ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2018
Том Vol. 31

Advances in Gerontology
Успехи геронтологии

Биология и физиология старения

Патогенез, клиническая картина и терапия заболеваний у пожилых

Социальная геронтология

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

Volume 31, № 3

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

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

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

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 31, № 3

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Выходит с 1997 г.

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2018. Т. 31. № 3. 142 с., ил.

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

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 23.07.2018 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 17,75.

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

© Успехи геронтологии, 2018
© Геронтологическое общество, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Куликов А. В., Архипова Л. В., Куликова П. А., Глазков А. А., Куликов Д. А. Возможные подходы к увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных	316	*Kulikov A. V., Arkhipova L. V., Kulikova P. A., Glazkov A. A., Kulikov D. A.* Possible approaches to increase longevity of experimental animals
Мыльников С. В. Зависимость дисперсии выживаемости от возраста когорты у *Drosophila melanogaster.* Сообщение 1: норма реакции выживаемости и ее наследование	323	*Mylnikov S. V.* Regression of survivability variance upon cohort age in *Drosophila melanogaster*. 1st survivability: reaction norm and its inheritance
Климова Е. М., Божков А. И., Коваленко Т. И., Минухин В. В., Белозеров И. В. Молодые и старые животные используют различные стратегии формирования иммунного ответа на инфекционные агенты (*Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*)	330	*Klimova O. M., Bozhkov A. I., Kovalenko T. I., Minukhin V. V., Belozorov I. V.* Young and old animals use different strategies for forming an immune response to infectious agents (*Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*)
Кожевникова О. С., Фурсова А. Ж., Марковец А. М., Телегина Д. В., Муралева Н. А., Колосова Н. Г. Уровни *VEGF* и *PEDF* в сетчатке крыс: эффекты старения и развития ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации	339	*Kozhevnikova O. S., Fursova A. Zh., Markovets A. M., Telegina D. V., Muraleva N. A., Kolosova N. G.* *VEGF* and *PEDF* levels in the rat retina: effects of aging and AMD-like retinopathy
Айдарова В. С., Бабийчук В. Г., Ломакин И. И., Кудокоцева О. В., Бабийчук Г. А. Влияние криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови на течение патологических процессов при прогрессирующем старении мозга (экспериментальное исследование)	345	*Aidarova V. S., Babijchuk V. G., Lomakin I. I., Kudokotseva O. V., Babijchuk G. A.* Effect of cryopreserved cord blood nucleated cells on course of pathological processes in progressive aging of brain (experimental study)
Свердева Ю. О., Варакута Е. Ю., Жданкина А. А., Потапов А. В., Герасимов А. В., Логвинов С. В. Возрастные структурные изменения клеток первичной зрительной коры у крыс при высокоинтенсивном световом воздействии	352	*Sverdeva Yu. O., Varakuta Ye. Yu., Zhdankina A. A., Potapov A. V., Gerasimov A. V., Logvinov S. V.* Age-related structural changes in the cells of the primary visual cortex of rats under high-intensity light exposure
Быкова Ю. Н., Титова Л. А. Использование нативной тромбоцитарной аутоплазмы и ее термически обработанных модификаций для коррекции возрастных изменений кожи	356	*Bykova Yu. N., Titova L. A.* Use of natural platelet autoplasma and its thermally processed modifications for correction of age changes of skin
Кузник Б. И., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Гусева Е. С., Файн И. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Роль «белков молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни	362	*Kuznik B. I., Davydov S. O., Smolyakov Yu. N., Stepanov A. V., Guseva Ye. S., Fine I. V., Linkova N. S., Khavinson V. Kh.* The role of «youth and aging proteins» in essential hypertension pathogenesis
Агеносов М. П., Каган О. Ф., Хейфец В. Х. Особенности течения мочекаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста	368	*Agenosov M. P., Kagan O. F., Kheyfets V. Kh.* Features of urolithiasis in patients of advanced and senile age
Гуляев Н. И., Галенко А. С., Козлов К. Л., Любимов А. И., Олексюк И. Б., Сизенко В. В., Соловьев М. А., Михеева Н. А. К вопросу об актуальности проблемы изучения патоморфогенеза аортального склероза	374	*Gulyaev N. I., Galenko A. S., Kozlov K. L., Lubimov A. I., Oleksyuk I. B., Sizenko V. V., Solovyev M. A., Mikheeva N. A.* Actuality of pathomorphogenesis investment in calcific aortic valve stenosis
Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Лимарева Л. В., Сустретов А. С. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и параметров оксигенации мембран эритроцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт	379	*Zolotovskaia A. I., Davydkin I. L., Lymareva L. V., Sustretov A. S.* Interrelation of endothelial dysfunction and parameters of erythrocyte membrane oxygenation in patients with atrial fibrillation, after cardioembolic stroke

Грибанов А. В.,Дёмин А. В., Гудков А. Б., Панков М. Н.
Характеристика качества жизни городских женщин 55–64 лет
387
Gribanov A. V., Dyomin A. V., Gudkov A. B., Pankov M. N.
Characteristics of the quality of life in women 55–64 years old living in the urban conditions

Коков Л. С., Ванюков А. Е., Бережной К. Ю.
Оценка факторов риска, влияющих на результаты чрескожного коронарного вмешательства, у пациентов старше 80 лет с острым коронарным синдромом
394
Kokov L. S., Vanyukov A. Ye., Berezhnoi K. Yu.
Predictors of one-year outcomes after percutaneous coronary interventions in octogenarian patients with acute coronary syndrome

Бывальцев В. А., Степанов И. А., Алиев М. А.
Сравнение открытых и минимально-инвазивных методик в хирургическом лечении интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга у пациентов пожилого и старческого возраста
400
Byvaltsev V. A., Stepanov I. A., Aliyev M. A.
Comparison of open and minimally invasive techniques in the surgical treatment of intradural extramedullary spinal tumors in elderly and senile patients

Бывальцев В. А., Голобородько В. Ю., Калинин А. А., Оконешникова А. К., Стрелков М. В.
Анализ результатов эффективности Дексмедетомидина при лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника минимально-инвазивными пункционными методиками у пациентов пожилого возраста
408
Byvaltsev V. A., Goloborod'ko V. Yu., Kalinin A. A., Okoneshnikova A. K., Strelkov M. V.
Analysis of the effectiveness of Dexmedetomidine in the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine with minimally invasive puncture techniques in elderly patients

Мурылев В. Ю., Елизаров П. М., Музыченков А. В., Рукин Я. А., Деринг А. А., Куковенко Г. А., Рубин Г. Г.
Тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов старческого возраста и долгожителей
416
Murilev V. Yu., Elizarov P. M., Muzichenkov A. V., Rukin Ya. A., Dering A. A., Kukovenko G. A., Rubin G. G.
Total knee arthroplasty in senile age patients and long livers

Суханов А. В.,Диптан А. В., Качалова Г. А., Шураева Г. А.
Метаболический синдром — фактор риска когнитивных нарушений у пожилых участников групп здоровья
423
Sukhanov A. V., Diptan A. V., Kachalova G. A., Shuraeva G. A.
Metabolic syndrome is a risk factor for cognitive impairment among older participants of the groups of health

Клеменов А. В.
Реверсивная ходьба и ее применение в гериатрии
428
Klemenov A. V.
Backward walking and its application in geriatric patients

Зинчук Н. А., Ермолина Н. В., Доронцев А. В., Светличкина А. А.
Исследование влияния занятий оздоровительной физической культурой на функциональное состояние женщин пожилого возраста
433
Zinchuk N. A., Yermolina N. V., Dorontsev A. V., Svetlichinkina A. A.
Research of therapeutic physical exercise impact on functional status of elderly women

Чикинова Л. Н., Болтенко Ж. В., Запарий Н. С.
Комплексное исследование инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани у лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста в Российской Федерации
437
Chikinova L. N., Boltenko Z. V., Zapary N. S.
A comprehensive research on disability caused by musculoskeletal system and connective tissue deseases among persons of working age and above in Russian Federation

Шипунова Т. В.
Социальная безопасность старения: постановка проблемы
442
Shipunova T. V.
Social security of aging: problem statement

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-R/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 $^1/_{10}$—$^1/_8$ 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 обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не внедрять в файл Word, а сохранять в формате исходной программы**). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам.
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 удлиняет допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

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

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

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

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

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

© Коллектив авторов, 2018
УДК 577.73:599.323.4

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 316–322

А. В. Куликов[1], Л. В. Архипова[1], П. А. Куликова[2], А. А. Глазков[2], Д. А. Куликов[2]

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ*

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290, Пущино, Московская обл., ул. Институтская, 3, e-mail: 29.04.55@mail.ru; [2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Показана статистически значимая разница кумулятивной выживаемости у крыс линии *Wistar*, рожденных в разное время года: животные, рожденные в конце ноября — начале декабря, имели на 24,8% большую среднюю продолжительность жизни, на 14,3% — минимальную и на 20,7% — максимальную продолжительность жизни по сравнению с животными, рожденными в апреле. Также показано, что методика трансплантации ткани тимуса в иммунологически привилегированную переднюю камеру глаза имеет геропротекторную эффективность как у животных, рожденных в конце ноября — начале декабря, так и у животных, рожденных в апреле.

Ключевые слова: тимус, трансплантация, старение, продолжительность жизни

Известно, что тимус подвержен выраженной возрастной инволюции. В литературе можно встретить точку зрения, рассматривающую инволюцию тимуса как важный фактор, управляющий старением и влияющий на продолжительность жизни [9, 10]. Из этого можно сделать предположение, что замедление инволюции тимуса способствует увеличению продолжительности жизни. Основываясь на этой гипотезе, наш коллектив разработал трансплантационную методику увеличения продолжительности жизни на лабораторных животных. Способ заключается в пересадке аллогенной ткани тимуса, взятой от молодых крыс, в переднюю камеру глаза крыс-реципиентов [5]. Выбор места трансплантации обусловлен иммунологической привилегированностью передней камеры глаза [15]: трансплантат, помещенный в переднюю камеру глаза, за счет наличия гистогематического барьера не подвергается выраженной агрессии со стороны иммунной системы реципиента, что позволяет отказаться от использования иммунодепрессантов; кроме того, такая локализация трансплантата дает возможность визуального контроля за состоянием пересаженной ткани на протяжении всего эксперимента. Разработанная методика позволяет замедлить возрастную инволюцию собственного тимуса; у прооперированных животных было показано статистически значимое увеличение кумулятивной выживаемости ($p<0,01$, критерий Кокса), увеличение средней продолжительности жизни — на 26%, максимальной продолжительности жизни — на 32% [5].

Очевидно, что на эффективность методики может оказывать влияние множество факторов, как модифицируемых (подготовка животных, выбор возраста проведения манипуляции и других), так и немодифицируемых (время рождения, пол и т. д.). В предыдущих исследованиях нами было показано, например, что геропротекторная эффективность методики зависит от возраста животных-реципиентов, методика более эффективна у пожилых крыс, чем у молодых [5]. В данной работе перед нами стояла задача оценить влияние другого немодифицируемого фактора на продолжительность жизни животных, подвергнутых и не подвергнутых трансплантации, — месяца рождения. Данный фактор крайне интересен как при совместной оценке с эффективностью трансплантации тимуса в переднюю камеру глаза, так и в качестве независимого фактора, потенциально влияющего на продолжительность жизни.

Многочисленные исследования показывают, что сезон и даже месяц рождения человека могут оказывать влияние на продолжительность жизни и смертность, причина этого феномена неясна окончательно и продолжает активно обсуждаться [1, 3, 8, 12, 17]. Так, при анализе выборки из 101 634 лиц, умерших в Киеве в течение 1990–2000 гг., было

* Работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 007-00-94-18-00.

выявлено, что значения среднего возраста смерти у лиц, родившихся в середине года (апрель—июль) были ниже, чем у родившихся в начале и в конце года (октябрь—март) [3]. A. Lerchl в своей работе проанализировал возраст смерти жителей Германии, умерших в 1984, 1999 гг., и показал, что максимальный возраст смерти отмечался у лиц, рожденных с мая по июль, а минимальный — у лиц, рожденных в октябре—декабре [12].

Данный феномен требует дальнейшего изучения, для чего необходима экспериментальная модель. В жизни человека есть множество факторов, которые могут вносить вклад в продолжительность жизни (экономические, религиозные, классовые и другие), тогда как исследование, проведенное на животных моделях, позволит минимизировать влияние социальных факторов и сконцентрировать внимание именно на физиологических особенностях организма. Таким образом, обнаружение влияния сезона рождения на продолжительность жизни лабораторных животных позволило бы рассматривать лабораторных грызунов в качестве модели для изучения этого феномена и подтвердило бы лидирующую роль несоциальных факторов во влиянии сезона рождения на продолжительность жизни.

Однако несмотря на то, что крысы являются частым объектом экспериментальных исследований в геронтологии [13, 14], в литературе не так много данных, подтверждающих взаимосвязь месяца рождения животных и возраста их смерти. Нами были найдены единичные исследования на эту тему. Так, в работе И. А. Виноградовой и соавт. на животных, содержащихся в условиях естественного освещения Карелии, была показана взаимосвязь месяца рождения с частотой и временем развития злокачественных опухолей. Также эта работа демонстрирует влияние разных режимов освещения на канцерогенез [4]. Известно, что изменение светового режима может оказывать влияние на различные системы органов и продолжительность жизни [2]. На лабораторных крысах было показано, что на разных этапах постнатального онтогенеза воздействие избыточного освещения на продолжительность жизни может иметь разнонаправленный характер [7]. Влияние режима освещения на организм реализуется во многом за счет выделения гормона эпифиза мелатонина, синхронизирующего биологические ритмы организма [16]. Известно, что имеются нейроиммуноэндокринные взаимодействия тимуса и эпифиза, а также показано ключевое значение инволюции данных органов при старении [6]. Таким образом, совместная оценка эффективности трансплантации тимуса и сезона рождения на продолжительность жизни может быть еще одним шагом к комплексному пониманию механизмов старения.

Цель работы — оценка влияния двух факторов (сезона рождения и трансплантации ткани тимуса в переднюю камеру глаза) на продолжительность жизни крыс линии *Wistar*. Широко известно, что продолжительность жизни зависит от множества факторов. Поэтому в своих исследованиях мы максимально стандартизировали условия содержания и питания экспериментальных животных. Полученные данные позволяют не только оценить совместное влияние сезона рождения и трансплантации тимуса в переднюю камеру глаза на продолжительность жизни, но и глубже понять этиологию взаимосвязи сезона рождения и продолжительности жизни, а также рассмотреть лабораторных грызунов как потенциальный объект для изучения этого феномена.

Материалы и методы

Исследование выполнено на крысах линии *Wistar* (n=95). Для исключения влияния половых различий в работе использовали только самцов.

Было проведено две серии экспериментов. В первой серии исследование вели на крысах-реципиентах, рожденных в апреле. На момент начала эксперимента возраст крыс-реципиентов составлял 17,5±1 мес. Во второй серии исследование вели на крысах-реципиентах, рожденных в конце ноября — начале декабря. На момент начала эксперимента возраст крыс составлял 18±1 мес. В каждой серии экспериментов животные были поделены на две группы — экспериментальную и контрольную. Животным экспериментальной группы проводили трансплантацию ткани тимуса по отработанной ранее методике. Ткань тимуса для трансплантации в переднюю камеру глаза реципиента выделяли от молодых крыс-доноров в возрасте 1—1,5 мес. Для забора тимуса у доноров осуществляли эвтаназию путем введения летальной дозы анестетика Золетил (действующие вещества — золазепама гидрохлорид, тилетамина гидрохлорид в равных пропорциях, «Virbac Sante Animale», Франция) — 200 мг/кг массы тела, после чего вскрывали грудную клетку и извлекали орган. В чашке Петри со средой Игла ткань тимуса измельчали до фрагментов объемом примерно

1,1±0,2 мм^3. Выделение и подготовку ткани тимуса осуществляли непосредственно перед трансплантацией.

Операцию проводили под общей анестезией: Золетил 8 мг/кг и Ксила 0,42 мл/кг (действующее вещество — ксилазина гидрохлорид 2% раствор, «Interchemie werken "De Adelaar" B.V», Нидерланды) внутрибрюшинно. Животным-реципиентам непосредственно перед операцией для достижения максимального мидриаза в оперируемый глаз закапывали по 1 капле 0,1% раствора Атропина (атропина сульфат, «Московский эндокринный завод», Россия) и 0,5% раствора Дикаина (тетракаина гидрохлорид, ОАО «Органика», Россия). Эта манипуляция уменьшает площадь радужной оболочки, помогает избежать последующих повреждений структур глаза, богатых капиллярами, и позволяет снизить чувствительность роговицы. На роговице левого глаза делали разрез длиной 1,5—2 мм на 13 ч по воображаемому циферблату в 1—2 мм от края роговицы. Ткань тимуса трансплантировали в переднюю камеру глаза, трансплантат помещали на радужную оболочку, общий объем трансплантата составлял 4±1 мм^3 [5]. Животным контрольной группы проводили ложную операцию — разрез роговицы без трансплантации клеток тимуса. За животными наблюдали до естественной гибели.

Для исключения влияния других факторов на продолжительность жизни, всех крыс содержали в стандартных условиях вивария при температуре 21—23 °С. Они получали сбалансированный гранулированный корм (в соответствии с ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных»), доступ к питьевой воде был свободным. Крысы находились в условиях естественного освещения (северный умеренный пояс освещенности, Центрально-Европейская часть России).

Работа выполнена с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (2010/63/EU), в ГОСТ Р 53434-2009 «Национальный стандарт Российской Федерации. Принципы надлежащей лабораторной практики».

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 13.2 (Dell Inc., USA). Выживаемость в группах оценивали с помощью построения кривых Каплана—Майера, сравнение проводили с помощью теста Кокса—Мантела (Cox—Mantel test). Рассчитывали среднюю продолжительность жизни (со стандартной ошибкой и 95% ДИ), медиану выживаемости (со стандартной ошибкой и 95% ДИ), максимальную и минимальную продолжительности жизни. С помощью 95% двусторонних ДИ проверяли гипотезы о различиях средней положительности жизни между группами.

Результаты и обсуждение

В обеих сериях экспериментов было показано статистически значимое увеличение выживаемости после трансплантации ткани тимуса в переднюю камеру глаза (для крыс, рожденных в апреле, $p<0{,}0001$, для крыс, рожденных в конце ноября — начале декабря, $p=0{,}0421$, Cox—Mantel test), *рис. 1*.

Также была показана статистически значимая разница кумулятивной выживаемости животных контрольной группы, рожденных в разное время года ($p=0{,}0006$, Cox—Mantel test), см. рис. 1, *а*, *в*. Животные, рожденные в ноябре—декабре, имели большую среднюю продолжительность жизни на 24,8% по сравнению с животными, рожденными в апреле; минимальная продолжительность жизни отличалась на 14,3%; медиана выживаемости у ноябрьских животных была на 35,7% больше, чем у животных, рожденных в апреле. Также существенно отличалась и максимальная продолжительность жизни: последняя крыса, родившаяся в ноябре, жила более чем на полгода (20,7%) дольше, чем родившаяся в апреле. Абсолютные величины средней, максимальной, минимальной продолжительности жизни животных в месяцах указаны в *таблице*.

Таким образом, у крыс линии *Wistar*, так же как и у людей, наблюдается взаимосвязь сезона рождения и продолжительности жизни, причём полученные результаты согласуются с результатами некоторых исследований у людей [3, 12]. Даже несмотря на отсутствие ряда социальных и социокультурных факторов, свойственных для человека, у крыс наблюдается влияние сезона рождения на продолжительность жизни, что может косвенно свидетельствовать о доминирующем вкладе именно несоциальных факторов в формирование этого феномена. Полученные данные свидетельствуют о перспективах изучения влияния сезона рождения на продолжительность жизни лабораторных животных.

Сравнение двух групп животных, подвергшихся трансплантации и рожденных в разное вре-

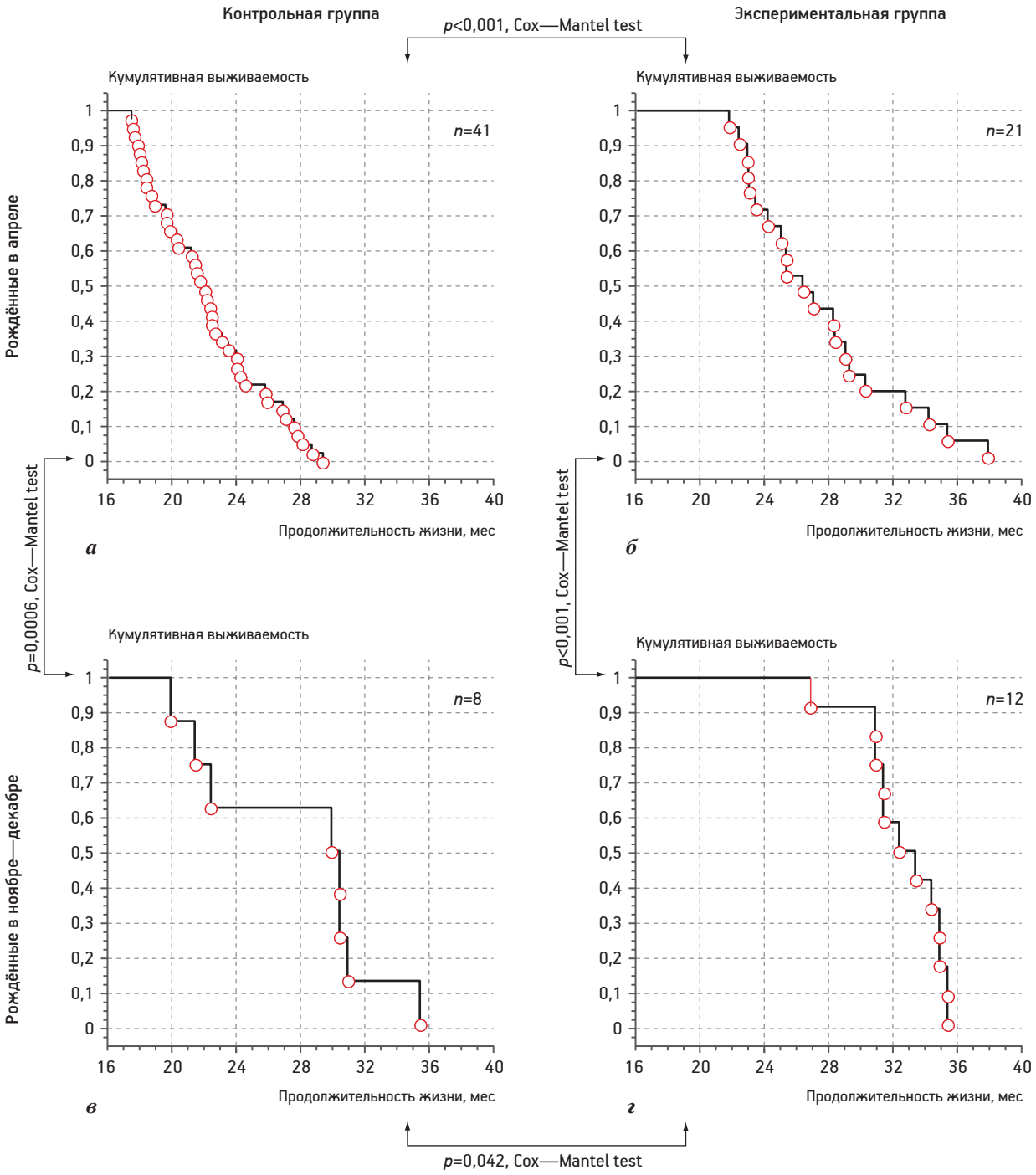


Рис. 1. Кривые кумулятивной выживаемости Каплана—Майера.

