наличие соматических заболеваний (ХСН, ХПН, сахарный диабет и тому подобное) и степень физической активности пациентов.

Заключение

Таким образом, исследование подтверждает эффективность применения диффузионно-взвешенной МРТ с вычислением измеряемого коэффициента диффузии в количественной диагностике степени дегенерации поясничных межпозвоночных дисков. Возраст, значение ИМТ и степень дегенерации межпозвоночных дисков по классификации C. W. Pfirrmann и соавт. явля-

ются наиболее значимыми факторами, влияющими на значение измеряемого коэффициента диффузии. Методика диффузионно-взвешенной МРТ в комплексе с рутинными T1- и T2-взвешенными изображениями может быть рекомендована в качестве современного неинвазивного метода диагностики дегенеративного заболевания межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста. Тем не менее, требуются дальнейшие мультицентровые исследования на большем числе респондентов с учетом факторов, влияющих на течение дегенеративного заболевания межпозвоночных дисков.

Авторы выражают благодарность научным сотрудникам Барроу Неврологического института (Финикс, США) профессору Марку Пруллу и профессору Морган Гиерсу за помощь в реализации научного проекта.

Литература

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А. и др. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вестн. рентгенол. и радиол. 2016. Т. 97. № 6. С. 357–364.
2. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А. и др. Количественная оценка степени дегенеративного поражения межпозвоночных дисков с помощью карт диффузионно-взвешенных изображений // Мед. техника. 2017. № 4. С. 34–37.
3. Adams M.A., Roughley P.J. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? // Spine. 2006. Vol. 31. P. 2151–2161.
4. Antoniou J., Demers C.N., Beaudoin G. et al. Apparent diffusion coefficient of intervertebral discs related to matrix composition and integrity // Magn. Reson. Imaging. 2014. Vol. 22. P. 963–972.
5. Antoniou J., Steffen T., Nelson F. et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration // Clin. Invest. 1996. Vol. 98. P. 996–1003.
6. Battie M.C., Videman T., Levalhti E. et al. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration // Pain. 2007. Vol. 131. P. 272–280.
7. Beattie P.F., Morgan P.S., Peters D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of normal and degenerative lumbar intervertebral discs: a new method to potentially quantify the physiologic effect of physical therapy intervention // J. Orthop. Sports. Phys. Ther. 2010. Vol. 38. P. 42–49.
8. Belykh E., Kalinin A.A., Patel A.A. et al. Apparent diffusion coefficient maps in the assessment of surgical patients with lumbar spine degeneration // PLoS One. Vol. 12. № 8. P. e0183697.
9. Boden S.D., Davis D.O., Dina T.S. et al. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation // J. Bone Joint. Surg. Amer. 1990. Vol. 72. P. 403–408.
10. Boos N., Weissbach S., Rohrbach H. et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science // Spine. 2002. Vol. 27. P. 2631–2644.
11. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kalinin A.A. et al. Diffusion weighted magnetic resonance tomography in the diagnosis of intervertebral disk degeneration // Biomed. Engineering. 2016. Vol. 4. P. 253–256.
12. Cheung K.M., Karppinen J., Chan D. et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals // Spine. 2009. Vol. 34. P. 934–940.
13. Feng H., Danfelter M., Stromqvist B. et al. Extracellular matrix in disc degeneration // J. Bone Joint. Surg. Amer. 2006. Vol. 88. P. 25–29.
14. Glaser C. New techniques for cartilage imaging: T2 relaxation time and diffusion-weighted MR imaging // Radiol. Clin. North. Amer. 2005. Vol. 43. 641–653.
15. Heuck A., Glaser C. Basic aspects in MR imaging of degenerative lumbar disk disease // Seminars Musculoskelet. Radiol. 2014. Vol. 18. P. 228–239.
16. Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 69–73.
17. Kealey S.M., Aho T., Delong D. et al. Assessment of apparent diffusion coefficient in normal and degenerated intervertebral lumbar discs: initial experience // Radiology. 2005. Vol. 235. P. 569–574.
18. Khalil C., Hancart C., Le Thuc V. et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the median nerve in carpal tunnel syndrome: preliminary results // Europ. Radiol. 2013. Vol. 18. P. 2283–2291.
19. Luoma K., Riihimaki H., Luukkonen R. et al. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration // Spine. 2000. Vol. 487. P. 487–492.
20. Majumdar S. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the intervertebral disc // NMR Biomed. 2006. Vol. 11. P. 894–903.
21. Niu G., Yu X., Yang J. et al. Apparent diffusion coefficient in normal and abnormal pattern of intervertebral lumbar discs: initial experience // J. Biomed. Res. 2011. Vol. 25. P. 197–203.
22. Pfirrmann C.W., Metzdorf A., Zanetti M. et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration // Spine. 2001. Vol. 26. P. 1873–1878.
23. Singh S., Dulai P.S., Zarrinpar A. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes // Nature rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 14. № 2. P. 110–121.
24. Takatalo J., Karppinen J., Taimela S., et al. Body mass index is associated with lumbar disc degeneration in young Finnish males: subsample of Northern Finland birth cohort study // BMC Musculoskelet. Dis. 2013. Vol. 14. P. 87.
25. Watrin-Pinzano A., Ruaud J.P., Olivier P. et al. Effect of proteoglycan depletion on T2 mapping in rat patellar cartilage // Radiology. 2005. Vol. 234. P. 162–170.
26. Williams J.R. The Declaration of Helsinki and public health // Bull. Wld Hlth Organ. 2008. Vol. 86. P. 650–652.
27. Wu N., Liu H., Chen J. et al. Comparison of apparent diffusion coefficient and T2 relaxation time variation patterns in assessment of age and disc level related intervertebral disc changes // PLoS One. 2013. Vol. 8. P. 366–372.
28. Zhang Z., Chan Q., Anthony M.P. et al. Age-related diffusion patterns in human lumbar intervertebral discs: a pilot study in asymptomatic subjects // Magn. Reson. Imaging. 2012. Vol. 30. P. 181–188.
29. Zobel B.B., Vadala G., Del Vecovo R. et al. T1 magnetic resonance imaging quantification of early lumbar intervertebral disc degeneration in healthy young adults // Spine. 2012. Vol. 37. P. 1224–1230.

V. A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I. A. Stepanov¹, A. A. Kalinin^{1,2}, E. G. Belykh¹

**THE USE OF APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT IN DIAGNOSIS
OF LUMBAR INTERVERTEBRAL DISK DEGENERATION IN PATIENTS WITH MIDDLE
AND OLD AGE BY DIFFUSION-WEIGHTED MRI**

¹ Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, 664003;
e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passazhirkii,
Neurosurgical Center, 10, Botkina Str., Irkutsk, 664005; ³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology,
Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, 664003; ⁴ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education,
100, Microdistrict Yubileiniy, Irkutsk, 664049

The most common cause of low back pain is the intervertebral disk (IVD) degeneration. Standard modes of MRI (T1 and T2-modes) do not allow quantifying the degree of IVD degeneration. Diffusion-weighted MRI (DW MRI) is able to analyze the state of IVD structures by the diffusion of water molecules. The degree of diffusion can be estimated using the apparent diffusion coefficient (ADC). In this paper, a quantitative assessment of the degree of IVD degeneration was made by ADC calculating. 281 IVD were studied in 57 elderly and senile patients with the definition of body mass index (BMI). ADC values and degree of C. W. Pfirrmann degeneration were measured. For each of the five IVDs, reliable differences in mean ADC values were determined. Between age and mean ADC values noted inverse relationship. Between the degree of IVD degeneration, BMI and ADC values, a reliable inverse relationship noted also. Age, BMI values and the degree of IVD degeneration are the most significant factors affecting the ADC value. Thus, the DW MRI technique can be recommended, as a modern non-invasive method for diagnosing the degree of IVD degeneration in elderly and senile patients.

Key words: lumbar spine, intervertebral disk, degeneration, diffusion-weighted MRI, apparent diffusion coefficient

В. А. Щуров, И. В. Щуров

ВОЗРАСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова, 640005, Курган, ул. Марии Ульяновой, 6; e-mail: shchurovland@mail.ru

Целью исследования было выяснение, как снижение реактивности организма у больных различных возрастных групп влияет на длительность лечения переломов костей голени. Проанализированы данные 1 382 историй болезни пациентов разного возраста с переломами костей голени при лечении по Илизарову за прошедшие 42 года. Инструментально в процессе лечения у 98 больных с переломами костей голени исследованы показатели силы мышц, напряжения кислорода в тканях, нагрузка на конечность, микроподвижность костных отломков, скорость регионарного кровотока и кровотока по средней мозговой артерии. У больных пожилого возраста наблюдается увеличение сроков фиксации отломков костей, снижение силы мышц, нагрузки на конечность при ходьбе, скорости мозгового кровотока и кровоснабжения конечности. Показано, что увеличение сроков фиксации отломков кости обусловлено не столько числом прожитых лет, сколько ухудшением реактивности организма пациентов пенсионного возраста.

Ключевые слова: лечение переломов, старение, скорость кровотока, сила мышц, нагрузка на конечность

В последние десятилетия в связи с возникающими экономическими трудностями в стране стало более отчетливо проявляться влияние снижения реактивности организма пациентов старше 45–60 лет на показатели лечебно-реабилитационного процесса [6, 7]. Ситуация осложняется тем, что при лечении больных с переломами костей конечностей были введены стандарты высокотехнологической медицинской помощи, ограничивающие длительность пребывания пациентов в стационарных условиях [3].

Известно, что с возрастом у людей происходит неуклонное снижение скорости мозгового кровотока и кинезофилии [1]. В исследованиях американских авторов [10], проведенных в домах престарелых, показано, что по мере уменьшения скорости мозгового кровотока происходит замедление локомоции у проживающих там людей (419 человек). Особенно быстро снижение скорости мозгового кровотока происходит у боль-

ных с патологией опорно-двигательной системы [8].

Возникает вопрос, существуют ли структурно-функциональные резервы адаптации, опираясь на которые возможно сокращение сроков лечебной реабилитации у людей старше 60 лет? Исследование предельно допустимых величин оперативного удлинения конечностей у больных ортопедического профиля показало, что с возрастом эти величины только снижаются [9]. Однако этих резервов достаточно для эффективной лечебной реабилитации при переломах костей конечностей у людей работоспособного возраста [5].

Цель исследования — выяснение, как возрастное снижение реактивности организма у больных влияет на длительность лечения переломов костей голени.

Материалы и методы

Проанализирован архивный материал — 1 382 истории болезни пациентов с закрытыми винтообразными и оскольчатыми переломами костей голени, лечившихся в клинике Научного центра с 1970 по 2010 г. Лечение проводили по стандартизованной методике, разработанной акад. Г. А. Илизаровым.

Комплексные физиологические исследования проведены у 208 здоровых человек контрольной группы. Инструментально обследованы больные с закрытыми диафизарными переломами костей голени, лечившиеся по методу Илизарова. В состав группы вошли 98 пациентов (84 мужчины и 14 женщин), которые были разделены на возрастные подгруппы: 28 подростков и юношей 15–20 лет, 50 больных зрелого возраста 21–50 лет и 20 больных 51–70 лет.

В процессе лечения измеряли величину функциональной нагрузки на нижние конечности в позе стоя и при ходьбе в произвольном темпе (прибор «ДиаСлед-Скан»). При использовании тензостанции и вольтметра В7-73/1 (Бела-

русь) регистрировали изменение сигнала тензодатчика с предварительно напряженной пружинной при ступенчатом увеличении (по 10 кг) функциональной нагрузки на конечность, позволяющее с точностью 1 мкм определить расстояние между спицами аппарата Илизарова, выходящими из кости выше и ниже зоны перелома [2].

Скорость кровотока по бедренным и средним мозговым артериям определяли с помощью ультразвуковой установки «Ангиодин 2УК» (Россия) с датчиками с несущей частотой соответственно 8 и 2 МГц. Скорость капиллярного кровотока в кожных покровах голени оценивали с помощью лазерной флоуметрии («Transonic», США), напряжение кислорода и углекислого газа в тканях — с помощью транскутанного полярографа фирмы «Novamatrix Medical Systems» (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета анализа данных Microsoft Excel 2010. В тексте приведены средние показатели и среднеквадратическая ошибка ($M \pm m$). На графиках планка погрешностей соответствует величине среднеквадратического отклонения. При анализе динамики показателей применяли методы корреляционного и линейного регрессионного анализа (с обозначением коэффициента линейной корреляции r или индекса детерминации R^2). Для оценки статистической значимости различий результатов в случае анализа двух независимых выборок использовали t -критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В 1975–1985 гг. средняя длительность периода фиксации костных отломков голени у больных трудоспособного возраста с закрытыми винтообразными переломами составляла $59 \pm 1,4$ сут, длительность утраты трудоспособности — 97 ± 3 сут. Длительность лечения больных находилась в прямой статистически значимой зависимости от их возраста, и на каждые 10 лет жизни срок фиксации увеличивался при винтообразных переломах на 2 дня, а при оскольчатых — на 3,3 дня (рис. 1).

Обнаружено, что ЧСС начиная со 2-й недели и до конца периода фиксации в положении больного лежа экспоненциально снижалась с 86 ± 3 до 70 ± 3 уд./мин. Прирост ЧСС при ходьбе в первые 2 нед составил 50 % ($p \leq 0,001$). В процессе лечения наблюдали увеличение скорости ходьбы с $1,6 \pm 0,16$ до $2,6 \pm 0,16$ км/ч и снижение прироста ЧСС на 23 % ($p \leq 0,001$). Через 2 нед лечения проходимый больными за сутки путь достиг

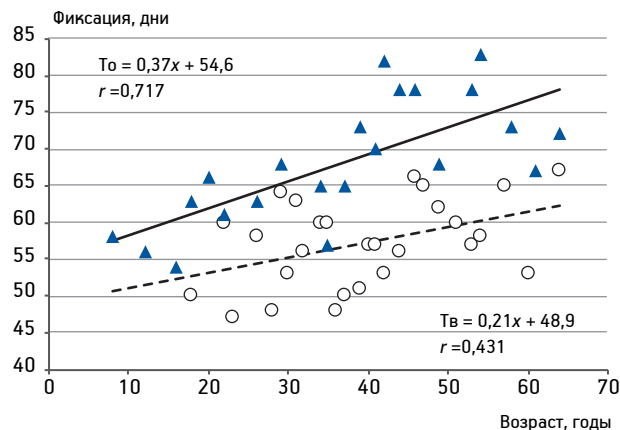


Рис. 1. Возрастная динамика длительности периода фиксации костных отломков при лечении больных с оскольчатыми и винтообразными переломами костей голени по методу Илизарова

2 км, что достаточно для самообслуживания больных в условиях стационарного лечения [5].

В первые 3 нед лечения САД и ДАД у пациентов было повышено и составило соответственно 147 ± 12 и 93 ± 3 мм рт. ст. В последующие недели лечения АД снизилось на 20 % и составило 117 ± 3 и 73 ± 3 мм рт. ст. ($p \leq 0,05$).

Показатель мощности сокращений ЛЖ сердца (ударный объём, соотносённый с длительностью периода изгнания и умноженный на величину среднего АД [4]) был снижен в день травмы у больных возрастных подгрупп (до 20, до 50 и старше 50 лет) соответственно до 52; 86 и 66 % от возрастной нормы. Через месяц лечения показатель мощности сокращений миокарда составил 113; 97 и 92 % от уровня нормы. Следовательно, у пациентов старшей возрастной подгруппы через месяц периода фиксации продолжали сохраняться выявленные изменения в работе сердца.

При исследовании газового режима тканей с помощью метода полярографии обнаружено, что с возрастом у здоровых обследуемых величины транскутанного напряжения кислорода и углекислого газа имели тенденцию к снижению, что может быть связано как со снижением скорости тканевого кровотока, так и скорости утилизации кислорода в тканях (рис. 2). Скорость капиллярного кровотока повышалась по мере снижения напряжения кислорода в тканях до 35 мм рт. ст. При дальнейшем понижении уровня оксигенации тканей наступало нарушение реакции компенсаторной гиперемии, и скорость кровотока начинала снижаться.

С возрастом у здоровых обследуемых и у больных уменьшалась линейная скорость кровотока

по бедренным артериям: $V=104,4-0,468\cdot t$; ($r=-0,73$). Причиной снижения скорости кровотока может быть как увеличение диаметра артерий, так и возрастное уменьшение минутного объёма сердца.

С возрастом также становилась меньше скорость кровотока по средней мозговой артерии у обследуемых контрольной и опытной групп (рис. 3). Такое снижение скорости кровотока по крупным артериям происходило на фоне сохранения объёма ауторегуляции мозгового кровотока. Реактивность показателей мозгового кровотока, определяемая при выполнении мышечных функциональных проб, с возрастом не должна нарушаться [8]. Прирост скорости кровотока при нагрузочных пробах был тем больше, чем меньше её абсолютные значения: $\Delta V=0,174-0,0018\cdot V$; $r=-0,773$.

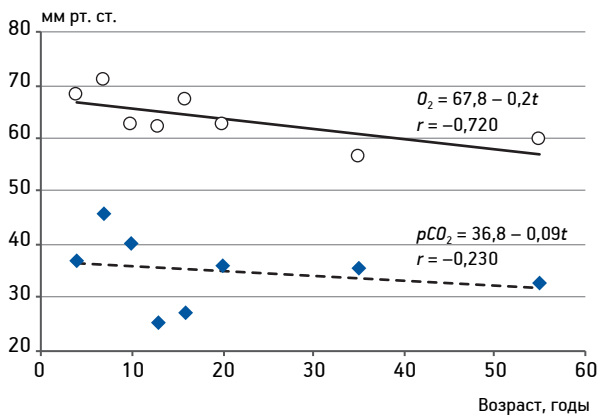


Рис. 2. Возрастная динамика чрескожного напряжения кислорода и углекислого газа в кожных покровах стопы у здоровых обследуемых

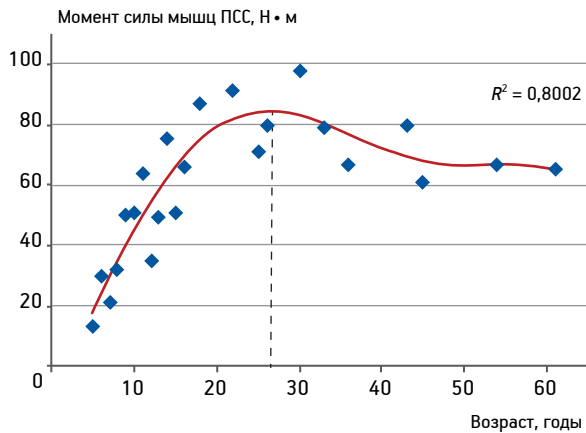


Рис. 4. Возрастная динамика момента силы задней группы мышц голени у здоровых обследуемых (ПСС — подошвенные сгибатели стопы)

Момент силы задней группы мышц голени достигал максимума к 25 годам, а затем снижался (рис. 4). Показатели капиллярного кровотока в тканях голени определялись степенью сохранения сократительной способности соответствующих мышц (рис. 5).

Показатели капиллярного кровотока покоя и пикового кровотока кожных покровов стопы у людей зрелого возраста увеличивались по мере увеличения числа прожитых лет: $Qr=0,023\cdot t+0,63$; $R^2=0,595$; $Qp=0,08\cdot t+1,31$; $R^2=0,532$.

Возраст влиял не только на сроки фиксации, но и на темп восстановления функций конечности. Опорная функция поврежденной конечности при стоянии восстанавливалась у больных разного возраста к концу периода фиксации. Опорно-динамическая функция, исследуемая при ходьбе, на поврежденной конечности у больных разно-

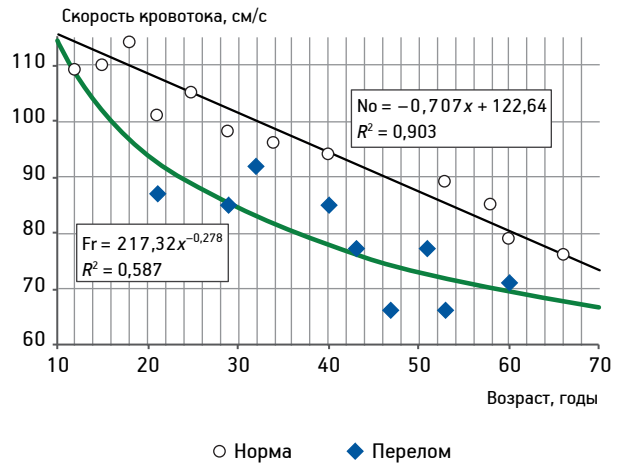


Рис. 3. Возрастная динамика скорости кровотока по средней мозговой артерии у здоровых обследуемых и больных с переломами костей голени

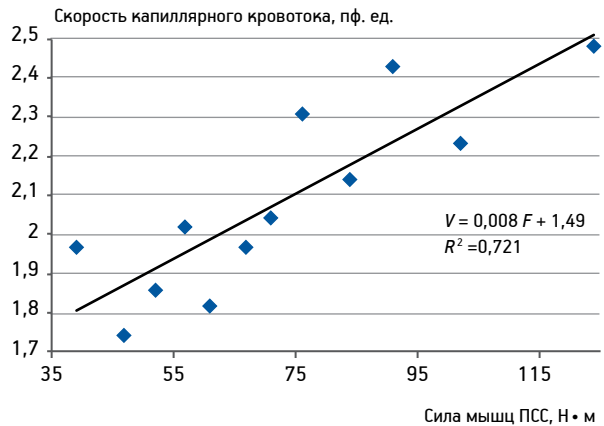


Рис. 5. Зависимость скорости капиллярного кровотока (КК) от сократительной способности мышц-подошвенных сгибателей стопы (ПСС)

го возраста восстанавливалась не одновременно (рис. 6). Восстановление функциональной нагрузки на травмированную конечность у детей происходило быстро, а у лиц старше 50 лет продолжалось гораздо дольше и к концу периода фиксации достигало лишь 25 % от массы тела.

У больных старшей возрастной подгруппы в начале лечения микроподвижность отломков кости была относительно больше (рис. 8). В процессе лечения увеличение травматологом степени компрессии на стыке отломков приводило к снижению их аксиальной микроподвижности. В дальнейшем, при возникновении краевой резорбции концов отломков, наступало временное повышение микроподвижности с пиком подъёма показателя у больных первого взрослого возраста (20–35 лет) на 20-й день, второго (36–60 лет) — на 30-й, у пациентов старше 60 лет — на 45-й.

Статистически значимое увеличение сроков фиксации отломков кости впервые стало очевидным для травматологов после 1985 г. Анализ показал, что такое удлинение периода фиксации особенно характерно для больных с оскольчатыми переломами костей (рис. 8).

За период с 1980 по 2000 г. при винтообразных переломах костей голени сроки фиксации увеличились в среднем на 32 %. У больных с оскольчатыми переломами костей сроки фиксации костей голени возросли на 111 % ($p \leq 0,001$). При выполнении всех условий технологии остеосинтеза такое увеличение сроков лечения требовало объяснения. Выдвигаемая первоначально версия о занижении сроков лечения больных в предше-

ствующие годы за счет исключения из анализируемых выборок случаев с осложненным течением заболевания при проверке не подтвердилась. Были проанализированы сроки фиксации отломков кости у больных разных возрастных групп, что позволило установить у них различие в датах начала увеличения длительности периода фиксации. У пациентов пенсионного возраста (старше 60 лет) это увеличение начиналось уже с 1975 г., у больных 40–59 лет — после 1980 г., у детей и подростков — после 1981 г., у больных 20–29 лет — после 1985 г. и, наконец, позднее всего — в 1986 г. у пациентов самого работоспособного возраста 30–39 лет (рис. 9).

Следовательно, в условиях ухудшающейся экономической ситуации в области в период 1975–

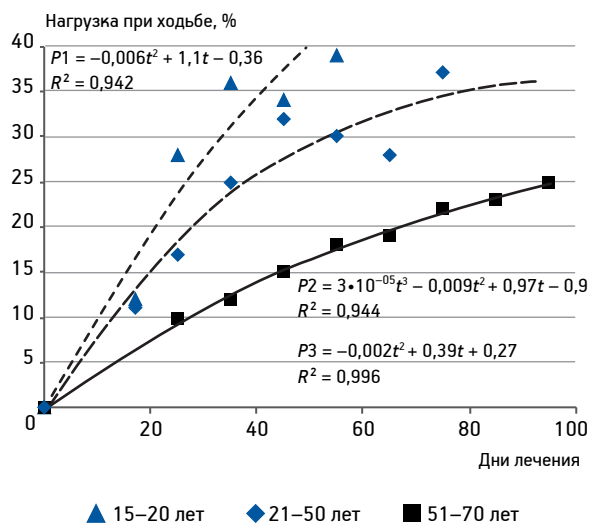


Рис. 6. Динамическая осевая нагрузка на поврежденную конечность у больных с закрытыми переломами костей голени в зависимости от возраста

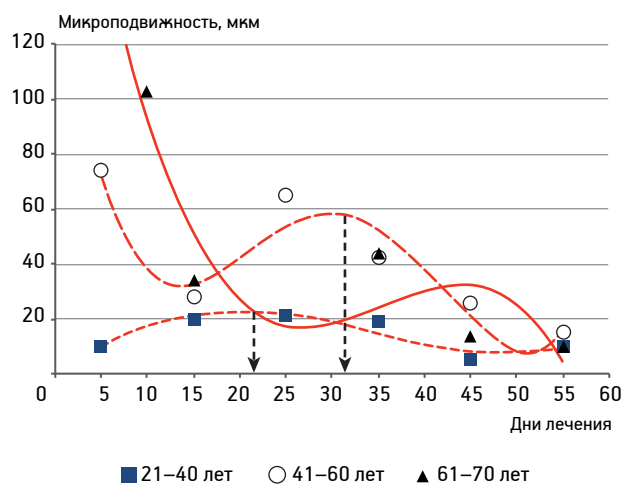


Рис. 7. Динамика осевой микроподвижности костных отломков у больных разных возрастных групп при аксиальной нагрузке на конечность силой 10 кг



Рис. 8. Длительность периода фиксации при лечении больных с оскольчатыми и винтообразными переломами костей голени

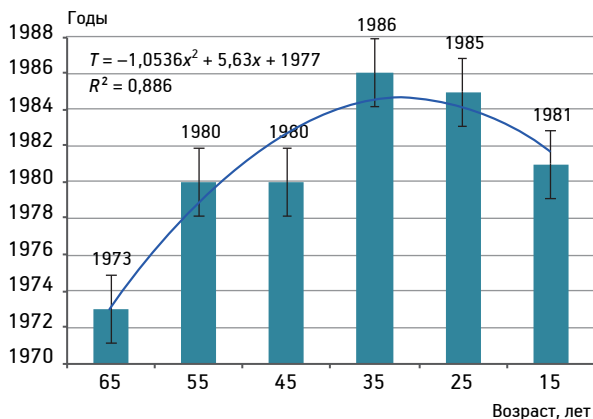


Рис. 9. Увеличение длительности периода фиксации при лечении больных разного возраста с закрытыми оскольчатыми переломами костей голени

2000 гг. наиболее уязвимыми при лечении переломов костей оказались наименее материально обеспеченные пациенты старших возрастных групп.

Выводы

Показатель микроциркуляции кожных покровов голени и стопы взаимосвязан с состоянием кислородного режима тканей и сократительной способности мышц, снижающихся с возрастом.

Возрастное уменьшение скорости мозгового кровотока является необходимым условием поддержания на стационарном уровне ауторегуляции мозгового кровотока и сохранения способности людей к повседневной деятельности.

У больных пожилого возраста, в сравнении с молодыми, дольше период фиксации костных отломков, позднее восстанавливается опорно-динамическая функция поврежденной конечностей, что связано с возрастным снижением реактивности

организма, возникающим при уменьшении уровня доходов пенсионеров.

Авторы уведомляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Андреева Ю.В., Вайнштейн Г.Б., Семерия В.Н. Исследования изменений мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности в период позднего постнатального онтогенеза // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 2013. Т. 49. № 6. С. 457–459.
2. Долганова Т.И., Щуров В.А., Долганов Д.В. и др. Реологические свойства дистракционного регенерата большеберцовой кости // Журн. клин. exper. ортопед. им. Г.А.Илизарова. 2016. № 2. С. 64–69.
3. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с переломами костей голени (при оказании специализированной помощи). Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 ноября 2007 г. № 698. Гранит.ру. Информационно-правовой портал. Официальный сайт. URL://http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4085687/ дата обращения 15.08.2014.
4. Сывороткин М.И. Об оценке сократительной функции миокарда // Кардиология. 1963. Т. 3. № 5. С. 40–44.
5. Шевцов В.И., Долганов Д.В., Щуров В.А. и др. Некоторые физиологические критерии перевода стационарных ортопедо-травматологических больных на амбулаторный режим лечения // В сб. науч. трудов КНИИЭКОТ: Актуальные проблемы чрескостного остеосинтеза по Илизарову. 1987. Вып. 12. С. 92–98.
6. Щуров И.В. Хронобиологические, социально-экономические и биологические факторы, определяющие регенераторную способность кости // Науч. вестн. Ханты-Мансийского мед. ин-та. 2006. № 1. С. 134–135.
7. Щуров В.А., Гайдышев И.П., Сазонова Н.В. Гендерные различия функционального состояния опорно-двигательной системы при коксартрозе // Рос. журн. травматол. и ортопед. (СПб.). 2015. № 3. С. 22–29.
8. Щуров В.А. Анализ механизма снижения скорости мозгового кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016. Т. 15. № 2 (58). С. 44–50.
9. Schurov V.A., Muradisinov S.O. The second rule of regeneration and leg elongation of Ilizarov // Chir. Narz. ruchu ortop. Pol. 1994. LIX Suppl. P. 32–36.
10. Sorond F.A., Galica A., Serrador J.M. et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population mobilize Boston Study // Neurology. 2010. Vol. 74. P. 1627–1633.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 110–114

V. A. Schurov, I. V. Schurov

AGE REACTIVITY OF THE ORGANISM OF PATIENTS FOR TREATING BONE LIMITS

Acad. G. A. Ilizarov Russian scientific center «Restorative traumatology and orthopedy», 6, str. Mariya Ulyanova, Kurgan 640005; e-mail: shchurovland@mail.ru

The purpose of the study is to find out how reducing the reactivity of the organism in patients of different age groups affects the duration of treatment of fractures of the Shin bones. The Analyzed data 1 382 case histories of patients of different age with fractures of the tibia in the treatment by Ilizarov for the past 42 years. Instrumental in the process of treatment in 98 patients with fractures of Shin bones the studied indicators of muscle strength, oxygen tension in the tissues, the load on the limb, micromotion of bone fragments, the speed of regional blood flow and blood flow in the middle cerebral artery. In elderly patients an increase in terms of fixation of fragments of bones, decreased muscle strength, the load on the limb when walking, speed of cerebral blood flow and blood supply of the limb. It is shown that the increase in terms of fixing a bone caused not so much by the number of years lived, as the deterioration of the reactivity of the organism of patients of retirement age.

Key words: fracture treatment, aging, blood flow velocity, muscle strength, load on the limb

Ю. Ю. Гарин^{1,2}, К. Л. Козлов², Д. С. Медведев²

РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ КОРРЕКЦИЯ СТЕНОЗО-ОККЛЮЗИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ 60 ЛЕТ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, клиника им. Э. Э. Эйхвальда, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: yuyu84@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Стенозо-окклюзионное поражение центральных вен у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности является одним из основных факторов несостоятельности сосудистого доступа для гемодиализа. Особенно это касается пациентов старшей возрастной группы ввиду сложности формирования и длительного сохранения функционирования артериовенозной фистулы. Цель исследования — оценка эффективности и безопасности рентгеноэндоваскулярных методик (баллонная ангиопластика и стентирование) лечения стенозо-окклюзионного поражения центральных вен у пациентов до и после 60 лет. В период с 2010 по 2016 г. в СЗГМУ им. И. И. Мечникова, клинике им. Э. Э. Эйхвальда, были прооперированы 48 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе со стенозо-окклюзионным поражением центральных вен. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — 27 пациентов до 60 лет; 2-я — 21 пациент 60 лет и старше. Суммарно пролечено 53 сосудистых доступа для гемодиализа (29 и 24 в 1-й и 2-й группах соответственно). В 1-й группе технический успех составил 85%: первичная проходимость — 1–24 мес (в среднем 7,7 мес), вторичная проходимость — 1–30 мес (в среднем 11,2 мес); во 2-й группе — 98%: первичная проходимость — 4–13 мес (в среднем 7,2 мес), вторичная проходимость — 1–49 мес (в среднем 13 мес). Имелось два осложнения — по одному в каждой группе. Один случай — безуспешной реканализации левой плечеголовной вены при трех попытках у пациента 1-й группы. Рентгеноэндоваскулярные методы диагностики и лечения являются эффективными и безопасными в коррекции стенозо-окклюзионного поражения центральных вен у пациентов среднего возраста и старших возрастных групп, находящихся на хроническом гемодиализе. Они позволяют длительно сохранить функционирование сосудистого доступа для гемодиализа.

Ключевые слова: сосудистый доступ для гемодиализа, стеноз и окклюзия центральной вены, гемодиализ у пациентов среднего и старшего возраста, баллонная ангиопластика, стентирование

В связи с улучшением оказания медицинской помощи больным с терминальной стадией почечной недостаточности в РФ происходит ежегодное увеличение числа пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, как среднего возраста, так и доли больных старшей возрастной группы [1]. «Ахиллесовой пятой» пациента на гемодиализе является сосудистый доступ (артериовенозная фистула, диализный катетер), от надлежащего функционирования которого зависит качество заместительной почечной терапии и качество жизни, а у больных старшей возрастной группы — и её продолжительность [3, 9, 16, 21]. Диализный катетер (ДК), в сравнении с артериовенозной фистулой (АВФ), имеет большую частоту осложнений, одним из которых является формирование стенозо-окклюзионного поражения центральных вен (СОПЦВ) [2, 3, 12, 13]. В дальнейшем данная патология приводит к дисфункции АВФ, отсутствию мест постановки ДК и, как результат, невозможности проведения жизненно важной процедуры — гемодиализа.

Клиническая картина СОПЦВ обусловлена венозной гипертензией, как правило — на фоне функционирующей АВФ. Основными клиническими проявлениями являются отек руки, где сформирована АВФ, развитие подкожных коллатералей, проблемы гемостаза после удаления диализных игл из АВФ, неудовлетворительные показатели процедуры гемодиализа, вплоть до тромбоза и потери сосудистого доступа [2, 13, 14]. Отмечены случаи и бессимптомного течения СОПЦВ [15]. Согласно рекомендациям KDOQI (Kidney disease outcomes quality initiative, 2006 г.), предпочтение в лечении СОПЦВ отдается баллонной ангиопластикой и стентированию, эффективность которых подтверждена во многих

исследованиях и наблюдениях [2–4, 6, 7, 11–14, 17–20]. Для оценки данного оперативного лечения используют понятия первичной и вторичной проходимости. Первичная проходимость — это период от первого вмешательства до повторного вмешательства, оценивает время до рецидива в вене (рестеноз или реокклюзия). Вторичная проходимость — это период от первичного вмешательства до потери доступа с возможным многократным вмешательством на целевой вене, оценивает влияние рентгеноэндоваскулярных методик лечения на выживаемость сосудистого доступа.

В данном проспективном исследовании были проанализированы отдаленные результаты баллонной ангиопластики и стентирования у пациентов до 60 лет, 60 лет и старше, находящихся на хроническом гемодиализе.

Материалы и методы

В период 2010–2016 гг. в клинике им. Э. Э. Эйхвальда, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, прооперированы 48 человек, находящихся на хроническом гемодиализе, у которых по данным мультиспиральной КТ или цифровой ангиографии выявлено СОПЦВ. У всех пациентов от-

мечался стойкий отечный синдром с развитием подкожных коллатералей и признаки неполноценного гемодиализа. Вышеописанная клиническая картина в совокупности с объективными данными мультиспиральной КТ или ангиографии являлись показанием к рентгеноэндоваскулярному лечению.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я — пациенты до 60 лет ($n=27$, 56%), 2-я — пациенты 60 лет и старше ($n=21$, 44%). Характеристика групп представлена в табл. 1, 2. По полу, анамнезу заместительной почечной терапии (трансплантация почки, перитонеальный диализ, стаж гемодиализа, вид сосудистого доступа), этиологии ХПН и сопутствующей патологии группы не отличались ($p>0,05$), за исключение того, что в старшей возрастной группе ИБС страдали более 50% пациентов ($p=0,0302$). В обеих группах у всех пациентов ранее использовали ДК в качестве сосудистого доступа, и большинству ранее были сформированы АВФ.

Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (sd) с указанием 95% доверительного интервала или только среднего значения (M) с указанием минимальных и максимальных значений. Межгрупповые количественные данные оценивали с помощью теста Манна–Уитни (U -критерий).

Таблица 1

Распределение пациентов обеих групп по возрасту, полу, анамнезу заместительной почечной терапии

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| n , % | 27 (56%) | 21 (44%) |
| Возраст ($M \pm sd$, 95% ДИ), лет | 47,6 ± 10,2 (43,6–51,7) | 68,6 ± 6,2 (65,8–71,4) |
| Пол, n (%) | | |
| мужской | 14 (52) | 6 (28) |
| женский | 13 (48) | 15 (72) |
| Стаж диализа (M , $min-max$), лет | 7 (1–24) | 6 (1–24) |
| Перитонеальный диализ, n (%) | 1 (3) | 3 (14) |
| Трансплантация почки, n (%) | 2 (7) | 1 (5) |
| Вид сосудистого доступа | | |
| имели ДК в анамнезе | 27 (100%) | 21 (100%) |
| сумма катетеров | 68 | 68 |
| катетер/чел. | 2,5 | 3,2 |
| имели АВФ | 25 (93%) | 20 (95%) |
| общее число АВФ | 70 | 51 |
| АВФ/чел. | 2,6 | 2,4 |

Примечание. ДК — диализный катетер; АВФ — артериовенозная фистула.

Таблица 2

Распределение пациентов обеих групп по этиологии ХПН и сопутствующей патологии

| Нозологическая форма | 1-я группа | | 2-я группа | |
|--------------------------------|------------|----|------------|----|
| | абс. число | % | абс. число | % |
| <i>Этиология ХПН</i> | | | | |
| Сахарный диабет | 12 | 44 | 7 | 33 |
| Поликистоз | 1 | 3 | 2 | 9 |
| Гипертоническая болезнь | 3 | 11 | 5 | 24 |
| Гломерулонефрит | 1 | 3 | 3 | 14 |
| Мочекаменная болезнь | 2 | 7 | 2 | 9 |
| Пиелонефрит | 0 | 0 | 1 | 5 |
| Другие | 4 | 15 | 1 | 5 |
| <i>Сопутствующая патология</i> | | | | |
| Генерализованный атеросклероз | 2 | 7 | 4 | 19 |
| ИБС | 6 | 22 | 11 | 52 |
| Инфаркт миокарда | 2 | 7 | 2 | 9 |
| Инсульт | 0 | 0 | 3 | 14 |

Номинативные межгрупповые данные оценивали методом построения таблиц сопряженности, χ^2 — квадрат Пирсона. Уровень значимости (p -значение) был принят 0,05. Для оценки результатов лечения рассчитывали срок рестеноза целевой вены (первичная проходимость) от первичного вмешательства до повторного вмешательства и срок выживаемости сосудистого доступа (вторичная проходимость) от первичного вмешательства до ликвидации доступа (перевязка или тромбоз АВФ с последующим её неиспользованием или удаление диализного катетера) с построением кривых выживаемости Каплана—Майера. Расчеты проводили с помощью статистического пакета Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Суммарно в обеих группах пролечено 53 сосудистых доступа — как АВФ, так и ДК: в 1-й группе 29, во второй — 24. Основными местами постановки ДК были правая внутренняя яремная вена и правая подключичная вена, также наибольшее число пролеченных стенозов локализовалось в правых притоках верхней полой вены (правая внутренняя яремная вена, правая подключичная вена, правая плечеголовная вена) в сравнении с левыми притоками (левая внутренняя яремная вена, левая подключичная вена, левая плечеголовная вена). Статистических различий между группами по локализации ДК и СОПЦВ выявлено не было ($p > 0,05$), табл. 3.

В качестве первичной патологии центральных вен чаще встречалась хроническая окклюзия — 36 случаев (22 и 14 в 1-й и 2-й группах соответственно), стеноз — 17 случаев (7 и 10 в 1-й и 2-й группах соответственно). При повторном вмешательстве в 1-й группе рецидив был представлен чаще рестенозом (11 случаев), а во 2-й группе — реокклюзией (10 случаев). Статистической значимости различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Выполнено суммарно 89 вмешательств (47 и 42 в 1-й и 2-й группах соответственно). Преимущественно применяли баллонную ангиопластику — 65 случаев (33 и 32 в 1-й и 2-й группах соответственно), имплантировано 16 стентов (7 и 9 в 1-й и 2-й группах соответственно). Неудачные попытки восстановления просвета центральных вен — 8 случаев (7 и 1 в 1-й и 2-й группах соответственно). Суммарный технический успех был 91% (85 и 98% в 1-й и 2-й группах соответственно). Статистической значимости различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Пациенты пожилого и старческого возраста удовлетворительно переносили рентгеноэндоваскулярное вмешательство, ход оперативного и анестезиологического пособия не отличался от пациентов более молодого возраста. Было два осложнения, по одному в каждой группе: в 1-й — тромбоз артерий предплечья при одномоментном выполнении тромболитика АВФ и лечении хронической окклюзии левой плечеголовной вены, во 2-й — миграция стента в правое предсердие при стентировании

Таблица 3

Распределение пациентов обеих групп по месту постановки диализного катетера и локализации пролеченных стенозно-окклюзионных поражений центральных вен (СОПЦВ), n (%)

| Локализация | Диализный катетер | | | СОПЦВ | | |
|-------------|-------------------|------------|------------|---------|------------|------------|
| | всего | 1-я группа | 2-я группа | всего | 1-я группа | 2-я группа |
| ПрВЯВ | 35 (26) | 15 (22) | 20 (30) | 5 (6) | 4 (9) | 1 (3) |
| ПрПклВ | 33 (24) | 16 (23) | 17 (25) | 22 (26) | 12 (23) | 10 (29) |
| ПрПГВ | — | — | — | 13 (15) | 7 (14) | 6 (18) |
| ЛВЯВ | 26 (19) | 15 (22) | 11 (16) | 1 (1) | 0 | 1 (3) |
| ЛПклВ | 27 (20) | 15 (22) | 12 (17) | 15 (18) | 10 (19) | 5 (15) |
| ЛПГВ | — | — | — | 20 (25) | 13 (25) | 7 (21) |
| ВПВ | — | — | — | 7 (8) | 5 (10) | 3 (8) |
| Бедро | 15 (11) | 7 (11) | 8 (12) | — | — | — |
| НПВ | — | — | — | 1 (1) | 0 | 1 (3) |
| Сумма | 136 | 68 | 68 | 84 | 51 | 34 |

Примечание. ПрВЯВ — правая внутренняя яремная вена; ПрПклВ — правая подключичная вена; ПрПГВ — правая плечеголовная вена; ЛВЯВ — левая внутренняя яремная вена; ЛПклВ — левая подключичная вена; ЛПГВ — левая плечеголовная вена; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена.

Таблица 4

Характеристика операций

| Показатель | Всего | 1-я группа | 2-я группа |
|--|------------|------------|------------|
| Число сосудистых доступов | 53 | 29 | 24 |
| АВФ | 41 | 23 | 18 |
| Катетер | 12 | 6 | 6 |
| Первичное поражение | — | — | — |
| Окклюзия | 36 | 22 | 14 |
| Стеноз | 17 | 7 | 10 |
| Рецидив | — | — | — |
| Реокклюзия | 14 | 4 | 10 |
| Рестеноз | 17 | 11 | 6 |
| Общее число вмешательств | 89 | 47 | 42 |
| Баллонная ангиопластика | 65 | 33 | 32 |
| Стент | 16 | 7 | 9 |
| Неудачные попытки | 8 | 7 | 1 |
| Технический успех, % | 91 | 85 | 98 |
| Осложнения, <i>n</i> (%) | 2 (2,2) | 1 (2,1) | 1 (2,4) |
| Безуспешные реканализации, <i>n</i> (%) | 1 (1,8) | 1 (3,4) | Нет |
| Период госпитализации (<i>M</i> , <i>min-max</i>), дни | 8,3 (1-32) | 8,6 (1-28) | 8 (1-32) |
| Смертность за период наблюдения, <i>n</i> (%) | 9 (19) | 4 (15) | 5 (24) |

нии верхней полой вены с последующим выполнением стернотомии и удалением стента. В 1-й группе был случай безуспешной реканализации левой плечеголовной вены при трех попытках (табл. 4).

В среднем нахождение в стационаре составило 8,3 дня — 1–32 дня (в 1-й группе 8,6 дня — 1–28 дней, во 2-й 8 дней — 1–32 дня), $\rho=0,8043$.

Первичная проходимость (рестеноз/реокклюзия) в 1-й группе составила 1–24 мес (в среднем $7,7\pm 5,9$ мес), во 2-й — 4–13 мес (в среднем $7,2\pm 4,2$ мес), $\rho=0,9572$ (рис. 1). Вторичная проходимость (выживаемость сосудистого доступа) в 1-й группе составила 1–30 мес (в среднем $11,2\pm 8,1$ мес), во 2-й — 1–49 мес (в среднем $13\pm 11,6$ мес), $\rho=0,6043$ (рис. 2).