Крысы, рожденные в апреле: а — контрольная группа, б — экспериментальная группа; крысы, рожденные в ноябре—декабре: в — контрольная группа, г — экспериментальная группа

мя года, демонстрирует большую кумулятивную выживаемость у крыс, рожденных в конце ноября — начале декабря, чем у животных апрельского помета (p=0,02, Cox—Mantel test). То есть у животных, подвергнутых совместному влиянию сразу двух факторов — осенне-зимний сезон рождения и трансплантация тимуса, продолжительность жизни больше, чем у крыс, подвергнутых влиянию только одного фактора, — трансплантация тимуса (см. рис. 1, *б*, *г*).

Показательным является сравнение средней продолжительности жизни у четырех групп животных (*рис. 2*, таблица). Самую большую среднюю продолжительность жизни имели крысы, рожденные в ноябре—декабре и подвергшиеся трансплантации тимуса. Самую маленькую среднюю

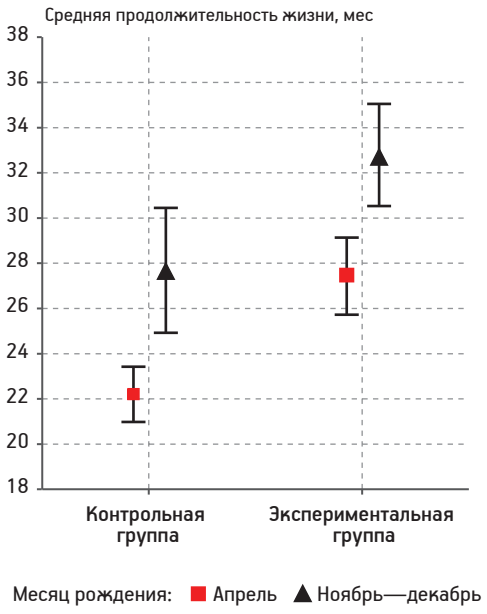


Рис. 2. Средняя продолжительность жизни разных групп животных (средние арифметические значения с 95 % ДИ для каждой группы)

продолжительность жизни имели животные, рожденные в апреле и не подвергшиеся трансплантации. Сравнение животных контрольных групп показывает, что средняя продолжительность жизни апрельских животных статистически значимо меньше, чем животных, рожденных в конце ноября — начале декабря, что подтверждает гипотезу о влиянии сезона рождения на продолжительность жизни. При сравнении средней продолжительности жизни животных контрольной и экспериментальной групп было показано, что трансплантация ткани тимуса в переднюю камеру глаза привела к статистически значимому увеличению средней продолжительности жизни животных, рожденных в апреле, по сравнению с крысами контрольной группы апрельского помета. У животных, рожденных в конце декабря — начале ноября, различия средней продолжительности жизни в контрольной и экспериментальной группах не достигали статистической значимости. Однако, как упоминалось выше, было показано статистически значимое увеличение кумулятивной выживаемости животных, рожденных в ноябре—декабре, которым провели трансплантацию (p=0,0421, Cox—Mantel test), что также свидетельствует о геропротекторной эффективности методики у животных обеих групп. При сравнении двух экспериментальных групп животных видно, что крысы, рожденные в ноябре—декабре и подвергшиеся трансплантации, имели значимо бóльшую среднюю продолжительность жизни, чем животные, подвергшиеся трансплантации, но рожденные в апреле. Таким образом, трансплантация тимуса, увеличивая выживаемость животных, не нивелирует влияние сезона рождения на продолжительность жизни. Абсолютные величины средней продолжительности жизни животных с указанием 95 % двусторонних ДИ показаны в таблице.

Также стоит отметить, что в данном эксперименте саму операцию по трансплантации тимуса в переднюю камеру глаза производили в разные сезоны (это неизбежно в связи с тем, что, согласно дизайну эксперимента, животные были рождены в разное время года, а трансплантацию производили в одном возрасте). Представляется крайне маловероятным влияние самого сезона трансплантации и продолжительности светового дня в момент операции на эффективность манипуляции, поскольку мы придерживаемся точки зрения, что «программирование» темпов старения сезонными факторами реализуется, в первую очередь, в раннем детстве и на этапе онтогенеза, однако полностью исключить влияние сезона трансплантации на продолжительность жизни нельзя.

Трансплантация тимуса в переднюю камеру глаза приводит к замедлению инволюции собственного тимуса реципиента, что реализуется в увеличении продолжительности жизни. Механизм влияния сезона рождения на продолжительность жизни окончательно неясен, одним

Продолжительность жизни животных разных групп, мес

Период рождения крыс	Продолжительность жизни			Медиана выживаемости
	средняя	минимальная	максимальная	
Апрель				
экспериментальная группа (n=21)	27,4±1 (25,5–29,4)	21,8	37,9	26,4±1,3 (23,9–28,9)
контрольная группа (n=41)	22,2±0,55 (21,1–23,3)	17,5	29,4	22,1±0,64 (20,8–23,4)
Конец ноября — начало декабря				
экспериментальная группа (n=12)	32,8±0,74 (31,4–34,2)	27	35,5	32,5±1,7 (29,1–35,9)
контрольная группа (n=8)	27,7±1,97 (23,8–31,6)	20	35,5	30±3,7 (22,6–37,4)

из объяснений данного феномена может быть «программирование» темпа старения факторами сезонной природы в раннем онтогенезе. В качестве возможного «орудия программирования» может выступать продолжительность дня и ночи. В подтверждение этой гипотезы можно привести работу G. Doblhammer и соавт., показывающую, что в Северном полушарии (Австрия, Дания) люди, родившиеся осенью (октябрь—декабрь), живут дольше, чем те, которые родились весной (апрель—июнь), тогда как в Южном полушарии (Австралия) картина сдвигается на полгода. В этой же работе показано, что британские эмигранты, переселившиеся в Австралию, то есть лица, переехавшие из Северного полушария в Южное, сохраняли паттерн зависимости продолжительности жизни от сезона рождения, присущий жителям северных стран [11]. Из этого можно сделать предположение, что влияние сезона рождения на продолжительность жизни реализуется еще на этапе онтогенеза или в раннем детстве. Если рассматривать продолжительность светового дня в качестве ключевого сезонного фактора «программирования» темпов старения, то наиболее вероятный механизм реализации данного фактора — это влияние режима освещения на выделение мелатонина эпифизом. Учитывая тесные нейроиммуноэндокринные взаимодействия тимуса и эпифиза, а также их ключевое значение в старении организма, совместное влияние сразу на оба органа может быть наиболее эффективным подходом к увеличению продолжительности жизни. Возможно, именно поэтому в представленном эксперименте совместное влияние двух изученных факторов — рождение в конце ноября—начале декабря и трансплантация ткани тимус в переднюю камеру глаза — привело к максимальному увеличению продолжительности жизни.

Заключение

Нами показано, что месяц рождения и трансплантация тимуса в переднюю камеру глаза оказывают влияние на продолжительность жизни крыс линии *Wistar* как независимо друг от друга, так и при совместном воздействии. В условиях северного умеренного пояса освещенности (Центрально-Европейская часть России, Московская обл.) животные, рожденные в ноябре, живут значимо дольше рожденных в апреле.

Лабораторные грызуны могут быть использованы в качестве модели для изучения влияния сезона рождения на продолжительность жизни. Трансплантация ткани тимуса в переднюю камеру глаза — это фактор, увеличивающий выживаемость как крыс, рожденных в ноябре, так и крыс, рождённых в апреле.

Литература

1. *Алтарев С.С., Барбараш О.Л.* Взаимосвязь сезона рождения и продолжительности жизни // Клин. геронтол. 2012. Т. 18. № 7–8. С. 27–30.

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

3. *Вайсерман А.М.* Влияние сезона рождения на структуру смертности и продолжительности жизни жителей Киева // Успехи геронтол. 2002. № 10. С. 29–34.

4. *Виноградова И.А., Матвеева Ю.С., Лотош Т.А. и др.* Естественное освещение в условиях севера — вдохновитель поэтов и раковых клеток // В сб.: Световой режим, старение и рак. II Рос. симпоз. с междунар. участием (Петрозаводск, 17–19 октября 2013 г.). С. 32–40.

5. *Куликов А.В., Архипова Л.В., Куликов Д.А. и др.* Увеличение средней и максимальной продолжительности жизни за счет трансплантации аллогенных клеток тимуса в переднюю камеру глаза животных // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 643–646.

6. *Линькова Н.С., Полякова В.О., Трофимов А.В. и др.* Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при старении // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 543–546.

7. *Хилков Т.Н. Матвеева Ю.П., Айзиков Д.Л. и др.* Влияние нарушения светового режима в антенатальный и постнатальный периоды на продолжительность жизни самок крыс // В сб.: Световой режим, старение и рак. II Рос. симпоз. с междунар. участием (Петрозаводск, 17–19 октября 2013 г.). С. 308–312.

8. *Яковлева Т.П., Новохатская Э.А., Калитина М.А., Тихонова Г.И.* Сезон рождения и смертность (по материалам эпидемиологического исследования смертности работников) // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 415–418.

9. *Csaba G.* The Immunoendocrine Thymus as a Pacemaker of Lifespan // Acta Microbiol. Immunol. Hungarica. 2016. Vol. 63. № 2. P. 139–158.

10. *Csaba G.* The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan // Orvosi hetilap. 2016. Vol. 157. № 27. P. 1065.

11. *Doblhammer G., Vaupel J.W.* Lifespan depends on month of birth // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 2934–2939.

12. *Lerchl A.* Month of birth and life expectancy: role of gender and age in a comparative approach // Naturwissenschaften. 2004. Vol. 91. № 9. P. 422–425.

13. *Pereira P.A., Millner T., Vilela M. et al.* Nerve growth factor-induced plasticity in medial prefrontal cortex interneurons of aged Wistar rats // Exp. Geront. 2016. Vol. 85. P. 59–70.

14. *Sankar P., Zachariah B., Vickneshwaran V. et al.* Amelioration of oxidative stress and insulin resistance by soy isoflavones (from Glycine max) in ovariectomized Wistar rats fed with high fat diet: the molecular mechanisms // Exp. Geront. 2015. Vol. 63. P. 67–75.

15. *Taylor A.W.* Ocular immune privilege and transplantation // Front. immunol. 2016. Vol. 7. P. 37.

16. *Trivedi A.K., Kumar V.* Melatonin: an internal signal for daily and seasonal timing // Indian J. Experim. Biol. 2014. Vol. 52. P. 425–437

17. *Ueda P., Edstedt Bonamy A-K., Granath F., Cnattingius S.* Month of birth and mortality in Sweden: a nation-wide population-based cohort study // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 2. P. e56425. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056425.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 316–322

A. V. Kulikov [1], L. V. Arkhipova [1], P. A. Kulikova [2], A. A. Glazkov [2], D. A. Kulikov [2]

POSSIBLE APPROACHES TO INCREASE LONGEVITY OF EXPERIMENTAL ANIMALS

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, e-mail: 29.04.55@mail.ru; [2] M. F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110

A statistically significant difference in the cumulative survival of Wistar rats born in different seasons has been shown: animals born in late November – early December had an average lifespan by 24,8% longer, a minimum lifespan by 14,3% longer, and a maximum lifespan by 20,7% longer in comparison with animals born in April. The geroprotective effect of the technique of thymus tissue transplantation into the immune privileged anterior chamber of the eye in animals born both in November and April has been shown.

Key words: *thymus, transplantation, aging, life span*

© С. В. Мыльников, 2018
УДК 577.73:595.772

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 323–329

С. В. Мыльников

ЗАВИСИМОСТЬ ДИСПЕРСИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА КОГОРТЫ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*. СООБЩЕНИЕ 1: НОРМА РЕАКЦИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ЕЕ НАСЛЕДОВАНИЕ*

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: sorex.araneus@mail.ru

Стандартный анализ выживаемости предполагает учет доли живых особей в когорте на определенный момент времени. Предложено анализировать зависимость дисперсии выживаемости от возраста когорты. Этот показатель отражает норму реакции признака «выживаемость». Такой подход позволяет выявить как минимум три возрастных периода у *Drosophila melanogaster*. Первые два периода могут быть описаны экспоненциальным уравнением, третий — логистическим. Параметры этих уравнений сохраняют стабильность на протяжении десятков поколений и, таким образом, должны быть жестко генетически детерминированы.

***Ключевые слова:** Drosophila melanogaster, выживаемость, наследуемость*

Оценка вклада генотипа в определение продолжительности жизни является давней проблемой биогеронтологии. Первые оценки наследуемости показателя «средняя продолжительность жизни» давали невысокие значения: 0,132–0,442 — у дрозофилы [19], 0,2–0,3 — у нематод [10], 0,21–0,36 — у мышей [18]. Такой подход неоднократно подвергали критике, поскольку распределение продолжительности жизни у дрозофилы не подчиняется нормальному распределению [6].

Перспективной представлялась оценка наследуемости параметров Гомпертца, которая действительно давала высокие значения [14]. Однако в этой работе оценивали наследуемость в широком смысле, то есть по сути — генетическое разнообразие изученных линий и их гибридов. Для определения наследуемости в узком смысле необходим анализ нескольких последовательных поколений — родителей и их детей.

В соответствии с классической формулой Гомпертца [7], показатель интенсивности смертности (mortality rate) нарастает по экспоненциальному закону с определенной, характерной для исследуемой когорты скоростью удвоения (mortality rate doubling time). Интенсивность смертности в момент времени t определяют по формуле, предложенной Сачером [15, 16]. Этот показатель не органичен сверху, в отличие от вероятности смерти или доли живых особей в когорте.

Для организмов, проживающих в естественных условиях обитания, правую часть формулы Гомпертца принято дополнять не зависящей от возраста константой Мейкема [11]. При стандартных условиях культивирования объектов используют обычно только формулу Гомпертца. При этом принято считать, что закон Гомпертца выполняется на протяжении основной части кривых дожития. Общепризнанными являются лишь два относительно кратковременных отклонения от этого фундаментального закона.

Так, у человека экспоненциальное увеличение смертности начинается в возрасте около 20 лет [6]. Относительно короткую область низкой стартовой смертности (так называемые «плато» или «плечо») регулярно регистрируют в экспериментальных работах, проведенных на различных объектах (мыши, дрозофила, дрожжи, нематоды) [1, 8, 17]. С другой стороны, в наблюдениях за большими когортами (несколько тысяч особей) мух (*Drosophila melanogaster, Ceratitis capitata*) и нематод (*Caenorabditis elegans*) обнаружено, что экспоненциальное увеличение прекращается в поздние периоды жизни объектов [2, 4, 5, 20].

Наблюдения за дрозофилами, проведенные на когортах численностью 800–1 200 особей, показали, что дискретность кривых дожития этих объектов значительно выше, чем это принято считать.

* Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы» НШ-9513.2016.4.

Во-первых, на гомпертцовских графиках наблюдали значительные отклонения от ожидаемой прямолинейности. Первый раз такую картину наблюдали у гибридов, поэтому она была интерпретирована как результат расщепления [14]. Однако такую же картину наблюдали и на линейном материале [13]. Во-вторых, проведенный анализ изменчивости кривых выживания дрозофил выявил две ее основные формы. Первая состоит в комбинации стабильной пятифазной структуры кривой дожития с изменчивой длительностью фаз. Вторая обусловлена стохастическим разбросом кривых дожития. Она была выявлена при дроблении «суммарной» когорты на несколько «отдельных». При таком подходе максимальная величина стандартного отклонения выживаемости характеризует ее норму реакции, поскольку она не изменяется от эксперимента к эксперименту [3]. Недостатком этой работы было деление суммарной когорты на отдельные когорты по 100 особей. Таким образом, объем выборки не превышал 12, что приводило к построению очень широких доверительных интервалов для дисперсии.

В соответствии с положением классической генетики, наследуется не сам признак, а его норма реакции [9], которую и отражает дисперсия выживаемости. Данная работа посвящена анализу применимости этого положения для признака «выживаемость» у модельного объекта *Drosophila melanogaster* при разбивке суммарной когорты на максимально возможное число отдельных когорт.

Таблица 1

Объем когорт

№ эксперимента	Когорта	Численность
3	Первичная	790
4	Первичная	1 170
5	Первичная	790
8	Родители	500
	Потомки	500
9	Первичная	540
10	Первичная	370
	2-е сутки	340
12	Родители	500
	Потомство	
	1-е сутки	370
	2-е сутки	140
13	Первичная	600
	2-е сутки	600

Материалы и методы

Объектом исследований служили дрозофилы линии дикого типа *Canton-S*. Мух культивировали на стандартной среде, содержащей сахар, дрожжи, манную крупу и изюм. Собирали виргинных мух, вылупившихся из куколок в течение суток, затем их перемещали в новые пробирки, где содержали самок и самцов раздельно двое суток. От этих родителей получали суточные кладки яиц. Вылетевших в течение суток мух рассаживали в пробирки диаметром 1 см, с питательной средой, содержащей агар-агар и сахар, смазанной свежеприготовленным раствором дрожжей в дистиллированной воде. В каждую пробирку помещали 10 самцов. Питательную среду заменяли один раз в неделю.

Для увеличения точности оценки дисперсии выживаемости взяли максимально возможный объем выборки. Так, при суммарной численности когорты в 500 особей объем выборки (для которой давали оценки дисперсии) был равен 50 (50 когорт по 10 самцов). В ряде случаев из-за вмешательства человеческого фактора, численности культур варьировали от 8 до 12. Поэтому была проведена процедура стандартизации и исходные численности отдельных когорт были приняты за 100 %.

В работе представлены данные экспериментов, в которых участвовали: 1) когорты, между получением которых прошло несколько поколений; 2) когорты родителей и их детей; 3) когорты особей, вылупившихся из куколок с разницей в одни сутки.

Численность когорт представлена в *табл. 1*. Нумерация экспериментов является сквозной. «Пропущенные» эксперименты проводили для проверки применимости предложенного метода для анализа результатов воздействий, увеличивающих и снижающих выживаемость. Анализ этих результатов находится в завершающей стадии. В период между экспериментами, мух содержали в массовых культурах. Эксперименты № 3 и № 13 разделяют 55 поколений аутбредного разведения. Поколением считали период от зиготы до половозрелости.

Зависимость дисперсии выживаемости от возраста анализировали методами регрессионного анализа. Все расчеты вели для выборочного стандартного отклонения, представляющего собой квадратный корень из дисперсии. При выборе регрессионной модели применяли следующий подход. На первом этапе выбирали регрессионную модель с наивысшим коэффициентом детерминации.

Затем проверяли выбранную модель на «ложные предсказания». Например, модель исключали из рассмотрения, если она предсказывала отрицательное значение дисперсии в любой момент существования когорты. Период времени, в который данная модель адекватна, устанавливали, отсекая последовательно по одной временно́й точке с правой (или левой) части кривой до тех пор, пока распределение регрессионных остатков не становилось гауссовым (по критерию Шапиро–Уилка), а отклонения от модели — незначимыми ($\rho>0{,}01$). Проверку проводили с помощью Runs test [12]. Значения, выходящие за пределы предсказательного интервала регрессии (outliers), исключали из анализа. Эти случаи отражены в итоговых таблицах.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики дисперсии выживаемости были выявлены два основных ее типа, представленные на *рис. 1*.

Первая фаза аппроксимируется экспоненциальным уравнением вида $Y=R_0e^{Gx}$, G — Gomperts slope.

В большинстве экспериментов была выявлена вторая экспоненциальная фаза, наступающая после первой.

Третья фаза хорошо аппроксимируется логистическим уравнением вида

$$Y=\frac{Top}{1+10^{(EC50-x)\cdot HS}},$$

где Top — высота плато; $EC50$ — абсцисса середины склона; HS (hill slope) — наклон нисходящей части кривой.

До выяснения биологических механизмов, обеспечивающих такую динамику дисперсии выживаемости, будем называть эти фазы соответственно J-фазой и S-фазой. При этом полностью отдаем себе отчет в том, что термины «заняты», поскольку их используют в популяционной биологии и демографии при описании динамики численности популяций.

Поскольку в двух экспериментах была выявлена только одна J-фаза, было проведено сравнение параметров G фаз J_1 и J_2. Результаты сравнения представлены в *табл. 2*. Как следует из представленных данных, в подавляющем большинстве случаев различия между параметрами статистически значимы, поэтому считаем выделение двух фаз оправданным.

В *табл. 3, 4* представлены результаты проверки адекватности используемых регрессионных моделей.

Как следует из представленных данных, качество аппроксимации является удовлетворитель-

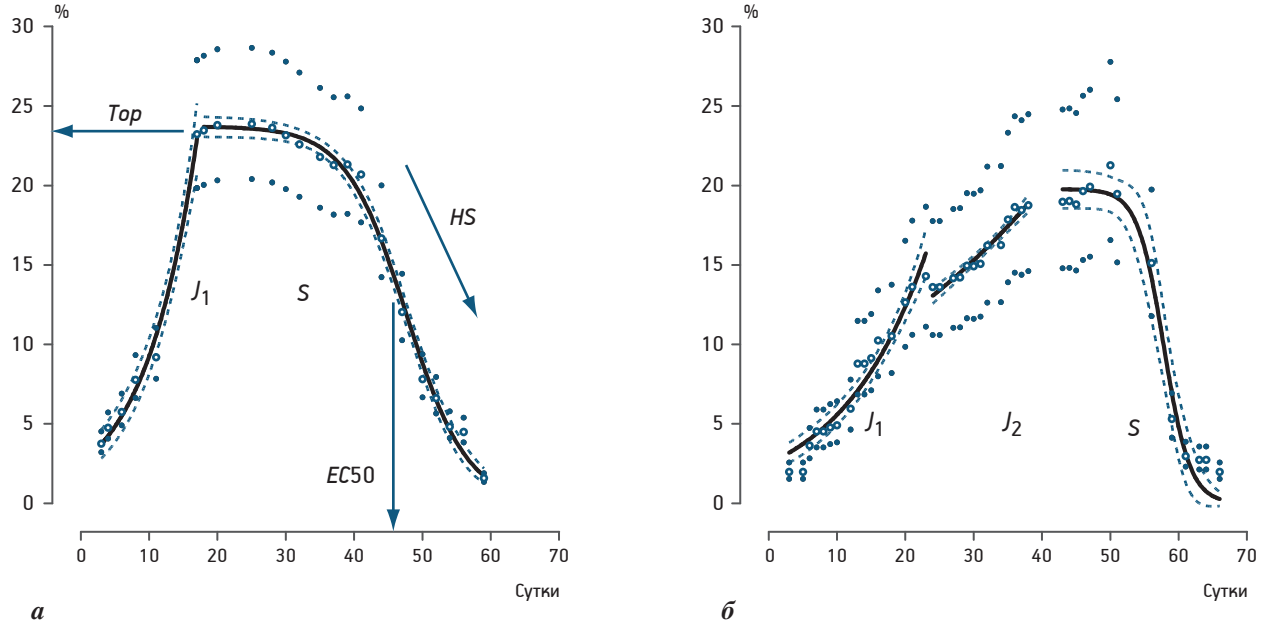


Рис. 1. Два выявленных типа динамики дисперсии жизнеспособности.

а — одна J-фаза, одна S-фаза; б — две J-фазы, одна S-фаза; Top, HS, EC50 — параметры регрессии S-фазы; по оси X — возраст когорты; по оси Y — стандартное отклонение доли живых особей; пунктирная линия — 95 % ДИ регрессии; светлые кружки — точечные оценки; темные кружки — границы 99 % ДИ для стандартного отклонения

Таблица 2

Параметр *G* фаз J_1 и J_2 в серии последовательных экспериментов

Когорта	Фаза		Значимость	
	J_1	J_2	$F(\nu_1;\nu_2)$	p
3	0,09±0,009	0,02±0,007	46,26 (1,10)	<0,0001
5	0,22±0,035	0,05±0,060	45,08 (1,5)	0,0011
8Р	0,10±0,008	0,03±0,004	51,39 (1,23)	<0,0001
8Д	0,10±0,008	0,01±0,001	227,7 (1,26)	<0,0001
9Р	0,08±0,006	0,03±0,002	94,40 (1,25)	<0,0001
9Д	0,17±0,020	0,03±0,005	74,91 (1,15)	<0,0001
10С1	0,52±0,278	0,02±0,002	37,27 (1,14)	<0,0001
10С2	0,06±0,003	0,02±0,002	52,19 (1,19)	<0,0001
12Д1	0,17±0,050	0,03±0,007	13,95 (1,5)	0,0135
12Д2	0,14±0,032	0,03±0,002	46,88 (1,6)	0,0005
13С2	0,21±0,042	0,07±0,003	31,41 (1,4)	0,0050

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 5: типы когорт: Р — родители; Д — дети; С — сутки.

ным. Минимальный коэффициент детерминации равен 0,72. Распределение остатков не отличается от гауссова, что позволяет работать с оценками параметров регрессии стандартными методами параметрической статистики. Выпадающие значения (outliers) появились только в трёх экспериментах.

На *рис. 2* представлены точечные оценки регрессионных параметров. Помимо Gompertz slope, в фазах J_1 и J_2 представлен параметр Y_0 фазы J_2, который, как следует из уравнения, может служить грубой оценкой уровня дисперсии выживаемости, при достижении которого когорта переходит из фазы J_1 в фазу J_2. Параметр *top* характеризует уровень дисперсии выживаемости, при достижении которой когорта входит в фазу *S*.

При постановке задачи данной работы планировали выявить наиболее стабильные пара-

Таблица 3

«Качество» аппроксимации *J*-фаз

Фаза и тип когорты	№ эксперимента												
	3		4	5		8				9			
	J_1	J_2	J_1	J_1	J_2	J_1 Р	J_2 Р	J_1 Д	J_2 Д	J_1 Р	J_2 Р	J_1 Д	J_2 Д
Детерминация													
R^2	0,95	0,72	0,99	0,95	0,99	0,93	0,91	0,97	0,82	0,94	0,95	0,94	0,82
P_{RT}	0,07	0,90	1	0,50	1	0,12	0,07	0,43	0,38	0,23	0,79	0,17	0,07
«Нормальность остатков»													
S–W	0,87	0,91	0,76	0,92	0,82	0,95	0,91	0,92	0,97	0,98	0,98	0,95	0,98
$P_{S–W}$	0,11	0,45	0,03	0,55	0,14	0,42	0,29	0,18	0,84	0,96	0,95	0,63	0,96
Число пар													
Nt	9	5	6	5	4	18	9	16	14	16	13	10	9
Nr	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0

Фаза и тип когорты	№ эксперимента										
	10				12					13	
	J_1 С1	J_2 С1	J_1 С2	J_2 С2	J_1 Р	J_1 ДС1	J_2 ДС1	J_1 ДС2	J_2 ДС2	J_1 С1	J_1 С2
Детерминация											
R^2	0,80	0,86	0,98	0,92	0,92	0,89	0,89	0,94	0,98	0,99	0,88
P_{RT}	1,00	0,03	0,26	0,53	0,30	1,00	0,50	1,00	1,00	0,83	0,50
«Нормальность остатков»											
S–W	0,72	0,96	0,97	0,93	0,84	0,83	0,98	0,96	0,87	0,92	0,91
$P_{S–W}$	0,02	0,65	0,86	0,43	0,13	0,17	0,90	0,81	0,21	0,32	0,31
Число пар											
Nt	4	14	11	12	6	4	5	4	6	11	9
Nr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: R^2 — коэффициент детерминации; P_{RT} — Runs test *p*-value; *S—W* — критерий Шапиро—Уилка; *Nt* — общее число *X—Y* пар, включённых в анализ; *Nr* — число исключённых *X—Y* пар (outliers).

Таблица 4

«Качество аппроксимации» *S*-фаз

Тип когорты	№ эксперимента													
	3	4	5	8		9		10		12			13	
	Первичная			Р	Д	Р	Д	С1	С2	Р	ДС1	ДС2	С1	С2
Детерминация														
R^2	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,96	0,85	0,98	0,97	0,96	0,99	0,98	0,98
P_{RT}	0,39	0,71	0,02	0,12	1	0,05	0,50	0,34	0,71	0,08	0,18	0,11	0,52	0,26
«Нормальность остатков»														
S–W	0,84	1,83	0,97	0,96	0,97	0,94	0,97	0,93	0,95	0,92	0,96	0,91	0,93	0,97
P_{S-W}	0,06	0,40	0,78	0,58	0,90	0,45	0,84	0,40	0,75	0,17	0,78	0,24	0,38	0,85
Число пар														
Nt	9	17	18	12	7	15	16	15	7	16	12	11	11	11
Nr	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 5

Коэффициенты линейной регрессии параметра фазы по номеру эксперимента и их статистическая значимость

Показатель	G_1	Y_0	G_2	Top	*EC*50	HS
B	–0,0013	–0,0388	–0,0002	0,0302	0,6201	–0,0098
R^2	0,004	0,002	0,003	0,002	0,381	0,059
P-value	0,3545	0,494	0,4113	0,3853	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Примечание. *B* — коэффициент регрессии; *p* — значимость коэффициента регрессии.

метры. К сожалению, в данном случае дальнейший корректный статистический анализ затруднен в основном потому, что неясно, можно ли считать независимыми параметры для когорт родителей и детей, а тем более для когорт, заложенных с разницей в одни сутки. Поэтому на данном этапе мы ограничиваемся анализом линейного тренда параметра по номеру эксперимента.

При взгляде на рисунки можно заключить, что достаточно стабильным является параметр G фазы J_1. Фаза J_2 не выявлена в эксперименте № 4 и в когорте родителей в эксперименте № 12, то есть в двух когортах из 14. Причины этого пока неясны. Возможно, параметры этих фаз были одинаковы, тогда примененный подход не позволяет выявить границы этих фаз.

Когорты входят в фазу J_2 по достижении уровня дисперсии выживаемости примерно в 10 %. По достижении уровня дисперсии примерно в 25 % когорты входят в фазу *S*.

Высота плато фазы *S* оставалась стабильной на протяжении всех экспериментов. На наш взгляд, именно этот показатель отражает норму реакции выживаемости. По-видимому, он достаточно жестко детерминирован генетически. Стабильность параметра *EC*50 в течение всего периода постановки экспериментов несколько омрачается статистически значимым линейным трендом (*slope*=0,62, $p<0,01$), который существенно превышает линейные тренды остальных показателей (*табл. 5*).

Однако и в случае *EC*50, и в случае *Hill slope* коэффициенты детерминации линейного тренда невелики.

Можно заключить, что, несмотря на визуально большие колебания некоторых параметров, эти колебания происходят вокруг одной величины и поэтому линейный тренд незначим. Следовательно, на эти параметры значительное влияние оказывает внешняя среда, и их значение можно попытаться изменить, применяя воздействие факторами, увеличивающими или сокращающими продолжительность жизни.

Выводы

Полагаем, что предлагаемый подход к анализу выживаемости когорт дрозофилы позволит корректнее выявлять механизмы геропротекторных воздействий. Скорее всего, применение геропротектора, влияющего на всех особей когорты, будет существенно снижать дисперсию. Если же реагировать будет лишь часть особей когорты, дисперсия выживаемости резко возрастет.

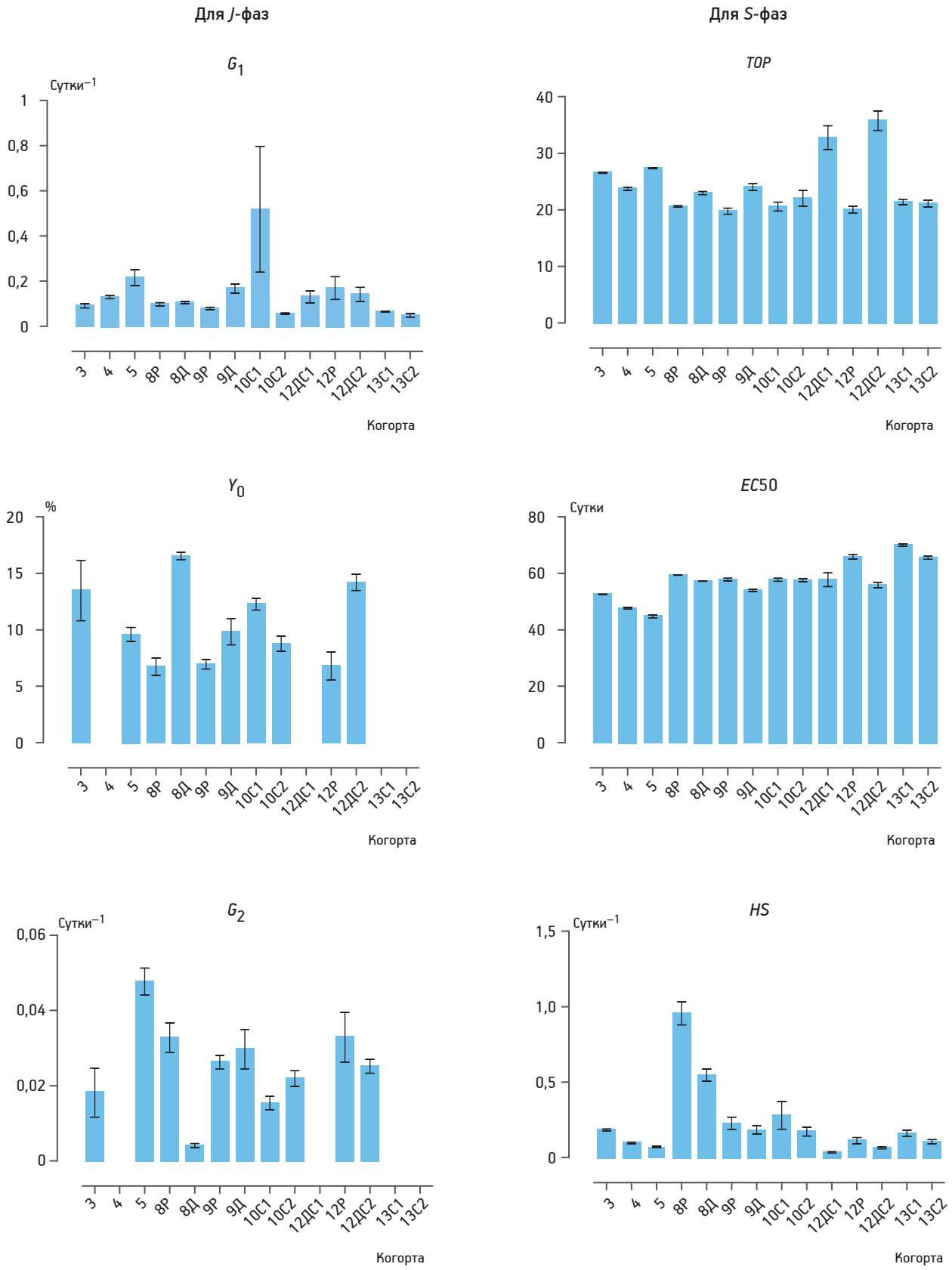


Рис. 2. Точечные оценки регрессионных параметров, полученные в последовательных экспериментах. Планки погрешностей — стандартные ошибки

Представляется перспективным проверить, как будет вести себя дисперсия выживаемости при сдвиге кривой выживания вправо или в случае её «квадратизации». Результаты таких экспериментов имеются в нашем распоряжении.

Выявленные фазы, по-видимому, отражают возрастные периоды жизни дрозофил. Если при применении конкретного геропротектора будут затронуты параметры одного из них, то можно будет говорить об эффективности данного геропротектора в юности или в старости.

Автор благодарен Ирине Борисовне Бычковской за многолетнее плодотворное сотрудничество, в ходе которого родились идеи, положенные в основу представленного исследования.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh.* Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // Mech. Ageing Dev. 1998. Vol. 103. № 2. P. 123–132.

2. *Brooks A., Lithgow G.J., Johnson T.E.* Mortality rates in a genetically heterogeneous population of *Caenorhabditis elegans* // Science. 1994. Vol. 263. P. 668–671.

3. *Bychkovskaia I.B., Mylnikov S.V., Mozhaev G.A.* On the discontinuous character of annuity curves. III. two forms of viability variation in *Drosophila melanogaster* // Adv. Geront. 2017. Vol. 7. № 1. P. 29–34.

4. *Carey J.R., Liedo P., Orozco D. et al.* Slowing of mortality rates at older ages in large medfly cohorts // Science. 1992. Vol. 258. P. 457–461.

5. *Curtsinger J.W., Fukui H.H., Townsend D.R. et al.* Demography of genotypes: failure of the limited life-span paradigm in *Drosophila melanogaster* // Science. 1992. Vol. 258. P. 461–463.

6. *Gavrilov L.A., Gavrilova N.S.* The biology of life span: a quantitative approach. New York: Harwood Academic, 1991.

7. *Gompertz B.* On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new model of determining life contingencies // Philos. Trans. R. Soc. Lond. A.1825. Vol. 115. P. 513–585.

8. *He Chong, Tsuchiyama S.K., Nguyen Q.T. et al.* Enhanced Longevity by Ibuprofen, Conserved in Multiple Species, Occurs in Yeast through Inhibition of Tryptophan Import // PLOS genet. 2014. Vol. 10. № 12. e1004860.

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

10. *Johnson T.E., Wood W.B.* Genetic analysis of life span in *Caenorhabtilis elegans* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1982. Vol. 79. № 21. P. 6603–6607.

11. *Makeham W.M.* On the law of mortality and the construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. Vol. 8. P. 301–310.

12. *Motulsky H., Christopoulus A.* Fitting model to biological data using linear and nonlinear regression A practical guide to curve fitting 2003, GraphPad Software Inc. San Diego Ca, http://www.graphpad.com

13. *Mylnikov S.V., Bychkovskaia I.B., Oparina T.I.* Discreteness of survival curves. I. deviations from the gompertz law in *Drosophila melanogaster* Canton-s strain // Adv. Geront. 2016. Vol. 6. № 2. P. 91–95.

14. *Mylnikov S.V., Smirnova A.N.* Estimating heritability of basic parameters of aging in *Drosophila melanogaster* // Rus. J. Genet. 1997. Vol. 33. № 5. P. 510–515.

15. *Sacher G.A.* On the statistical nature of mortality with special reference to chronic radiation mortality // Radiology. 1956. Vol. 67. № 2. P. 250–258.

16. *Sacher G.A.* The Gompertz transformation in the study of the injury — mortality relationship: application to late radiation effects and ageing / Ed. P. J. Lindop and G.A. Sacher. Taylor and Francis, 1966. P. 411–441.

17. *Shaposhnikov M., Plyusnina E., Shilova L. et al.* The effects of pectins on life span and stress resistance in *Drosophila melanogaster* // Biogerontology. 2014. Vol. 15. № 2. P. 113–127.

18. *Storer J.B.* Longevity and gross pathology at death in 22 inbred mouse strains // J. Geront. 1966. Vol. 21. № 3. P. 404–409.

19. *Tantawy A.O., Rakha F.A.* Studies of natural populations of Drosophila. IV Genetic variances and correlations between four characters in *Drosophila melanogaster* and *Drosophila simulans* // Genetics. 1964. Vol. 50. P. 1349–1355.

20. *Vaupel J.W., Johnson T.E., Lithgow G.J.* Rates of mortality in populations of *Caenorhabditis elegans* // Science. 1994. Vol. 263. № 52014147. P. 668–671.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 323–329

S. V. Mylnikov

REGRESSION OF SURVIVABILITY VARIANCE UPON COHORT AGE IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*. 1ST SURVIVABILITY: REACTION NORM AND ITS INHERITANCE

Saint-Petersburg State University, 7–9, University emb., 199034, St. Petersburg, e-mail: sorex.araneus@mail.ru

We analyze the regression of survivability variance by cohort age in several generations of *Drosophila melanogaster* Canton-*S* stock. This estimation reflects survivability reaction norm. Three phases were detected. First and second was approximated by exponential equation and the third — by logistic dose-response curve. Parameters of the equations remains stable for decades and thus must have high heritability.

***Key words**: Drosophila melanogaster, survivability, heritability*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 612.017.1-053:599.323.4

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 330–338

Е. М. Климова [1], А. И. Божков [2], Т. И. Коваленко [2], В. В. Минухин [3], И. В. Белозеров [2]

МОЛОДЫЕ И СТАРЫЕ ЖИВОТНЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ РАЗЛИЧНЫЕ СТРАТЕГИИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ (*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* И *ESCHERICHIA COLI*)

[1] Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, 61000, Украина, Харьков, пер. Балакирева, 1;
[2] Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, 61022, Украина, Харьков, пл. Свободы, 4,
e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua; [3] Харьковский национальный медицинский университет,
61022, Украина, Харьков, пр. Науки, 4

Исследовали особенности иммунного ответа на бактериальную инфекцию (*Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*) у молодых (3 мес) и старых (20 мес) крыс линии *Wistar* спустя 3, 5 и 7 сут после инфицирования. Определяли динамику содержания ЦИК, С3-фрагмента комплемента и активность кислороднезависимого и кислородзависимого фагоцитоза. Показано, что бактериальное инфицирование сопровождалось многократным увеличением содержания ЦИК у молодых и, особенно, у старых животных. Однако у молодых животных оно оставалось на высоком уровне с 3-х по 7-е сутки развития патологии, а у старых их содержание уменьшалось к 7-м суткам, то есть они быстрее элиминировались у последних. На фоне развития инфекционного процесса содержание С3-фрагмента комплемента у молодых животных уменьшилось к 3-м суткам, а у старых — увеличилось к 3-м суткам. Активность кислороднезависимого и кислородзависимого фагоцитоза снижалась по-разному у молодых и старых животных на фоне инфекций, то есть соотношение форм фагоцитоза у старых и молодых животных было разным. Старые животные не уступали молодым по способности иммунной системы отвечать на наличие инфекционного агента, они использовали другую стратегию формирования иммунного ответа.

***Ключевые слова:** старение, инфицирование P. aeruginosa и E. coli, фагоцитарная активность, циркулирующие иммунные комплексы*

Современная парадигма геронтологии основана на утверждении о том, что с возрастом теряется способность организма адекватно реагировать на негативные (токсические) факторы среды [11]. Это проявляется в утрате способности к физиологической регенерации, потере надежности функционирования различных систем организма, формировании патологических состояний и, как следствие, увеличении вероятности наступления смерти [1].

Важнейшую роль в возрастном изменении надежности функциональных систем организма играет иммунная система. В пользу этого свидетельствуют данные о связи между процессами старения и состоянием иммунной системы [2]. Как известно, прогрессирующая атрофия тимуса с возрастом рассматривается как доказательство иммунологической гипотезы старения, согласно которой развивающаяся дисфункция иммунной системы и определяет возрастзависимое снижение сопротивляемости организма к инфекциям [5, 7].

Пожалуй, наибольший вклад в развитие разнообразных патологий вносят инфекционные агенты. Еще И. И. Мечников отмечал, что основной причиной возрастной инволюции являются микроорганизмы, и в частности — дисбаланс микрофлоры кишечника [22].

Некоторые специалисты считают, что ответ старого организма на инфекции не столь адекватен по сравнению с молодым из-за общего возрастзависимого иммунодефицита. Необходимо отметить, что бóльшая часть сведений о возрастзависимых изменениях активности иммунной системы получена в процессе клинических исследований [8], при которых невозможно оценить динамику развития иммунного ответа в онтогенезе.

В то же время, многочисленные экспериментальные данные по трансплантации клеток иммунной систем [17], эксперименты на парабионтах [3] и попытки возрастной коррекции активности иммунной системы не приводили к ожидаемому увеличению продолжительности жизни в эксперименте [20].

То, что иммунная система играет важную роль в формировании устойчивости организма к бактериальным инфекциям, не вызывает сомнений. Вместе с тем, животные, находящиеся на разных этапах онтогенеза, могут различаться по функ-

ционально активным паттернам элементов иммунных сетей, что будет приводить к использованию различных стратегий и темпоральных характеристик иммунного ответа на одни и те же иммуногенные факторы [19].

Удачной моделью в исследовании темпоральных характеристик иммунного ответа может служить экспериментальное инфицирование молодых и старых животных широко распространенными инфекционными агентами, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. К сожалению, подобных экспериментальных исследований крайне мало.

Как известно, *P. aeruginosa* — один из наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [16]. Этот возбудитель принадлежит к условно-патогенным микроорганизмам для человека и животных и имеет высокую устойчивость к антибиотикам. Инфицирование *P. aeruginosa* вызывает пневмонию, инфекции мочеполовой системы и бактериемию [23].

Широко распространенный возбудитель *E. coli* имеет более 100 патогенных форм. Инфекция *E. coli* вызывает лихорадку, поражение ЖКТ, воспаление мочевыводящих, желчевыводящих путей с развитием сепсиса и др. [24].

Полагаем, что важнейшим фактором при формировании темпорального ответа иммунной системы на чужеродные агенты у старых животных является сформировавшаяся у них иммунная память, что может влиять на динамику прохождения стадий воспалительного процесса и «выбор» стратегии иммунного ответа.

В связи с этим, в настоящей работе у молодых (3 мес) и старых (20 мес) крыс линии *Wistar* определяли динамику содержания иммунных комплексов, содержание *C3*-фрагмента комплемента, фагоцитарную активность спустя 3, 5 и 7 сут после инфицирования бактериальными агентами *P. aeruginosa* и *E. coli*.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 3- и 20-месячных самцах крыс линии *Wistar*. Животных содержали в условиях стандартного и пищевого режима (вода и еда *ad libitum*).

Контрольные группы (животные 3 мес и 20 мес) получали внутрибрюшинно 1,5 мл стерильного физиологического раствора. Экспериментальных животных разделили на две группы: 1-я (по 10 животных 3- и 20-месячного возраста) получала внутрибрюшинно бактериальную суспензию *Pseudomonas aeruginosa* N 27835 ATCC — 10^9 КОЭ/мл на 100 г массы тела; 2-я (по 10 животных 3- и 20-месячного возраста) — внутрибрюшинно суспензию *Escherichia coli* N 25592 (F-56) ATCC — 10^9 КОЭ/мл на 100 г массы тела.

Такая модель используется для индукции воспалительных реакций [9]. Введение бактериальных суспензий животным осуществляли внутрибрюшинно в одно и то же время суток (с 9 до 10 ч утра), спустя 7 сут после введения патогенов животных выводили из эксперимента с соблюдением правил биоэтики [10].

Определение уровня инфицированности экспериментальных животных

Для определения уровня инфицированности на 3-и сутки у 3- и 20-месячных животных определяли наличие бактериальных включений в перитонеальном экссудате селезенки. Для этого осуществляли бактериальный посев на универсальных агаризованных средах (мясопептонный агар) и определяли число колоний. Уровень инфицирования *E. coli* и *P. aeruginosa* был одинаковым у молодых и старых животных.

Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у экспериментальных животных

Определение ЦИК основано на преципитации иммунных комплексов с полиэтиленгликолем 6 000. Оптическую плотность полученного преципитата измеряли при длине волны 450 нм на спектрофотометре (СФ-46, Россия), а число ЦИК выражали в относительных единицах по отношению к контрольным образцам [4].

Определение содержания C3-фрагмента комплемента

Метод основан на формировании комплексов белками системы комплемента с иммуноглобулинами. Содержание преципитатов *C3*-фрагмента определяли иммунотурбодиметрическим методом на анализаторе «Stat Fax 1994 Plus», как описано в работе [14].

Определение кислороднезависимой активности фагоцитоза

Для оценки кислороднезависимой фагоцитарной активности нейтрофилов, которая обеспечивается комплексом лизосомальных ферментов,

изучали интенсивность поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов с использованием взвеси микроорганизмов *Saccharomyces cerevisiae* (микробной тест-культуры), с помощью световой микроскопии изучали поглотительную способность нейтрофилов после 30-минутной и 2-часовой инкубации при 37 °С с микробной тест-культурой. Через 30 мин подсчитывали процентное отношение клеток (считали 250 клеток в образце), вступивших в фагоцитоз из общего числа нейтрофилов (фагоцитарный индекс — ФИ). Следующий показатель — фагоцитарное число (ФЧ) — вычисляли также через 30 мин как среднее число бактерий, находящихся внутри клеток, получая частное после деления общего числа поглощенных микрофагоцитов на число фагоцитирующих клеток. Через 120 мин подсчитывали индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ), который определяли как процентное содержание переваренных микрофагоцитов.

Определение общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)

НСТ-тест основан на способности фагоцитирующих клеток восстанавливать поглощенный нитросиний тетразолий до нерастворимого диформазана. Определяли количество клеток с диформазаном в процентах и рассчитывали показатель спонтанного уровня фагоцитоза по Астальди—Вергу [12].

Для определения потенциальной активности фагоцитоза в НСТ-тесте использовали стимуляцию зимозаном. Для этого к 50 мкл крови с гепарином вносили 25 мкл раствора зимозана в концентрации 3 мг/мл.

Данные для каждой группы (контрольные, инфицированные *P. aeruginosa* и *E. coli* спустя 3, 5 и 7 сут соответственно, молодые и старые животные) были получены у 10 животных, всего в эксперименте было использовано 80 животных. Полученные результаты обрабатывали статистически, определяя среднее значение, стандартную ошибку и достоверное различие между вариантами, используя программу Statistica. Все процедуры с животными выполняли с соблюдением принятых биоэтических правил [10].

Результаты и обсуждение

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у молодых и старых животных после инфицирования P. aeruginosa и E. coli

Как известно, одним из важнейших механизмов ответа на инфекционный агент является образование иммунных комплексов — антиген + антитело + комплемент [4]. Содержание ЦИК спустя 3 сут после инфицирования культурой *P. aeruginosa* у 3-месячных животных было увеличено в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой, а у старых животных — в 5 раз по сравнению с соответствующим каждому возрасту исходным уровнем ЦИК (*рис. 1, а*). Такая разница была связана с тем, что содержание ЦИК в крови у 20-месячных крыс контрольной группы было в 2,5 раза меньше, чем у 3-месячных крыс контрольной группы (см. рис. 1, а).

Спустя 5—7 сут после инфицирования *P. aeruginosa* у животных 3 мес содержание ЦИК оставалось неизменным по сравнению с 3-ми сутками, то есть сохранялось стабильно высоким (см. рис. 1, а). В то же время, у старых животных содержание ЦИК уменьшилось на 7-е сутки по сравнению с 5-ми сутками, у молодых животных оно сохранялось на одном уровне с 3-х по 7-е сутки. Это свидетельствует о том, что у старых животных образовавшиеся иммунные комплексы значительно быстрее выводились из организма, чем у молодых животных (см. рис. 1, а).

В пользу более эффективной системы элиминации ЦИК у старых крыс свидетельствует то, что у животных контрольной группы содержание ЦИК в сыворотке крови было в 2 раза меньше, чем у молодых (см. рис. 1 — нулевая точка).

Еще одним подтверждением этого могут служить данные по такой же динамике содержания ЦИК у молодых и старых животных после их инфицирования *E. coli*.

Инфицирование *E. coli* вызывало бóльший количественный эффект этого показателя по сравнению с *P. aeruginosa*. Так, содержание ЦИК у животных 3 мес на 3-и сутки было увеличено в 3,2 раза, а у старых — в 5,5 раза по сравнению с соответствующим исходным уровнем, при этом и скорость элиминации ЦИК на 7-е сутки у старых животных была большей по сравнению с инфицированием *P. aeruginosa* и значительно превосходила таковую у молодых.

Следовательно, иммунная система старых крыс, судя по числу образующихся ЦИК и скорости их выведения из организма, функционировала эффективнее по сравнению с таковой молодых жи-

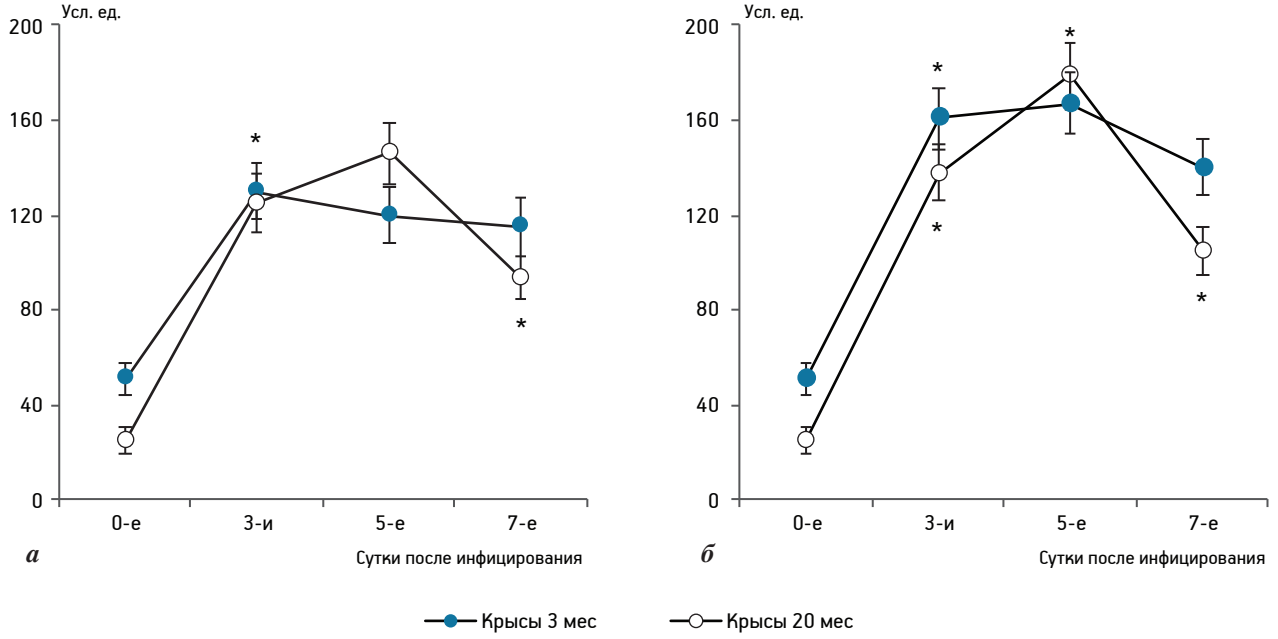


*Рис. 1. Содержание циркулирующих иммунных комплексов у животных 3 мес и 20 мес контрольных групп (на оси представлено как 0-е) и у экспериментальных через 3, 5, 7 сут после инфицирования P. aeruginosa (а) и E. coli (б); здесь и на рис. 2, 3: * различия между данными у животных контрольных и экспериментальных групп, $p<0,05$*

вотных, и это не зависело от природы бактериального агента.

В образовании ЦИК активное участие принимают элементы комплемента, содержание которых определяли на всех этапах эксперимента.

Содержание C3-фрагмента комплемента в сыворотке крови у молодых и старых животных, инфицированных P. aeruginosa и E. coli

Комплемент — многокомпонентная ферментная система, которая способна обеспечивать лизис микроорганизмов (комплементарный киллинг), опсонизацию микроорганизмов, расщепление иммунных комплексов, активацию и хемотаксическое привлечение лейкоцитов в очаг воспаления, а также усиление индукции специфических антител и активацию фагоцитоза [21].

Комплемент C3, конвертаза, представлена в наибольшем количестве в плазме крови, и она занимает ту «позицию», где классический и альтернативный пути фагоцитоза перекрываются и начинается терминальный путь.

Обнаружено, что инфицирование *P. aeruginosa* молодых животных сопровождалось достоверным уменьшением содержания C3-компонента комплемента к 3-м суткам, в дальнейшем оно оставалось неизменным (*рис. 2, а*). В то же время, содержание C3-фрагмента комплемента у старых животных увеличивалось к 3-м суткам и в дальнейшем оставалось на этом уровне (см. рис. 2, а).

Иной ответ в содержании C3-фрагмента комплемента в сыворотке выявлялся в случае инфицирования животных *E. coli*. Так, у молодых крыс его содержание в сыворотке крови линейно уменьшалось до 5-х суток инфекционного процесса. У старых животных наблюдали значительное его увеличение через 3 сут, с последующим уменьшением на 5-е сутки, при этом его содержание было выше, чем у молодых, в это же время (см. рис. 2, *б*). Необходимо отметить, что в контрольных группах старых животных содержание C3-фрагмента комплемента было ниже, чем у молодых (см. рис. 2, а, б — исходная точка).

Эти результаты указывают на то, что бактериальные инфекции, как *E. coli*, так и *P. aeruginosa*, индуцировали образование компонента комплемента у старых животных, по крайней мере C3-фрагмента. Это может объяснять более эффективную элиминацию ЦИК у старых животных.

Показатели кислороднезависимой фагоцитарной активности иммунитета у молодых и старых животных, инфицированных P. aeruginosa и E. coli

Оказалось, что спустя 3 сут после инфицирования молодых крыс *P. aeruginosa*, среднее число фагоцитирующих нейтрофилов (ФИ) уменьшилось на 41% по сравнению с таковым у контрольной группы животных (*рис. 3, а*), а спустя 5 и 7 сут этот показатель несколько увеличивался по срав-

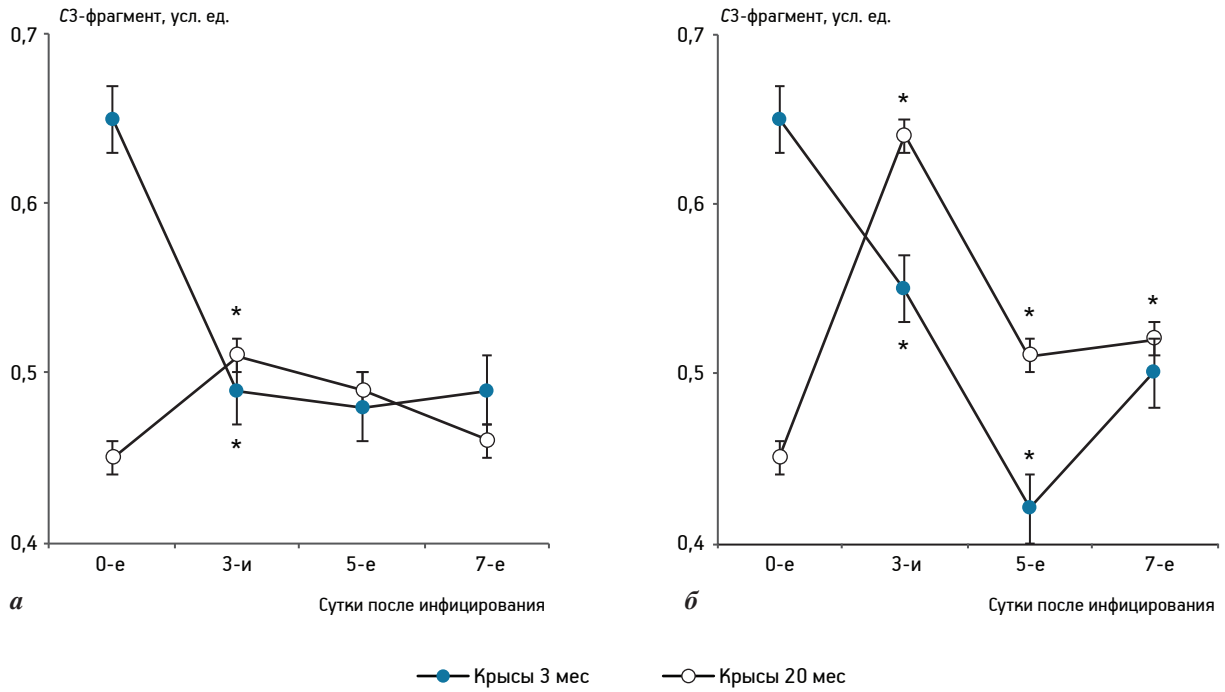


Рис. 2. Содержание C3-фрагмента комплемента в сыворотке крови у животных 3 мес и 20 мес контрольных групп (на оси представлено как 0-е) и у экспериментальных спустя 3, 5, 7 сут после инфицирования P. aeruginosa (а) и E. coli (б)

нению с 3-ми сутками, однако оставался ниже показателей у животных контрольной группы (см. рис. 3, а).

В то же время, у старых животных имела место иная динамика изменения ФИ после инфицирования *P. aeruginosa*. Так, число нейтрофилов, способных вступать в фагоцитоз, было незначительно уменьшено на 3-и сутки и продолжило уменьшаться на 5-е и 7-е сутки (на 36 и 53 % соответственно), см. рис. 3, а.

На фоне инфекции *P. aeruginosa* у молодых животных уменьшалось и ФЧ. Так, через 3 сут после инфицирования крыс 3 мес, их фагоциты поглощали на 34 % меньше тестовых микроорганизмов по сравнению с контрольной группой (см. рис. 3, *б*). В дальнейшем, спустя 5 и 7 сут, ФЧ у животных 3 мес оставалось неизмененным по сравнению с 3-суточным периодом (см. рис. 3, б).

Динамика ФЧ у старых животных отличалась от таковой у молодых после инфицирования *P. aeruginosa*. Если через 3 сут этот показатель уменьшался на 45 % по сравнению с контрольным значением, то через 5 сут он увеличивался (на 29 % по сравнению с 3-ми сутками) и вновь уменьшался на 7-е сутки до уровня 3-х суток после инфицирования, то есть имел место ритмический характер изменения показателя (см. рис. 3, б).

Было обнаружено, что ИЗФ (относительная величина разрушенных бактерий в фагоцитах за единицу времени — 120 мин) у крыс 3 мес незначительно уменьшался через 3 и 5 сут после инфицирования *P. aeruginosa* и не отличался от контрольных значений к 7-м суткам (см. рис. 3, *в*).

У старых животных ИЗФ не изменялся по сравнению с контрольной группой через 3 и 5, 7 сут и не отличался от показателя у молодых (см. рис. 3, в).

В следующей серии экспериментов определяли динамику этих показателей у молодых и старых животных после инфицирования *E. coli*. Она была сходна с таковой при инфицировании их *P. aeruginosa* с небольшими количественными различиями (см. рис. 3, *г*, *д*, *е*).

Так, снижение ФИ-поглотительной способности нейтрофилов при инфицировании *E. coli* у животных 3 мес проявилось в бóльшей степени по сравнению с контрольной группой на 61 %, чем при инфицировании *P. aeruginosa*, а спустя 5 сут этот показатель вновь увеличивался на 112 % и в дальнейшем, на 7-е сутки он оставался на том же уровне (см. рис. 3, г).

У старых животных после инфицирования *E. coli* спустя 3 сут ФИ уменьшался в меньшей степени, чем у молодых, однако в бóльшей степени, чем в случае инфицирования *P. aeruginosa* (см. рис. 3, г), а к 7-м суткам этот показатель увеличивался по сравнению с 3-ми сутками инфекционного процесса и не отличался от показателей у молодых (см. рис. 3, г).

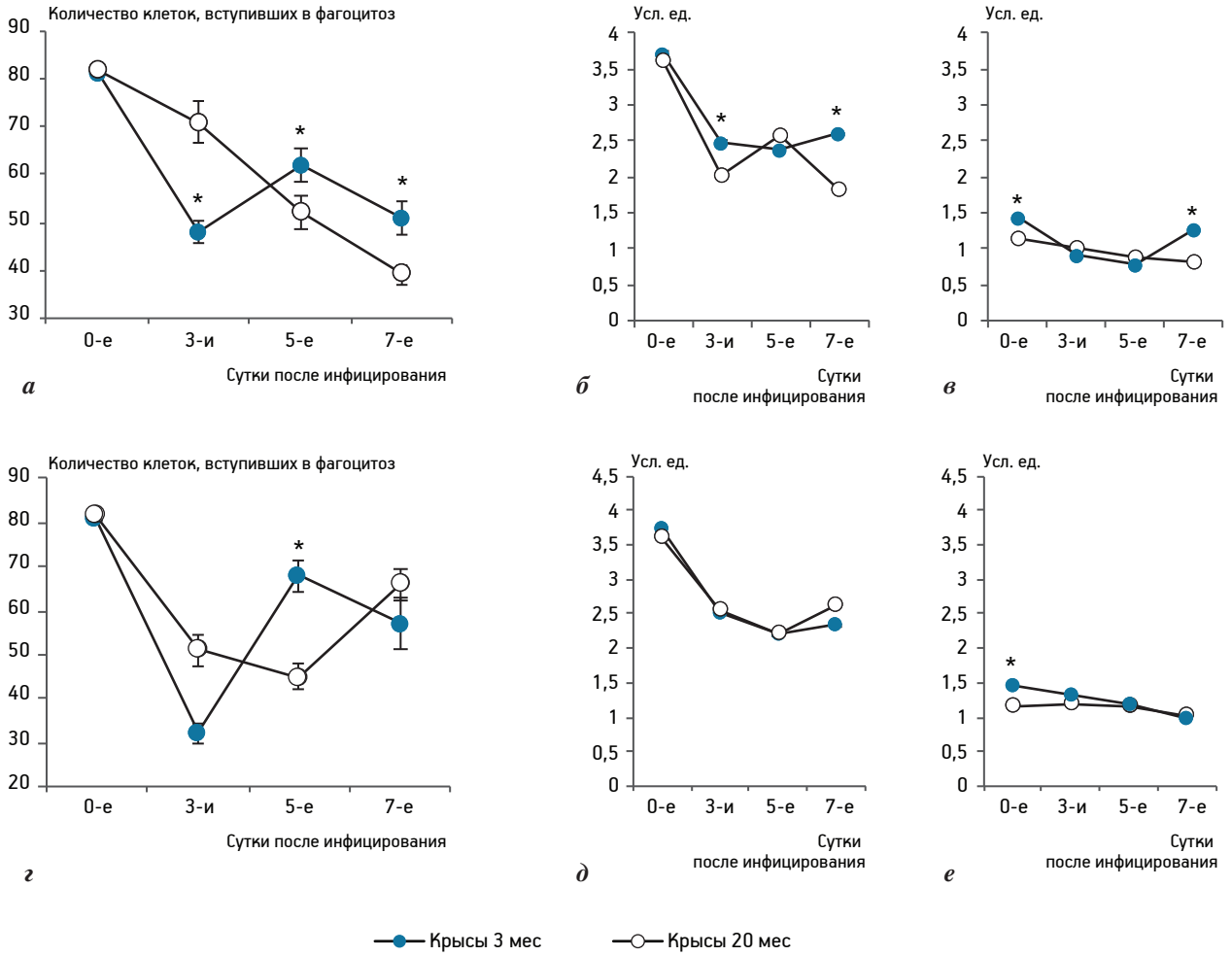


Рис. 3. Фагоцитарный индекс (а), фагоцитарное число (б), индекс завершенности фагоцитоза (в) у животных 3 мес и 20 мес контрольных групп (0-е) и у экспериментальных через 3, 5, 7 сут после инфицирования P. aeruginosa и E. coli (г, д, е)

ФЧ после инфицирования *E. coli* уменьшалось почти линейно в одинаковой степени у молодых и старых животных (см. рис. 3, д).

После инфицирования *E. coli* ИЗФ остался неизмененным с 3-х по 7-е сутки после начала эксперимента у молодых и старых животных (см. рис. 3, е).

Следовательно, общий характерный ответ на инфицирование *E. coli* мало отличался от такового при инфицировании *P. aeruginosa*. При этом у старых животных число нейтрофилов, способных вступать в фагоцитоз, увеличивалось после 3-х суток, а к 7-м суткам их число восстанавливалось почти до исходных значений, что совпадало с уменьшением ЦИК в крови.

Полученные результаты позволяют заключить следующее. Инфицирование экспериментальных животных *P. aeruginosa* приводит: 1) к уменьшению числа фагоцитирующих нейтрофилов, способных поглощать бактерии в модельной системе; к уменьшению числа бактериальных клеток, поглощенных фагоцитирующей клеткой за единицу времени в модельных системах; к уменьшению способности фагоцитов разрушать поглощенные бактерии в модельных экспериментах; 2) число нейтрофилов, способных вступать в фагоцитоз, на фоне бактериальных инфекций в острой фазе воспаления резко уменьшалось, и это проявлялось в большей степени у молодых животных по сравнению со старыми, то есть «вклад» различных звеньев иммунного ответа был разным у молодых и старых животных.

Кислородзависимый фагоцитоз гранулоцитарных нейтрофилов у молодых и старых животных после их инфицирования P. aeruginosa и E. coli

При оценке кислородзависимого фагоцитоза нейтрофилов используют, как правило, два показателя: спонтанный уровень — активность НАДФН-оксидазы без стимуляции зимозаном, то есть базовый уровень, и потенциально возможная

активность ферментов нейтрофилов после стимуляции фагоцитоза зимозаном, то есть способность нейтрофилов образовывать АФК на фоне стимуляции [18].

Было обнаружено, что если спонтанный уровень ферментативной активности нейтрофилов, полученных у животных 3 мес контрольной группы, составлял 29—30 %, то после стимуляции их зимозаном — 77—80 %, то есть эффект стимуляции был в 2,6 раза выше спонтанного уровня (*рис. 4, а*), что свидетельствует о выраженном окислительном резерве у молодых животных контрольной группы.

Спустя 3 сут после инфицирования животных 3 мес *P. aeruginosa* оказалось, что спонтанный уровень увеличился по сравнению с контрольной группой в 2 раза и почти не отличался от стимулированного зимозаном, что свидетельствует о снижении окислительного резерва нейтрофилов (см. рис. 4, а).