За период наблюдения смертность в 1-й группе составила 15 % (4 пациента), во 2-й — 24 % (5 пациентов). Причина смерти в большинстве случаев была острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При анализе отмечено 100 % использование ДК в качестве сосудистого доступа, что подтверждает его главную этиологическую роль в развитии СОПЦВ. Правая внутренняя яремная вена была чаще всего использована в качестве места постановки ДК. Данный доступ является наиболее физиологичным, имеет меньшую частоту СОПЦВ и рекомендован KDOQI [12]. В то же время, вы-

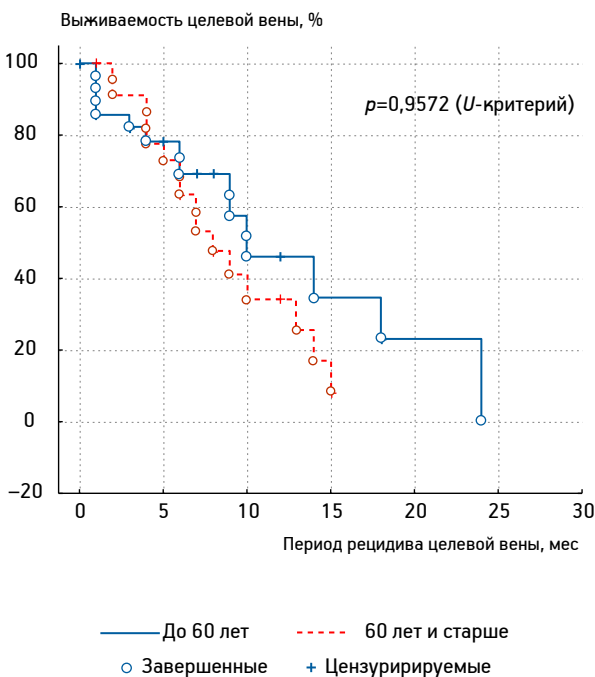


Рис. 1. Первичная проходимость, рестеноз/реокклюзия центральных вен у пациентов обеих групп (кривая Каплана—Майера)

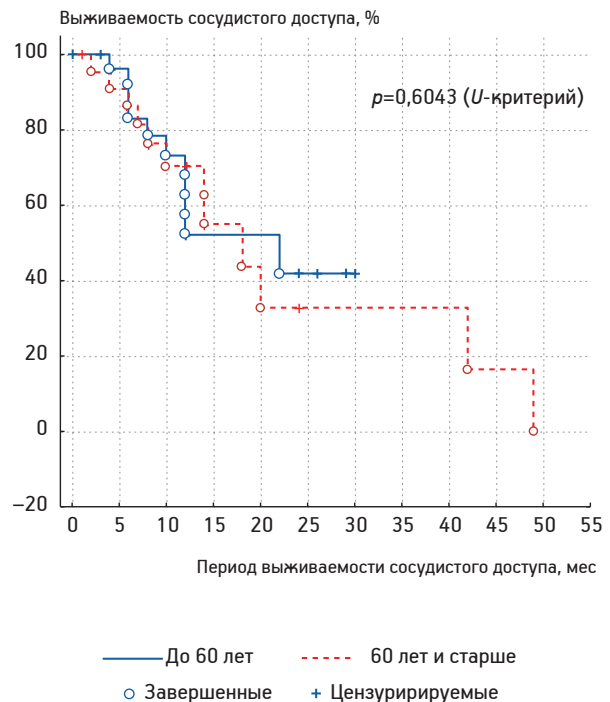


Рис. 2. Вторичная проходимость, выживаемость сосудистого доступа у пациентов обеих групп (кривая Каплана—Майера)

сокая частота поражения левой плечеголовной вены при меньшей частоте постановки ДК через левую внутреннюю яремную вену и левую подключичную вену объясняется анатомическими причинами, так как катетер проходит два физиологических угла (венозный угол и угол слияния плечеголовных вен) и больше травмирует стенку вены [8]. Большое число использования ДК и АВФ у всех пациентов говорит о частых проблемах с сосудистым доступом в случае поражения центральных вен, что является одним из факторов целесообразности оперативного лечения стенозов и окклюзий центральных вен для восстановления проходимости и увеличения срока службы СД.

Во время исследования не было выявлено различий отдаленных результатов рецидива центральных вен и выживаемости сосудистого доступа у пациентов разных возрастных групп, а также была показана нулевая интраоперационная летальность при минимальном числе осложнений (по одному в каждой группе). Более высокая частота неудачных попыток в 1-й группе обусловлена, скорее всего, сложностью окклюзионного поражения центральных вен, чем возрастом, и, как правило, требует от оператора большего опыта и сноровки.

Результаты оперативного лечения в общей группе соответствуют подобным исследованиям, которые были выполнены во всем мире [6, 7, 10, 11, 17–20], но в большей части работ отсутствует дифференциация больных по возрастному признаку. В то же время, с взрослением пациента на гемодиализе и недостаточным числом работ, посвященных рентгеноэндоваскулярному вмешательству у гериатрических больных по лечению сосудистого доступа для гемодиализа [5], делает исследование этого вопроса актуальным и необходимым. Это позволит в дальнейшем разработать соответствующие рекомендации и чаще использовать баллонную ангиопластику и стентирование в клинической практике.

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о целесообразности, эффективности и безопасности рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения (баллонная ангиопластика и стентирование) центральных вен у пациентов, получающих заместительную почечную терапию в виде гемодиализа, для продления срока службы сосудистого доступа и улучшения качества жизни. Возраст не является противопоказанием к рент-

геноэндоваскулярному лечению, а также не влияет на отдаленные результаты проходимости центральных вен и выживаемости сосудистого доступа.

Литература

1. Бибииков Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18. № 2. С. 98–164.
2. Гарин Ю.Ю., Асадулаев Ш.М., Сухов В.К., Ряснянский В.Ю. Стенозы центральных вен у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, от этиологии до лечения (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18. № 1. С. 35–39.
3. Гарин Ю.Ю., Козлов К.Л., Асадулаев Ш.М. Результаты эндоваскулярной коррекции поражения центральных вен у пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся на хроническом гемодиализе // Клини. патофизиол. 2016. Т. 22. № 3–1. С. 11.
4. Agarwal A. K. Endovascular interventions for central vein stenosis // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 34. № 4. P. 228–232.
5. Azevedo P.N., Turmel-Rodrigues L. Never too old for an autogenous dialysis fistula? Results of endovascular interventions in nonagenarians // *Seminars in Dialysis*. 2015. Vol. 28. № 1. P. E1–E6.
6. Bakken A.M., Protack C.D., Saad W.E. et al. Long-term outcomes of primary angioplasty and primary stenting of central venous stenosis in hemodialysis patients // *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 45. № 4. P. 776–783.
7. Buriánková E., Köcher M., Bachleda P. et al. Endovascular treatment of central venous stenoses in patients with dialysis shunts // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003. Vol. 147. № 2. P. 203–206.
8. Chan M.R., Yevzlin A.S., Asif A. Vascular Access for the General Nephrologist // In: *Nova Sci. Publ. Inc (US)*, 2013.
9. Davidson I., Gallieni M. Optimizing Vascular Access in the Elderly: Words We Use Affect Patient Care // *J. Vasc. Access.* 2015. Vol. 16. № 6. P. 437–438.
10. Rajan D.K. *Essentials of Percutaneous Dialysis Interventions*. Springer, 2011.
11. Haage P., Vorwerk D., Piroth W. et al. Treatment of hemodialysis-related central venous stenosis or occlusion: results of primary Wallstent placement and follow-up in 50 patients // *Radiology*. 1999. Vol. 212. № 1. P. 175–180.
12. KDOQI. *Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access* // *Amer. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48 (Suppl. 1). P. S1–S322.
13. Kundu S. Central venous obstruction management // *Seminars Interv. Radiol.* 2009. Vol. 26. № 2. P. 115–121.
14. Kwok P.C. Endovascular Treatment for Central Venous Stenosis due to Central Vein Catheterization for Hemodialysis // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2004. Vol. 15. № 3. P. 338–345.
15. Levit R.D., Cohen R.M., Kwak A. et al. Asymptomatic central venous stenosis in hemodialysis patients // *Radiology*. 2006. Vol. 238. № 3. P. 1051–1056.
16. Lomonte C., Forneris G., Gallieni M. et al. The association of initial hemodialysis access type with the vascular access in the elderly: a position statement of the Vascular Access Working Group of the Italian Society of Nephrology // *Amer. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 5. P. 1013–1019.
17. Maya I.D., Saddekni S., Allon M. Treatment of refractory central vein stenosis in hemodialysis patients with stents // *Seminars in Dialysis*. 2007. Vol. 20. № 1. P. 78–82.
18. Nael K., Kee S.T., Solomon H. et al. Endovascular management of central thoracic veno-occlusive diseases in hemodi-

alysis patients: a single institutional experience in 69 consecutive patients // J. Vasc. Interv. Radiol. 2009. Vol. 20. № 1. P. 46–51.

19. Oderich G.S., Treiman G.S., Schneider P. et al. Stent placement for treatment of central and peripheral venous obstruction : a long-term multi-institutional experience // J. Vasc. Surg. 2000. Vol. 32. № 4. P. 760–769.

20. Ya-xue Shi. Endovascular treatment of central venous stenosis and obstruction in hemodialysis patients // Chin. Med. J. 2013. Vol. 126. № 3. P. 426–430.

21. Xue J.L., Dahl D., Ebben J.P. et al. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients // Amer. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42. № 5. P. 1013–1019.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 115–120

Yu. Yu. Garin^{1,2}, K. L. Kozlov², D. S. Medvedev²

**ENDOVASCULAR INTERVENTION IN CENTRAL VENOUS STENOSIS AND OBSTRUCTIONS
IN THE MIDDLE AGED AND ELDERLY HEMODIALYSIS PATIENTS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE**

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, E. E. Eykhvald Clinic, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015; e-mail: yuyu84@mail.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., Saint-Petersburg, 197110

Central vein stenosis and obstruction is one of the main risk factors in vascular access failure among hemodialysis patients. The elderly patients are in a particularly group because of some problems of arteriovenous fistula creation and maintenance. To evaluate the effectiveness and safety of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of central vein stenosis and obstruction in the middle aged and elderly hemodialysis patients. Forty eight hemodialysis patients with central vein stenosis and obstruction were treated from 2010 to 2016. The patients were divided into two groups, younger 60 years (27 people) and older 60 years (21 people). Fifty three vascular accesses were treated in common (the first group is twenty nine pieces, the second group is twenty one pieces). The first group: the technical success was 85%, the primary patency rates were from 1 to 24 months with an average month of 7,7, the secondary patency rates were from 1 to 30 months with an average month of 11,2. The second group: the technical success was 98%, the primary patency rates were from 4 to 13 months with an average month of 7,2, the secondary patency rates were from 1 to 49 months with an average month of 13. There two complications, one in every group. One case of unsuccessful left brachiocephalic vein recanalization was in the middle aged group. The percutaneous interventions are effective and safety in central vein stenosis and obstruction among hemodialysis patients in all ages for saving hemodialysis vascular access for long period of time.

Key words: dialysis vascular access, central vein stenosis and obstruction, hemodialysis for elderly patients, balloon angioplasty, stenting

Е. В. Вышков^{1,2}, В. Ю. Аветисян¹, Е. А. Кужелева¹, А. А. Гарганеева¹, В. А. Марков^{1,2}

ГОСПИТАЛЬНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ОТСРОЧЕННОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, 111 А; e-mail: evv@cardio-tomsk.ru; ² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Цель работы — определение эффективности и безопасности отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов 75 лет и старше лет с острым инфарктом миокарда после тромболитической терапии с косвенными признаками коронарной реперфузии. Проведены ретроспективный анализ отобранных согласно цели исследования историй болезни и наблюдение за пациентами в течение 1 года. Обнаружено, что из 96 пациентов только 30 (31%) были направлены на ЧКВ в первые сутки заболевания. У 21 пациента удалось выполнить стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии. При сравнении группы пациентов, у которых удалось выполнить стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии ($n=21$), с группой пациентов без стентирования ($n=75$) обнаружено, что если по первичным конечным точкам ни за госпитальный, ни за годовой период наблюдения статистически значимых различий не было, то при наблюдении в течение 1 года частота комбинированной конечной точки «летальность + рецидив ИМ» в группе стентированных больных оказалась ниже, чем в группе нестентированных, — 33,3% против 41,3% ($p=0,039$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная реперфузия, старческий возраст

В настоящее время медицинская помощь должна осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями, основанными на результатах многоцентровых клинических исследований. Но известно, что клинико-анамнестические характеристики пациентов, включающихся в такие исследования, часто не соответствуют этим характеристикам в реальной клинической практике. Это обусловлено тем, что протоколы исследований жестко ограничивают характеристики пациентов, которых можно включать в такие исследования.

Поэтому возникают сомнения по поводу корректности экстраполяции результатов рандомизированных исследований в реальную клиническую практику. Такие сомнения справедливы, в частности, в отношении больных старшей возрастной группы. Известно, что в исследованиях по реперфузионным мероприятиям при остром инфаркте миокарда (ОИМ) больные старшей возрастной группы (≥ 75 лет) включались в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных [4, 9, 10].

В настоящее время более высокая эффективность своевременного первичного чрескожного вмешательства (ЧКВ) по сравнению с тромболитической терапией (ТЛТ) не вызывает сомнений, что отражено в современных клинических рекомендациях [7]. Это справедливо и для пациентов старших возрастных групп [6, 11]. Согласно клиническим рекомендациям, всем больным с ОИМ после ТЛТ также необходимо ЧКВ: или спасительное — при отсутствии косвенных признаков коронарной реперфузии, или отсроченное — при наличии таких признаков [7]. Но если спасительное ЧКВ при сохранении признаков продолжения некроза миокарда (подъем сегмента *ST*, болевой синдром, нестабильность гемодинамики) представляется обоснованным и у пациентов старческого возраста [5], то необходимость в отсроченном ЧКВ после коронарной реперфузии и стабильном состоянии пациента может вызывать сомнения.

Сама процедура ЧКВ несет определенный риск развития осложнений (геморрагия, контраст-индуцированная нефропатия), и у пациентов старческого возраста этот риск может превышать возможную пользу стентирования инфаркт-связанной

коронарной артерии, частично вследствие сниженной ФВ ЛЖ и скорости клубочковой фильтрации, которые наблюдаются в этом возрасте [8]. Основанием для такого сомнения служат данные дополнительного анализа результатов исследования TRANSFER-AMI. В нем показано, что у пациентов с ОИМ высокого риска (средний возраст 75 лет) после ТЛТ рутинное выполнение ЧКВ ассоциировалось с увеличением частоты комбинированной конечной точки по сравнению с выборочным ЧКВ: 27,8 % против 13,8 % ($p=0,025$), тогда как в группе низкого/умеренного риска (средний возраст 55 лет) рутинное ЧКВ уменьшало частоту этой точки до 2,9 % против 8,1 % ($p<0,001$) [12]. Таким образом, у пациентов старческого возраста с ОИМ после ТЛТ с косвенными признаками коронарной реперфузии рутинное направление на ЧКВ может нести больше риска, чем пользы.

Цель работы — определение эффективности (снижение частоты повторных коронарных событий) и безопасности (частота геморрагических осложнений и контраст-индуцированной нефропатии) отсроченного ЧКВ у пациентов 75 лет и старше с ОИМ после тромболитика с косвенными признаками коронарной реперфузии.

Материалы и методы

Проведенная работа является ретроспективной одноцентровой и представляет собой когортное исследование, осуществленное путем сплошной выборки медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск) за 2010—2014 гг. В исследование были включены больные ≥ 75 лет с ОИМ и подъемом сегмента *ST*, которым в первые 12 ч заболевания была проведена ТЛТ и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ (уменьшение подъема сегмента *ST* ≥ 50 % через 90 мин после введения тромболитика). Критерием исключения было агональное состояние на момент поступления, рефрактерный кардиогенный шок и развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Согласно этим критериям было отобрано 96 историй болезни. Проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик и частоты осложнений у пациентов, которые, согласно клиническим рекомендациям, были направлены на рутинную отсроченную коронарную ангиографию (КАГ) в течение суток после ТЛТ и которых не направляли на это исследование,

а также исходов заболевания у пациентов, которым выполнили стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии и без этой процедуры. Решение о тактике лечения принимали дежурные доктора палаты интенсивной терапии и хирурги-ангиологи, исходя из своей оценки соотношения польза/риск инвазивной процедуры у каждого пациента.

Проанализированы следующие показатели: госпитальная летальность, частота рецидивов ИМ за период госпитализации, геморрагические осложнения, контраст-индуцированная нефропатия, рецидив ИМ и летальность в течение 1 года и комбинированные конечные точки («летальность + рецидив ИМ»).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 for Windows. Проверку нормальности распределения производили методом Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представляли в виде *Me* (25—75 % Q), где *Me* — медианный показатель, а (25—75 % Q) — интерквартильный разброс. Межгрупповые различия оценивали при помощи *U*-критерия Манна—Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовали с применением теста χ^2 либо точного теста Фишера для таблиц 2×2 при ожидаемом значении в ячейке таблицы < 5 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Из анализируемых пациентов ($n=96$) только 30 (31 %) больных были направлены на КАГ в течение 1-х суток после ТЛТ, согласно клиническим рекомендациям. Во всех этих случаях КАГ выполняли через бедренную артерию. Остальным больным была продолжена консервативная терапия. Клинико-anamnestическая характеристика больных на момент поступления представлена в табл. 1. Среди пациентов, которых после успешной ТЛТ направляли на КАГ, было больше мужчин — 53,3 % против 28,8 % ($p<0,05$). У них был меньший возраст — 77 (75—82) лет против 81 (78—84) года ($p<0,01$), в анамнезе у них реже отмечался инсульт — 3,3 % против 18,2 % ($p<0,05$), но при этом у них чаще диагностировали кардиогенный шок — 10 % против 3 % ($p<0,05$).

Медикаментозная терапия у пациентов этих групп не различалась (табл. 2). Противо-

Таблица 1

Характеристика пациентов, которым выполнена коронарная ангиография (КАГ) и без нее, %

| Показатель | Пациенты с ТЛТ и КАГ, n=30 | Пациенты с ТЛТ без КАГ, n=66 | p | |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-------|-------|
| Возраст, Me (Q1–Q3), лет | 77 (75–82) | 81 (78–84) | <0,01 | |
| Пол | женский | 46,7 | 71,2 | <0,05 |
| | мужской | 53,3 | 28,8 | |
| ПИКС | 23,3 | 28,8 | >0,05 | |
| Сахарный диабет | 26,7 | 33,3 | >0,05 | |
| Курение | 30 | 15,2 | >0,05 | |
| Ожирение | 23,3 | 31,8 | >0,05 | |
| Гипертоническая болезнь | 90 | 93,9 | >0,05 | |
| ОНМК в анамнезе | 3,3 | 18,2 | <0,05 | |
| Killip 4 | 10 | 3 | <0,05 | |

Примечание. ТЛТ — тромболитическая терапия; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; Killip 4 — кардиогенный шок.

тромботическая терапия включала аспирин 75 мг/день, клопидогрел 75 мг/день и внутривенную инфузию нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбинового времени. Только у 21 (70%) пациента, направленного на КАГ, удалось выполнить стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии. Остальным больным была проведена только диагностическая КАГ. Попыток тромбаспирации и только баллонной ангиопластики не было. Причиной невыполнения стентирования (n=9) была сложная анатомия коронарных артерий в виде тяжелого многосудистого поражения коронарного русла с кальцинозом коронарных артерий (n=6) и отсутствие гемодинамически значимых стенозов, которые определялись как $\geq 70\%$ (n=3).

Больших кровотечений не было ни в одной группе. Частота умеренных кровотечений была несколько больше у пациентов с КАГ, но статистически значимо не различалась — 33,3% против 19,7% в 1-й и 2-й группах соответственно. Абсолютное большинство кровотечений у пациентов с КАГ было обусловлено подкожными гематомами в области пункции бедренной артерии, которые были купированы консервативно давящей повязкой.

Контраст-индуцированная нефропатия после КАГ/ЧКВ отмечена у 2 (6,7%) пациентов. Уровень креатинина у этих пациентов после введения контрастного вещества (150 мл Омнипака у обоих пациентов) увеличился с 66 до 154 мкмоль/л и с 80

Таблица 2

Распределение пациентов обеих групп по проводимой терапии и осложнениям коронарной ангиографии (КАГ), % (p>0,05)

| Параметр | Пациенты с ТЛТ и КАГ, n=30 | Пациенты с ТЛТ без КАГ, n=66 |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Ингибиторы АПФ | 90 | 83,3 |
| Блокаторы β -адренорецепторов | 86,7 | 93,9 |
| Диуретики | 70 | 54,5 |
| Антиагреганты | 100 | 100 |
| Антикоагулянты | 100 | 100 |
| Кровотечения (умеренные по TIMI), % (n) | 33,3 (10) | 19,7 (13) |
| Контраст-индуцированная нефропатия, % (n) | 6,7 (2) | — |

до 164 мкмоль/л. Лечение — активная гидратация и ацетилцистеин. В динамике произошло снижение уровня креатинина до исходных значений. Оба пациента были выписаны для амбулаторного лечения.

Таким образом, сформировались две группы больных: которым удалось выполнить стентирование коронарной артерии (n=21) и без стентирования (n=75). Клинические исходы заболевания у этих пациентов представлены в табл. 3. Как видно из данных таблицы, статистически значимых различий по летальности и частоте рецидивов ИМ между группами за госпитальный период не обнаружено. В группе консервативной терапии рецидив ИМ произошел у 6 человек (на 2–7-й день госпитализации), проявлялся боле-

Таблица 3

Распределение пациентов со стентированием коронарной артерии (КА) и без него по исходам заболевания, % (p>0,05)

| Исход | Пациенты со стентированием КА, n=21 | Пациенты без стентирования КА, n=75 |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Госпитальная летальность | 9,5 | 13,3 |
| Госпитальный рецидив ИМ | 9,5 | 8 |
| Госпитальные «летальность + рецидив ИМ» | 19 | 21,3 |
| Годовая летальность | 23,8 | 24 |
| Рецидив ИМ за 1 год | 19 | 21,3 |
| Годовая «летальность + рецидив ИМ», p=0,039 | 33,3 | 41,3 |

вым синдромом и сопровождался повторным повышением кардиомаркеров; из них 3 пациента умерли. Экстренную ангиографию выполнили 2 больным, в обоих случаях было обнаружено многососудистое поражение коронарного русла без острой коронарной окклюзии, поэтому ангиопластику не проводили, рекомендовали обсудить аортокоронарное шунтирование в плановом порядке.

У 2 пациентов из группы проведенного стентирования произошел рецидив ИМ, который проявлялся повторным болевым синдромом и подъемом сегмента *ST*. У 1-го больного это произошло на 5-е сутки заболевания, но после терапии (анальгетик, нитраты, гепарин) болевой синдром был купирован и показатели ЭКГ вернулись к исходным, поэтому повторную ангиографию не проводили. У 2-го больного рецидив ИМ развился на 17-е сутки от момента поступления, и пациент умер от молниеносного кардиогенного шока. Повторную КАГ выполнить не успели. Аутопсию не проводили.

Информация о конечных точках у больных в течение года от начала заболевания была получена из регистра ИМ, который ведется в НИИ кардиологии. При этом доступным является только сам факт этих событий, без клинических подробностей. Статистически значимых различий по летальности и частоте рецидивов/повторных ИМ в течение года у пациентов со стентированием коронарной артерии и без него не обнаружено, но в группе больных со стентированием обнаружено уменьшение частоты комбинированной конечной точки «летальность + рецидив ИМ» — 33,3 % против 41,3 % ($p=0,039$).

Согласно данным литературы, у пациентов старческого возраста ЧКВ при ОИМ в реальной клинической практике проводят значительно реже, чем у более молодых пациентов [2, 3]. Это обусловлено тем, что с возрастом увеличивается и частота сопутствующих заболеваний, которые ограничивают возможности инвазивных процедур. Так же и по нашим данным возраст больных, которых направили на КАГ, был статистически значимо меньше, чем у больных, которых оставили на консервативной терапии.

При первом анализе данного материала мы обнаружили, что, несмотря на то, что у всех больных после тромболитизиса наблюдали косвенные ЭКГ-признаки реперфузии коронарной артерии, при КАГ в 56,7 % случаев кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии соответствовал степени 0–1 по *TIMI*, то есть отсутствовал

[1]. Поэтому стандартные косвенные признаки коронарной реперфузии — уменьшение подъема сегмента *ST* на $\geq 50\%$ — у пациентов старческого возраста могут быть некорректными, и возможность их использования для оценки факта восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии вызывает сомнение.