Однако через 5 сут после инфицирования *P. aeruginosa* животных 3 мес спонтанный уровень НАДФН-оксидазы в НСТ-тесте нормализовался и не отличался от показателя у контрольной группы, а соотношение спонтанного к стимулированно-

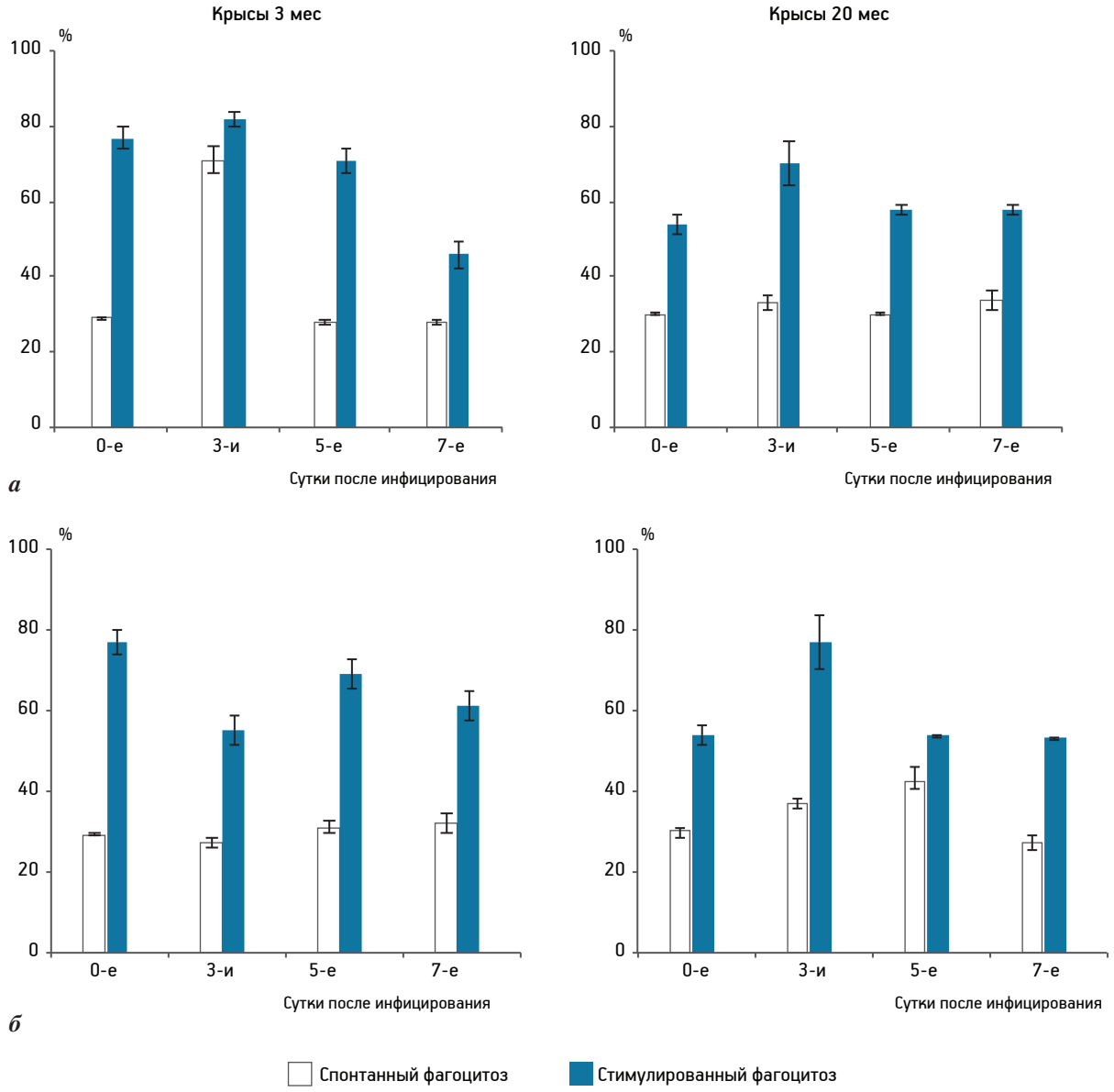


Рис. 4. Ферментативная активность нейтрофилов спонтанного и стимулированного фагоцитоза у животных 3 мес и 20 мес контрольных групп (0-е) и у экспериментальных через 3, 5, 7 сут после инфицирования P. aeruginosa (а) и E. coli (б)

му уровню составляло 2,5, то есть как и в контрольной группе (см. рис. 4, а).

Спустя 7 сут после инфицирования *P. aeruginosa* молодых животных спонтанный уровень активности ферментов нейтрофилов не отличался от данных у контрольной группы, однако стимулированный уровень был только на 64 % выше спонтанного, то есть соотношение составляло 1,6 вместо 2,6 в контрольной группе (см. рис. 4, а).

Следовательно, «резервная» активность НАДФН-оксидазы нейтрофилов после инфицирования *P. aeruginosa* у молодых животных уменьшалась почти линейно.

Определение этих показателей у старых животных после инфицирования *P. aeruginosa* показало, что спонтанная активность ферментов нейтрофилов не отличалась от контрольного уровня на всех сроках исследований (см. рис. 4, а).

Следовательно, у старых животных окислительный резерв фагоцитирующих нейтрофилов выше, чем у молодых, за счет высокой активации НАДФН-оксидазы нейтрофилов.

Эти показатели у молодых и старых животных, инфицированных *E. coli*, имели сходный характер, за исключением молодых, спустя 3 сут после инфицирования (см. рис. 4, *б*).

Так, спустя 3 сут после инфицирования *E. coli* животных 3 мес спонтанный уровень ферментативной активности в НСТ-тесте не отличался от значений у контрольных животных, а стимулированный — был на 30 % ниже, чем у контрольных, и на 33 % ниже по сравнению со стимулированным уровнем после инфицирования *P. aeruginosa* (см. рис. 4, б). При этом индекс стимуляции у животных 3 мес после инфицирования *E. coli* через 3 сут составлял 2, то есть был меньше, чем в случае с *P. aeruginosa*.

Эти результаты позволяют заключить, что с возрастом вклад кислородзависимого фагоцитоза значителен, и инфицирование *P. aeruginosa* не ингибировало это звено иммунной защиты у старых животных. В том случае, если крыс инфицировали *E. coli*, то оказалось, что спустя 3 сут у молодых животных был значительно снижен (почти в 2 раза) как спонтанный, так и индуцированный кислородзависимый фагоцитоз по сравнению с инфицированием *P. aeruginosa*. В то же время, у старых животных кислородзависимый фагоцитоз, напротив, на 3-и сутки был самым высоким (см. рис. 4, б).

Следовательно, вклад кислородзависимого фагоцитоза в формирование иммунного ответа у старых животных в случае инфицирования *P. aeruginosa* был значительнее по сравнению с молодыми животными. В случае инфицирования *E. coli* различия между животными разного возраста были не столь выраженными.

Заключение

Наличие бактериальной инфекции *P. aeruginosa* и *E. coli* в организме индуцирует иммунный ответ, который проходит несколько стадий индукции и развития иммунного процесса, который достигает своего максимума, как правило, к 3-м суткам. В это время количество ЦИК достигает своего максимума. В том случае, если иммунные комплексы значительно превышают физиологический уровень и не удаляются из организма, то это может привести к развитию аутоиммунной патологии [6].

У старых животных инфицирование *P. aeruginosa* и *E. coli*, система образования ЦИК и скорость выведения их из организма осуществляются эффективнее, чем у молодых животных. Острый воспалительный процесс, как правило, завершается спустя 5—6 сут после инфицирования. Затем наступает стадия «принятия решения», или точка перехода (бифуркации) [13]. Переход стадии острого процесса в стадию принятия решения проявлялся в изменении содержания ЦИК, С3-фрагмента, фагоцитарной активностью. Необходимо отметить, что этот переход быстрее наступает у старых животных, чем у молодых. Третья фаза воспалительного процесса наступает, как правило, на 7-е сутки инфицирования и этот переход называют реконвализацией; старые животные не уступают в этом молодым [15].

Полученные результаты показали сложный (нелинейный) характер динамики исследуемых иммунных показателей, что может свидетельствовать об использовании молодыми и старыми животными разных стратегий формирования ответа на бактериальные инфекции.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 275–277.

2. *Общая патология человека*: Рук. для врачей (в 2-х т.) / Под ред. А.И.Струкова, В.В.Серова, Д.С.Саркисова. Т. 1. Гл. 6. Нарушения кровообращения. М.: Медицина, 1990.

3. *Шитиков Д.В., Родниченко А.Е., Пишель И.Н.* Ранние проявления индукции возрастных изменений Т-клеточного звена иммунной системы молодого животного при гетерохронном парабиозе // Імунол. та алергол.: наука і практика. 2013. Т. 1. С. 71–75.

4. Bayer A. S., Theofilopoulos A. N., Eisenberg R. et al. Circulating immune complexes in infective endocarditis // New Engl. J. Med. 1976. Vol. 295. P. 1500–1505.

5. Brubaker D., Barbaro A., Chance M. R., Mesiano S. A dynamical systems model of progesterone receptor interactions with inflammation in human parturition // BMC systems biol. 2016. Vol. 10. P. 79.

6. Carneiro-Sampaio M., Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency // Frontiers Immunol. 2015. Vol. 6. P. 185.

7. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review // Gynecol. Endocr. 2014. Vol. 30. P. 16–22.

8. Cepeda S., Griffith A. V. Thymic stromal cells: Roles in atrophy and age-associated dysfunction of the thymus // Exp. geront. 2017. Vol. 105. P. 113–117.

9. Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. 1999. Vol. 284. P. 1318–1322.

10. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // Official J. 1986. L. 358. P. 0001– 0028.

11. Epel E. S., Lithgow G. J. Stress biology and aging mechanisms: toward understanding the deep connection between adaptation to stress and longevity // J. Geront. Series A: Biomed. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. P. S10–S16.

12. Fialkow L., Wang Y., Downey G. P. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function // Free Radical Biol. Med. 2007. Vol. 42. P. 153–164.

13. Heppner F. L., Ransohoff R. M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease // Nat. Rev. Neurosci. 2015. Vol. 16. P. 358–372.

14. Iida K. Y., Nadler L., Nussenzweig V. Identification of the membrane receptor for the complement fragment C3d by means of a monoclonal antibody // J. exp. Med. 1983. Vol. 158. P. 1021–1033.

15. Kim H. T., Armand P., Frederick D. et al. Absolute lymphocyte count recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts clinical outcome // Biol. Blood Marrow Transplant. 2015. Vol. 21. P. 873–880.

16. McCarthy K. L., Paterson D. L. Increased risk of death with recurrent Pseudomonas aeruginosa bacteremia // Diagnostic Microbiol. Infect. Dis. 2017. Vol. 88. P. 152–157.

17. Merle N. S., Church S. E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L. T. Complement system part I–molecular mechanisms of activation and regulation // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. P. 262.

18. Panasiuk A., Wysocka J., Maciorkowska E. et al. Phagocytic and oxidative burst activity of neutrophils in the end stage of liver cirrhosis // Wld J. Gastroenterol. 2015. Vol. 11. P. 7661.

19. Pesenacker A. M., Broady R., Levings M. K. Control of tissue-localized immune responses by human regulatory T cells // Europ. J. Immunol. 2015. Vol.4 5. P. 333–343.

20. Roederer M., Quaye L., Mangino M. et al. The genetic architecture of the human immune system: a bioresource for autoimmunity and disease pathogenesis // Cell. 2015. Vol. 161. P. 387–403.

21. Schramm E. C., Roumenina L. T., Rybkine T., et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome // Blood. 2015. Vol. 125. P. 2359–2369.

22. Stovbun S. V., Gomberg M. A., Sergienko V. I. et al. Microbiological aging by Mechnikov. How to interpret these ideas today? // Biophysics. 2014. Vol. 59. P. 651.

23. Taylor P. K., Yeung A. T., Hancock R. E. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms: towards the development of novel anti-biofilm therapies // J. Biotechnol. 2014. Vol. 191. P. 121–130.

24. Yan X., Sivignon A., Yamakawa N. et al. Glycopolymers as antiadhesives of E. coli strains inducing inflammatory bowel diseases // Biomacromolecules. 2015. Vol. 16. P. 1827–1836.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 330–338

O. M. Klimova [1], A. I. Bozhkov [2], T. I. Kovalenko [2], V. V. Minukhin [3], I. V. Belozorov [2]

YOUNG AND OLD ANIMALS USE DIFFERENT STRATEGIES FOR FORMING AN IMMUNE RESPONSE TO INFECTIOUS AGENTS (*PSEUDOMONAS AERUGINOSA И ESCHERICHIA COLI*)

[1] Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, I, per. Balakirev, Kharkov, Ukraine, 61000; [2] V. N. Karazin Kharkov National University, 4, sq. Svobody, Kharkov, Ukraine, 61022; [3] Kharkov National Medical University, 4, pr. Nauki, Kharkov, Ukraine, 61022

Features of the immune response to injection of suspension of bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) in young (3 months) and old (20 months) *Wistar* rats at 3, 5 and 7 days after infection were investigated. The dynamics of the content of circulating immune complexes (CEC), complement *C*3 fragments, and the activity of oxygen-dependent and oxygen-independent phagocytosis were determined. It was shown that infection was accompanied by a multiple increase in the content of circulating immune complexes in young and, especially, in old animals. It remained at a high level from the 3rd to the 7th day of the development of pathology in young animals, while they content decreased to 7 days in old animals. On the background of the development of the infectious process, the content of complement *C*3 fragments decreased in young animals, and it increased in old animals, in the case of infection with *P. aeruginosa* and *E. coli*. The activity of oxygen-dependent and oxygen-independent phagocytosis decreased in different ways in young and old animals on the background of infections, i.e. the ratio of the forms of phagocytosis in old and young animals was different. Old animals were not inferior to the young in terms of the ability of the immune system to respond to the presence of an infectious agent. So they used a different strategy for forming the immune response.

Key words: *aging, infection with P. aeruginosa and E. coli, phagocytic activity, circulating immune complexes*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 617.735:612.67:599.323.4

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 339–344

O. S. Kozhevnikova, A. Zh. Fursova, A. M. Markovets, D. V. Telegina, N. A. Muraleva, N. G. Kolosova

VEGF AND *PEDF* LEVELS IN THE RAT RETINA: EFFECTS OF AGING AND AMD-LIKE RETINOPATHY*

The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, 10, acad. Lavrentjev pr., Novosibirsk, 630090,
e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of vision loss among the elderly. By clinical signs, there are two forms of AMD: the atrophic or dry (~90 % of all cases) and wet or neovascular AMD (~10 % of cases). Anti-vascular endothelial growth factor (*VEGF*) intravitreal agents are the only successful treatment for wet AMD. However, there are emerging signals that anti-*VEGF* treatment can potentially increase development of atrophic AMD. There is neither a treatment of the dry AMD due poor understanding of the pathogenesis and retina aging process in general. We have shown previously that senescence-accelerated *OXYS* rats are a suitable model of dry AMD. Signs of retinopathy in *OXYS* rats manifest themselves by age 3 months against the background of a decline in the number of retinal pigment epithelium (RPE) cells and an alteration of choroidal microcirculation. Herein, we compared retinal expression of proteins *VEGF* and *PEDF* (pigment epithelium-derived factor) between *OXYS* and *Wistar* rats (control). The amount of the VEGF protein increased with age in the retina of both rat strains from 3 months of age. From age 3 to 24 months, this parameter was significantly lower in *OXYS* rats than in Wistar rats. *PEDF* protein concentration was significant lower in the *OXYS* retina only at the age of 3 months. We can conclude that development of retinopathy in OXYS rats takes place at reduced concentrations of *VEGF* and *PEDF*. Because RPE cells control the *VEGF—PEDF* balance, an RPE-targeted approach is a logical choice for AMD treatment and for decreasing adverse effects of anti-*VEGF* treatment.

Key words: aging, age-related macular degeneration, OXYS rats, vascular endothelial growth factor, pigment epithelium-derived factor

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness in industrialized nations. According to the clinical signs, two forms of AMD, wet (~10 % of cases) and dry (~90 %), are diagnosed based on the presence or absence, respectively, of the blood vessels that have disruptively invaded the retina. The dry form is characterized by progressive degeneration of the retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptor cells [3, 15]. The etiology of AMD remains largely unknown, but it has been suggested that an equilibrium between proangiogenic vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and antiangiogenic neurotrophic pigment epithelium-derived factor (*PEDF*) is important for regulation of retinal physiology and for pathophysiology, including late AMD [2, 3, 16]. Anti-*VEGF* treatment has turned out to be a good way to more effectively control neovascular wet AMD, but there is no effective treatment of the dry form. The main reason is the limited information about the effects of *VEGF* and *PEDF* on early stages of AMD and on retinal aging. Animal models have provided many insights into the pathogenesis of AMD [27]. We have shown elsewhere that senescence-accelerated *OXYS* rats are a suitable experimental model of dry AMD [11, 24]. Clinical signs of retinopathy in *OXYS* rats develop by the age of ~3 months against the background of destructive alterations in RPE cells and alterations in choroidal microcirculation [17, 18]. Significant pathological changes in the RPE as well as clinical signs of advanced stages of retinopathy are observed in *OXYS* rats older than 12 months and manifest themselves as excessive accumulation of lipofuscin in RPE regions adjacent to rod cells [13, 14]. Eventually, primary degenerative changes develop in RPE cells, lead to choriocapillaris atrophy, and cause a complete loss of photoreceptor cells in the *OXYS* retina by the age of 24 months [17, 18, 28]. As in humans, neovascularization at this site develops in some *OXYS* rats with age. *OXYS* rats are already used in studies on the mechanisms of AMD [12—14, 18, 25, 26, 28] and for evaluation of efficacy and potential complications of new treatments of this disease [17, 20, 24]. The

* This work was supported by a State Budget Project No 0324-2018-0019 and the Russian Foundation for Basic Research (grant № 18-315-00216).

molecular mechanisms of retinopathy development in *OXYS* rats remain poorly understood. The significant reduction in the *mRNA* level of *VEGF* in the retina of *OXYS* rats during manifestation of retinopathy was observed earlier [17]. Nonetheless, there were discrepancies in the fold change of *VEGF mRNA* expression that we obtained in subsequent experiments when we compared gene expression profiles of the retinas from *OXYS* rats and control *Wistar* rats by high-throughput *RNA* sequencing (*RNA*-Seq) [13]. To resolve these discrepancies, here we compared age-related changes in protein expression of *VEGF* and *PEDF* in the retina of *OXYS* rats with those in the normal aging retina of *Wistar* rats.

Materials and methods

Animals and ophthalmoscopic examination

Male senescence-accelerated *OXYS* and age-matched male *Wistar* rats (as controls) at the age of 20 days, 3, 12, 17 and 24 months (n=5) were obtained from the Shared Center for Genetic Resources of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). At the age of 4 weeks, the pups were weaned and housed in groups of five animals per cage (57×36×20 cm) and kept under standard laboratory conditions (22±2 °C, 60 % relative humidity, and natural light). The rats were provided with standard rodent feed, PK-120-1, Ltd. (Laboratorsnab, Russia) and given water ad libitum. All animal procedures and experimental protocols were approved by Institutional Review Board of the Institute of Cytology and Genetics, according to The Guidelines for Manipulations with Experimental Animals. Ophthalmoscopic examination of all animals was carried out using a Beta direct ophthalmoscope (Germany) equipped with a slit lamp, after dilatation with 1 % tropicamide. Assessment of stages of retinopathy was carried out according to Age-Related Eye Disease Study (AREDS) grade protocol (http://eyephoto.ophth.wisc.edu). The status of 3-month-old *OXYS* rats' fundus of eye corresponded to the 1st stage of AMD, whereas 17-, 24-month-old *OXYS* rats had features of the 2nd-stage AMD. In comparison, none of the retinal lesions were found in Wistar rats.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Rats were euthanized using CO_2 inhalation. The chorioretinal complex was excised rapidly, frozen in liquid nitrogen and stored at −80 °C prior to analysis. Protein samples were isolated using *TRI*-Reagent (Ambion, USA), according to the manufacturer's instructions. *VEGF* concentrations were measured using RayBio® Rat *VEGF*-A ELISA Kit («RayBiotech», USA). The assays were run using the manufacturer's instructions. Each sample was measured in duplicate.

Western blotting

Protein samples were isolated from rat chorioretinal complex using TRI-Reagent, according to the manufacturer's instructions. 30 mkg of protein gomogenates were resolved on 12 % SDS-PAGE in the TGB running buffer (25 mM Tris base, 190 mM glycine, and 0,1 % SDS) and transferred to a nitrocellulose membrane (Hybond-CExtra, Amersham, USA). The membrane was blocked with 3 % bovine serum albumin in PBS with 0,1 % Tween 20 (PBS-T) for 1 h, and incubated overnight at 4C with goat polyclonal antibody to *PEDF* (1:200; SantaCruz, USA), followed by incubation with *HRP*-conjugated antibody (1:5000, sc-2020, SantaCruz,). The bands densities were analyzed with ImageJ software («NIH», USA) and normalized to signal against Ponceau S («Helicon», Russia).

Statistical analysis

Mann—Whitney *U* test or analysis of variance (ANOVA) was used to determine whether the differences existed between experimental mean values. p values <0,05 were considered significant. All statistical analysis was performed using the software package Statistica 6.0 (USA).

Results and discussion

We examined retinas of 20-day-old *OXYS* rats (without signs of retinopathy), 3-month-old *OXYS* rats (an early stage of this pathology), and 12-, 17- and 24-month-old *OXYS* rats (severe stages of the disease) as well as retinas of age-matched *Wistar* rats as a control using ophthalmoscopic examination, ELISA assay for *VEGF* and western blot analysis for *PEDF*. Ophthalmoscopic examination showed that *OXYS* rats (compared to *Wistar* rats) were characterized by manifestation of AMD-like retinopathy (*fig. 1*). At

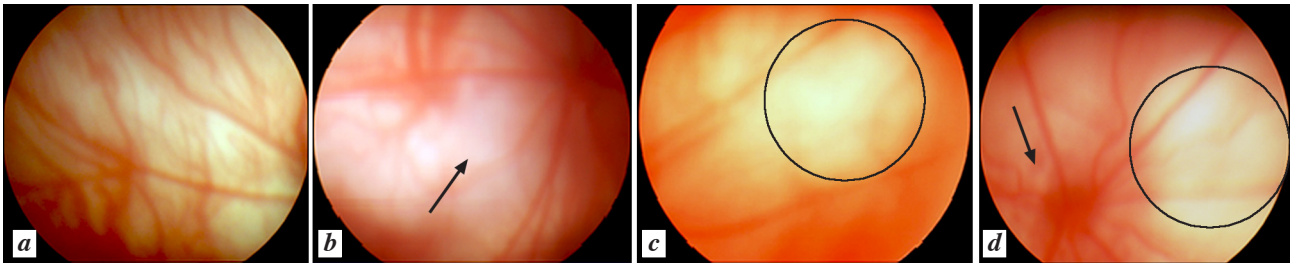
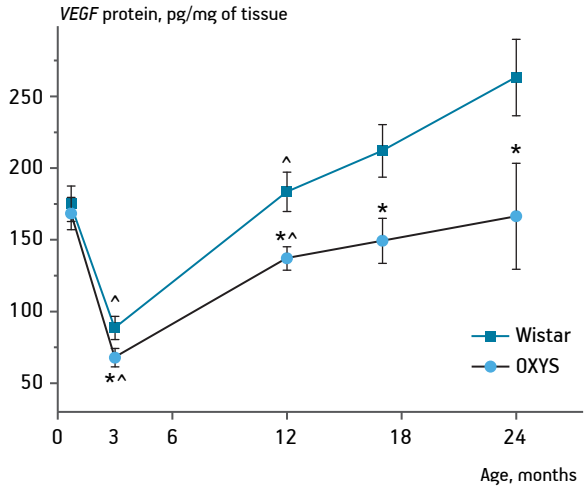


Fig. 1. Fundus photographs of rat retinas. (a) A normal fundus from a Wistar rat. The retina is not damaged. (b—d) The fundus photographs of the OXYS rat retinas: (b) A combination of multiple small drusen and mild RPE and abnormalities; this condition corresponds to 1 a.u. (c) Edema and serous detachment of RPE; this condition corresponds to 2 a.u. (d) Edema and serous detachment of RPE, neovascularization; this condition corresponds to 2 a.u.

the age of 3 months, we found the signs of first- and second-stage AMD in 55 % and 45 % of the eyes, respectively. Pathological changes that were found in the eyes of 12-month-old *OXYS* rats corresponded to the first (33 % of eyes), second (48 %), and third (19 %) stage of retinopathy. It is important to take into account that some of the animals (10—35 %) developed a wet form of the disease with age. Example of the fundus with the wet form of AMD-like retinopathy are shown in fig. 1, *b*.