Несмотря на старческий возраст, частота осложнений КАГ/ЧКВ оказалась относительно невысокой: всего у 2 (6,7 %) пациентов наблюдали контраст-индуцированную нефропатию, больших кровотечений не наблюдали, частота умеренных кровотечений (по шкале *TIMI*) статистически не различалась с группой консервативной терапии. Вероятно, это результат адекватного отбора больных на данную процедуру.

У большинства (70 %) больных, направленных на КАГ, удалось выполнить стентирование коронарной артерии. При анализе группы больных, которым удалось выполнить стентирование коронарной артерии, обнаружено статистически незначимое уменьшение летальности и частоты рецидива ИМ, но при этом частота комбинированной конечной точки — «летальность + рецидив ИМ» — на годовом этапе наблюдения оказалась значительно ниже, чем в группе консервативной терапии — 33,3 % против 41,3 % ($p=0,039$).

Таким образом, анализ материала свидетельствует о том, что рутинное стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов ≥ 75 лет с ОИМ и косвенными признаками реперфузии после ТЛТ в реальной клинической практике ассоциируется с уменьшением комбинированной конечной точки «летальность + рецидив ИМ» в течение 1 года после заболевания, то есть польза этой процедуры превышает возможный риск.

Лимитирующей особенностью этой работы было отсутствие рандомизации, в связи с чем различие в клинических исходах могло быть обусловлено не только особенностями лечения этих больных, но и исходными клинико-анамнестическими характеристиками. Поэтому открытым остается вопрос о правильном алгоритме отбора больных старческого возраста на инвазивные процедуры. В настоящей работе дежурные доктора делали это исходя из своего клинического опыта. Для разработки такого алгоритма требуется большое число наблюдений, многоцентровое исследование.

Выводы

В реальной клинической практике рутинное стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов 75 лет и старше с острым инфарктом миокарда и косвенными признаками реперфузии миокарда после тромболитической терапии является безопасной процедурой и ассоциируется с уменьшением частоты комбинированной конечной точки «летальность + рецидив инфаркта миокарда» в течение 1 года после заболевания.

Литература

1. Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Результаты отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после тромболитической терапии с косвенными признаками эффективности у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиол. 2015. № 41. С. 16–21.
2. Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных мероприятий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у больных 70 лет и старше // Сибир. мед. журн. (Томск). 2014. № 1 (29). С. 25–30.
3. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2») // Кардиология. 2013. № 1. С. 14–22.
4. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. 2007. № 15 (19). P. 2570–2589.
5. Alp N.J., Gershlick A.H., Carver A. et al. Rescue angioplasty for failed thrombolysis in older patients: insights from the REACT trial // Int. J. Cardiol. 2008. № 125. P. 254–257.
6. Bueno H., Betriu A., Heras M. et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies // Europ. Heart J. 2011. № 32 (1). P. 51–60.
7. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Europ. Heart J. 2012. № 33. P. 2569–2619.
8. Kaneko H., Yajima J., Oikawa Y. et al. Impact of aging on the clinical outcomes of Japanese patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention // Heart Vessels. 2014. № 29 (2). P.156–164. doi: 10.1007/s00380–013–0339–9.
9. Konrat C., Boutron I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs // PLoS ONE 2012. № 7 (3). P. e33559. doi:10.1371/journal.pone.0033559. Электронный ресурс: код доступа: [http://www.isdbweb.org/documents/file/4f9ac36ca43c4.pdf]. Дата обращения: 19.06.2017.
10. Le Quintrec J., Bussy C., Golmard J.-L. et al. Randomized Controlled Drug Trials on Very Elderly Subjects: Descriptive and Methodological Analysis of Trials Published Between 1990 and 2002 and Comparison With Trials on Adults // J. Geront. 2005. № 60 (3). P. 340–344.
11. Su Y.M., Cai X.X., Geng H.H. et al. In-hospital clinical outcomes of elderly patients (≥60 years) undergoing primary percutaneous coronary intervention // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. № 8 (7). P. 11244–11251. eCollection 2015.
12. Yan A.T., Yan R.T., Cantor W.J. et al. for the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) // Europ. Heart J. 2011. № 32 (16). P. 1994–2002.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 121–125

E. V. Vyshlov^{1,2}, V. Y. Avetisyan¹, E. A. Kuzeleva¹, A. A. Garganeva¹, V. A. Markov^{1,2}

IN-HOSPITAL AND LONG-TERM RESULTS OF DELAYED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AFTER SUCCESSFUL THROMBOLYTIC THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre RAS, 111 A, Kievskaya str., Tomsk, 634012; e-mail: evv@cardio-tomsk.ru; ² Siberian State Medical University, 2, Moskow trakt, Tomsk, 634050

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with acute myocardial infarction after thrombolytic reperfusion with indirect reperfusion signs. A total of 96 patients aged 75 years and over with acute myocardial infarction and successful thrombolysis (reduction of ST segment elevation 90 min after thrombolysis) were included in this study. Thirty patients (31%) were selected for delayed PCI. Stent implantation was performed in 70% of cases (21 patients). The bleeding rates did not differ between groups of delayed PCI and conservative therapy. The rate of contrast-induced nephropathy was 6,7%. The rates of recurrent myocardial infarction (ReMI) and lethality did not differ between groups of delayed PCI and conservative therapy. The rates of ReMI after discharge from hospital and the lethality rates within one year did not differ. Then, the patients were assigned to two groups: stented group ($n=21$) and non-stented group ($n=75$). The ReMI and lethality rates did not differ between these groups in-hospital and within one year, but the rate of composite outcome (ReMI + lethality) within one year was lower in stented group: 33,3% vs 41,3% ($p=0,039$).

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, elderly

В. И. Один¹, А. Э. Дворовкин¹, О. В. Инамова², В. В. Тыренко¹, О. П. Гумилевская¹

ОСОБЕННОСТИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: OdinVitali@mail.ru;

² Клиническая ревматологическая больница № 25, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30

Онтогенетический дебют заболеваний может определять клиничко-патогенетические различия вариантов болезни. Цель работы — определение клиничко-лабораторных особенностей вариантов ревматоидного артрита (РА), ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) у пациентов с различным онтогенетическим дебютом заболевания. Всего были обследованы 53 пациента с сочетанием РА и АИТ (средний возраст — $63,92 \pm 1,6$ года, 92% их них — женщины, длительность РА — $10 \pm 1,11$ года, активность заболевания по шкале DAS28 — $5,67 \pm 0,14$ балла). Пациенты с дебютом суставного синдрома в репродуктивном периоде имели наиболее высокий титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и тесные корреляционные связи титра ревматоидного фактора (РФ) и стажа табакокурения. Пациенты с дебютом суставного синдрома в климактерическом периоде характеризовались геронтопротективным статусом, имея наибольшее число долгожителей в семье и достоверную отрицательную корреляционную связь титра АЦЦП и данного показателя, а также наибольшей уязвимостью к действию других триггерных факторов артрита, что подтверждалось тесной корреляцией специфических ревматоидных иммунных показателей со стажем курения и наличием инфекционного заболевания в периоде, предшествовавшем суставному дебюту РА, а также наиболее низкой скоростью клубочковой фильтрации. Пациенты с дебютом суставного синдрома в раннем инволютивном периоде отличались наличием геронтологического иммунного фенотипа, что проявлялось наибольшим уровнем РФ в сыворотке крови, а также более быстрым течением болезни от суставного дебюта до развернутой клинической картины. Онтогенетический анализ особенностей РА, ассоциированного с АИТ, показал наличие онтогенетических клиничко-патогенетических форм заболевания, что может в дальнейшем иметь значение для клиничко-практики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, онтогенез, старение

Старение сопровождается развитием ряда хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, закономерно развивающихся согласно

элевационной теории старения [4, 10]. Такими заболеваниями являются ревматоидный артрит (РА) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), частота которых резко увеличивается с возрастом, особенно в поздней фазе онтогенеза [11, 17, 19]. Параллельно увеличению заболеваемости с возрастом данными болезнями также отмечается закономерное увеличение частоты определения и уровня в крови специфических ревматоидных и анти-тиреоидных антител [12, 13, 18]. С другой стороны, изменения возрастной физиологии, которые возникают в ходе онтогенеза, существенно влияют на клиничко-проявления и течение ряда заболеваний, прежде всего возникающих по онтогенетической модели развития [4], что подразумевает, соответственно, влияние возрастной физиологии на патогенетические механизмы данных болезней [14, 15]. Необходимо отметить, что имеются работы, демонстрирующие клиничко-значимое значение ассоциации РА и патологии щитовидной железы, в том числе АИТ, а также клиничко-различия между «РА молодых» (с дебютом до 45 лет) и «РА пожилых» (с дебютом после 50 лет) [1, 2, 8].

Цель работы — определение клиничко-лабораторных особенностей вариантов РА, ассоциированного с АИТ, у пациентов с разным онтогенетическим дебютом заболевания.

Материалы и методы

Были обследованы 53 пациента с сочетанием РА и АИТ (средний возраст — $63,92 \pm 1,6$ года, 92% из них — женщины, длительность РА — $10 \pm 1,11$ года, активность заболевания по шкале DAS28 — $5,67 \pm 0,14$ балла). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; наличие РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г. [9]; наличие АИТ согласно Клиничко-рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению

аутоиммунного тиреоидита у взрослых (2003) [3]; подписанное информированное согласие для участия в исследовании. Критериями исключения из исследования были: тяжелые сопутствующие заболевания (печеночная и/или почечная недостаточность), хронические инфекционные и паразитарные заболевания, гепатит С, гипоальбуминемия, онкологические заболевания, IV класс ХСН.

Метаболические показатели (уровень холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в крови), а также острофазовые показатели (уровень лейкоцитов, величину СОЭ, уровень фибриногена в крови) определяли стандартными методами. Сывороточную концентрацию С-РБ (нормальный уровень ≤ 5 мг/л) измеряли иммунонефелометрическим методом при помощи анализатора «BN ProSpec» («Siemens», Германия). Ревматоидный фактор (РФ) определяли при помощи латексного теста («ОльвексДиагностикум», РФ). РФ-положительным считался пациент с определением уровня РФ в крови более 16 МЕ/мл. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определяли на анализаторе «Cobas e411» («Roche», Швейцария) методом ИФА с помощью коммерческих наборов тест-систем реагентов второго поколения АЦЦП₂/ССР₂ («InovaDiagnostics», США). АЦЦП-положительным считался пациент с определением уровня АЦЦП в крови более 20 Ед/мл. ТТГ и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) определяли с помощью автоматического анализатора «Elesys 2010» («Roche», Швейцария). ТТГ определяли с помощью набора реагентов «DRG TSH (ELISA 4171)» («DRG International», США) методом ИФА, референсные значения 0,4–4 мкМЕ/мл. АТ к ТПО исследовали с помощью набора реагентов «DRG ТРО-Ab (ELISA 3561)» («DRG International», США) ИФА, референсные значения менее 50 МЕ/мл. Большинство обследованных находились в состоянии эутиреоза, 3,7 % имели повышенный уровень ТТГ (>4 мкМЕ/мл), 11,3 % больных имели сниженный уровень ТТГ ($<0,4$ мкМЕ/мл). Всего получали лечение тироксином 49 % обследованных лиц. Среднее значение ТТГ в обследованной выборке было $2,11 \pm 0,45$ мкМЕ/мл, концентрация АТ к ТПО — $104,34 \pm 36$ МЕ/мл.

В качестве перспективных модифицируемых факторов РА исследовали метаболические параметры (уровень холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты), фактор курения и наличие инфекционного фактора в анамнезе. Положительным

фактором курения считали ежедневное табакокурение на момент обследования со стажем более одного года и не менее пяти сигарет в день. Под инфекционным фактором понимали зарегистрированное в медицинской документации инфекционное заболевание в течение одного месяца, предшествующего первому появлению симптомов РА. Под инфекционным заболеванием понимали либо перенесенную вирусную инфекцию (ОРВИ), либо бактериальную (ангина) инфекцию. Под наличием долгожителей в семье, в связи с отсутствием формальных долгожителей в семье (старше 90 лет), у обследованных лиц считали родственников первой линии родства, проживших более 75 лет. Ранее подобные критерии долговечности предлагал А. П. Рославский-Петровский [7]. Под термином «стаж РА по диагнозу» понималась разница между возрастом пациента на момент включения в обследование и возрастом установки диагноза РА. Под термином «стаж РА по анамнезу» понималась разница между возрастом пациента на момент включения в обследование и возрастом появления у него первых жалоб на суставную патологию. Под термином «разница во времени дебюта» понимали разницу между стажем РА по анамнезу и стажем РА по установке диагноза.

Всего было выделено три группы пациентов в зависимости от возраста дебюта суставного синдрома, под которым понимали первый эпизод артрита патогномичных для РА суставов без дальнейшей верификации диагноза: 1-я группа суставного дебюта — в репродуктивном периоде или молодом возрасте 25–44 года ($n=19$, м/ж=1/18, средний возраст $55,73 \pm 2,95$ года, возраст суставного дебюта $33,63 \pm 2,15$ года); 2-я группа суставного дебюта — в климактерическом периоде или среднем возрасте 45–59 лет ($n=19$, м/ж=2/17, средний возраст $64,79 \pm 1,53$ года, возраст суставного дебюта $49,36 \pm 1,09$ года); 3-я группа суставного дебюта — в раннем инволютивном периоде или пожилом возрасте 60–74 года ($n=15$, м/ж=1/14, средний возраст $73,20 \pm 1,84$ года, возраст суставного дебюта $64,60 \pm 1,11$ года).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows. Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$. Качественные признаки представлены как абсолютное число и процент от общего числа. В работе использовали параметрические и непараметрические методы анализа.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В качестве потенциально модифицируемых факторов РА оценивали уровни в крови холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты у пациентов всех групп, однако достоверных различий между группами получено не было, все указанные показатели находились в пределах референсных значений.

Для оценки вовлеченности почек в системный процесс в данных группах больных РА в сочетании с АИТ был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД—ЕРІ. Величина СКФ составила $82 \pm 4,38$ мл/мин в $1,73 \text{ м}^2$ в 1-й группе, $71 \pm 4,16$ мл/мин в $1,73 \text{ м}^2$ — во 2-й ($p < 0,05$ между группами) и $73 \pm 2,14$ мл/мин в $1,73 \text{ м}^2$ — в 3-й. Таким образом, наименьшая СКФ была у пациентов 3-й группы.

При корреляционном анализе возраста и СКФ во всех группах связи имели негативный характер, но достигали уровня значимости только в 1-й группе суставного дебюта в репродуктивном периоде ($r = -0,572$, $p < 0,05$). Во 2-й группе суставного дебюта в климактерическом периоде достоверных корреляций возраста пациентов ни с величиной СКФ, ни с уровнем в крови креатинина получено не было. Таким образом, влияние возраста на функцию почек имелось только в группе с дебютом в молодом возрасте.

В исследуемых группах проведен корреляционный анализ по Спирмену, в котором оценивали взаимосвязь возраста суставного дебюта с метаболическими показателями, в том числе холестерина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Достоверные корреляционные связи получены только с уровнем креатинина крови. Так, коэффициенты корреляции уровня креатинина крови и возраста суставного дебюта составили $r = +0,029$ (ns) в 1-й группе суставного дебюта в репродуктивном периоде, $r = -0,249$ ($p < 0,05$) — во 2-й группе суставного дебюта в климактерическом периоде и $r = +0,099$ (ns) — в 3-й группе суставного дебюта в раннем инволютивном периоде. При корреляционном анализе величины СКФ и стажа РА как по диагнозу, так и по анамнезу, а также разницы во времени дебютов достоверных связей в данной группе обнаружено не было ($r = -0,23$, ns , $r = -0,371$, ns , $r = -0,422$, ns соответственно). Таким образом, во 2-й группе пациентов с дебютом суставного синдрома в климактерическом пе-

риоде выявляется достоверно наименьшая СКФ, а также статистически значимая негативная связь возраста суставного дебюта и уровня креатинина, при отсутствии статистической связи показателей почечной функции со стажем болезни. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в данной группе пациентов поражение почек возникает значительно быстрее при дебюте суставного синдрома в раннюю фазу климактерического периода, в то время как влияние стажа РА, то есть длительности хронического воспалительного состояния, на функцию почек было статистически незначимым.

Анализировали общевоспалительные показатели в подгруппах, различающихся по онтогенетическому дебюту суставного синдрома, в том числе уровень лейкоцитов, величину СОЭ, уровень С-РБ и фибриногена в сыворотке крови. Достоверных различий между данными показателями в исследуемых группах получено не было. Все показатели находились в пределах, характерных для второй степени активности РА. Корреляционный анализ по Спирмену между возрастом суставного дебюта и величиной общевоспалительных показателей в исследуемых подгруппах достоверных связей не выявил.

При анализе специфических иммунных маркеров РА, в том числе РФ и АЦЦП, было выявлено, что у пациентов с наиболее ранним возрастом суставного дебюта (в репродуктивном периоде) отмечается достоверно наибольший уровень АЦЦП, что является признаком более агрессивного иммунного фенотипа заболевания (табл. 1). Напротив, у пациентов с дебютом суставного синдрома в раннем инволютивном периоде наблюдали достоверно повышенный титр РФ в сыворотке крови, что может говорить о более геронтологическом фенотипе заболевания. О повышении титра РФ с возрастом в общей популяции известно с начала 1960-х гг. [20]. В дальнейшем в более поздних работах других авторов [16] было показано, что пациенты, имеющие повышенный уровень РФ в сыворотке крови, имеют 32 % риск возникновения РА в течение 10 лет.

При корреляционном анализе возраста суставного дебюта и специфических иммунных показателей РА достоверных связей с величиной РФ и АЦЦП получено не было.

Анализ корреляции возраста пациентов с величиной АЦЦП и РФ в крови не выявил достоверных отношений, все исследованные в группах связи

Таблица 1

Показатели иммунных маркеров ревматоидного артрита у пациентов исследованных групп

| Маркер | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | p |
|-------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------|
| РФ, % | 68 | 63 | 73 | – |
| АЦЦП, % | 74 | 53 | 67 | – |
| РФ, МЕд/мл | 42,9±12,25 ^a | 48,8±19,13 ^b | 80,0±15,47 ^{a, b} | a, b<0,05 |
| АЦЦП, Ед/мл | 37,8±9,01 ^c | 34,5±12,68 ^d | 11,7±6,8 ^{c, d} | c, d<0,05 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 2

Корреляция фактора инфекции, предшествующей суставному дебюту ревматоидного артрита, и титра иммунных маркеров у пациентов исследуемых групп

| Маркер | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|-------------|------------|------------|------------|
| РФ, МЕд/мл | 0,408 | 0,557* | 0,1 |
| АЦЦП, Ед/мл | –0,009 | 0,577* | 0,154 |

Примечание. Здесь и в табл. 3, 6: * для исследуемых параметров $p<0,05$.

Таблица 3

Корреляция наличия долгожителей в семьях пациентов исследуемых групп и титра иммунных маркеров ревматоидного артрита

| Маркер | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|-------------|------------|------------|------------|
| РФ, МЕд/мл | –0,047 | –0,291 | –0,327 |
| АЦЦП, Ед/мл | –0,023 | –0,467* | –0,163 |

были слабой силы и не достигали уровня статистической значимости.

При анализе факта перенесенной перед дебютом РА инфекции было выявлено, что достоверно чаще всего связь суставного дебюта с перенесенной инфекцией в анамнезе была отмечена у пациентов, входивших в группу репродуктивного и климактерического возраста по дебюту суставного синдрома (42; 37 и 20 % в группе дебюта репродуктивного, климактерического и инволютивного возраста соответственно, $p<0,05$ в сравнении с группой инволютивного возраста), при этом вирусная инфекция в анамнезе преобладала над бактериальной в предшествующий дебюту РА период.

При корреляционном анализе фактора инфекции в дебюте РА и иммунных маркеров РА выявлена статистически значимая положительная связь средней силы у пациентов 2-й группы, имевших дебют суставного синдрома в климактерическом периоде (табл. 2). Таким образом, можно предположить, что инфекционный процесс существенно отягощает течение РА у больных с дебютом заболевания в климактерическом периоде. Вероятно, это обусловлено тем, что в условиях климактерических нарушений инфекционный фактор провоцирует избыточный иммунный ответ, тем самым синергично увеличивая выраженность ревматологического аутоиммунного ответа.

При анализе факта долгожителей в семье было обнаружено, что у пациентов, входивших в группу среднего возраста по суставному дебюту РА, имелся достоверно больший процент долгожителей в семье. Так, в группе суставного дебюта в репродуктивном периоде процент долгожителей в семье составил 21 %, в группе суставного дебюта в климактерическом периоде — 42 % ($p<0,05$ между группами), а в группе суставного дебюта в раннем инволютивном периоде — 33 %.

При анализе корреляции факта долгожителей в семье и уровня иммунных маркеров РА (РФ, АЦЦП) была выявлена достоверная отрицательная связь титра АЦЦП и факта наличия долгожителей в семье у пациентов с дебютом в среднем возрасте (табл. 3). Таким образом, данная группа пациентов имеет наиболее выраженный геропро-

тективный статус с точки зрения специфической иммунной активности РА.

При анализе корреляции показателей почечной функции и числа долгожителей в семье достоверные связи у пациентов 2-й группы, имевших дебют суставного синдрома в климактерическом периоде, отсутствовали ($r=+0,116$, ns).

При анализе стажа РА (табл. 4) выявлено, что с увеличением возраста суставного дебюта в исследуемых группах происходило достоверное уменьшение в разнице во времени между дебютами РА по анамнезу и по диагнозу. Наиболее быстрое течение болезни от момента суставного дебюта до верификации диагноза отмечали у пациентов 3-й группы с дебютом суставного синдрома в раннем инволютивном периоде.

Достоверно наибольшее количество курильщиков было выявлено в 1-й и 2-й группах — 58 и 63 % соответственно. Наибольший стаж курения выявлен у пациентов 3-й группы — 35±6,40 года (табл. 5).

Таблица 4

Стаж ревматоидного артрита у пациентов исследуемых групп

| Стаж ревматоидного артрита | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | <i>p</i> |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| По диагнозу, лет | 14,32±2,28 ^{a,b} | 8,21±1,55 ^a | 6,8±1,11 ^b | <i>a, b</i> <0,05 |
| По анамнезу, лет | 22,37±2,19 ^c | 15,42±2 ^d | 8,6±1,39 ^{c,d} | <i>c, d</i> <0,05 |
| Разница во времени дебютов, лет | 8,05±2,56 ^e | 7,21±1,94 ^f | 1,8±0,49 ^{e,f} | <i>e, f</i> <0,05 |

Таблица 5

Фактор курения у пациентов исследуемых групп

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | <i>p</i> |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|
| Курение, % | 58 ^a | 63 ^b | 20 ^{a, b} | <i>a, b</i> <0,05 |
| Стаж курения, лет | 14,72±2,65 ^c | 19,58±2,68 ^d | 35±6,4 ^{c, d} | <i>c, d</i> <0,05 |

Таблица 6

Корреляция стажа курения и титра иммунных маркеров ревматоидного артрита у пациентов исследуемых групп

| Маркер | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|-------------|------------|------------|------------|
| РФ, МЕд/мл | 0,71* | 0,659* | -0,5 |
| АЦЦП, Ед/мл | 0,546 | 0,366 | -0,5 |

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

При анализе связи стажа курения и титра ревматоидных антител было обнаружено, что стаж курения положительно и статистически значимо коррелирует с уровнем РФ в крови у пациентов 1-й и 2-й групп с суставным дебютом в репродуктивном и климактерическом периодах (табл. 6). Таким образом, несмотря на то, что наибольший стаж курения был у пациентов 3-й группы с дебютом РА в инволютивном периоде, влияние стажа курения достоверно более значимо проявляло себя в онтогенетически более ранних группах РА, ассоциированного с АИТ. Корреляционные связи стажа курения и активности РА по шкале DAS-28 имели негативный характер во всех исследуемых группах, но не достигали уровня статистической значимости. Что же касается почечной функции, то корреляционный анализ также не позволил выявить какие-либо значимые связи фактора курения и величины СКФ.