The dynamics of age-related alterations of *VEGF* protein levels were similar between the retinas of *Wistar* and *OXYS* rats (*fig. 2, a*). From the age of 20 days to 3 months, the retinal *VEGF* concentration decreased to some extent and then began to increase, reaching maximum values by 24 months. It is noteworthy that at 3, 12, 17, and 24 months of age, when retinopathy progressed in *OXYS* rats, *VEGF* concentration was significantly lower in the *OXYS* retina than in the *Wistar* retina. There were no differences in the *PEDF* protein level between *OXYS* rats and aged-matched Wistar rats, except at age 3 months, when *PEDF* concentration was 29 % lower in the *OXYS* retina (see fig. 2, *b*).

The decreased amounts of proteins *VEGF* and *PEDF* in the retina of 3-month-old *OXYS* rats are consistent with our previous data suggesting that the development of the early stage of retinopathy in *OXYS* rats is associated with low *mRNA* levels of these genes compared to *Wistar* rats [17, 18]. It should be pointed out that the decrease in *VEGF* protein levels was smaller than the change in *mRNA* levels. Besides, we found that unlike the level of *mRNA*, the level of *VEGF* protein increased with age gradually. In general, these changes may be a result of biologically significant alteration in the ability of RPE cells to implement proper retinal homeostasis. Accumulation of the



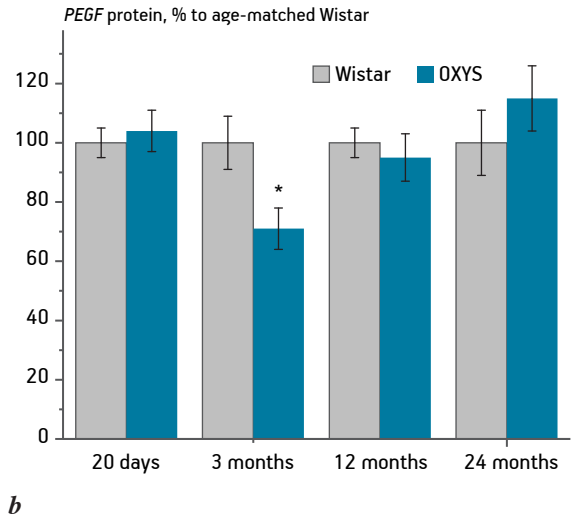


Fig. 2. VEGF and PEDF protein content in retina of OXYS and Wistar rats. Data are presented as Mean±SE.

*a — vascular endothelial growth factor (VEGF, ELISA); * significant differences between age-matched OXYS and Wistar; ^ significant differences in comparison with previous age group; p<0,05; b — pigment epithelium-derived factor (PEDF, Western blot); data are presented as percent to age-matched Wistar; * significant differences between age-matched OXYS and Wistar; p<0,05*

VEGF protein in the retina starting at 3 months of age appears to be related to the existence of different forms of *VEGF* protein, including matrix-bound forms. Various reports have shown that an age-related decrease in metalloproteinase activity in the macula region may decrease the availability of *VEGF* to choroid vessels and to RPE, thus disrupting the retinal functions of *VEGF* such as maintenance of RPE cells and vessels [9, 21]. M. Saint-Geniez et al. (2009) found that in mice the absence of diffusible *VEGF* isoforms led to an age-dependent retinal degeneration similar to dry AMD: beginning at 7 months of age, mice exhibited a progressive degeneration of the RPE/Choroid/Bruch's membrane with marked decline in visual acuity detected by electroretinography. It is important that absence of the diffusible *VEGF* isoforms had an impact on the integrity of the RPE/Choroid complex only in older mice and was age-dependent [7, 21].

VEGF is a necessary growth factor for the survival of the retinal vessels and RPE. RPE cells secrete *VEGF*, which has autocrine trophic effects, supports photoreceptors and maintains the extraretinal vasculature of the choriocapillaris [10]. When vessels are not stimulated by vascular trophic factors from neighboring tissues, they experience a consequent caliber and flow loss and, eventually, involute [22]. It is probable that significantly reduced level of *VEGF* protein leads to alteration of choroidal microcirculation in *OXYS* retina already at the age of 3 month.

It can be assumed that the observed age-related accumulation of *VEGF* may be a trigger for neovascular retinopathy and for switching of dry retinopathy to neovascular one. A recent study revealed that activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2 and -9) and a lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (TIMP-3) contribute to the development of choroidal neovascularization [1, 6]. Inflammatory reactions of different types (endogenous or exogenous processes) accompany AMD and cause migration of macrophages to the outer retina as well as remodeling of the extracellular matrix by metalloproteinases. Altogether, these conditions may provoke the development of neovascular retinopathy. The accumulated *VEGF* molecules can be cleaved during the enzymatic remodeling of the matrix, thereby releasing soluble and biologically active forms of *VEGF* [2]. This phenomenon may mimic overexpression of *VEGF*, and, in turn, lead to dysregulation of photoreceptor metabolism [4].

Furthermore, decreased amounts of the *PEDF* protein in the retina may contribute to the development of neovascular AMD. In this work, we could not assess age-related dynamics of *PEDF* expression because of the experimental design, but recently, a decrease in this protein's amount was detected between ages 8 and 22 months and at 32 months during normal aging of the rat retina [23]. Given that *PEDF* does not have matrix-bound forms, its molecules do not accumulate in the retina.

Retinopathy is not detected in *Wistar* rats up to the age of 24 months [17], but a significant decline of *VEGF* concentrations by age 3 months and subsequent age-related accumulation of *VEGF* in the *Wistar* retina occur as effectively as in the *OXYS* retina. This discrepancy suggests that the imbalance between *VEGF* and *PEDF* in the aged retina is not a sufficient condition for retinopathy development. The death and dysfunction of photoreceptors and choriocapillaris appear to be consequences of the cell loss in the RPE during dry AMD. In neovascular AMD (the wet form), the loss of choroidal vasculature may be the initial insult to the disease progression [3].

Conclusion

Gene expression is routinely quantified by measurement of *mRNA* levels. Nevertheless, there is uncertainty about how closely levels of *mRNA*s correlate with the amounts of the corresponding proteins; several papers indicate only a modest correlation [19]. A. Ghazalpour et al. [8] demonstrated that there is relatively little concordance between RNA levels and the corresponding protein levels in response to DNA perturbations [8]. In addition, they found that metabolic traits correlate better with *mRNA* levels than with protein levels. Apparently, the transcriptome is a labile system that responds quickly to changes in the external environment: the results of *mRNA* assays from three independent studies support this notion [13, 17, 18]. Quantification of *VEGF* and *PEDF* protein levels in the retina was undertaken here to evaluate possible correlations with *mRNA* levels of these key regulators of angiogenesis and with stages of AMD-like retinopathy in *OXYS* rats. Here, we showed that the first signs of retinopathy in *OXYS* rats develop during downregulation of the *VEGF* protein. On the other hand, the corresponding *mRNA* level can vary greatly depending on the age of the animals and the stage of retinopathy.

The results of our study suggest that appropriate levels of *VEGF* and *PEDF* are key factors preserving the retinal structure and function. Our findings indi-

rectly support the accumulating observations that anti-*VEGF* treatment can potentially increase development of dry-atrophic AMD [5, 7, 16]. We suggest that presence of specific subtypes of AMD should be taken into account when prescribing anti-*VEGF* treatment. Therefore, further clinical and experimental studies are needed to find alternative therapies for AMD. Because the retinal *VEGF*–*PEDF* balance is under the control of RPE cells, an RPE-targeted approach holds promise for AMD treatment.

References

1. *Bandyopadhyay M., Rohrer B.* Matrix metalloproteinase activity creates pro-angiogenic environment in primary human retinal pigment epithelial cells exposed to complement // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2012. Vol. 53. № 4. P. 1953–1961. doi: 10.1167/iovs.11-8638.

2. *Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. et al.* Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // Exp. Eye Res. 2006. Vol. 82. № 1. P. 99–110.

3. *Bhutto I., Lutty G.* Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex // Molec. Aspects Med. 2012. Vol. 33. № 4. P. 295–317. doi: 10.1016/j.mam.2012.04.005.

4. *Binz N., Ali Rahman I.S., Chinnery H.R. et al.* Effect of vascular endothelial growth factor upregulation on retinal gene expression in the Kimba mouse // Clin. exper. Ophthalmol. 2013. Vol. 41. № 3. P. 251–262. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02845.x.

5. *De Cillà S., Farruggio S., Vujosevic S. et al.* Anti-Vascular Endothelial Growth Factors Protect Retinal Pigment Epithelium Cells Against Oxidation by Modulating Nitric Oxide Release and Autophagy // Cell Physiol. Biochem. 2017. Vol. 42. № 5. P. 1725–1738. doi: 10.1159/000479441.

6. *Ebrahem Q., Qi J.H., Sugimoto M. et al.* Increased neovascularization in mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2011. Vol. 52 № 9. P. 6117–6123. doi: 10.1167/iovs.10-5899.

7. *Gemenetzi M., Lotery A.J., Patel P.J.* Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents // Eye (Lond). 2017. Vol. 31. № 1. P. 1–9. doi: 10.1038/eye.2016.208.

8. *Ghazalpour A., Bennett B., Petyuk V.A. et al.* Comparative analysis of proteome and transcriptome variation in mouse // PLoS Genet. 2011. Vol. 7. № 6. e1001393. doi: 10.1371/journal.pgen.1001393.

9. *Guo L., Hussain A.A., Limb G.A., Marshall J.* Age-dependent variation in metalloproteinase activity of isolated human Bruch's membrane and choroid // Invest Ophthalmol. Vis Sci. 1999. Vol. 40. № 11. P. 2676–2682.

10. *Keir L.S., Firth R., Aponik L. et al.* VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney // J. clin. Invest. 2017. Vol. 127. № 1. P. 199–214. doi: 10.1172/JCI86418.

11. *Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E. et al.* The senescence-accelerated OXYS rats — a genetic model of premature aging and age-dependent degenerative diseases // Adv. Geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 336–340.

12. *Korbolina E.E., Zhdankina A.A., Fursova A.Zh. et al.* Genes of susceptibility to early neurodegenerative changes in the rat retina and brain: Analysis by means of congenic strains // BMC Genet. 2016. Vol. 17. № 3. P. 137–153. doi: 10.1186/s12863-016-0461-7.

13. *Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Ershov N.I., Kolosova N.G.* Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy // Cell Cycle. 2013. Vol. 12. № 11. P. 1745–1761. doi: 10.4161/cc.24825.

14. *Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Stefanova N.A. et al.* Association of AMD-like retinopathy development with an Alzheimer's disease metabolic pathway in OXYS rats // Biogerontology. 2013. Vol. 14. № 6. P. 753–762. doi: 10.1007/s10522-013-9439-2.

15. *Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M. et al.* Age-related macular degeneration // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9827. P. 1728–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7.

16. *Lois N., McBain V., Abdelkader E. et al.* Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy // Retina. 2013. Vol. 33. № 1. P.13–22. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182657fff.

17. *Markovets A.M., Fursova A.Z., Kolosova N.G.* Therapeutic action of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on retinopathy in OXYS rats linked with improvement of VEGF and PEDF gene expression // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. e21682. doi: 10.1371/journal.pone.0021682.

18. *Markovets A.M., Saprunova V.B., Zhdankina A.A. et al.* Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // Aging (Albany NY). 2011. Vol .3. P. 44–54. doi: 10.18632/aging.100243.

19. *Muers M.* Gene expression: Transcriptome to proteome and back to genome // Nat. Rev. Genet. 2011. Vol. 12. № 8. P. 518. doi: 10.1038/nrg3037.

20. *Muraleva N.A., Kozhevnikova O.S., Zhdankina A.A. et al.* The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 restores αB-crystallin expression and protects against AMD-like retinopathy in OXYS rats // Cell Cycle. 2014. Vol. 13. № 22. P. 3499–3505. doi: 10.4161/15384101.2014.958393.

21. *Saint-Geniez M., Kurihara T., Sekiyama E. et al.* An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. № 44. P. 18751–18756. doi: 10.1073/pnas.0905010106.

22. *Saravia M., Zeman L., Ingolotti M., Schlaen A.* The VEGF paradox: Does diabetic retinopathy protect from age related macular degeneration? // Med. Hypotheses. 2017. Vol. 109. P. 156–161. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.10.001.

23. *Smith C.P., Steinle J.J.* Changes in growth factor expression in normal aging of the rat retina // Exp. Eye Res. 2007. Vol. 85. № 6. P. 817–824. doi: 10.1016/j.exer.2007.08.017.

24. *Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O. et al.* Senescence-accelerated OXYS rats: A model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease // Cell Cycle. 2014. Vol. 13. № 6. P. 898–909. doi: 10.4161/cc.28255.

25. *Telegina D.V., Fursova A.Z., Kolosova N.G., Kozhevnikova O.S.* Expression of nitric oxide synthases in the retina of OXYS rats during retinopathy development // Adv. Geront. 2014. Vol. 27. № 1. P. 87–93.

26. *Telegina D.V., Korbolina E.E., Ershov N.I. et al.* Identification of functional networks associated with cell death in the retina of OXYS rats during the development of retinopathy // Cell Cycle. 2015. Vol. 14 (22). P. 3544–3556. doi:10.1080/15384101.2015.1080399.

27. *Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G.* Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration // Adv. Geront. 2017. Vol. 7. № 17. P. 17–24. doi: 10.1134/S2079057017010155.

28. *Telegina D.V., Kozhevnikova O.S., Bayborodin S.I., Kolosova N.G.* Contributions of age-related alterations of the retinal pigment epithelium and of glia to the AMD-like pathology in OXYS rats // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 41533. doi: 10.1038/srep41533.

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 339–344

О. С. Кожевникова, А. Ж. Фурсова, А. М. Марковец,
Д. В. Телегина, Н. А. Муралева, Н. Г. Колосова

УРОВНИ *VEGF* И *PEDF* В СЕТЧАТКЕ КРЫС: ЭФФЕКТЫ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ, АНАЛОГИЧНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

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

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) становится основной причиной необратимого снижения и потери зрения в развитых странах. По клиническим признакам различают сухую, или атрофическую (~90% всех случаев), и влажную, или экссудативную (~10%) формы ВМД. Существует эффективный метод лечения сосудистых осложнений влажной ВМД — анти-*VEGF*-терапия, однако появляются все новые данные, указывающие, что её длительное применение приводит к атрофии хориоретинального слоя. Способов лечения сухой формы ВМД нет, что обусловлено неполнотой знаний её патогенеза и процесса старения сетчатки в целом. Ранее мы показали, что у преждевременно стареющих крыс линии *OXYS* развивается ретинопатия, которая по клиническим проявлениям соответствует сухой ВМД у людей. Признаки ретинопатии у крыс линии *OXYS* проявляются в возрасте 3 мес на фоне снижения числа клеток пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и нарушения микроциркуляции в хориоидее. В работе проведен сравнительный анализ экспрессии белков *VEGF* и *PEDF* в сетчатке между крысами линии *OXYS* и крысами линии *Wistar* (контрольная группа). Количество белка *VEGF* возрастало с возрастом в сетчатке крыс обеих линий, начиная с 3-месячного возраста. В возрастной период 3–24 мес этот показатель был достоверно ниже у крыс линии *OXYS*, чем у крыс линии *Wistar*. Уровень содержания белка *PEDF* был достоверно ниже в сетчатке крыс *OXYS* по сравнению с крысами *Wistar* в возрасте 3 мес. На основании результатов исследований можно сделать вывод, что развитие ретинопатии у крыс *OXYS* происходит при пониженных концентрациях как *VEGF*, так и *PEDF*. Поскольку клетки РПЭ контролируют баланс *VEGF—PEDF*, разработка таргетных подходов, мишенью которых является РПЭ, представляется логичным следующим шагом для поиска эффективных средств профилактики и лечения ВМД, в том числе для снижения побочных эффектов анти-*VEGF*-терапии.

***Ключевые слова**: старение, возрастная макулярная дегенерация, крысы линии OXYS, эндотелиальный фактор роста сосудов, пигментный фактор эпителиального происхождения*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.018.5:618.48:616.831-008.64:599.323.4

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 345–351

В. С. Айдарова, В. Г. Бабийчук, И. И. Ломакин, О. В. Кудокоцева, Г. А. Бабийчук

ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ НА ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ СТАРЕНИИ МОЗГА (экспериментальное исследование)

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61016, Украина, Харьков, ул. Переяславская, 23,
e-mail: 2ilomakin53@gmail.com

В работе приведены данные морфометрических показателей сосудистого русла и вещества головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс линии *SHR*, которые могут рассматриваться в качестве доказательной базы развития у этих животных процессов патологического старения мозга. Хроническая алкогольная интоксикация усугубляет нейродегенерацию, значимо снижая показатели нейроглиального индекса, число функционирующих сосудов и активизируя процессы ПОЛ. Одноразовое внутрибрюшинное введение криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови человека в дозе (1–5)·10^7/кг способствовало регенерации нейроклеток, стимуляции ангиогенеза и повышению уровня и качества метаболизма нейроткани, снижая признаки проявления дистрофических, деструктивных и патологически измененных компенсаторно-адаптивных процессов в головном мозгу крыс в результате восстановления его микрогемоциркуляции и цитоархитектоники.

***Ключевые слова:** прогрессирующее старение головного мозга, артериальная гипертензия, хроническая алкогольная интоксикация, пуповинная кровь*

Ведущим механизмом старения целостного организма являются возрастные изменения мозга. В развитии процессов прогрессирующего старения мозга (от молекулярно-генетических до системно-функциональных) лидирующую позицию занимают цереброваскулярные заболевания, которые диагностируют в 20–30 % случаев у лиц трудоспособного возраста, а смертность от этой патологии в экономически развитых странах достигает 11–12 % [7].

Артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, курение и другие факторы внешней и внутренней среды организма являются модифицирующими воздействиями, способствующими развитию процессов прогрессирующего старения головного мозга. Нарушения мозгового кровотока с гипоксией вещества головного мозга и каскадом метаболических изменений вовлекают в процесс старения функциональные структуры всех уровней нервной регуляции органов и систем организма, что приводит к развитию болезней, ассоциированных с возрастом [5, 7, 8].

В процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных деструктивных и вторичных репаративных изменений и адаптивных процессов. Стойкая АГ приводит к изменению архитектоники сосудистого русла и нарушению микроциркуляции головного мозга, увеличивая степень ишемии и дегенеративно-дистрофических поражений его ткани, что может быть расценено как проявление срыва ауторегуляции мозгового кровотока. В результате, происходит накопление АФК, истощение запасов эндогенных антиоксидантов и активация ПОЛ клеточных мембран, что приводит к гибели клеток мозга [7, 8].

Прием алкоголя в качестве эмоциональной и психологической компенсации неблагоприятного фактора внешней и/или внутренней среды организма также способствует нарушению функциональных и морфологических показателей тканей головного мозга. Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызывает нейродегенерацию мозга, затрагивающую снижение интенсивности нейрогенеза и числа функционирующих сосудов, гибель нейронов и повышение интенсивности ПОЛ. Сочетание стойкой АГ и ХАИ усугубляет

прогрессирующее органическое поражение ЦНС [17, 19].

Учитывая тяжесть последствий развития цереброваскулярных заболеваний и невозможность изменения прогрессирующего течения сосудистого процесса традиционными методами лечения, проводится поиск создания принципиально новых методов терапии [5, 8]. К таким методам можно отнести терапию стволовыми клетками, которые служат ценным источником как нейроноподобных клеток, так и нейротрофических факторов и применяются для лечения целого ряда нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [1, 12, 14, 15].

Цель работы — оценка морфологических и морфометрических показателей и ПОЛ в ткани головного мозга крыс линии *SHR* с моделью прогрессирующего старения мозга через 30 сут после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови человека.

Материалы и методы

Все исследования были проведены на 28 половозрелых (12—13 мес) спонтанно гипертензивных крысах-самцах линии *SHR*. В качестве нормотензивного контроля было использовано 7 белых беспородных крыс-самцов соответствующего возраста.

Эксперименты проводили по регламенту, утвержденному комитетом по биоэтике Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины и согласованному с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Животные линии *SHR* были разделены на четыре группы (по 7 в каждой): 1-я — интактная (*SHR*); 2-я — животные с ХАИ (*SHR*алк); 3-я — крысы после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток (кЯСК) пуповинной крови (ПК) (*SHR*+ПК); 4-я — крысы с ХАИ после введения кЯСК ПК (*SHR*алк+ПК).

ХАИ проводили в соответствии с моделью [4] на протяжении 10 мес, начиная с двухмесячного возраста крыс, не прерывая этот процесс вплоть до вывода животных из эксперимента. Всех крыс выводили из эксперимента в срок, соответствующий 30-м суткам после введения кЯСК ПК.

Криоконсервированные ЯСК ПК человека получали в низкотемпературном банке Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Харьков) [2]. Размороженные образцы кЯСК ПК вводили однократно внутрибрюшинно в дозе $(1—5)\cdot10^7$ клеток на 1 кг массы тела в объеме 1 мл плазмы ПК.

Материалом для морфологического и морфометрического исследований служил головной мозг крысы, фиксированный в 10 % нейтральном формалине, из которого иссекали образцы из области прецентральной извилины толщиной 0,4 см, включающие мягкую мозговую оболочку, серое и белое вещество мозга, кору и подкорковые структуры. Окрашивание препаратов проводили гематоксилином и эозином (для общей оценки состояния мягких мозговых оболочек и вещества мозга), пикрофуксином по Ван-Гизону (для выявления и оценки степени развития коллагеновых волокон в строме мягких мозговых оболочек и в стенке сосудов), толуидиновым синим по Нисслю (для изучения состояния нейронной популяции и глиального компонента клеточной популяции и морфометрических исследований). Определяли плотность нейронов, глиоцитов, функционирующих (открытых) капилляров (в 1 мм^2) в III—V слоях коры головного мозга и значение нейроглиального индекса (число глиальных клеток, приходящихся на один нейрон). Все морфометрические и морфологические исследования проводили на микроскопе Olympus BX-41 («Olympus Corporetion», Япония) с использованием компьютерной программы Olympus DP-Soft (Version 3:1).

Интенсивность ПОЛ определяли по скорости накопления его конечного продукта МДА методом спектрофотометрии. Уровень МДА в гомогенате мозговой ткани вычисляли в присутствии прооксидантов (соли Мора и аскорбиновой кислоты) (индуцированное ПОЛ) и в их отсутствии (спонтанное ПОЛ) на 30-е сутки после введения кЯСК ПК.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ фирмы Excel Microsoft (2007). Полученные цифровые данные были представлены в виде средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической величины (m). На основании U-критерия Манна—Уитни между группами рассчитывали вероятность различий (p). Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Генетически детерминированные спонтанно гипертензивные крысы линии *SHR*, характеризующиеся повышенным АД [9, 10], являются

перспективной моделью для изучения целого ряда цереброваскулярных заболеваний и сосудистой деменции [12, 17].