Заключение

Нозологические формы, возникающие на разных этапах онтогенеза, по нашим представлениям, могут иметь различные механизмы патогенеза и, соответственно, разные клинические проявления [6]. С другой стороны, хронические аутоиммунные болезни, связанные с возрастом, в том числе ревма-

тоидный артрит, могут иметь различные иммунофенотипы, что отражает клинкопатогенетические особенности вариантов болезни [5]. В данной работе был проведен анализ особенностей ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом, различного по онтогенетическому дебюту.

Для пациентов, имевших дебют суставного синдрома в репродуктивном периоде, характерны следующие особенности: более агрессивный иммунный фенотип (наиболее высокий титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду) и более тесные взаимосвязи титра ревматоидного фактора и стажа табакокурения.

Для пациентов, имевших дебют суставного синдрома в климактерическом периоде, характерны следующие особенности: данная группа имеет наиболее геропротективный статус по показателю числа долгожителей в семье, что подтверждается достоверной отрицательной корреляционной связью титра антител к циклическому цитруллинированному пептиду и исследуемого показателя, также данная группа пациентов наиболее уязвима к действию других триггерных факторов артрита, что подтверждается тесной корреляцией специфических иммунных показателей со стажем курения и наличием инфекционного заболевания в периоде, предшествовавшем суставному дебюту ревматоидного артрита. Пациенты данной группы имели наиболее низкую скорость клубочковой фильтрации.

Для пациентов с дебютом суставного синдрома в раннем инволютивном периоде характерны следующие особенности: наличие геронтологического иммунного фенотипа, что проявляется наибольшим уровнем ревматоидного фактора в сыворотке крови, и более быстрое течение болезни с минимальным сроком от первых симптомов до развернутой клинической картины с критериальной верификацией диагноза.

Таким образом, онтогенетический анализ особенностей ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом, позволил

подтвердить предположение о наличии онтогенетических клинико-патогенетических форм заболевания, что может в дальнейшем иметь значение для клинической практики.

Литература

1. Бадочкин В.В., Гиляревский С.Р. Существуют ли особенности течения ревматоидного артрита при его сочетании с аутоиммунным тиреоидитом? // Мед. помощь. 1999. № 4. С. 16–18.
2. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Ахунова Г.Р. Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний // Сибир. мед. журн. 2011. Т. 26. № 4. С. 22–28.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.Л. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Пробл. эндокринологии. 2003. Т. 49. № 6. С. 51.
4. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
5. Один В.И., Дворовкин А.Э., Инамова О.В. и др. Иммунофенотипы и модифицируемые факторы ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом // Medline.ru. 2017. Т. 18. № 9. С. 142–156.
6. Один В.И., Беликова С.Б., Шустов и др. Сахарный диабет у пожилых: коморбидные характеристики пациентов с различными онтогенетическими формами болезни // Успехи геронтолог. 2006. Т. 18. С. 90–95.
7. Рославский-Петровский А.П. Исследование о движении народонаселения в России // Вестн. Император. рус. географ. общ-ва. 1853. Ч. VIII. Кн. 3. С. 26.
8. Сатыбалдыев А.М. Ревматоидный артрит у пожилых // Consilium medicum. 2007. № 12. С. 85–92.
9. Aletaha D., Neogi T., Sillman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology /

European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 1580–1588.

10. Dilman V.M. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease // Lancet. 1971. Vol. 297. № 7711. P. 1211–1219.

11. Doran M.F., Pond G.R., Crowson C.S. et al. Trends in Incidence and Mortality in Rheumatoid Arthritis in Rochester, Minnesota, Over a Forty-Year Period // Arthr. and Rheum. 2002. Vol. 46. № 3. P. 625–631.

12. Heimer R.F., Levin M., Rudd E. Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged // Amer. J. Med. 1963. Vol. 35 (2). P. 175–181.

13. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 87 (2). P. 489–499.

14. Kirkman M.S., Briscoe V.J., Clark N. et al. Diabetes in Older Adults // Diabetes Care. 2012. Vol. 35 (12). P. 2650–2664.

15. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly // Wld J. Cardiol. 2012. Vol. 4 (5). P. 135–147.

16. Nielsen S.F., Bojesen S.E., Schnohr P. et al. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study // Brit. med. J. 2012. Vol. 6 (345). P. 1–9.

17. Rosato E., Salsano F. Immunity, autoimmunity and autoimmune diseases in older people // J. biol. Regulat. Homeostatic Agents. 2008. Vol. 22 (4). P. 217–224.

18. Spencer C.A., Hollowell J.G., Kazarosyan M. et al. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-Thyroperoxidase Antibody Relationships Demonstrate That TSH Upper Reference Limits May Be Skewed by Occult Thyroid Dysfunction // J. clin. Endocr. Metab. 2007. Vol. 92 (11). P. 4236–4240.

19. Vadasz Z., Haj T., Kesse A. et al. Age-related autoimmunity // BMC Med. 2013. Vol. 11 (94). P. 1–4.

20. Waller M., Toone E.C., Vaughan E. Study of Rheumatoid Factor in a Normal Population // Arthr and Rheum. 1964. Vol. 7. P. 513–520.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 126–131

V. I. Odin¹, A. E. Dvorovkin¹, O. V. Inamova², V. V. Tyrenko¹, O. P. Gumilevskaya¹

FEATURES OF THE ONTOGENETIC FORMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedev str., St. Petersburg, 194044; e-mail: OdinVitali@mail.ru;

² Clinical Rheumatology Hospital № 25, 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Staint-Petersburg, 190068

Ontogenetic debut of diseases can determine clinico-pathogenetic differences in disease variants. The aim of the study was to determine the clinical and laboratory features of the variants of rheumatoid arthritis (RA) associated with autoimmune thyroiditis (AIT) in patients with various ontogenetic debut of the disease. A total of 53 patients with a combination of RA and AIT (mean age 63,92±1,6 years, 92% of patients — women, duration of rheumatoid arthritis — 10,0±1,11 years, disease activity on the DAS28 scale — 5,67±0,14 points). Patients with the debut of joint syndrome in the reproductive period had the highest antibody titer to the cyclic citrullinated peptide (ACCP) and close correlation between the titer of rheumatoid factor (RF) and tobacco smoking experience. Patients with debut joint syndrome in the menopausal period were characterized by geroprotective status, having the largest number of centenarians in the family and a significant negative correlation between the titre of ACCP and this significance, and also the greatest vulnerability to the action of other trigger factors of arthritis, which was confirmed by a close correlation of specific rheumatoid immunological parameters with smoking experience and the presence of an infectious disease in the period preceding the articulate debut of the RA, and also least rate of glomerular filtration. Patients with the debut of the joint syndrome in the early involutionary period were characterized by the presence of a gerontological immunological phenotype, which was manifested by the highest level of RF in the serum, as well as by the faster course of the disease from the joint debut to the unfolded clinical picture. Conclusions. The ontogenetic analysis of the features of RA associated with AIT showed the presence of ontogenetic clinico-pathogenetic forms of the disease, which may further have implications for clinical practice.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, ontogenesis, aging

Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, В. В. Савич

ИНВОЛЮТИВНАЯ И ГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ФИБРОЗНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ СЕРДЦА В ФОРМИРОВАНИИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru

Для оценки сопряженности формирования инволютивной и гипертензивной фиброзной трансформации сердца с дисфункцией миокарда и ХСН обследованы 30 нормотензивных лиц и 60 больных артериальной гипертензией (АГ) пожилого возраста (средний возраст — $66 \pm 0,7$ года) методами эхо- и доплерокардиографии, выполнен расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в миокарде, определены сывороточные концентрации маркеров системного коллагеногенеза, толерантности к физической нагрузке с помощью теста шестиминутной ходьбы. У пожилых больных АГ установлена более высокая интенсивность процессов фиброобразования миокарда ЛЖ с достоверным увеличением содержания ОФИК по сравнению с нормотензивными пациентами, свидетельствующая о преобладании интерстициального коллагеногенеза над коллагенолизом. Повышенное содержание фиброзной ткани в интерстиции миокарда обуславливало развитие неблагоприятных типов ремоделирования сердца и прогрессирование диастолической дисфункции, приводило к сокращению функционального резерва системы кровообращения.

Ключевые слова: *пожилой возраст, артериальная гипертензия, фиброзирование, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, хроническая сердечная недостаточность*

Полноценное функционирование органа или системы определяется степенью сохранности их основных структурных элементов и зависит от генетических, регуляторных и средовых факторов. Инволютивные изменения большинства органов заключаются в перестройке их архитектуры, ослаблении функциональной активности. Указанный процесс, в котором значимую роль играют трансформации соединительнотканного внеклеточного матрикса, становится ещё более выраженным на фоне развития патологического состояния или заболевания.

Результаты научных исследований, проведенных в последние 20 лет в области изучения структурно-функциональных особенностей соединительной тка-

ни и её возраст-ассоциированных изменений, дополнили существовавшие ранее классические представления о доминирующей роли фиброобразования в процессе инволюции, сформулированные ещё А. А. Богомольцем (1922), который предложил и обосновал соединительнотканную теорию старения [10].

Фиброзирование, или фиброзная трансформация органа, характеризуется избыточным образованием коллагена, патологическим разрастанием и экспансией волокнистого компонента соединительной ткани в экстрацеллюлярном матриксе, приводящим к частичной или значительной утрате его функционально активных элементов и функциональных возможностей [4].

Под фиброзом сердечной мышцы понимают повышение объёмного содержания в её интерстициальной ткани коллагена 1-го типа, обладающего повышенной жесткостью и малой растяжимостью, что определяет снижение эластичности стенок и приводит к нарушению функций миокарда. Коллаген — основной белок соединительной ткани, скорость его обмена снижается при старении, в результате чего повышается прочность волокон за счет увеличения числа поперечных связей между молекулами тропоколлагена.

В структуре внеклеточного матрикса из фибриллярных белков преобладает коллаген 1-го и 3-го типа (Горбунов А. А., 2007) [1]. Около 80 % всего коллагена — 1-го типа. Он входит в состав толстых волокон миокарда, обеспечивающих его прочность. На коллаген 3-го типа приходится 11 %, с которым связывают растяжимость миокарда. Соотношение коллагена 1-го и 3-го типа в неизменном миокарде достаточно стабильно и может считаться одной из основных характеристик его межклеточного вещества.

Старение организма индуцирует процесс образования фиброзной ткани, замещающей эффектор-

ные клетки, при этом снижается скорость обмена коллагена и эластичность соединительной ткани. Аутопсийные исследования сердечной ткани у лиц, не имевших при жизни сердечно-сосудистых заболеваний, показали, что содержание коллагена в миокарде с 30 до 70 лет жизни увеличивается почти на 50 % [13–15].

Наибольшую интенсивность коллагеногенез приобретает после 50 лет, когда тканевая гипоксия, развившаяся вследствие микроциркуляторных расстройств и изменений нейрогуморальной регуляции, инициирует реакции эндогенного воспаления, апоптоза и пролиферации с исходом в фиброз. Его распространенность в пределах одного органа или системы определяет степень нарушений их функций и дальнейший прогноз.

Структурно-функциональные трансформации в сердечной мышце, ассоциированные с увеличением календарного возраста, обусловлены активацией процесса фиброобразования при непосредственном участии гуморальных факторов: альдостерона, ангиотензина II, трансформирующего фактора роста, катехоламинов. Происходящее при этом количественное увеличение в интерстиции миокарда продукции коллагена фибробластами сопровождается изменениями его качественного состава — соотношения волокон 1-го и 3-го типа [12]. Повышение жесткости миокарда, обусловленное умеренной активацией коллагеногенеза в его интерстиции, служит морфологической основой формирования диастолической миокардиальной дисфункции, которая в условиях предъявления организму значительных физических нагрузок может проявляться ХСН. Раннее выявление признаков инволютивной дисфункции миокарда важно для своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом пациентов, их прогностически неблагоприятных осложнений.

Артериальная гипертония (АГ) — не только одно из наиболее распространенных заболеваний, увеличивающихся в популяции пропорционально возрасту пациентов, но также причина формирования и прогрессирования поражений органов-мишеней, сопровождающихся их структурными трансформациями, развитием функциональных нарушений и фатальных осложнений. Дискоординация процесса регуляции АД между ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системой способствует инициации фиброобразования. На следующем этапе модификации внеклеточного матрикса развивается дис-

баланс между процессами синтеза и деградации коллагена, который обусловлен нарушениями физиологического соотношения активности ферментативной системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИММП). Нарушения синергически-антагонистических взаимодействий указанных энзимов и их ингибиторов на фоне АГ приводят к снижению эластичности и увеличению жесткости сердечной мышцы, ремоделированию сердца и сосудистой стенки [2] как единой системы. Фиброзная перестройка миокарда — важнейший компонент ремоделирования сердца при АГ, он развивается в результате нарушения регуляции пролиферации и активности клеток соединительной ткани [8, 17].

Структурные изменения ЛЖ, определяющие формирование его дисфункции, а в последующем — и ХСН, выражаются в избыточном отложении коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда. Установление особенностей ремоделирования миокарда, его ассоциации с интенсивностью локального и системного фиброобразования имеет важное диагностическое и прогностическое значение при инволютивных изменениях и их сочетании с хронической гипертензией.

Системная оценка интенсивности процесса фиброобразования в миокарде возможна на основе сопоставления активности биомаркеров коллагеногенеза и определения объёмной фракции интерстициальной соединительной ткани в сердечной мышце.

Галектин-3 — относительно недавно исследуемый маркер принадлежит к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена, галектин связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса [3]. Он играет важную регуляторную роль в фиброзе и ремоделировании миокарда — ключевых механизмах, способствующих развитию и прогрессированию ХСН, а также признается независимым предиктором её неблагоприятного исхода [5].

Цель работы — оценка сопряженности инволютивной и гипертензивной фиброзной трансформации сердца с формированием дисфункции миокарда и ХСН у нормотензивных лиц и больных пожилого возраста с АГ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 пациентов пожилого возраста (средний воз-

раст — $66 \pm 0,7$ года), которые оформили письменное согласие на участие в исследовании. В основную группу вошли 60 женщин с АГ II стадии, длительность заболевания — $17 \pm 1,1$ года, в группу сравнения включены 30 женщин аналогичного возраста с нормальным уровнем АД. Диагноз АГ и ее стадию устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы по диагностике и лечению Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2016). Критериями исключения из исследования служили вторичная гипертензия, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемия, злокачественные новообразования, тяжелые нарушения сердечного ритма. Эхо- и доплерокардиографически оценивали конечный систолический (КСРЛЖ), конечный диастолический размеры (КДРЛЖ) и объёмы (КСОЛЖ, КДОЛЖ) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП, ТЗСЛЖ). На основании полученных данных проведен расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), ударного объема (УО). О глобальной систолической функции ЛЖ судили, вычисляя ФВ ЛЖ по формуле Тейхольца. Показатель считался достаточным при его величине $\geq 50\%$. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали по величине диастолического индекса (ДИ) — отношения скорости раннего и позднего наполнения желудочков в диастолу, которое в норме составляет 1–1,5. В качестве дополнительного критерия диастолической дисфункции оценивали показатель времени изоволюмического расслабления (ВИВР) ЛЖ. Все пациенты выполнили нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы, по его результатам был установлен ФК ХСН. Преодоленная дистанция 425–550 м соответствовала I ФК, 301–425 м — II ФК, 150–300 м — III ФК.

Важное место в современных научных исследованиях, выполняемых в области гериатрической кардиологии, отводится поиску доступных маркеров миокардиального фиброза у больных АГ для их последующего использования в оценке прогноза и эффективности патогенетического лечения. Золотым стандартом диагностики миокардиального фиброза в настоящее время признано определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в миокарде [9]. В клинической практике вследствие опасности осложнений и малой доступности прямого инвазивного иссле-

дования ОФИК по результатам прижизненной биопсии миокарда для суждения о его величине применяют методики косвенной оценки. К ним относится расчет ОФИК с помощью амплитудного анализа основных зубцов ЭКГ покоя в 12 отведениях и показателя ММЛЖ, рассчитанного на основе результатов эхо-КГ по формуле, предложенной J. Shirani и соавт. (1992). Оценку типа ремоделирования ЛЖ проводили согласно классификации A. Ganau и соавт. в модификации R. V. Devereux и соавт. (1992).

Содержание коллагена 1-го и 3-го типа, ММП-1, ТИММП-1, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), уровня галектина-3 в сыворотке крови исследовали с помощью твердофазного ИФА, основанного на количественном определении исследуемого биологического субстрата человека с помощью его послынного связывания со специфичными антителами.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 8.0. Предварительно данные в группах проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения межгрупповые различия оценивали по *t*-критерию Стьюдента. С целью множественных сравнений независимых выборок использовали поправку Бонферрони. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для установления силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Сопряженность между типом ремоделирования и выраженностью дисфункции миокарда подтверждена критерием χ^2 . Прогностическая ценность показателя ОФИК определена параметрами его чувствительности и специфичности для верификации ФК ХСН у больных АГ.

Результаты и обсуждение

Для определения выраженности структурно-функциональной перестройки миокарда, сформировавшейся вследствие инволютивных изменений и АГ, выполнена оценка основных эхо-КГ-параметров (табл. 1).

Эхо-КГ-показатели у женщин старшего возраста без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии могут служить примером

Таблица 1

Показатели структурно-функциональных изменений миокарда по результатам эхо-КГ у лиц обеих групп

| Показатель | Группа | | p |
|------------|-----------------|----------------|--------------|
| | сравнения, n=30 | основная, n=60 | |
| КСРЛЖ, см | 3,0±0,5 | 3,3±0,1 | Недостаточно |
| КДРЛЖ, см | 4,2±0,4 | 4,6±0,1 | « |
| КСОЛЖ, мл | 41,8±2 | 47,9±3,4 | « |
| КДОЛЖ, мл | 97,8±2,2 | 103,9±0,5 | <0,01 |
| ТМЖП, мм | 9,43±0,1 | 12,7±0,2 | <0,001 |
| ТЗСЛЖ, мм | 9,7±0,16 | 11,9±0,17 | <0,001 |
| УО, мл | 72,9±2,2 | 55,9±3,7 | <0,001 |
| ФВ, % | 56,3±1,1 | 53,9±2 | Недостаточно |
| ММЛЖ, г | 226,8±5,9 | 273,7±10,1 | <0,001 |
| ДИ, у. е. | 1,23±0,01 | 0,68±0,02 | <0,001 |
| ВИВР, мсек | 98,4±1,3 | 83,6±1,6 | <0,001 |

инволютивных структурно-функциональных изменений сердца, диапазон колебаний их значений соответствовал нормативам, установленным для практически здоровых людей среднего возраста.

Установлено, что, несмотря на отсутствие различий при сравнении показателей, характеризующих размеры ЛЖ, у больных АГ и нормотензивных лиц старшего возраста найдены достоверные отличия ряда маркеров (ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ), отражающие изменения внутренней структуры сердца вследствие гипертрофии его отделов, выполняющих наибольшую нагрузку, а также признаки диастолической дисфункции — снижение величины ДИ и сокращение ВИВР, свидетельствующие о нарушениях растяжимости миокарда.

Для оценки выраженности признаков фиброзной трансформации сердца у всех лиц, включенных в исследование, определены концентрации сывороточных маркеров обмена коллагена, а также рассчитаны показатели ОФИК в миокарде (табл. 2).

Сывороточный уровень *TGF* β -1 у больных пожилого возраста с АГ более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель у нормотензивных пациентов, что свидетельствовало о значительной активации коллагеногенеза. Одновременно наблюдали достоверное увеличение концентрации высокопрочного коллагена 1-го типа ($p < 0,001$) при снижении содержания более растяжимого коллагена 3-го типа. Отмеченное упрочение коллагеновой интерстициальной сети при повышении

Таблица 2

Маркеры фиброобразования и показатели объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) у лиц обеих групп

| Показатель | Группа | | p |
|----------------------------------|-----------------|----------------|--------|
| | сравнения, n=30 | основная, n=60 | |
| <i>TGF</i> β -1, пг/мл | 879,7±21,9 | 2103,4±57,6 | <0,001 |
| Коллаген 1-го, типа, пг/мл | 164,1±3,6 | 202,3±13,8 | <0,001 |
| Коллаген 3-го, типа, нг/мл | 4,9±0,08 | 4,6±0,1 | <0,05 |
| <i>PRO</i> - <i>MMP</i> 1, нг/мл | 142,6±3,4 | 509,5±30,5 | <0,001 |
| <i>TIMP</i> 1, пг/мл | 138,5±2,3 | 155,1±3,8 | <0,001 |
| Галектин-3, нг/мл | 2,8±0,6 | 6,0±0,2 | <0,001 |
| ОФИК, % | 5,7±0,4 | 9,1±0,5 | <0,001 |

уровня АД облегчает противостояние повышенному функциональному напряжению миокарда [7].

Вместе с выявленными особенностями фиброзных трансформаций были найдены различия между сравниваемыми группами в степени функциональной антагонистической активности универсальных регуляторов процесса фиброобразования — предшественника *MMP*-1, активирующей деградацию коллагена в процессе фиброобразования, и её ингибитора — *TIMP*-1, подтвержденные их разнонаправленными изменениями, гораздо более существенными у больных АГ. Похожие результаты получены Е. Е. Creemers и соавт. (2001) на выборке больных, перенесших инфаркт миокарда [11].

Повышенный уровень галектина-3 ($p < 0,001$) в сыворотке крови у больных АГ при сохранении нормальной величины ФВ свидетельствовал о большей выраженности интерстициального фиброза миокарда, обуславливающего прогрессирование диастолической дисфункции [6]. В специальном исследовании определена высокая чувствительность и специфичность галектина-3 для диагностики ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ [16].

Более высокая интенсивность процессов фиброобразования миокарда ЛЖ, установленная в анализируемой выборке пожилых больных АГ, интегральным результатом которых выступило достоверное увеличение содержания ОФИК в сердечной мышце по сравнению с нормотензивными пациентами, свидетельствовала о преобладании интерстициального коллагеногенеза над коллагенолизом, а сопутствующее ему более высокое содер-

жание проактивной формы ММП-1, по-видимому, носило компенсаторный характер.

Особенности структурно-гуморальных взаимоотношений в развитии фиброгенеза в миокарде на фоне гипертензивных изменений подтверждены исследованиями М. С. Peterson, в которых установлены прямые корреляционные связи содержания сывороточного *TGF-β1* и выраженности интерстициального миокардиального фиброза [14].

В результате оценки типа ремоделирования сердца у нормотензивных пациентов нормальная геометрия ЛЖ определена у 30% обследованных пожилых людей, лишь у 22,2% из них выявлены признаки диастолической дисфункции; у 70% диагностирована эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, в 80,9% случаев она сопровождалась начальными расстройствами диастолы. У больных пожилого возраста с АГ в 90% случаев установлена концентрическая гипертрофия ЛЖ, а его кон-

центрическое ремоделирование — в 10% случаев (критерий $\chi^2=20,1$, $\rho<0,002$). У всех пациентов доплерографически верифицирована диастолическая дисфункция миокарда.