В результате микроскопического исследования препаратов ткани головного мозга у интактных спонтанно гипертензивных крыс линии *SHR* 1-й группы в артериальных сосудах мягких мозговых оболочек и веществе мозга обнаруживали морфологические изменения, характерные для АГ: гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, спазм и гиалиноз части стенок артерий и артериол, плазматическое пропитывание стенок сосудов. В венозных сосудах отмечали признаки застойного полнокровия и снижения тонуса. Часть капилляров в ткани головного мозга были в спавшемся состоянии и со слабо различимыми просветами, некоторые дилатированы и с признаками стаза. Плотность функционирующих капилляров составляла 170,23±7,01 экз/мм^2, что значимо ниже показателя у нормотензивных крыс (*табл. 1*).

Во всех наблюдениях в коре и подкорковых структурах обнаруживали очаги ганглиозно-клеточного разрежения и запустения с неравномерно выраженным снижением плотности нейронов. Плотность нейронов в III—V слоях коры в среднем по группе составляла 1116,15±41,97 экз/мм^2, что значимо ниже в сравнении с соответствующим показателем у нормотензивных крыс. В мелкозернистом, бледном нейропиле наблюдали диффузное увеличение плотности глиоцитов. Плотность клеток нейроглии в III—V слоях коры в среднем в 1-й группе *SHR* составляла 1655,68±52,26 экз/ мм^2, значение нейроглиального индекса — 1,48±0,04, что также значимо превышало соответствующие показатели у нормотензивных животных (см. табл. 1). Таким образом, выявленные морфологические и морфометрические изменения сосудистого компонента ткани головного мозга, дегенеративные изменения нейронов, их избирательная атрофия и активация пролиферации клеток нейроглии могут рассматриваться в качестве доказательной базы развития процессов патологического старения головного мозга у крыс линии *SHR*.

У крыс 2-й группы во всех изученных структурных компонентах ткани головного мозга обнаружен ряд морфологических изменений, свидетельствующий о негативном воздействии ХАИ, — выявлены признаки дистрофических, деструктивных и компенсаторно-адаптивных процессов. В мягких мозговых оболочках эти изменения характеризовались выраженной компенсаторной гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток и развитием склеротических изменений в стенке артериальных сосудов, застойным полнокровием вен с формированием очаговых экстравазатов. В строме отмечали пролиферацию функционально активных фибробластов с развитием неравномерно выраженного диффузного фиброза. Нейронная популяция коры и подкорковых структур характеризовалась дегенеративными изменениями нейронов с последующим их некрозом и нейронофагией, образованием многочисленных очагов ганглиозно-клеточного разряжения и запустения вещества мозга. Плотность нейронов в III—V слоях коры в среднем по 2-й группе составляла 829,21±30,20 экз/мм^2, что значимо ниже соответствующих показателей у нормотензивных животных и крыс 1-й группы (см. табл. 1).

В нейроглии крыс 2-й группы *SHR*алк был выявлен диффузно-очаговый глиоз за счет гиперплазии и гипертрофии астроцитов с формированием многочисленных глиальных узелков в очагах обеднения коры и подкорковых образований нервными клетками. Плотность клеток нейроглии в III—V слоях коры в среднем по группе *SHR*алк составляла 1879,46±73,02 экз/мм^2, зна-

Таблица 1

Показатели компенсаторных процессов в ткани головного мозга у экспериментальных животных

Группа	Нейроглиальный индекс	Плотность, экз/мм^2		
		нейронов	глиоцитов	функционирующих капилляров
Нормотензивные	0,85±0,02	1473,09±41,46	1253,43±45,33	228,81±9,61
1-я	1,48±0,04$^{1)*}$	1116,15±41,97$^{1)*}$	1655,68±52,26$^{1)*}$	170,23±7,01$^{1)*}$
2-я	2,27±0,06$^{1)*,2)*}$	829,21±30,20$^{1)*,2)*}$	1879,46±73,02$^{1)*,2)*}$	113,95±8,79$^{1)*,2)*}$
3-я	1,17±0,03$^{2)*}$	1263,04±38,28	1474,47±62,14$^{2)*}$	201,81±11,30$^{2)*}$
4-я	1,26±0,04$^{3)*}$	1202,64±34,97$^{3)*}$	1521,14±65,30$^{3)*}$	192,20±9,15$^{3)*}$

$^{1)*}$ Различия значимы между группой нормотензивного контроля и 1-й, 2-й группами, $p<0,05$; $^{2)*}$ различия значимы между 1-й группой и 2-й, 3-й группами, $p<0,05$; $^{3)*}$ различия значимы между 2-й и 4-й группой, $p<0,05$.

чение нейроглиального индекса — 2,27±0,06, что значимо выше соответствующих показателей у интактных животных этой линии и нормотензивного контроля (см. табл. 1), артерии мелкого калибра и большинство капилляров коры, белого вещества и подкорковых образований со слабо различимыми просветами, со снижением тонуса и признаками стаза. Морфометрически плотность функционирующих капилляров составляла 113,95±8,79 экз/мм^2, что значимо ниже показателя как у нормотензивного контроля, так и у интактных спонтанно гипертензивных крыс 1-й группы (см. табл. 1).

Через 30 сут после внутрибрюшинного введения кЯСК ПК крысам линии *SHR* в артериальных сосудах мягких мозговых оболочек головного мозга были обнаружены изменения, формирующиеся под воздействием предшествующей АГ. В то же время наблюдали снижение степени выраженности гипертрофии и гиперплазии гладких миоцитов и межмышечного склероза в артериях мышечного типа, отсутствие деструкции стенки сосудов со значимым увеличением содержания функционально активных капилляров в сравнении с гипертензивными животными 1-й группы без клеточной терапии (см. табл. 1). Обнаруженные изменения сосудов обусловили снижение воздействия ишемического фактора на нейронную популяцию коры и подкорковых структур, вследствие чего дегенеративные изменения нервных клеток выявляли реже, чем у интактных гипертензивных животных. Плотность нейронов в III–V слоях коры в среднем в 3-й группе составила 1263,04±38,28 экз/мм^2. Плотность функционирующих капилляров в сравнении с данными 1-й группы была значимо выше и составила 201,81±11,30 экз/мм^2, а показатели плотности глиоцитов и нейроноглиального индекса составили 1474,47±62,14 и 1,17±0,03 соответственно, что значимо ниже в сравнении с показателями у интактных животных (см. табл. 1). Острых очаговых деструктивных изменений в ткани мозга в 3-й группе (*SHR*+ПК) выявлено не было.

В результате микроскопического и морфометрического изучения препаратов головного мозга из области прецентральной извилины у животных 4-й группы (*SHR*алк+ПК) получены данные, свидетельствующие о морфологических изменениях изученных структурных компонентов. В мягких мозговых оболочках выявлены признаки умеренно выраженного артерио- и артериолосклероза с утолщением их стенки и сужением просвета, венозное полнокровие с мелкоочаговыми периваскулярными кровоизлияниями, отек очагово склерозированной стромы, однако выраженность и распространенность обнаруженных изменений была снижена в сравнении с животными 2-й группы (*SHR*алк).

В коре и подкорковых образованиях в 60 % наблюдений на препаратах головного мозга крыс 4-й группы были обнаружены очаги ганглиозноклеточного запустения и разряжения с диффузно-очаговой пролиферацией клеток нейроглии, в то время как во 2-й группе сравнения эти изменения регистрировали во всех наблюдениях. Нейронная популяция неоднородна, — наряду с нейронами обычного вида встречались отдельные клетки или их группы с дегенеративными изменениями, хроматолизом, кариолизисом и нейронофагией, которые наблюдались реже, чем во 2-й группе сравнения, что морфометрически подтверждалось значимым увеличением плотности нейронов (1202,64±34,97 экз/мм^2), снижением плотности глиоцитов (1521,14±65,30) и значением нейроноглиального индекса (1,26±0,04), $p<0,05$.

Внутримозговые сосуды характеризовались умеренным артериосклерозом и гиалинозом, иногда с признаками спазма и плазматического пропитывания, нерезко выраженным венозным полнокровием, стазом в отдельных капиллярах и увеличением содержания функционирующих капилляров, что морфометрически характеризовалось значимым увеличением их плотности (192,20±9,15) при сопоставлении с 3-й группой. Очаговых деструктивных изменений в остром периоде в ткани головного мозга животных 4-й группы обнаружено не было.

Таким образом, у крыс линии *SHR* с признаками прогрессирующего старения мозга, в этиологии развития которых доминирует АГ как самостоятельный фактор, так и в комплексе с интоксикацией суррогатами алкоголя, внутрибрюшинное введение кЯСК ПК способствует стимуляции нейро- и ангиогенеза, снижая признаки дистрофических и деструктивных процессов в тканях головного мозга, что отражается на формировании компенсаторно-адаптивных реакций.

Факт успешного применения ЯСК ПК для лечения неврологических заболеваний в эксперименте не вызывает сомнения [1, 12, 14, 15]. Подтверждением наличия в ПК факторов, способствующих ревитализации возрастных нарушений в ткани головного мозга, является опубликованная в 2017 г. работа J. M. Castellano и соавт. [13]. Интересные данные получены уче-

ными Стэнфордского университета и опубликованы в журнале «Nature» в 2018 г. [20]. Показано, что введение крови старых мышей молодым приводило у них к преждевременному старению мозга. Оказалось, что в этих условиях активируется специфический белок, подавление которого может приостановить возрастные изменения в ЦНС [20].

Вопрос относительно механизмов действия и дальнейшей судьбы донорских клеток до сих пор остается открытым и по этому поводу существуют разные мнения. Причем способ введения не всегда играет решающую роль: лучший нейротерапевтический результат можно получить не только при интрацеребральной или внутривенной трансплантации (трансфузии) клеток ПК, но и при внутрибрюшинном и внутримышечном введении [1, 13, 16, 21]. Описанный А. О. Соловьевой и соавт. [11] факт увеличения количества маркера трансплантированных клеток в исследованных органах, в частности в головном мозгу, через 1 и 3 мес свидетельствует о пластичности, пролиферации и дифференцировке трансплантированных стволовых клеток в органах реципиентов. Другой механизм подразумевает терапевтический эффект стволовых клеток посредством продуцируемых ими растворимых эндогенных факторов и биологически активных веществ, которые обеспечивают подходящие условия для регенерации нейроклеток, ангиогенеза, улучшения уровня и качества метаболизма нейроткани. Это способствует восстановлению микрогемоциркуляции и цитоархитектоники головного мозга [16].

Поскольку в патогенезе цереброваскулярных заболеваний имеет место активация ПОЛ, а оксидативный стресс является одним из факторов развития преждевременного старения [8, 12, 22], представляло интерес выяснить интенсивность ПОЛ в ткани головного мозга крыс 1-й группы с прогрессирующим старением мозга и влияние введения кЯСК ПК на этот процесс. Полученные результаты показали, что во всех трех исследованных реакциях уровень МДА в гомогенате мозговой ткани у интактных крыс 1-й группы был на 160; 48 и 78 % выше, чем у нормотензивного контроля, $p<0,05$ (*табл. 2*).

ХАИ сопровождалась дальнейшей активизацией процессов ПОЛ. Уровень МДА у крыс 2-й группы значимо превышал этот показатель у интактных крыс на 53 и 51% для исходной и спонтанной реакций ПОЛ соответственно. Введение кЯСК ПК интактным крысам 3-й группы вызывало снижение уровня МДА во всех трех реакциях через 30 сут наблюдения, однако эти изменения были статистически незначимыми (см. табл. 2). Введение кЯСК ПК крысам с ХАИ 4-й группы приводило к значимому снижению содержания МДА во всех реакциях ПОЛ (см. табл. 2).

Работами [12, 18, 22] показано, что процессы ПОЛ занимают центральное место в развитии патологий, связанных с цереброваскулярными заболеваниями, что может быть причиной структурно-функциональных повреждений головного мозга. Выявленная нами интенсификация ПОЛ (определяемая по уровню МДА) в мозговой ткани спонтанно гипертензивных крыс (в сравнении с нормотензивным контролем) может свидетельствовать о снижении у этих животных антиоксидантной защиты, что является одной из причин изменения структуры ткани головного мозга при АГ и нарушения мозгового кровообращения [12, 22]. Полученные результаты по влиянию ХАИ на процессы ПОЛ в мозговой ткани крыс *SHR* можно объяснить тем, что нейротоксические эффекты алкоголя и его метаболита (ацетальдегида) реализуются через общие патогенетические механизмы, такие как оксидативный стресс и усиленное образование свободных радикалов и оксида азота.

Обобщая полученные данные по внутрибрюшинному введению кЯСК ПК на процессы ПОЛ, можно говорить об их неоднозначном влиянии на прооксидантно-антиоксидантный баланс в головном мозгу экспериментальных крыс. Клетки ПК могут проявлять выраженные антиоксидантные свойства, активизируя систему антиоксидантной защиты и сдерживая чрезмерное проявление

Таблица 2

Уровень МДА в мозговой ткани у экспериментальных животных

Группа	Нмоль МДА/мг мозговой ткани		
	исходная реакция	спонтанная реакция	индуцированная реакция
Нормотензивные	0,10±0,01	0,43±0,08	0,51±0,04
1-я	0,26±0,02 [1)*]	0,64±0,05 [1)*]	0,91±0,12 [1)*]
2-я	0,40±0,05 [1)*,2)*]	0,97±0,15 [1)*,2)*]	2,32±0,36 [1)*,2)*]
3-я	0,25±0,04	0,66±0,07	0,88±0,05
4-я	0,31±0,03 [3)*]	0,78±0,07 [3)*]	1,63±0,26 [3)*]

[1)*] Различия значимы между группой нормотензивного контроля и 1-й, 2-й группами, $p<0,05$; [2)*] различия значимы между 1-й группой и 2-й, 3-й группами, $p<0,05$; [3)*] различия значимы между 2-й и 4-й группой, $p<0,05$.

этанолзависимого оксидативного стресса (данные по 4-й группе). Полученные результаты согласуются с данными, представленными в работе [3]. Авторами показана возможность стволовых клеток (в работе использованы аллогенные мононуклеарные клетки костного мозга) влиять на процессы ПОЛ, снижая уровень конечного продукта окислительных реакций в мозговой ткани в сравнении с контролем. Антиоксидантные свойства кЯСК ПК показаны в работе [6] на модели ишемического инсульта у крыс. Авторы связывают терапевтический эффект ПК как с ее прямой антиоксидантной активностью, так и со стабилизирующим влиянием кЯСК ПК на биомакромолекулы, способные активизировать систему антиоксидантной защиты у экспериментальных животных. В нашей работе кЯСК ПК не влияли на активность процессов ПОЛ в исходной и спонтанной реакциях у интактных спонтанно гипертензивных крыс линии *SHR*. Возможно, криоконсервированные клетки ПК не могут повлиять на генетически детерминированный уровень ПОЛ. Из всего вышеизложенного следует, что процессы ПОЛ не доминируют в перечне причин, вызывающих структурные изменения в ткани головного мозга у крыс линии *SHR*.

Заключение

Выявленные морфологические и морфометрические изменения сосудистого компонента ткани головного мозга, дегенеративные изменения нейронов, их избирательная атрофия и активация пролиферации клеток нейроглии могут рассматриваться в качестве доказательной базы развития процессов патологического старения головного мозга у интактных крыс линии *SHR*. В этой ситуации прогрессирующее старение мозга только потенцируется хронической алкогольной интоксикацией. Внутрибрюшинное введение криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови крысам линии *SHR* с прогрессирующим старением мозга (на фоне генетически детерминированной артериальной гипертензии и интоксикации суррогатами алкоголя) способствует регенерации нейроклеток, стимуляции ангиогенеза и повышению уровня и качества метаболизма нейроткани, снижая признаки проявления дистрофических, деструктивных и патологически измененных компенсаторно-адаптивных процессов в головном мозгу в результате восстановления его микрогемоциркуляции и цитоархитектоники. Введение криоконсервированных ядросодержащих клеток пуповинной крови способствует снижению уровня МДА в ткани головного мозга крыс с хронической алкогольной интоксикацией, но не влияет на генетически детерминированный процесс ПОЛ в мозгу у контрольных спонтанно гипертензивных крыс.

Литература

1. *Айдарова В.С., Кудокоцева О.В., Ломакин И.И., Бабийчук Г.А.* Возможности использования клеток кордовой крови в неврологии // Пробл. криобиол. и криомед. 2016. Т. 26. № 2. С. 103–115.

2. *Бабийчук Л.А., Зубов П.М., Рязанцев В.В. и др.* Кордовая кровь — альтернативный источник стволовых клеток для регенеративной медицины: новые подходы к проблеме криоконсервирования // Буков. мед. вісн. 2009. Т. 13. № 4. С. 23–26.

3. *Бахтиярова Ш.К., Капышсва У.Н., Жаксымов Б.И.* Интенсивность перекисного окисления липидов в гомогенате нервной ткани в разные сроки после введения аллогенных мононуклеаров // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 9. С. 305–307.

4. *Грищенко В.И., Коваль Г.А., Петренко А.Ю. и др.* Регенеративно-пластическая терапия алкогольных висцеропатий. Киев: Наук. думка, 2010.

5. *Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И.* Неврология: Нац. рук. М.: Всерос. общ-во неврологов, 2015.

6. *Лебединец В.В., Овсянников С.Е., Останков М.В. и др.* Коррекция нарушений метаболизма введением криоконсервированной кордовой крови в экспериментальной модели ишемического инсульта // Науч. ведомости Белгород. ГУ (серия «Медицина. Фармация»). 2015. Т. 31. № 16. С. 156–162.

7. *Насонова Т.И, Сазонова И.В.* Старение мозга: возможности нейрогеропротектороной терапии // Міжнар. неврол. журн. 2014. Т. 67. № 5. С. 79–85.

8. *Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И.* Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Мед. новости. 2015. № 2. С. 36–45.

9. *Соколова И.Б., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х.* Функциональная кумуляция влияния пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 5. С. 671–675.

10. *Соколова И.Б., Сергеев И.В., Федотова О.Р. и др.* Возрастные изменения микроциркуляции в коре головного мозга у крыс-гипертоников // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 567–572.

11. *Соловьева А.О., Повещенко А.Ф., Повещенко О.В. и др.* Сравнительное исследование миграции и распределения донорских клеток костного мозга и селезенки в лимфоидные и нелимфоидные органы в разные сроки после трансплантации in vivo у мышей CBA // Бюл. СО РАМН. 2013. Т. 33. № 4. С. 35–41.

12. *Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Ерениев С.И. и др.* Регенеративная биология и медицина. Кн. II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы. Екатеринбург–М.–Омск–Томск–Ханты-Мансийск: Омск. обл. типография, 2015.

13. *Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J. et al.* Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice // Nature. 2017. Apr. 27. Vol. 544. № 7651. P. 488–492.

14. *Cell therapy* against cerebral strike / Ed. Kijohiro Houkin, Koji Abe, Satoshi Kuroda. NY: Springer, 2017.

15. *Cell Therapy* for Brain Injury / Ed. D.C. Hess. NY: Springer, 2015.

16. *Chen J., Sanberg P.R., Li Y. et al.* Intravenous Administration of Human Umbilical Cord Blood Reduces Behavioral Deficits

After Stroke in Rats. URL: http://stroke.ahajournals.org/ (дата обращения: 05.02.2018).

17. Deyn P.P., Dam D.V. Animal models of dementia. NY: Humana Press, 2011.

18. Faraci F.M. Protecting against vascular disease in brain // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 300. № 5. P. H1566–H1582.

19. González-Reimers E., Santolaria-Fernández F., Martín-González M.C. et al. Alcoholism: A systemic proinflammatory condition // Wld J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 40. P. 14660–14671.

20. Hanadie Y., Cathrin J.C., Davis L. et al. Aged blood inhibits hippocampal neurogenesis and activates microglia through VCAM1 at the blood-brain barrier / bioRxiv preprint first posted online Jan. 3, 2018. doi: http://dx.doi.org/10.1101/242198 (дата обращения: 16.01.2018).

21. Nakanishi K., Sato Y., Mizutani Y. et al. Rat umbilical cord blood cells attenuate hypoxic–ischemic brain injury in neonatal rats // Sci. Rep. 2017. № 7. Article number 44111. doi: 10.1038/srep44111 (дата обращения: 06.02.2018).

22. Studies on experimental models. Oxidative stress in applied basic research and clinical practice / Ed. Samar Basu, Lars Wiklund. NY: Humana Press, 2011.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 345–351

V. S. Aidarova, V. G. Babijchuk, I. I. Lomakin, O. V. Kudokotseva, G. A. Babijchuk

EFFECT OF CRYOPRESERVED CORD BLOOD NUCLEATED CELLS ON COURSE OF PATHOLOGICAL PROCESSES IN PROGRESSIVE AGING OF BRAIN (EXPERIMENTAL STUDY)

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavska str., Kharkov, Ukraine, 61016, e-mail: 2ilomakin53@gmail.com

The data on morphometric indices of the vascular bed and brain substance of spontaneously hypertensive *SHR* rats, which can be considered as an evidence of the developing pathological brain aging processes in these animals, are presented in the work. Chronic alcohol intoxication aggravates the neurodegeneration, significantly reducing the indices of the neuroglial index, the number of functioning vessels and activating the LPO processes. Single intraperitoneal administration of cryopreserved human cord blood nucleated cells in a dose of $(1–5)\cdot10^7$/kg promoted the regeneration of neurocells, stimulation of angiogenesis and an increased level and quality of neurotissue metabolism, reducing the signs of dystrophic, destructive and pathologically altered compensatory adaptive processes in the rat's brain as a result of the restoration of its microhemocirculation and cytoarchitecture.

Key words: *progressive aging of brain, arterial hypertension, chronic alcohol intoxication, cord blood*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.813.1-053:612.014.44:599.323.4

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 352–355

Ю. О. Свердева, Е. Ю. Варакута, А. А. Жданкина, А. В. Потапов, А. В. Герасимов, С. В. Логвинов

ВОЗРАСТНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ У КРЫС ПРИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОМ СВЕТОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2,
e-mail: kaf.anatom.chel@ssmu.ru

В эксперименте на 20 белых крысах-самцах линии *Wistar* разного возраста показано, что при воздействии света 3 500 люкс в течение 7 сут происходят морфологические изменения во II, IV и V слоях первичной зрительной коры. Они проявляются увеличением процентного содержания обратимо и необратимо измененных нейронов, главным образом в IV слое у 18-месячных крыс ($p \leq 0{,}05$). Так, процентное содержание гиперхромных сморщенных нейронов у 18-месячных крыс при световом воздействии возрастает до 6% (5; 8,5), нейронов с тотальным хроматолизом — до 10% (8,5; 14) по сравнению с показателями у 3-месячных крыс при световом воздействии 1% (0,5; 14), 6% (5; 8) соответственно ($p \leq 0{,}05$). Повреждение нейронов приводит к глиальной реакции, которая выражается увеличением процентного содержания глии с признаками отека и набухания, гиперхромией без сморщивания ядра и цитоплазмы ($p \leq 0{,}05$), нейронофагией, а также внедрением в цитоплазму нейрона глиоцитов для инициации внутриклеточной репарации. Деструктивные изменения характеризуются гиперхромией глиоцитов со сморщиванием ядра и цитоплазмы, процентное содержание таких глиоцитов значимо увеличивается в IV слое у 18-месячных крыс при световом воздействии по сравнению с показателями у молодых животных ($p \leq 0{,}05$).

***Ключевые слова:** старение, нейрон, глия, световое воздействие*

На сегодняшний день в мире в связи с увеличением средней продолжительности жизни и снижением рождаемости прогнозируется неуклонное увеличение доли пожилого населения [3]. Известно, что множество экзогенных факторов, в том числе стресс, световой режим, питание и условия труда, приводят к преждевременному старению населения [4, 9, 7]. В связи с этим возрастает интерес к изучению медико-биологических аспектов процесса старения ЦНС, в частности головного мозга, при воздействии различных факторов [14, 13].