Результаты сравнительного анализа различных показателей, характеризующих выраженность интерстициального фиброза в миокарде, и маркеров системного коллагеногенеза в группах нормотензивных лиц и у больных пожилого возраста с АГ с разными типами геометрии миокарда ЛЖ представлены в табл. 3, 4.

При анализе различий показателей, характеризующих выраженность фиброзного процесса при физиологическом старении, как в сердечной мышце, так и системного процесса в группе практически здоровых пожилых людей с различными типами геометрии миокарда, установлено, что объём интерстициального коллагена у лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ достоверно превышал аналогичный показатель

Таблица 3

Интенсивность интерстициального фиброза миокарда и системного коллагеногенеза у практически здоровых лиц пожилого возраста с разными типами геометрии миокарда ЛЖ

| Показатель | Тип геометрии ЛЖ | | p |
|---------------------------|---------------------------------|---|--------------|
| | нормальная геометрия, n=9 (30%) | эксцентрическая гипертрофия, n=21 (70%) | |
| ОФИК, % | 4±0,3 | 6,4±0,4 | <0,001 |
| Коллаген 1-го типа, пг/мл | 163,8±3,2 | 164,3±4,1 | Недостоверно |
| Коллаген 3-го типа, нг/мл | 4,8±0,1 | 4,9±0,1 | « |
| <i>TGF-β1</i> , пг/мл | 865,2±21,2 | 913,5±24,7 | « |
| <i>PRO-MMP1</i> , нг/мл | 138,6±4,7 | 144,5±4,4 | « |
| <i>TIMP1</i> , пг/мл | 133,5±3,8 | 138,6±2,8 | « |
| Галектин-3, нг/мл | 2,6±0,1 | 2,8±0,07 | « |

Таблица 4

Интенсивность интерстициального фиброза миокарда и системного коллагеногенеза у больных пожилого возраста с АГ с разными типами геометрии миокарда ЛЖ

| Показатель | Тип геометрии ЛЖ | | p |
|---------------------------|--|---|--------------|
| | концентрическое ремоделирование, n=6 (10%) | концентрическая гипертрофия, n=54 (90%) | |
| ОФИК, % | 5,9±1,1 | 9,4±0,5 | <0,05 |
| Коллаген 1-го типа, пг/мл | 174,5±5,2 | 215,3±6,5 | <0,05 |
| Коллаген 3-го типа, нг/мл | 4,8±0,4 | 4,6±0,1 | Недостоверно |
| <i>TGF-β1</i> , пг/мл | 2012,3±66,1 | 2118,3±60,1 | « |
| <i>PRO-MMP1</i> , нг/мл | 430±16,4 | 518,3±31,1 | « |
| <i>TIMP1</i> , пг/мл | 168,3±4,3 | 153,7±3,8 | « |
| Галектин-3, нг/мл | 6,8±0,1 | 5,9±0,2 | « |

в подгруппе с нормальным геометрией ($\rho<0,001$). Однако уровни сывороточных маркеров фиброобразования — коллагена 1-го и 3-го типа, *TGF-β1* и *PRO-MMP1*, тканевого ингибитора *MMP1*, галектина-3 оказались сопоставимыми.

Таким образом, поддержание процесса регуляции обмена коллагена в сердце и в организме в целом в состоянии умеренного доминирования коллагенодеградации над его синтезом при сохранении низкой активности индукторов коллагенообразования определяет незначительную выраженность фиброзного замещения миокардиальной ткани и обеспечивает в большей степени сохранение её функциональных свойств.

При анализе различий выраженности системного фиброобразования у больных пожилого возраста с АГ отмечена тенденция более высокой активности коллагеногенеза при концентрической гипертрофии ЛЖ, которая, по-видимому, частично компенсировалась увеличением концентрации *PRO-MMP1*.

Выявление маркеров замещения миокардиальных клеток фиброзной тканью, которым отводится ключевое значение в формировании избыточной коллагенизации миокарда и повышении его жесткости, развитии миокардиальной дисфункции, важно в определении толерантности пациентов к выполнению физической нагрузки. Наиболее высокая устойчивость сердечно-сосудистой системы к функциональному напряжению, соответствующая I ФК ХСН, установлена у 38 пожилых больных АГ с признаками незначительно выраженной диастолической дисфункции ЛЖ; дистанция, пройденная ими за 6 мин, составила $437 \pm 19,3$ м; II ФК ХСН — у 22 пациентов — $354,7 \pm 21,3$ м ($p < 0,01$) — с признаками выраженной диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,05$).

Повышенное содержание фиброзной ткани в интерстиции миокарда негативно сказывалось на функциональном резерве системы кровообращения, о чем свидетельствовали отрицательные корреляции между концентрацией ОФИК и результатами теста шестиминутной ходьбы: у пациентов с I ФК ХСН они оказались слабыми ($r = -0,35$, $p = 0,04$), их усиление отмечено по мере прогрессирования функциональных нарушений, достигая средней силы у больных АГ с II ФК ХСН ($r = -0,54$, $p = 0,002$).

Согласно современным требованиям, предъявляемым к диагностическим маркерам, необходимо определение характеристик их чувствительности и специфичности. Высокую практическую значимость имеет установление указанных параметров для величины ОФИК в сопоставлении с ФК ХСН. В проведенном исследовании у пожилых больных АГ чувствительность ОФИК в верификации ФК ХСН составила 78 %, а специфичность — 73 % при I ФК ХСН; чувствительность — 89 %, специфичность — 84 % при ХСН II ФК, что свидетельствовало о достаточно высокой информативности показателя ОФИК при оценке тяжести хронических нарушений кровообращения.

Выводы

Возраст-ассоциированные изменения сердца проявляются развитием легкой диастолической дисфункции миокарда при умеренном доминировании процесса системной коллагенодеградации над его синтезом.

Сочетание инволютивных и гипертензивных поражений сердца ведёт к выраженной фиброзной трансформации экстрацеллюлярного матрикса миокарда, ассоциировано с высокой активностью коллагеносинтеза и ослаблением процесса его деструкции.

Наибольшая интенсивность интерстициального фиброобразования в сердце, установленная при концентрической гипертрофии ЛЖ у пожилых больных артериальной гипертензией, служит непосредственной причиной формирования и прогрессирования ХСН.

Литература

1. Горбунов А. А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы // Морфология. 2007. Т. 1. № 4. С. 6–12.
2. Горшунова Н. К., Коробанов Ю. Ю. Значение металлопротеиназной активности в регуляции процессов фиброобразования сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Кардиол. Узбекистана. 2017. № 2. С. 106–107.
3. Гямджян К. А., Драпкина О. М., Максимов М. Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Сердеч. недостаточность. 2014. № 1. С. 51–55.
4. Драпкина О. М., Драпкина Ю. С. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 5. С. 449–458.
5. Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 4. С. 305–315.
6. Дуболазова Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012.
7. Ковалева О. Н., Колосов Е. В. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардиол. журн. 2005. № 3. С. 96–100.
8. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Сафарова А. Ф., Моисеев В. С. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка // Кардиология. 2011. № 2. С. 34–39.
9. Копица Н. П., Белая Н. В., Титаренко Н. В. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2008. № 2 (2). С. 32–37.
10. Руководство по геронтологии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского, В. В. Фролькиса. М.: Медицина, 1978.
11. Creemers E. E., Cleutjens J. P., Smits J. F., Daemen M. J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction // Circ. Res. 2001. Vol. 89. P. 201–210
12. De Souza R. R. Aging of myocardial collagen // Biogerontology. 2002. № 3. P. 325–335.
13. Gazoti Debessa C. R., Mesiano Maifirino L. B., Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network

of the human heart // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 10. P.1049–1058.

14. *Peterson M.C.* Circulating transforming growth factor beta: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis // *Med. Sci. Monit.* 2005. Vol. 11 (7). P. 229–232.

15. *Mendes A.B., Ferro M., Rodrigues B.* Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young

adults, and the elderly // *Medicina (B. Aires).* 2012. Vol. 72. № 3. P. 216–220.

16. *Polat V., Bozcali E., Uygun T. et al.* Diagnostic significance of serum galectin –3 levels in heart failure with preserved ejection fraction // *Acta Cardiol.* 2016. Vol. 71 (2). P. 191–197.

17. *Spinale F.G.* Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. № 4. P. 1285–1342.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 132–138

N. K. Gorshunova, N. V. Medvedev, V. V. Savich

**INVOLUTIVE AND HYPERTENSIVE FIBROSIVE TRANSFORMATION OF THE HEART
IN FORMATION OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION AND CHRONIC HEART FAILURE**

Kursk State Medical University, 3, K. Marx str., Kursk, 305041; e-mail: gorsh@kursknet.ru

To assess the conjugation of involutive and hypertensive fibrotic transformation of the heart formation with myocardial dysfunction and chronic heart failure (CHF), 30 normotensive individuals and 60 elderly patients with arterial hypertension (AH) (mean age — $66 \pm 0,7$ years) were examined by echo and doppler-cardiography, estimation of the volume fraction of interstitial collagen (VFIC) in the myocardium, serum concentrations of markers of systemic collagenogenesis, using a six-minute walk test. A higher intensity of LV myocardial fibrosis was revealed with a significant increase in the VFIC content in elderly patients with AH compared with normotensive patients, which indicates the predominance of interstitial collagenogenesis over collagenolysis. The increased content of fibrous tissue in myocardial interstitium caused the development of unfavorable types of cardiac remodeling and the progression of diastolic dysfunction, negatively affecting the functional reserve of the circulatory system, as evidenced by negative correlations between the level of the VFIC and the results of a 6-minute walk test: weak in patients with I FC CHF, moderate strength in patients with AH with II FC CHF.

Key words: *elderly age, arterial hypertension, fibrosis, cardiac remodeling, diastolic dysfunction, chronic heart failure*

К. В. Деркач, И. Б. Сухов, В. М. Бондарева, А. О. Шпаков

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ У КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ, ВЫЗВАННЫМ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ И ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТОЙ*

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

Метформин (МФ), препарат первой линии выбора при лечении сахарного диабета, в последние годы применяется для лечения ожирения. Его терапевтический эффект обусловлен не только воздействием на периферические ткани, но и на гипоталамус, контролирующий пищевое поведение и энергетический обмен. Цель работы состояла в изучении влияния терапии МФ (200 мг/кг в сут, 8 нед) у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной/высокожировой диетой, на метаболические и гормональные показатели и функциональное состояние гипоталамических сигнальных систем. Лечение МФ крыс с ожирением (группа ОжМ) нормализовало пищевое поведение, снижало массу тела и жировой ткани, уровень глюкозы, инсулина и лептина, повышало чувствительность к глюкозе и инсулину, улучшало показатели липидного обмена, восстанавливало Ser⁴⁷³-фосфорилирование Akt-киназы в печени. В гипоталамусе частично восстанавливались стимулирующие аденилатциклазу (АЦ) эффекты агонистов меланокортиновых рецепторов 4-го типа и дофаминовых рецепторов 1-го типа, усиливался ингибирующий АЦ эффект агонистов серотонинового рецептора 1В-го типа (C_{1B}P), что сопровождалось повышением экспрессии гена *Htr1b*, нормализовался стимулирующий эффект C₆P-агониста EMD-386088. При этом различия в активности лептиновой и инсулиновой систем и соотношении анорексигенных и орексигенных факторов в гипоталамусе крыс групп Ож и ОжМ были выражены слабо. Таким образом, лечение МФ меняет функциональную активность гипоталамической меланокортиновой, дофаминовой и серотониновой систем у крыс с ожирением, что является одной из причин снижения потребления ими пищи, восстановления метаболических показателей и чувствительности к инсулину.

Ключевые слова: Метформин, ожирение, гипоталамус, аденилатциклазная система, меланокортиновый рецептор, инсулиновая резистентность

Метформин (МФ) широко применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа [30]. В основе его терапевтического эффекта лежит способность

повышать чувствительность тканей к инсулину и снижать продукцию глюкозы гепатоцитами, что улучшает гликемический контроль и восстанавливает энергетический обмен, нарушенные при диабете. В последние годы появились клинические и экспериментальные данные, что МФ может применяться для улучшения энергетического гомеостаза при ожирении, в том числе не связанном с диабетом [17, 19, 27]. При этом эффективность МФ при различных формах ожирения сильно различается, что во многом обусловлено особенностями молекулярных механизмов и мишеней действия этого препарата.

В основе действия МФ на периферические органы и ткани лежит его способность стимулировать активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), важнейшего энергетического сенсора клетки. АМФК контролирует протекание таких процессов, как липогенез, глюконеогенез, транспорт глюкозы, стресс эндоплазматического ретикула [12, 14]. Вызываемое МФ восстановление активности АМФК в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, сниженной при диабете и ожирении, нормализует углеводный и липидный обмен, препятствует развитию окислительного стресса, липотоксичности, улучшает функции инсулиновой и других систем [30].

В последние годы появились данные, что мишенями МФ могут быть не только периферические ткани, но и мозг, в первую очередь гипоталамические нейроны [5, 20, 28]. При этом в гипоталамусе МФ не стимулирует, как на периферии, а ингибирует активность АМФК [21, 29]. В результате, усиливаются анорексигенные влияния, снижается потребление пищи, как это показано при лечении МФ пациентов и экспериментальных

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10388).

животных с ожирением [18, 22–24]. Однако механизмы, лежащие в основе анорексигенного эффекта МФ и его способности влиять на центральную регуляцию энергетического обмена и инсулиновой чувствительности, исследованы недостаточно.

Цель работы состояла в изучении того, как длительное (8 нед) лечение МФ крыс с ожирением, вызванным комбинированной высокоуглеводной и высокожировой диетой, влияет на их метаболические и гормональные показатели и на активность гипоталамических систем. Функциональное состояние лептиновой, меланокортиновой, дофаминовой и серотониновой систем в гипоталамусе оценивали по экспрессии генов, кодирующих их основные компоненты, и по регуляторным эффектам агонистов меланокортинового рецептора 4-го типа (MK_4R), дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типа (D_1R , D_2R) и серотонинового рецептора 1В-подтипа ($C_{1B}R$) на активность аденилатциклазы (АЦ). Активность инсулиновой и лептиновой систем оценивали по фосфорилированию серин/треониновой *Akt*-киназы по остатку Ser^{473} .

Материалы и методы

Все эксперименты были проведены на самцах крыс линии *Wistar* и соответствовали требованиям этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 (86/609/ЕЕС) и правилам, изложенным в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Все возможности для сокращения числа животных, необходимых для достижения поставленных задач, были предприняты.

Для индукции ожирения, начиная с возраста 26 дней, крысят вместо воды поили 30 % раствором сахарозы. В рацион также добавляли насыщенные жиры (маргарин) из расчета 4 г маргарина на крысу в день. Через месяц после начала приема высокоуглеводной/высокожировой диеты повышали суточное количество маргарина до 5 г, еще через месяц — до 6 г. У четырехмесячных крыс с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ) оценивали чувствительность к глюкозе, для чего в/б вводили раствор глюкозы (2 г/кг) и в течение 120 мин в крови, полученной из хвостовой вены, измеряли ее концентрацию [9]. Были отобраны животные с повышенной массой тела и нарушенной толерантностью к глюкозе, затем случайным образом их поделили на группы: ОжМ, которая в течение 8 нед получала МФ в дозе 200 мг/кг в сут (перорально, $n=6$), и Ож, кото-

рая вместо МФ получала плацебо ($n=6$). Крысы контрольной группы того же возраста находились на стандартном рационе (группа К, $n=6$).

За неделю до окончания лечения для оценки, вызываемой инсулином утилизации глюкозы, проводили инсулиноглюкозотолерантный тест (ИГТТ), для чего крысам одновременно вводили глюкозу (2 г/кг, в/б) и инсулин (Хумалог, 0,8 МЕ/кг, п/к) [9]. За 2 дня до окончания лечения проводили ГТТ. Уровень глюкозы определяли в течение 120 мин после глюкозной нагрузки с помощью тест-полосок One Touch Ultra (США). После декапитации под наркозом у крыс забирали кровь для оценки биохимических показателей, извлекали ткани гипоталамуса и печени для изучения экспрессии генов с помощью количественной ПЦР и фосфорилирования белков с помощью вестерн-блоттинга. Концентрацию инсулина в крови и лептина в крови и гипоталамусе определяли с помощью наборов «Rat Insulin ELISA» («MercoDia», Швеция) и «ELISA Kit for Leptin» («Cloud-Clone Corp», США) [8]. Концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и Х-ЛПВП и Х-ЛПНП оценивали с помощью наборов фирмы «Olvex Diagnosticum» (Россия).

Тотальную РНК из гипоталамуса выделяли с помощью набора «РИБО-золь-В» (ФГУН ЦНИИЭ, Россия). Обратную транскрипцию проводили с помощью набора «RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Амплификацию проводили в смеси (25 мкл), содержащей 10 нг обратнотранскрибированного продукта, по 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров, *qPCRmix*—*HS SYBR*+*LowROX* («Евроген», Россия). Для оценки экспрессии генов *LepR*, *Mc4r*, *Drd1*, *Drd2*, *Htr1b*, *Irs2*, *Akt1*, *Akt2*, *Ptpn1*, *Pomc*, *Agrp*, *Npy*, кодирующих лептиновый рецептор (ЛепR), MK_4R , D_1R , D_2R , $C_{1B}R$, *IRS2*, изоформы 1 и 2 *Akt*-киназы, протеинфосфотириозинфосфатазу 1В (ПФТФ1В), проопиомеланокортин (ПОМК), агутиподобный пептид (АПП), нейропептид Y (НПУ), использовали праймеры, структуры которых приведены в работе [2]. В качестве контроля использовали ген для глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (*Gapdh*). Амплификационный сигнал детектировали с помощью прибора «7500 Real-Time PCR System» (США). Анализ данных проводили с помощью 7500 Software v2.0.6. и Expression Suite Software v1.0.3. Расчет экспрессии целевого гена проводили по методу $\Delta\Delta Ct$.

Фосфорилирование Akt-киназ оценивали с помощью вестерн-блоттинга [1]. Для этого ткани гипоталамуса и печени гомогенизировали (1:20) в 20 mM Tris-HCl-буфере (pH 6,8), который содержал 25 mM ЭДТА, 0,1% Triton X-100, ингибиторы протеаз и фосфатаз. Гомогенат центрифугировали (100 g, 10 мин), к супернатанту добавляли (3:1, v/v) 200 mM Tris-HCl-буфер (pH 6,8), содержащий 400 mM β-меркаптоэтанол, 4% SDS, 40% глицерин и 0,01% бромфеноловый синий. Пробы нагревали до 95 °C (3 мин), разделяли в 10% полиакриламидном геле, переносили на нитроцеллюлозную мембрану (0,45 мкм, Bio-Rad, США). Мембраны в течение часа обрабатывали 5% раствором сухого обезжиренного молока в TBS-Tween-20-буфере (pH 7,6). Затем в течение ночи (+4 °C) мембраны инкубировали с первичными антителами Anti-Akt (1:1000), Anti-Phospho-Akt (Ser⁴⁷³) (1:1000), Anti-GAPDH (1:2000) («Cell Signaling Technology», США), в качестве вторичных антител использовали goat anti-rabbit IgG HRP (1:5000) («Cell Signaling Technology», США). Для детекции меченых антителами белков применяли набор для иммунохемолуминесценции («Novex ECL Reagents, Invitrogen», США).

Выделение фракций плазматических мембран из гипоталамуса крыс и определение в них активности АЦ проводили с использованием меченого субстрата [α -³²P]АТФ с удельной активностью 1000 Ки/ммоль («Изотоп», Россия), как описано ранее [9]. Для оценки чувствительности АЦ к гормонам использовали дофамин, серотонин, С₆P-агонист EMD-386088, D₁-агонист SKF 82958, D₂-агонист бромокриптин, α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ) («Sigma-Aldrich», США), МК₄P-агонист THIQ, C_{1B}P-агонист 5-нонилситриптамин (5-НОТ) («Tocris Cookson Ltd.», Великобритания).

Статистический анализ экспериментальных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 (надстройки AtteStat 12.5 и Daniel's XL Toolbox 6.52). Данные представляли как $M \pm SD$, данные по экспрессии генов — как

$M \pm SEM$. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения двух выборок с нормальным распределением использовали *t*-критерий Стьюдента, для сравнения трех групп — дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Данные, не удовлетворяющие критериям нормального распределения, обрабатывали с применением *U*-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Крысы с ожирением имели повышенную массу тела, абдоминального и эпидидимального жира, гиперфагию, умеренно выраженную гипергликемию, гиперинсулинемию, нарушения липидного баланса, что выражалось в повышении уровня ТГ, ОХ, атерогенного Х-ЛПНП, соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП (табл. 1). С помощью ГТТ показано, что уровень глюкозы через 120 мин

Таблица 1

Масса тела и жировой ткани, потребление пищи, уровень глюкозы, инсулина и лептина, содержание лептина в гипоталамусе, показатели липидного обмена у крыс с ожирением и влияние на них длительной терапии Метформином

| Показатель | К | Ож | ОжМ |
|---------------------------------------|-------------|--------------|------------------|
| Масса, г | 318±18 | 389±22* | 334±34** |
| Абдоминальный жир, г | 4,3±1,4 | 9,5±2,6* | 4,9±1,4** |
| Эпидидимальный жир, г | 5,5±1,7 | 8,8±2,2* | 6,9±2,7 |
| Доля жировой ткани, % | 3,1 | 4,7 | 3,5 |
| Потребление пищи, ккал/крыса в сут | 68±12 | 144±22* | 81±14** |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 3,6±0,3 | 5,1±0,4* | 4,0±0,3** |
| Инсулин, нг/мл | 0,65±0,21 | 1,30±0,33* | 0,68±0,24** |
| Глюкоза ГТТ ₁₂₀ , ммоль/л | 4,1±0,6 | 7,9±0,8* | 5,2±0,7** |
| ГТТ, AUC ₀₋₁₂₀ | 919±96 | 1339±139* | 987±65** |
| Глюкоза ИГТТ ₁₂₀ , ммоль/л | 1,4±0,3 | 2,9±0,5* | 1,8±0,3** |
| ИГТТ, AUC ₀₋₁₂₀ | 535±52 | 809±79* | 619±40*. ** |
| Лептин в крови, нг/мл | 0,55±0,22 | 3,17±1,33* | 1,18±0,67*. ** |
| Лептин в гипоталамусе, пг/г ткани | 0,32±0,09 | 0,20±0,05* | 0,27±0,11 |
| Триглицериды, мМ | 0,99±0,17 | 1,40±0,28* | 1,06±0,16 |
| ОХ, ммоль/л | 4,05±0,42 | 5,75±0,59* | 5,01±0,39* |
| Х-ЛПВП, ммоль/л | 2,58±0,29 | 2,28±0,2 | 2,34±0,28 |
| Х-ЛПНП, ммоль/л | 1,35±0,15 | 2,92±0,38* | 2,31±0,15*. ** |
| Х-ЛПНП/Х-ЛПВП | 0,525±0,029 | 1,282±0,134* | 0,995±0,069*. ** |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * различия между группами К и Ож и между группами К и ОжМ достоверны при $p < 0,05$; ** различия между группами Ож и ОжМ достоверны при $p < 0,05$; данные представлены как $M \pm SD$ ($n=6$).

после глюкозной нагрузки ($ГТТ_{120}$) и значение AUC_{0-120} (интегрированная площадь под кривой «концентрация глюкозы (ммоль/л) — время (мин)» в интервале времени от 0 до 120 мин) в группе Ож были достоверно выше, чем в контрольной. В ИГТТ, где оценивали способность экзогенного инсулина снижать уровень глюкозы после нагрузки, уровень глюкозы ($ИГТТ_{120}$) и значение AUC_{0-120} также превышали соответствующие значения в контрольной группе (см. табл. 1). Эти данные свидетельствуют о сниженной чувствительности тканей к глюкозе и инсулину у крыс группы Ож и развитии у них инсулиновой резистентности.

В группе Ож отмечали сильно выраженную гиперлептемию, на что указывало шестикратное повышение уровня лептина в крови. В то же время, уровень лептина в гипоталамусе был снижен. Эти данные свидетельствуют о лептиновой резистентности у крыс с ожирением, следствием чего является периферическая гиперлептемия и нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, что приводит к дефициту лептина в гипоталамусе, как это показано для пациентов и экспериментальных животных с ожирением [6, 11]. Развитие лептиновой резистентности в условиях избыточного потребления насыщенных жиров и легко усваиваемых углеводов является одним из механизмов, ведущих к нарушению энергетического обмена и ожирению [4].

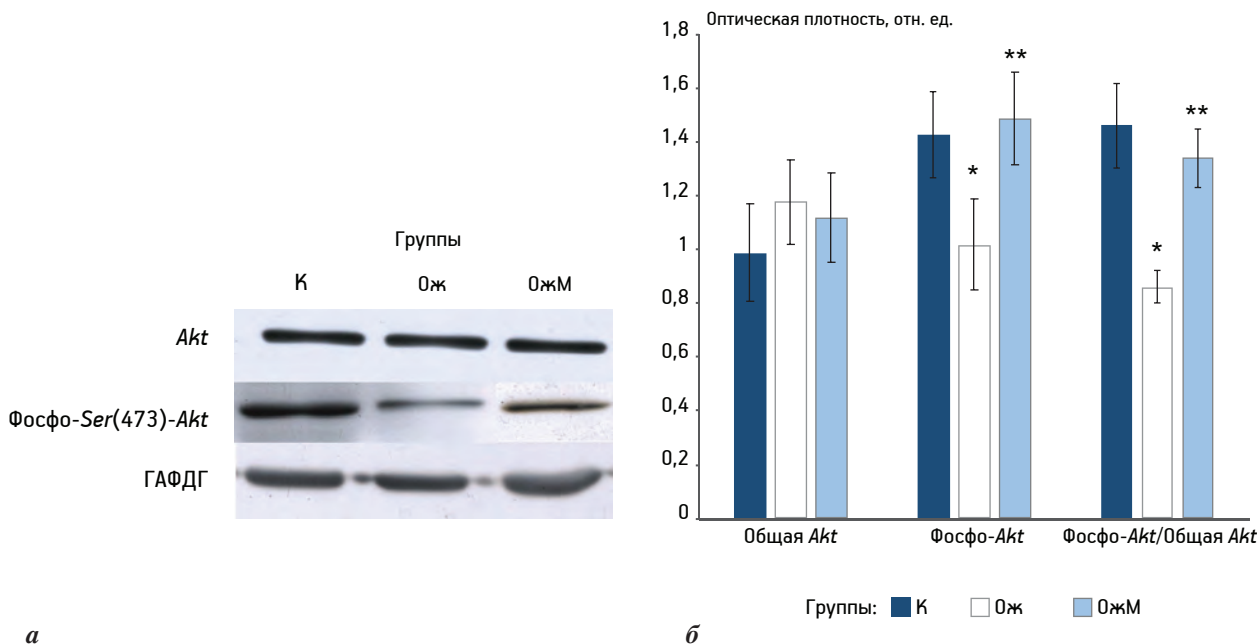
При лечении МФ отмечали нормализацию пищевого поведения, снижение массы тела и жировой ткани, улучшение показателей липидного обмена, в том числе снижение на 22 % соотношения Х-ЛПНП/Х-ЛПВП и, как следствие, снижение индекса атерогенности (см. табл. 1). В крови крыс группы ОжМ уровень глюкозы и инсулина снижался до уровня у контрольных животных, следствием чего было снижение индекса инсулиновой резистентности, рассчитанного как произведение концентрации глюкозы и инсулина натошак. В группе Ож индекс инсулиновой резистентности был повышен на 183 %, в группе ОжМ он превышал значение этого индекса в контрольной группе только на 16 %. Лечение МФ приводило к частичному восстановлению чувствительности к глюкозе и инсулину, о чем свидетельствует снижение в сравнении с группой Ож уровня глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки в ГТТ и ИГТТ и значений AUC_{0-120} для глюкозных кривых в обоих тестах (см. табл. 1). В группе ОжМ отмечали значительное снижение уровня лептина в крови и нормализацию уровня лептина в гипота-

ламусе (см. табл. 1). Эти данные свидетельствуют о повышении чувствительности к инсулину и лептину и нормализации транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер у крыс, леченных МФ.

Поскольку в условиях ожирения может меняться активность инсулиновой и лептиновой систем на периферии и в ЦНС [28], на следующем этапе работы изучали активность этих систем в печени и гипоталамусе по степени Ser^{473} -фосфорилирования серин/треониновой *Akt*-киназы, основной мишени инсулина и лептина. Имеются данные, что в гепатоцитах инсулин через *Akt*-зависимые пути повышает захват глюкозы, усиливает синтез гликогена, снижает глюконеогенез [26]. Лептин, стимулируя фосфорилирование *Akt*-киназы в гипоталамических нейронах, усиливает продукцию меланокортиновых пептидов, активирует меланокортиновую систему, вызывая, таким образом, снижение аппетита и повышение интенсивности энергетического обмена [4]. Важную роль в регуляции энергетического гомеостаза и периферической инсулиновой чувствительности играет и гипоталамическая инсулиновая система, также включающая в качестве эффекторного звена различные изоформы *Akt*-киназ [3].

Нами показано, что в печени крыс группы Ож фосфорилирование *Akt*-киназ по остатку Ser^{473} ослаблено, о чем свидетельствует снижение на 41 % соотношения фосфо-*Akt*/общая *Akt*. Лечение МФ приводило к возрастанию фосфорилирования до уровня, который не отличался от такового в контрольной группе (рисунок). Следовательно, МФ восстанавливает способность инсулина активировать *Akt*-киназу в печени, и этот эффект, как можно полагать, обусловлен способностью МФ стимулировать АМФК в гепатоцитах и улучшать энергетический статус этих клеток.

В отличие от печени, в гипоталамусе крыс группы Ож фосфорилирование *Akt*-киназ не отличалось от такового в контрольной группе. Несмотря на то, что лечение МФ приводило к небольшому его повышению, различия с группами К и Ож не были статистически значимыми (данные не представлены). При изучении экспрессии генов, кодирующих основные компоненты лептиновых и инсулиновых путей, в гипоталамусе крыс группы Ож было обнаружено, что экспрессия генов *Insr*, *Akt1* и *Ptp1b*, кодирующих инсулиновый рецептор, *Akt1*-киназу и ПФТФ1В, негативный регулятор этих путей, не менялась, в то время как экспрессия генов *LepR*, *Akt2* и *Irs2*, кодирующих ЛепР, *Akt2*-киназу и *IRS2*, в небольшой степени повышалась



Степень фосфорилирования Akt-киназы по остатку Ser⁴⁷³ в печени крыс с ожирением и влияние на нее лечения Метформинном.

а — иммуноблоттинг с использованием антител против нефосфорилированных форм Akt-киназ и фосфо-Ser⁴⁷³ Akt-киназы; б — гистограмма для фосфорилированной и нефосфорилированной форм Akt-киназ и их отношения; уровни экспрессии Akt-киназы нормированы по сигналу для глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФДГ). Различия между группами К и Ож (*) и Ож и ОжМ (**) статистически значимы при $p < 0,05$. Значения представлены как $M \pm SD$

(табл. 2). Лечение МФ приводило к повышению экспрессии гена *Akt2*, но слабо влияло на экспрессию других генов. Следовательно, при ожирении, вызванном высокоуглеводной/высокожировой диетой, лептиновая и инсулиновая системы гипоталамуса не испытывают значительных изменений, и МФ-терапия на них существенно не влияет. Показано также, что в группах Ож и ОжМ в одинаковой степени повышалась экспрессия гена *Pomc*, кодирующего ПОМК, прекурсор анорексигенных меланокортиновых пептидов, и снижалась экспрессия генов, кодирующих орексигенные факторы — АПП и НПУ (см. табл. 2). Поскольку в группах Ож и ОжМ соотношение анорексигенных и орексигенных факторов смещено в сторону анорексигенных, это должно приводить к снижению потребления пищи. В то же время, крысы группы Ож характеризовались гиперфагией, а крысы группы ОжМ имели нормальное пищевое поведение.

Кажущееся несоответствие во многом объясняется изменением чувствительности меланокортиновой системы к меланокортиновым пептидам. Несмотря на то, что в обеих группах экспрессия гена *Mс4r* была снижена (см. табл. 2), ослабленная в группе Ож чувствительность АЦ к агонистам МК₄Р в гипоталамусе крыс, леченных МФ,

Таблица 2

Экспрессия генов, кодирующих орексигенные и анорексигенные факторы и рецепторные белки, в гипоталамусе крыс с ожирением и влияние на нее лечения Метформинном

| Ген | К | Ож | ОжМ |
|--------------|-----------|------------|---------------|
| <i>Pomc</i> | 1,00±0,11 | 1,78±0,18* | 1,80±0,14* |
| <i>Agrp</i> | 1,00±0,05 | 0,7±0,03* | 0,83±0,1* |
| <i>Npy</i> | 1,00±0,07 | 0,81±0,15 | 0,64±0,09* |
| <i>LepR</i> | 1,00±0,04 | 1,39±0,07* | 1,29±0,05* |
| <i>Insr</i> | 1,00±0,11 | 1,15±0,08 | 1,23±0,13 |
| <i>Irs2</i> | 1,00±0,12 | 1,35±0,09* | 1,28±0,12 |
| <i>Akt1</i> | 1,00±0,10 | 1,02±0,12 | 1,27±0,14 |
| <i>Akt2</i> | 1,00±0,03 | 1,27±0,07* | 1,86±0,12*,** |
| <i>Ptp1b</i> | 1,00±0,13 | 1,15±0,09 | 1,20±0,11 |
| <i>Mс4r</i> | 1,00±0,10 | 0,46±0,14* | 0,62±0,11* |
| <i>Drd1</i> | 1,00±0,02 | 0,35±0,07* | 0,56±0,06*,** |
| <i>Drd2</i> | 1,00±0,07 | 0,52±0,05* | 0,58±0,12* |
| <i>Htr1b</i> | 1,00±0,03 | 1,29±0,09* | 1,71±0,10*,** |

Примечание. Данные представлены как $M \pm SEM$ (n=6).

частично восстанавливалась. На это указывает повышение стимулирующих АЦ эффектов α -МСГ и МК₄Р-агониста *THIQ* в группе ОжМ в сравнении с группой Ож (табл. 3). Однако это повыше-

Таблица 3

Стимулирующий эффект гормональных агентов на активность аденилатциклазы (по приросту активности фермента над базальным уровнем) и ингибирующий эффект гормональных агентов на стимулированную форсколином активность аденилатциклазы (по снижению прироста активности, вызванного форсколином) в плазматических мембранах гипоталамуса у крыс с ожирением при лечении Метформинном и без него

| Гормон | К | Ож | ОжМ |
|--|----------|-----------|--------------|
| <i>Прирост активности аденилатциклазы, пмоль цАМФ/мин на 1 мг мембранного белка</i> | | | |
| α -МСГ, 10^{-6} М | 40,2±1,9 | 23,1±1,5* | 32,8±1,4*,** |
| <i>THIQ</i> , 10^{-6} М | 36,5±2,1 | 21,7±1,7* | 31,4±1*,** |
| Дофамин, 10^{-5} М | 30,4±2,4 | 21,1±1,6* | 28,7±2,3** |
| <i>SKF</i> -82958, 10^{-5} М | 33,5±1,9 | 21,9±1,5* | 28,4±1,2*,** |
| Серотонин, 10^{-5} М | 56,2±3 | 64,9±1,9* | 53,1±1,7** |
| <i>EMD</i> -386088, 10^{-5} М | 40,2±1,8 | 49,5±2,1* | 39,1±2,5** |
| <i>Снижение прироста активности аденилатциклазы, вызванного форсколином (10^{-5} М), пмоль цАМФ/мин на 1 мг мембранного белка</i> | | | |
| Дофамин, 10^{-5} М | 39,6±3,4 | 23,8±3,7* | 26,5±3,1* |
| Бромокриптин, 10^{-5} М | 38,2±2,1 | 21,0±2* | 24,9±2,2* |
| Серотонин, 10^{-5} М | 30,4±2,3 | 32,2±2,6 | 40,7±2*,** |
| 5-НОТ, 10^{-5} М | 25,3±1,6 | 29,7±1,6* | 37,5±2,5*,** |

ние не столь значительное, чтобы им можно было в полной мере объяснить значительное снижение потребления пищи и улучшение энергетического гомеостаза у крыс группы ОжМ. Мы полагаем, что важными факторами, ведущими к нормализации пищевого поведения и метаболизма у крыс группы ОжМ, являются снижение деградации ПОМК и выявленные нами изменения в моноаминергических системах гипоталамуса, функционально связанных с гипоталамическими меланокортиновой и лептиновой системами.

Известно, что в условиях окислительного стресса и липотоксичности, характерных для ожирения, в гипоталамических нейронах нарушается процессинг ПОМК и усиливается его деградация [7]. Обнаруженная нами повышенная экспрессия ПОМК является компенсаторной реакцией на эти процессы. Поскольку МФ улучшает энергетический гомеостаз, то негативные метаболические влияния на процессинг ПОМК при лечении МФ ослабевают, что должно приводить к повышению концентрации меланокортиновых пептидов в гипоталамусе и усиливать их регуляторные эффекты на меланокортиновую систему, чувствительность

которой к ним, согласно нашим данным, сохраняется.

Нами показано, что МФ-терапия существенно меняет активность дофаминовой и серотониновой систем в гипоталамусе крыс с ожирением. В группе Ож снижается экспрессия генов, кодирующих оба типа ДР, ослабляются стимулирующие АЦ эффекты дофамина и селективного Д₁-агониста *SKF*-82958 и ингибирующие эффекты дофамина и Д₂-агониста бромокриптина на стимулированную форсколином активность АЦ (см. табл. 2, 3). Наряду с этим, повышается экспрессия гена *Htr1b*, кодирующего С_{1В}Р, усиливается ингибирующий эффект 5-НОТ, осуществляемый через этот рецептор, и повышаются стимулирующие АЦ эффекты серотонина и селективного С₆Р-агониста *EMD*-386088. Все эти изменения указывают на ослабление дофаминовой и усиление серотониновой сигнализации в гипоталамусе крыс с ожирением, причем баланс стимулирующих и ингибирующих влияний в каждом случае сохраняется. Лечение МФ приводит к повышению экспрессии гена *Drd1* и стимулирующих АЦ эффектов дофамина и *SKF*-82958, реализуемых через Д₁Р, существенно не затрагивая Д₂Р-путь. В группе ОжМ отмечается перераспределение серотониновых путей в пользу ингибирующего АЦ пути, что сопряжено со значительным повышением экспрессии гена *Htr1b*. Так, соотношение абсолютных значений эффектов 5-НОТ, агониста С₁-сопряженного С_{1В}Р и *EMD*-386088, агониста С₅-сопряженного С₆Р в группах Ож и ОжМ составляет 0,6 и 0,96.

Усиление сигнализации через С_{1В}Р может снижать мотивацию к потреблению пищи и опосредованно улучшать энергетический гомеостаз. На это указывают данные, что агонисты С_{1В}Р модулируют анорексигенные эффекты меланокортиновых пептидов, влияя на активность меланокортиновой системы [10, 15]. Возможно, этим объясняется более выраженный ответ на агонисты МК₄Р в условиях повышения экспрессии *Htr1b* и усиления ингибирующего АЦ эффекта 5-НОТ в группе ОжМ. К анорексигенному эффекту приводит и ингибирование С₅-сопряженных С₆Р с помощью *SB*-742457, селективного С₆Р-антагониста. Этот эффект сопоставим с таковым агониста С_{2С}Р, который также вызывает чувство насыщения и снижает потребление пищи [16]. Вследствие этого усиление в группе Ож и нормализация в группе ОжМ стимулирующего АЦ эффекта С₆Р-агониста *EMD*-386088 может вносить заметный вклад в усиле-

ние мотивации к потреблению пищи в группе Ож и в ее ослабление в группе ОжМ.

Ослабление стимулирующего и ингибирующего дофаминовых путей и частичное восстановление D_1 -сигнализации является еще одним фактором, влияющим на пищевое поведение у крыс групп Ож и ОжМ. При этом значительный вклад могут вносить изменения соотношения гетеро- и гомодимерных комплексов, образуемых D_1R и D_2R , поскольку известно, что образование таких комплексов меняет активность рецепторов и их регуляцию дофамином. При связывании с гетеродимерными D_1R/D_2R -комплексами, дофамин активирует не только цАМФ-зависимые, но и кальций-зависимые и 3-фосфоинозитидные пути, что в значительной степени определяет его физиологические эффекты, в том числе на пищевое поведение и энергетический гомеостаз [13, 25].

Заключение

Длительное лечение Метформином крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной/высокожировой диетой, приводило к нормализации пищевого поведения, снижению массы тела и жировой ткани, улучшало липидный обмен, снижало уровень глюкозы, инсулина, лептина, повышало чувствительность к глюкозе и инсулину, усиливало инсулин-индуцированную утилизацию глюкозы, восстанавливало Ser^{473} -фосфорилирование Akt-киназы в печени. Наряду с этим, Метформин в гипоталамусе восстанавливал ослабленные при ожирении стимулирующие аденилатциклазу эффекты агонистов MK_4R и D_1R , а в случае D_1R повышал экспрессию гена *Drd1*, сниженную в группе Ож. Отмечены изменения в соотношении стимулирующих и ингибирующих аденилатциклазу серотониновых путей, что иллюстрируется снижением стимулирующего аденилатциклазу эффекта C_6R -агониста EMD-386088, усилением ингибирующего аденилатциклазу эффекта $C_{1B}R$ -агониста 5-НОТ и повышением экспрессии гена *Htr1b*. При этом активность лептиновой и инсулиновой систем и соотношение анорексигенных и орексигенных факторов в гипоталамусе крыс, леченных Метформином, в группах Ож и ОжМ существенно не различались.

На основе полученных данных сделан вывод, что при лечении Метформином в гипоталамусе крыс с ожирением в наибольшей степени меняется активность меланокортиновой, дофаминовой и серотониновой систем, что ведет к снижению мотива-

ции к потреблению пищи, восстановлению метаболических и гормональных показателей, повышению чувствительности к инсулину и лептину.

Литература

1. Деркач К.В., Иванцов А.О., Чистякова О.В. и др. Лечение крыс с метаболическим синдромом интраназальным инсулином восстанавливает метаболические показатели и чувствительность к инсулину // Бюл. exper. биол. мед. 2017. Т. 163. № 2. С. 144–149.
2. Сухов И.Б., Деркач К.В., Чистякова О.В. и др. Функциональное состояние гипоталамических сигнальных систем у крыс с сахарным диабетом 2-го типа, леченных интраназальным инсулином // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2016. Т. 52. № 3. С. 184–194.
3. Шпаков А.О. Функциональная активность инсулиновой сигнальной системы мозга в норме и при сахарном диабете 2-го типа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 10. С. 1103–1127.
4. Шпаков А.О. Лептиновая сигнальная система мозга и ее функциональное состояние в условиях метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2016. Т. 52. № 3. С. 161–176.
5. Шпаков А.О., Деркач К.В. Молекулярные механизмы влияния метформина на функциональную активность нейронов мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 5. С. 504–517.
6. Banks W.A., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible // Amer. J. Physiol. 2003. Vol. 285. № 1. P. 10–15.
7. Cakir I., Cyr N.E., Perello M. et al. Obesity induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and impairs proopiomelanocortin (POMC) post-translational processing // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288. № 24. P. 17675–17688.
8. Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats // Horm. metab. Res. 2015. Vol. 47. № 12. P. 916–924.
9. 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. Article ID 245459. doi:10.1155/2015/245459.
10. Doslikova B., Garfield A.S., Shaw J. et al. 5-HT_{2C} receptor agonist anorectic efficacy potentiated by 5-HT_{1B} receptor agonist coapplication: an effect mediated via increased proportion of pro-opiomelanocortin neurons activated // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. № 23. P. 9800–9804.
11. El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 105. P. 1827–1832.
12. Foretz M., Guigas B., Bertrand L. et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies // Cell Metab. 2014. Vol. 20. № 6. P. 953–966.
13. Franco R., Martínez-Pinilla E., Lanciego J.L., Navarro G. Basic pharmacological and structural evidence for Class A G-protein-coupled receptor heteromerization // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 76.
14. Hawley S.A., Ross F.A., Chevtzoff C. et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation // Cell Metab. 2010. Vol. 11. № 6. P. 554–565.
15. Heisler L.K., Jobst E.E., Sutton G.M. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake // Neuron. 2006. Vol. 51. № 2. P. 239–249.
16. Higgs S., Cooper A.J., Barnes N.M. The 5-HT_{2C} receptor agonist, lorcaserin, and the 5-HT₆ receptor antagonist, SB-742457, promote satiety; a microstructural analysis of feeding behaviour // Psychopharmacology (Berl). 2016. Vol. 233. № 3. P. 417–424.

17. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention // *Drugs*. 2015. Vol. 75. № 10. P. 1071–1094.
18. Hou M., Venier N., Sugar L. et al. Protective effect of metformin in CD1 mice placed on a high carbohydrate-high fat diet // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 397. № 3. P. 537–542.
19. Igel L.I., Sinha A., Saunders K.H. et al. Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016. Vol. 18. № 4. P. 16. doi: 10.1007/s11883-016-0568-3.
20. López M. EJE PRIZE 2017: Hypothalamic AMPK: a golden target against obesity? // *Europ. J. Endocr.* 2017. Vol. 176. № 5. P. 235–246.
21. López M., Nogueiras R., Tena-Sempere M., Diéguez C. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance // *Nat. Rev. Endocr.* 2016. Vol. 12. № 7. P. 421–432.
22. Lv W.S., Wen J.P., Li L. et al. The effect of metformin on food intake and its potential role in hypothalamic regulation in obese diabetic rats // *Brain Res.* 2012. Vol. 1444. P. 11–19.
23. Matsui Y., Hirasawa Y., Sugiura T. et al. Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J mice // *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. № 6. P. 963–970. 2010.
24. Paolisso G., Amato L., Eccellente R. et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects // *Europ. J. clin. Invest.* 1998. Vol. 28. № 6. P. 441–446.
25. Perreault M.L., Hasbi A., O'Dowd B.F., George S.R. Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: emerging neurobiology and disease relevance // *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39. № 1. P. 156–168.
26. Sakai G., Inoue I., Suzuki T. et al. Effects of the activation of three major hepatic Akt substrates on glucose metabolism in male mice // *Endocrinology*. 2017. Vol. 158. № 8. P. 2659–2671.
27. Seifarth C., Schehler B., Schneider H.J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity // *Exp. clin. Endocr. Diabetes*. 2013. Vol. 121. № 1. P. 27–31.
28. Shpakov A. O., Derkach K. V., Berstein L. M. Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases // *Future Sci. OA (FSO)*. 2015. Vol. 1. № 3. FSO25. doi: 10.4155/fso.15.23.
29. Stevanovic D., Janjetovic K., Misirkic M. et al. Intracerebroventricular administration of metformin inhibits ghrelin-induced hypothalamic AMP-kinase signalling and food intake // *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 96. № 1. P. 24–31.
30. Yang X., Xu Z., Zhang C. et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 2017. Vol. 1863. № 8. P. 1984–1990.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 139–146

K. V. Derkach, I. B. Sukhov, V. M. Bondareva, A. O. Shpakov

THE EFFECT OF METFORMIN ON METABOLIC PARAMETERS AND HYPOTHALAMIC SIGNALING SYSTEMS IN RATS WITH OBESITY INDUCED BY A HIGH-CARBOHYDRATE/HIGH-FAT DIET

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

Metformin (MF), a first-line drug in the treatment of diabetes mellitus, has been used in the recent years to treat obesity. Its therapeutic effect is due not only to the influence on the peripheral tissues, but also on the hypothalamus, which controls food behavior and energy metabolism. The aim was to study the effect of MF therapy (200 mg/kg/day, 8 weeks) in rats with obesity caused by a high-carbohydrate/high-fat diet on the metabolic and hormonal parameters and functional state of the hypothalamic signaling systems. The MF treatment of obese rats (the group ObM) normalized the food behavior, reduced the body and fat weight and the glucose, insulin and leptin levels, increased the sensitivity to glucose and insulin, improved the lipid metabolism, and restored the Ser⁴⁷³-phosphorylation of Akt-kinase in the liver. In the hypothalamus, the stimulating adenylyl cyclase (AC) effects of the agonists of type 4 melanocortin receptor and type 1 dopamine receptor were partially restored, the inhibitory AC effect of the agonists of subtype 1B serotonin receptor (5-HT_{1B}R) was increased, which was associated with an increase in *Htr1b* gene expression, and the stimulating effect of the 5-HT₆R-agonist EMD-386088 was normalized. At the same time, the differences in the activity of the leptin and insulin systems and the ratio of anorexigenic and orexigenic factors in the hypothalamus of the rat groups Ob and ObM were insignificant. Thus, MF treatment changes functional activity of the hypothalamic melanocortin, dopamine and serotonin systems in obese rats, which is one of the reasons to decrease their food intake and to restore the metabolic indicators and insulin sensitivity.

Key words: Metformin, obesity, hypothalamus, adenylyl cyclase system, melanocortin receptor, insulin resistance

И. А. Меликян¹, Г. Д. Ахмедов¹, М. А. Будняк¹, К. Г. Гуревич², Д. Б. Никитюк³

ОСОБЕННОСТИ ПИТЬЕВОГО РЕЖИМА И ПРИЗНАКОВ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СЪЕМНЫМИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20; e-mail: 89266967779@bk.ru; ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

Цель работы — изучение особенностей питьевого режима и признаков дефицита магния у пожилых пациентов со съемными стоматологическими ортопедическими конструкциями. Проведено анкетирование 1 388 пожилых пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, которых разделили на три группы: 1-я ($n=419$) — лица, имеющие только несъемные стоматологические ортопедические конструкции; 2-я ($n=512$) — лица, имеющие частично съемные конструкции; 3-я ($n=457$) — лица, имеющие полностью съемные конструкции. Определяли такие признаки центрального ожирения, как повышение ИМТ и окружности талии. Пациентов тестировали на возможный дефицит магния. У пациентов 3-й группы чаще встречались признаки центрального ожирения, чем у пациентов 1-й и 2-й групп (52,5% против 21,5 и 41,8%, $p<0,05$), а также чаще, чем у других, наблюдали признаки дефицита магния (62,3% против 11,7 и 22,3%, $p<0,05$). Пациенты 3-й группы чаще других употребляли какао (54,1% против 5,7 и 10,4%, $p<0,05$), газированные напитки (24,5% против 7,6 и 4,3%, $p<0,05$), крепкие алкогольные напитки (23% против 10 и 10,2%, $p<0,05$). Все пожилые пациенты крайне редко употребляли бутилированную воду.

Ключевые слова: ортопедические конструкции, режимы питания, дефицит магния

Особое внимание в практике врача-терапевта занимает группа пациентов преклонного возраста. Как правило, это связано с наличием у пациентов данной группы нескольких хронических заболеваний, требующих постоянного наблюдения, лечения или коррекции ранее назначенной терапии. По данным ВОЗ, пожилые люди в настоящее время составляют примерно $1/3$ населения планеты, а к 2050 г. их число может достигнуть 50% населения.

Одной из проблем, с которой сталкиваются пожилые пациенты, является полное или частичное отсутствие зубов. В случае включенного дефекта

зубного ряда отсутствие одного или двух зубов, как правило, не вызывает существенных трудностей для стоматологического ортопедического лечения. Если у пациента отсутствует группа зубов и/или имеется сочетанная патология, например патологическая стираемость, нарушение окклюзии, то стоматологическое ортопедическое лечение должно быть комплексным и учитывать возможность изменений в височно-нижнечелюстном суставе, гипертонус жевательной мускулатуры и т. д. Лечение таких пациентов может включать изготовление несъемных, частично съемных или полных съемных протезов. В последние годы также активно используются дентальные имплантаты [10, 12]. Однако в случае полной вторичной адентии зачастую единственным методом лечения является изготовление полных съемных протезов. Во многом это связано с особенностями тканей пародонта у геронтологических пациентов, которые в той или иной степени подвергаются возрастной инволюции [1, 3].

Съемное протезирование, особенно у лиц пожилого возраста, имеет целый ряд особенностей. Первая из них связана с необходимостью привыкания пациента к изготовленным ортопедическим конструкциям. Каково бы ни было их качество, чем больше возраст пациентов, тем дольше они привыкают к съемным протезам и тем больше пациентов пользуются ими «от случая к случаю» или не пользуются вовсе [2]. Кроме того, с нашей точки зрения, привыкание пациентов к съемным ортопедическим конструкциям зависит от наличия или отсутствия предшествующего опыта пользования частично съемными стоматологическими ортопедическими конструкциями.

Ортопедическое стоматологическое лечение с использованием съемных конструкций способно восстанавливать основные функции полости рта, но не в полном объеме. Бесспорно, что следствием этого будет являться изменение рациона питания пациента, что, в свою очередь, может привести к увеличению или уменьшению массы тела, следствием чего будет являться недостаток тех или иных микроэлементов в организме.

Исходя из того, что более 90 % пожилых пациентов имеют те или иные ортопедические стоматологические конструкции, можно предположить о наличии у данной группы пациентов проблем, связанных с изменением массы тела. Как правило, до 20 % пациентов, приходящих на прием к врачу-стоматологу по иным причинам, нуждаются в корректировке существующих ортопедических конструкций [5].

Также не следует забывать тот факт, что наличие избыточной массы тела приводит к развитию дефицита магния, который повышает риск развития ожирения [8]. Несмотря на то, что существенная часть магния поступает в организм человека не с твердой пищей, а жидкостями, рацион питания оказывает влияние на биодоступность данного минерального вещества [9]. Следовательно, можно предположить, что наличие съемных протезов приводит к изменению рациона питания, который сопровождается развитием недостатка магния, что усугубляет течение.

Цель работы — изучение особенностей питьевого режима и признаков дефицита магния у пожилых пациентов со съемными стоматологическими ортопедическими конструкциями.

Материалы и методы

В работу включены 1388 пациентов 60–75 лет, обратившихся в городскую стоматологическую поликлинику № 32 Москвы за плановой помощью

Таблица 1

Характеристика пациентов пожилого возраста

| Параметр | Несъемные конструкции | Частично съемные конструкции | Съемные конструкции |
|----------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|
| Всего, <i>n</i> | 419 | 512 | 457 |
| Средний возраст, лет | 67,5±7,8 | 68,8±8,9 | 69,1±6,7 |
| Мужчины, <i>n</i> | 218 | 125 | 317 |
| Женщины, <i>n</i> | 201 | 387 | 140 |
| ИМТ | 22,3±4,5 | 25,7±5,1 | 26,1±4,9 |

в рамках ОМС (табл. 1). Все пациенты выразили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом МГМСУ.

Все пациенты были осмотрены врачом-стоматологом. В исследование были включены только те пациенты, у которых наблюдалась удовлетворительная гигиена полости рта, а ортопедические конструкции не требовали замены или коррекции. Пациенты были разделены на три группы: 1-я (*n*=419) — лица, имеющие только несъемные стоматологические ортопедические конструкции; 2-я (*n*=512) — лица, имеющие хотя бы одну частично съемную стоматологическую ортопедическую конструкцию и не имеющие полностью съемных ортопедических конструкций; 3-я (*n*=457) — лица, имеющие хотя бы одну полностью съемную стоматологическую ортопедическую конструкцию.

Использовали анкету об особенностях питьевого режима [4], в которой по различным категориям пищевых продуктов анализировалась частота их употребления в среднем за прошедший год. Также использовали анкету для определения возможного дефицита магния [6].

Определяли рост пациентов стоя в сантиметрах с помощью ростомера. Производили их взвешивание на напольных весах. Вычисляли ИМТ. С помощью гибкого сантиметра измеряли окружности талии и бедер, вычисляли их отношение. Считали, что у пациента есть признаки центрального ожирения при наличии двух условий одновременно [7]: 1) для женщин — окружность талии более 94 см, соотношение окружности талии и бедер больше 0,85; 2) для мужчин — окружность талии более 102 см, соотношение окружности талии и бедер больше 1.

Средние значения сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, так как исследованные параметры не противоречили гипотезе о нормальном распределении по критерию Колмогорова. Частоту проявления признаков в группе оценивали на основании однофакторного анализа (Аноva). За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

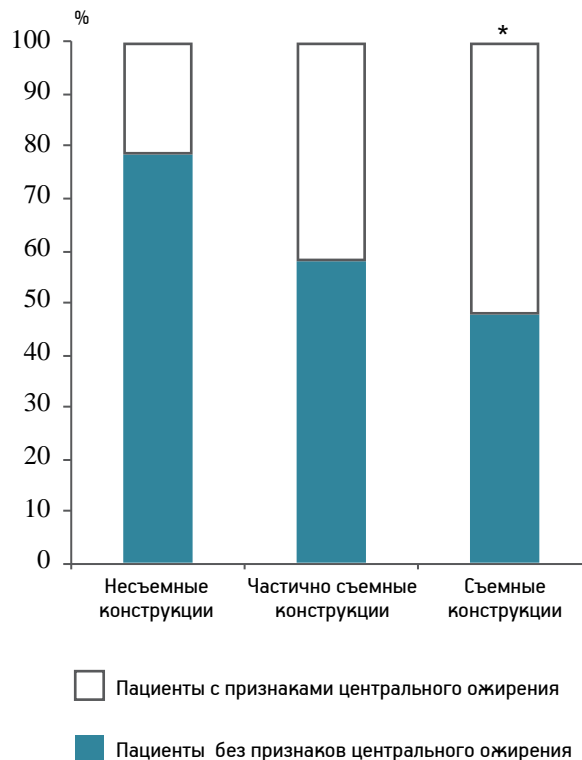
Результаты и обсуждение

Обследованные группы не отличались достоверно по ИМТ. Однако у пациентов 3-й группы чаще встречались признаки центрального ожирения, чем у пациентов 1-й и 2-й групп — 52,5 % против 21,5 и 41,8 % соответственно, $p < 0,05$ (рисунк). Возможно, это связано с тем, что с воз-

растом ИМТ становится недостаточно чувствительным показателем для определения признаков ожирения у лиц, у которых начались возрастные изменения организма.

У пациентов 3-й группы чаще, чем у других, наблюдали признаки дефицита магния — 62,3 % против 11,7 и 22,3 % соответственно, $p < 0,05$ (табл. 2). Вероятно, это вызвано тем, что съемные стоматологические ортопедические конструкции вынуждают пациентов ограничивать себя в выборе пищи. Также нельзя исключить, что дефицит магния связан с избыточной массой тела [11]. В то же время мы не можем исключить и того, что имеются различия в питьевом режиме пациентов, которые приводят к различным поступлениям минеральных веществ в организм.

Так, пациенты 3-й группы чаще других употребляли какао (54,1 % против 5,7 и 10,4 % соответственно, $p < 0,05$), газированные напитки (24,5 % против 7,6 и 4,3 % соответственно, $p < 0,05$), крепкие алкогольные напитки (23 % против 10 и 10,2 % соответственно, $p < 0,05$), которые являются высококалорийными продуктами и, по всей видимости, служат частичным восполнением энергетической ценности пищевого рациона, недополученного с пищей. В то же время, указанные напитки не содержат большого количества минеральных веществ,



Частота встречаемости признаков центрального ожирения у пожилых пациентов в зависимости от типа стоматологической ортопедической конструкции; * $p < 0,05$ — отличия между группами

Таблица 2

Сравнение пациентов пожилого возраста в зависимости от имеющихся стоматологических ортопедических конструкций

| Параметр | | Несъемные конструкции | | Частично съемные конструкции | | Съемные конструкции | | p |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|-------|------------------------------|-------|---------------------|-------|--------|
| | | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | |
| Дефицит магния | высокая вероятность | 49 | 11,69 | 114 | 22,27 | 285 | 62,36 | 0,0051 |
| | группа риска | 235 | 56,09 | 276 | 53,91 | 148 | 32,39 | |
| | нет дефицита | 135 | 32,22 | 122 | 23,83 | 24 | 5,25 | |
| Чай, кофе | 1 раз в мес и реже | 75 | 17,9 | 90 | 17,58 | 89 | 19,47 | 0,0006 |
| | 1 раз в нед | 125 | 29,83 | 169 | 33,01 | 190 | 41,58 | |
| | несколько раз в нед | 219 | 52,27 | 253 | 49,41 | 178 | 38,95 | |
| Какао | 1 раз в мес и реже | 146 | 34,84 | 258 | 50,39 | 15 | 3,28 | 0,007 |
| | 1 раз в нед | 249 | 59,43 | 201 | 39,26 | 195 | 42,67 | |
| | несколько раз в нед | 24 | 5,73 | 53 | 10,35 | 247 | 54,05 | |
| Квас | 1 раз в мес и реже | 365 | 87,11 | 407 | 79,49 | 398 | 87,09 | 0,068 |
| | 1 раз в нед | 54 | 12,89 | 102 | 19,92 | 42 | 9,19 | |
| | несколько раз в нед | 0 | 0 | 3 | 0,59 | 17 | 3,72 | |
| Низкокалорийные напитки | 1 раз в мес и реже | 328 | 78,28 | 356 | 69,53 | 378 | 82,71 | 0,0441 |
| | 1 раз в нед | 87 | 20,76 | 149 | 29,10 | 67 | 14,66 | |
| | несколько раз в нед | 4 | 0,95 | 7 | 1,37 | 12 | 2,63 | |

| Параметр | | Несъемные конструкции | | Частично съемные конструкции | | Съемные конструкции | | p |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------|------------------------------|-------|---------------------|-------|--------|
| | | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | |
| Газированные безалкогольные напитки | 1 раз в мес и реже | 249 | 59,43 | 215 | 41,99 | 189 | 41,36 | 0,0036 |
| | 1 раз в нед | 138 | 32,94 | 275 | 53,71 | 156 | 34,14 | |
| | несколько раз в нед | 32 | 7,64 | 22 | 4,3 | 112 | 24,51 | |
| Спортивные напитки | 1 раз в мес и реже | 401 | 95,70 | 439 | 85,74 | 399 | 87,31 | 0,0867 |
| | 1 раз в нед | 16 | 3,82 | 42 | 8,20 | 31 | 6,78 | |
| | несколько раз в нед | 2 | 0,48 | 31 | 6,05 | 27 | 5,91 | |
| Тонизирующие напитки | 1 раз в мес и реже | 316 | 75,42 | 345 | 67,38 | 311 | 68,05 | 0,0211 |
| | 1 раз в нед | 54 | 12,89 | 75 | 14,65 | 89 | 19,47 | |
| | несколько раз в нед | 49 | 11,69 | 92 | 17,97 | 57 | 12,47 | |
| Холодные чаи | 1 раз в мес и реже | 211 | 50,36 | 245 | 47,85 | 75 | 16,41 | 0,0021 |
| | 1 раз в нед | 154 | 36,75 | 115 | 22,46 | 281 | 61,49 | |
| | несколько раз в нед | 54 | 12,89 | 152 | 29,69 | 101 | 22,1 | |
| Вода минеральная | 1 раз в мес и реже | 395 | 94,27 | 505 | 98,63 | 447 | 97,81 | 0,1194 |
| | 1 раз в нед | 21 | 5,01 | 6 | 1,17 | 8 | 1,75 | |
| | несколько раз в нед | 3 | 0,72 | 1 | 0,2 | 2 | 0,44 | |
| Вода водопроводная | 1 раз в мес и реже | 29 | 6,92 | 11 | 2,15 | 64 | 14 | 0,0268 |
| | 1 раз в нед | 77 | 18,38 | 98 | 19,14 | 115 | 25,16 | |
| | несколько раз в нед | 313 | 74,7 | 403 | 78,71 | 278 | 60,83 | |
| Фруктовые соки и нектары | 1 раз в мес и реже | 97 | 23,15 | 156 | 30,47 | 78 | 17,07 | 0,0007 |
| | 1 раз в нед | 167 | 39,86 | 258 | 50,39 | 256 | 56,02 | |
| | несколько раз в нед | 155 | 36,99 | 98 | 19,14 | 123 | 26,91 | |
| Слабоалкогольные напитки | 1 раз в мес и реже | 34 | 8,11 | 75 | 14,65 | 81 | 17,72 | 0,0096 |
| | 1 раз в нед | 276 | 65,87 | 345 | 67,38 | 255 | 55,8 | |
| | несколько раз в нед | 109 | 26,01 | 92 | 17,97 | 121 | 26,48 | |
| Вина | 1 раз в мес и реже | 108 | 25,78 | 256 | 50,00 | 175 | 38,29 | 0,0001 |
| | 1 раз в нед | 189 | 45,11 | 135 | 26,37 | 156 | 34,14 | |
| | несколько раз в нед | 122 | 29,12 | 121 | 23,63 | 126 | 27,57 | |
| Крепкие спиртные напитки | 1 раз в мес и реже | 304 | 72,55 | 375 | 73,24 | 296 | 64,77 | 0,0214 |
| | 1 раз в нед | 73 | 17,42 | 85 | 16,6 | 56 | 12,25 | |
| | несколько раз в нед | 42 | 10,02 | 52 | 10,16 | 105 | 22,98 | |

в том числе магния, что может приводить к развитию их алиментарного дефицита в организме.

Особенно хочется отметить установленный в исследовании факт, что пожилые пациенты крайне редко употребляют бутилированную воду (во всех исследованных группах — менее 1% лиц, несколько раз в неделю). Мы не можем сказать, связано ли это с их низким финансовым уровнем или является следствием привычек. Однако данный факт, по нашему мнению, нуждается в дальнейшем изучении. При этом следует иметь в виду, что в РФ продаются минеральные воды, богатые содержанием магния («Донат Mg», «Завьяловская» и другие). Возможно, для профилактики

развития дефицита данного минерала у пациентов со съемными стоматологическими ортопедическими конструкциями стоит рекомендовать прием данной минеральной воды или магнийсодержащих препаратов на регулярной основе. Также, возможно, стоит дополнительно контролировать плазменный уровень магния.

Заключение

Таким образом, мы показали различия в пищевых режимах у пациентов в зависимости от имеющихся стоматологических ортопедических конструкций. Также была установлена связь между

дефицитом магния и имеющимися стоматологическими ортопедическими конструкциями. Связан дефицит магния с питьевым режимом или нет — предстоит установить в будущем.

Литература

1. Алимский А.В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста // Стоматология для всех. 2000. № 2. С. 46–49.
2. Борисова Е.Н. Совокупность факторов, способствующих полной утрате зубов к пожилому и старческому возрасту // Рос. стоматол. журн. 2000. № 3. С. 22–26.
3. Борисова Е.Н. Кариес и заболевания пародонта у лиц пожилого и старческого возраста при частичной вторичной адентии // Стоматология. 2001. Т. 1. С. 138–140.
4. Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Камбаров А.О. Безалкогольные напитки: российские приоритеты // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 3. С. 49–54.
5. Емельянова Т.В., Лебеденко И.Ю. Клиническая оценка качества несъемных зубных протезов у пациентов пожилого и старческого возраста, обратившихся за стоматологиче-

ской помощью в различные лечебные учреждения Москвы // Рос. стоматол. журн. 2013. № 5. С. 23–26.

6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джабава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2012. № 11 (4). С. 25–34.

7. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М.: Практика, 2015.

8. Ford E.S., Li C., McGuire L.C. et al. Intake of Dietary Magnesium and the Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. // Obesity. 2007. Vol. 15 № 5. P. 1139–1146.

9. He K., Liu K., Daviglus M.L., Morris S.J. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults // Circulation. 2006. Vol. 113. № 13. P. 1675–1682.

10. Lodder A., Kamath M.V., Upton A.R. et al. Evaluation of the efficacy and performance of medical implants: a review // J. Long. Term Eff. Med. Implants. 2010. Vol. 20. № 3. P. 173–185.

11. López-González B., Molina-López J., Florea D.I. et al. Association between magnesium-deficient status and anthropometric and clinical-nutritional parameters in postmenopausal women // Nutr. Hosp. 2014. Vol. 29. № 3. P. 658–664.

12. Shibata Y., Tanimoto Y. A review of improved fixation methods for dental implants. Part I: Surface optimization for rapid osseointegration // J. Prosthodont. Res. 2015. Vol. 59. № 1. P. 20–33.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 1. P. 147–151

I. A. Melikyan¹, G. D. Akhmedov¹, M. A. Budnyak¹, K. G. Gurevich², D. B. Nikityuk³

FEATURES OF A DRINKING REGIMEN AND SIGNS OF DEFICIENCY OF MAGNESIUM AT ELDERLY PATIENTS WITH REMOVABLE STOMATOLOGIC ORTHOPEDIC CONSTRUCTIONS

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya str., Moscow, 127473; e-mail: 8926696779@bk.ru; ² N. I. Pirogov Russian State Investigate Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997; ³ Federal State Investigate Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustinskii proezd, Moscow, 109240

The purpose was to study features of a drinking regimen and signs of deficiency of magnesium at elderly patients with removable stomatologic orthopedic constructions. Questioning of 1 388 elderly patients who coming for the dentistry office. Patients were divided into three groups: the 1st was characterized by existence only of fixed stomatologic orthopedic constructions ($n=419$); the 2nd group was characterized by existence of partially removable constructions ($n=512$); the 3rd group was characterized by existence of full-removable constructions ($n=457$). We defined symptoms of the central obesity as rising of BMI and a circle of a waist. Patients were tested for possible deficiency of magnesium. At patients of the 3rd group have more often symptoms of the central obesity, than at the 1st and 2nd groups (52,5% against 21,5 and 41,8%, $p<0,05$). Patients of the 3rd group have more often signs of deficiency of magnesium, than other patients (62,3% against 11,7 and 22,3%, $p<0,05$). Patients of the 3rd group more often than others intake cocoa (54,1% against 5,7 and 10,4%, $p<0,05$), carbonated drinks (24,5% against 7,6 and 4,3%, $p<0,05$), hard alcoholic beverages (23% against 10 and 10,2%, $p<0,05$). All elderly patients extremely seldom use bottled water.

Key words: orthopedic constructions, diets, deficiency of magnesium

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2018 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2018 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: отпечатки или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего её на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в данное исследование (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2018 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н.Анисимова по адресу:

**197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова –
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».**

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2019 г.