Цель исследования — изучение возрастных структурных изменений клеток первичной зрительной коры большого мозга у крыс-самцов линии *Wistar* 18 мес при воздействии яркого света интенсивностью 3 500 люкс, длительностью 7 сут.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самцах линии *Wistar* 3 мес и 18 мес. Для изучения влияния яркого света на морфологические изменения нейронов и клеток глии первичной зрительной коры, крыс помещали в специальную установку из пяти прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них люминесцентными лампами, которые освещали клетку с пяти сторон. Интенсивность светового воздействия составила 3 500 люкс, продолжительность — 7 сут, все это время животных содержали на стандартном пищевом рационе с неограниченным доступом к воде. Остальных животных 3 мес и 18 мес контрольной группы (n=10) содержали в стандартном режиме вивария со сменой циклов день/ночь по 12 ч, причем дневная освещенность составила 25 люкс, ночная — 4 люкса. На 8-е сутки эксперимента производили декапитацию 20 крыс под эфирным наркозом, выделяли затылочную область коры, фиксировали в 10% формальдегиде и заливали в парафин. Отвесные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали крезиловым фиолетовым по Нисслю, дифференцировали первичную зрительную кору, подсчитывали процентное содержание нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, гиперхромных нейронов со сморщиванием ядра и без, процентное содержание глиоцитов с признаками набухания во II, IV и V слоях. Все расчеты производили на 200 соответствующих клетках. Для электронной микроскопии материал фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (pH=7,4), далее производили постфиксацию в 2%

растворе четырехоксида осмия и заливали в смесь эпона и аралдита *М*. Полутонкие срезы окрашивали азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали уранил ацетатом и цитратом свинца. Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (2010/63/EU).

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что бóльшую часть информации об окружающей среде человек получает через зрительный анализатор. Обнаружено, что, наряду с изменениями в оптической системе глаза, при старении поражаются и нервные структуры, в том числе ганглионарные нейроны, аксоны которых образуют зрительный нерв [12]. При исследовании возрастных структурных изменений в первичной зрительной коре мы обнаружили увеличение процентного содержания нейронов и глиоцитов с деструктивными изменениями, преимущественно во II и V слоях, а IV слой оказался относительно неповрежденным [10]. Наши данные подтверждаются работой американских ученых M. A. Yates и соавт. (2008 г.), которые показали отсутствие достоверных различий плотности нейронов в IV слое первичной зрительной коры у крыс разного возраста и пола [16]. При световом воздействии наиболее измененным оказался IV слой первичной зрительной коры у крыс 18 мес (*таблица*).

В экспериментах на крысах обнаружено, что световое воздействие вызывает деструкцию нейронов сетчатки, в том числе и ганглионарных [1], после чего, вероятно, подкорковые зрительные центры оказываются в состоянии дефицита стимулов, что влечет за собой повреждение следующего звена — IV слоя первичной зрительной коры. Известно, что при длительном круглосуточном световом воздействии развивается десинхроноз, нарушаются биологические ритмы выработки мелатонина, что неблагоприятно сказывается на клетках сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем [2]. При воздействии экстремальных факторов запускаются компенсаторно-приспособительные механизмы, выражающиеся в перестройке обмена веществ и функционального состояния органов и тканей. Повреждение компонентов первичной зрительной коры, вызванное высокоинтенсивным длительным световым воздействием, у молодых животных характеризуется достоверным увеличением процентного содержания нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, гиперхромных нейронов без сморщивания, $p\leqslant0,05$ (см. таблицу). Гиперхромия без сморщивания и очаговый хроматолиз являются обратимыми изменениями нейронов. Гиперхромные нейроны увеличиваются в размерах, имеют четкие контуры цитоплазмы и ядра с крупным, эксцентрично расположенным ядрышком. В функциональном плане такие клетки находятся в активном синтетическом состоянии, они характеризуются увеличением ядрышка, смещением его к периферии ядра, гипертрофией комплекса Гольджи [8]. На ультраструктурном уровне в таких клетках наблюдали складчатость ядерной мембраны, визуальное увеличение числа ядерных пор и митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретику-

Содержание нейронов с морфологическими изменениями в IV слое первичной зрительной коры у крыс разного возраста при высокоинтенсивном световом воздействии 3 500 люкс в течение 7 сут *Me* (*q*1; *q*3), %

IV слой коры	Крысы 3 мес (контрольная группа)	Крысы 18 мес (контрольная группа)	Световое воздействие, крысы 3 мес	Световое воздействие, крысы 18 мес
Неизмененные нейроны	76 (74; 80)	74 (70; 86)	60 (55; 62)	50 (48; 57)
С очаговым хроматолизом	3 (2; 5)	3 (2; 5)	22* (19,5; 29)	12**, *** (10,5; 18)
С тотальным хроматолизом	1 (0; 3)	1 (1; 2)	6* (5; 8)	10**, *** (8,5; 14)
Гиперхромные сморщенные нейроны	1 (0; 2)	2 (1; 2)	1 (0,5; 2)	6**, *** (5; 8,5)
Гиперхромные нейроны без сморщивания	8 (6,5; 11,5)	7 (6; 8)	26* (23; 27,5)	28** (22; 30)

* Достоверные отличия при сравнении с группой животных 3 мес ($p\leq0,05$) по критерию Манна—Уитни; ** достоверные отличия при сравнении с группой животных 18 мес ($p\leq0,05$) по критерию Манна—Уитни; *** достоверные отличия при сравнении с группой животных 3 мес со световым воздействием ($p\leq0,05$) по критерию Манна—Уитни.

лума, что свидетельствует об активации белково-синтетических процессов и адаптации клетки к экстремальному воздействию (*рис. 1*).

Однако при длительном воздействии повреждающего фактора происходит срыв компенсаторных механизмов, что может стать причиной развития стресс-индуцированной патологии [15]. В этих условиях усиленно образуются свободные радикалы, повреждающие мембранные структуры клеток [5]. Так, у крыс 18 мес при световом воздействии в IV слое наблюдали достоверное увеличение процентного содержания деструктивно измененных нейронов, $p \leqslant 0{,}05$ (см. таблицу).

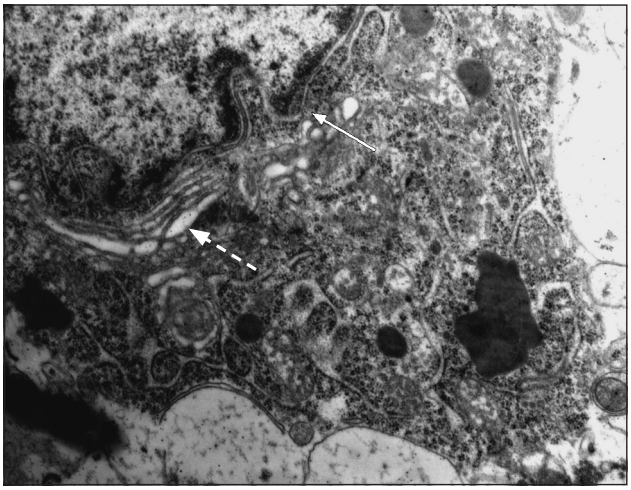
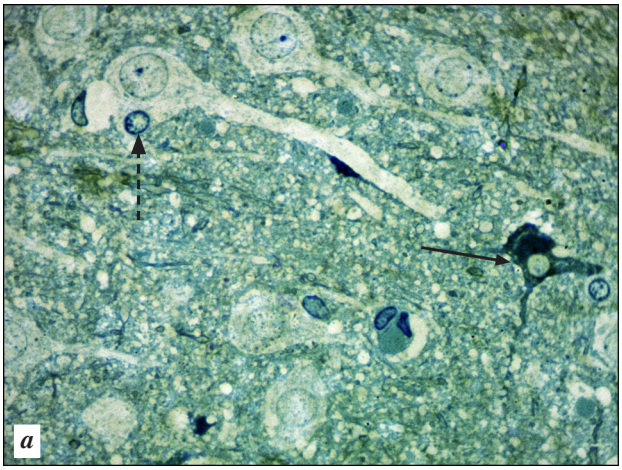


Рис. 1. Гиперхромный нейрон без сморщивания, IV слой первичной зрительной коры у крыс 3 мес со световым воздействием интенсивностью 3 500 люкс, длительностью 7 сут.

Ядерная мембрана (стрелка), расширение цистерн эндоплазматического ретикулума (пунктирная стрелка); ультратонкий срез, контраст — уранил ацетат и цитрат свинца. Ув. 8 000

Гиперхромные сморщенные нейроны резко уменьшаются в размере, границы ядра и цитоплазмы сливаются в единую гомогенную массу. Вокруг поврежденных нейронов имеет место глиальная реакция в виде пролиферации сателлитной глии, нейронофагии, а также внедрение глиоцитов в цитоплазму нейронов (*рис. 2*).

Считается, что внедрение саттелитных олигодендроцитов в цитоплазму нейронов — это проявление внутриклеточной регенерации. Ядро глиоцита подвергается нейрон-специфическому репрограммированию, ускоряются процессы транскрипции и начинается синтез нейрон-специфичных белков, в итоге — повышается репаративная функция клетки, и она может вернуться в нормальное функциональное состояние [6]. Наиболее выраженные изменения глии наблюдали в IV слое у крыс 18 мес при световом воздействии, они характеризовались появлением набухшей, гиперхромной и сморщенной форм глии. Если у молодых животных при световом воздействии процентное содержание набухшей глии увеличивалось до 10 % (7–15), то у крыс 18 мес — до 25 % (20–30), $p \leqslant 0{,}05$. Такие глиоциты увеличены в размерах, отдалены на некоторое расстояние от нейронов, имеют светлые ядра, эксцентрично расположенное ядрышко и узкую полоску цитоплазмы. Зачастую контуры их неправильной формы, а вокруг обнаруживается зона перицеллюлярного отека. Деструктивные изменения глии выражались в увеличении процентного содержания гиперхромных сморщенных глиоцитов до 5 % (4,5–6,5) у крыс 3 мес при световом воздействии, до 11 % (8–13) — у крыс 18 мес ($p \leqslant 0{,}05$).



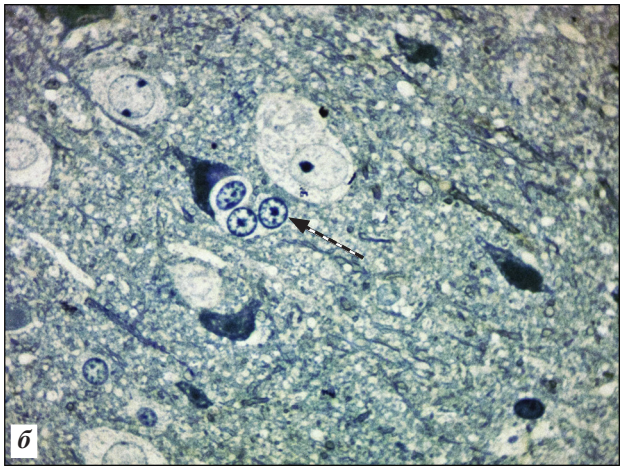


Рис. 2. Глиальная реакция в IV слое первичной зрительной коры у крысы 18 мес в условиях высокоинтенсивного светового воздействия 3 500 люкс в течение 7 сут.

а — нейронофагия (стрелка), внедрение сателлитного олигодендроцита в нейрон (пунктирная стрелка); б — глиальная пролиферация (пунктирная стрелка); полутонкий срез, окраска азуром II. Ув. 1 200

Заключение

Таким образом, морфологические изменения при световом воздействии оказываются более выраженными в IV слое у крыс 18 мес и проявляются увеличением процентного содержания реактивно и деструктивно измененных нейронов и глиоцитов. Нейроны с обратимыми изменениями характеризуются интенсификацией синтетических процессов по ультрамикроскопическим критериям. Реактивные изменения глии характеризуются гиперхромией, набуханием и внедрением сателлитов в цитоплазму нейрона для инициации внутриклеточной репарации, а также нейронофагии погибших клеток. Деструктивные изменения проявляются гиперхромией глиоцитов со сморщиванием ядра и цитоплазмы. Вероятно, бóльшая чувствительность к повреждению нейроглиального комплекса у крыс 18 мес связана с наличием общих патогенетических механизмов между световым воздействием и старением.

Литература

1. *Варакута Е.Ю., Потапов А.В., Жданкина А.А. и др.* Динамика изменения глионейронального комплекса сетчатки при фотоповреждении с использованием методов математического моделирования // Бюл. сибир. мед. № 3. 2012. С. 22–25.

2. *Зенина О.Ю., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Аксенова А.В.* Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2017. № 1. С. 25–33.

3. *Зозуля П.В., Зозуля А.В.* Прогнозы численности населения России и мира // Вестн. ун-та. 2017. № 2. С. 71–75.

4. *Костенко Е.В., Маневич Т.М., Разумов Н.А.* Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // Леч. дело. 2013. № 2. С. 104–116.

5. *Кубасов Р.В.* Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестн. РАМН. 2014. Т. 9. № 10. С. 102–109.

6. *Кубатиев А.А., Пальцын А.А.* Внутриклеточная регенерация мозга: новый взгляд // В сб.: Материалы сессии РАМН. М., 2012. № 8. С. 21–25.

7. *Мартынова А.А., Пряничников С.В., Михайлов Р.Е., Белишева Н.К.* Особенности вариабельности сердечного ритма у работников горнорудного производства Кольского Заполярья // Экология человека. 2015. № 3. С. 31–37.

8. *Медяник И.А., Яковлева Е.И., Галкина М.В. и др.* Транзиторное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера путем интракаротидного введения озонированного физиологического раствора // Соврем. технологии в мед. 2017. Т. 9. № 2. С. 75–82.

9. *Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю.* Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека // Экология человека. 2011. № 4. С. 17–25.

10. *Свердева Ю.О., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В. и др.* Возрастные морфологические изменения глионейронального комплекса первичной зрительной области коры больших полушарий крыс, коррекция *N*-тирозолом // Сибир. вестн. психиат. и наркол. 2016. Т. 93. № 4. С. 5–8.

11. *Bakkour A., Morris J.C., Wolk D.A., Dickerson B.C.* The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition // Neuroimage. 2013. Vol. 1. № 76. P. 332–344.

12. *Calkins D.J.* Age-Related Changes in the Visual Pathways: Blame It on the Axon // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2013. Vol. 54. № 14. P. 37–41.

13. *Heimann G., Canhos L.L., Frik J. et al.* Changes in the proliferative program limit astrocyte homeostasis in the aged post-traumatic murine cerebral cortex // Cereb. Cortex. 2017. Vol. 4. P. 1–16.

14. *Jellinger K.A., Attems J.* Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity // Dialogues Clin. Neurosci. 2013. Vol. 15. № 1. P. 29–43.

15. *Larzelere M.M., Jones G.N.* Stress and health // Primary Care: Clinics in Office Practice. 2008. Vol. 35. № 4. P. 839–856.

16. *Yates M.A., Markham J.A., Anderson S.E. et al.* Regional variability in age-related loss of neurons from the primary visual cortex and medial prefrontal cortex of male and female rats // Brain Res. 2008. № 7. P. 1218: 1–12.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 352–355

Yu. O. Sverdeva, Ye. Yu. Varakuta, A. A. Zhdankina, A. V. Potapov, A. V. Gerasimov, S. V. Logvinov

AGE-RELATED STRUCTURAL CHANGES IN THE CELLS OF THE PRIMARY VISUAL CORTEX OF RATS UNDER HIGH-INTENSITY LIGHT EXPOSURE

Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, e-mail: kaf.anatom.chel@ssmu.ru

The experiment on 20 male *Wistar* rats has demonstrated that under light exposure 3 500 lux for 7 days on different-aged rats morphological changes are observed in the II, IV and V layers of the primary visual cortex. They manifest itself as percentage increase of reversibly and irreversibly altered neurons, mainly in the fourth layer in 18-month-old rats ($p \leq 0{,}05$). Thus, under light exposure in 18-month-old rats the percentage of hyperchromic wrinkled neurons runs up to to 6% (5; 8,5) and the percentage of neurons with total chromatolysis increases up to 10% (8,5; 14) in comparison with 1% (0,5; 14) and 6% (5; 8) in 3 month rats under light exposure, respectively ($p \leq 0{,}05$). The neural damage leads to the glial reaction, which is expressed by the percentage increase of glia with edema and swelling signs, hyperchromia without shrinkage of the nucleus and cytoplasm ($p \leq 0{,}05$), neuronophagy, and the intrusion of gliocytes into the neuron cytoplasm for initiation of intracellular repair. The destructive changes are characterized by hyperchromia of gliocytes with shrinkage of the nucleus and cytoplasm. The percentage of such gliocytes significantly increases in the IV layer in 18 month old rats under light exposure, in comparison with the indexes of young animals ($p \leq 0{,}05$).

***Key words**: aging, neuron, glia, light exposure*

© Ю. Н. Быкова, Л. А. Титова, 2018
УДК 611.018.54:611.77-053

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 356–361

Ю. Н. Быкова[1, 2], *Л. А. Титова*[1]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАТИВНОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АУТОПЛАЗМЫ И ЕЕ ТЕРМИЧЕСКИ ОБРАБОТАННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

[1] Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10, e-mail: juliya_bykova@mail.ru; [2] Клиника «Медика», 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 30

В статье описаны результаты сравнительного проспективного исследования коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи у 72 пациенток с применением нативной тромбоцитарной аутоплазмы и нового метода получения ее термически обработанных модификаций, основанного на денатурации белковых фракций плазмы при нагревании ее в термостате до разных температур (патент № 2629527/29.08.2017.). Полученные результаты позволяют предполагать, что использование сочетания нативной тромбоцитарной аутоплазмы (ТАП) с ее термически обработанными модификациями для коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи более эффективно, чем монотерапия нативной ТАП. Отсутствие осложнений за время наблюдения и аутологичность материала позволяют говорить о высоком уровне безопасности этого метода лечения.

Ключевые слова: нативная, фибриновая и протеиновая тромбоцитарная аутоплазма, возрастные изменения кожи лица и шеи

Одной из основных задач современной косметологии является задача по эффективной коррекции возрастных изменений мягких тканей лица и тела. Сегодня под старением лица подразумевают не только возрастные изменения кожи, но также изменения, происходящие в мышцах, связочном аппарате, жировой клетчатке и костных структурах лицевого черепа. Выделяют два основных вида старения кожи: фотостарение (L57. Изменения кожи, вызванные хроническим воздействием неионизирующего излучения), связанное с повреждающим действием УФО на клетки и развитием в коже хронического воспаления [6, 8]; и хроностарение (L57.4. Старческая атрофия (вялость) кожи) — генетически детерминированный процесс, на который влияет образ жизни, характеризующийся преобладанием процессов диссимиляции над процессами ассимиляции в клетках, обусловленный прежде всего возрастными гормональными изменениями [1, 8, 10].

В настоящее время главными требованиями, предъявляемыми к косметологическим процедурам, являются эффективность, безопасность и комплексный индивидуальный подход к решению эстетических проблем. Современные методы борьбы с возрастными изменениями кожи направлены на улучшение ее регенераторных возможностей. Очевидно, что для достижения оптимальных эстетических результатов необходима работа в разных слоях кожи, а также улучшение трофики мышц, подкожной клетчатки, профилактика возрастных изменений костных структур. Ввиду этого может применяться подход «стереоомоложения», когда происходит послойное восстановление мягких тканей лица и тела.

Одним из методов улучшения регенерации является местное введение в ткани богатой тромбоцитами аутоплазмы [2, 3, 11, 13]. Первые упоминания об использовании собственной крови для лечения пациентов появились в конце XIX в. В 1876 г. в Германии появилось первое сообщение (Schede) о применении крови для обработки раны, в результате чего было замечено ее ускоренное заживление. Основоположниками использования аутокрови в лечении пациентов считаются шведы C. E. Elfstrom и A. V. Grafstrom, которые в 1898 г. впервые применили инъекции аутокрови пациента в растворе поваренной соли для лечения туберкулеза и пневмонии. В 1934 г. В. Ф. Войно-Ясенецкий в монографии «Очерки гнойной хирургии» описал метод лечения фурункулов и карбункулов с помощью аутогемотерапии, инфильтрируя цельной кровью очаги воспаления мягких тканей [3]. Использование препаратов из компонентов крови для лечения ран и стимуляции заживления на-

чалось с фибринового клея, который впервые был описан более 40 лет назад.

В косметологии применяется не цельная аутокровь, а обогащенная тромбоцитами аутоплазма, при которой активный препарат получают из собственной крови пациента и инъецируют его в кожу лица, тела, волосистой части головы [2, 3]. В Европе методика использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, называется PRP-терапия [5, 11–13]. Российская технология на основе аутологичной тромбоцитарной плазмы была разработана в 2003 г. [2, 3]. Метод лечения возрастных изменений кожи нативной тробоцитарной аутоплазмой (ТАП) заключается в инъекционном введении в ее слои жидкой формы аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для стимуляции регенераторных процессов. Обогащенной тромбоцитами считается плазма, содержащая не менее 1 млн тромбоцитов в 1 мкл [3]. Нативная (то есть не подвергавшаяся термической обработке) ТАП стимулирует регенерацию тканей, активирует клеточный метаболизм, повышает местный тканевой иммунитет, улучшает микроциркуляцию. Все эти эффекты обусловлены действием на ткани факторов роста тромбоцитов, которые содержатся в их альфагранулах и попадают в ткани после дегрануляции [3, 5, 7, 11]. Следует отметить, что ни один из тромбоцитарных факторов роста не нарушает нормальную экспрессию генов, так как все они влияют на клеточную мембрану, а не на клеточное ядро. Ни одного случая развития онкозаболевания не описано [3, 10]. Аутоплазма также является хорошим источником белков, витаминов, микроэлементов, необходимых тканям для жизнедеятельности [3].

Все вышесказанное позволяет широко использовать обогащенную тромбоцитами аутоплазму для стимуляции регенерации тканей в повседневной практике, а также с успехом сочетать ее с другими методиками. С недавнего времени стали использоваться термически обработанные модификации ТАП [3]. При нагревании до определенных температур белки теряют третичную и четвертичную структуру (денатурируют), все это приводит к потере такого свойства, как растворимость в воде, при этом белки выпадают в осадок. Белки плазмы составляют альбумины, глобулины и фибриноген, которые содержат все незаменимые аминокислоты [4, 9]. Нагревание плазмы до 45 °С и выше приводит к денатурации белков [4, 9]. Температура денатурации у белков плазмы разная. Для большинства ферментов оптимальная температура находится в пределах 40–50 °С, выше которой они теряют свою активность вследствие тепловой денатурации. Обратимая денатурация белков наблюдается при действии на белки более низких температур, подпороговых, чем температура необратимой денатурации. После прекращения нагревания их пространственная структура может восстанавливаться [4, 9].

Специфической особенностью фибриногена является легкая денатурация нагреванием при меньших температурах, чем глобулинов и альбуминов [4]. Для необратимой денатурации фибриногена достаточна температура 52–56 °С и выше. Явление денатурации фибриногена очень схоже с естественным явлением свертывания, при этом фибриноген — карпускулярный белок, переходит в фибрин — фибриллярный белок. Образуется редкая решетка, так называемая фибриновая матрица [4]. Фибриновая матрица способствует нормальной клеточной инфильтрации моноцитов, фибробластов и других клеток, играющих важную роль в заживлении ран [14, 15].

Методика использования фибриновой термической модификации ТАП заключается в инъецировании в кожу лица и тела ТАП, нагретой в термостате до 56 °С, в результате чего происходит необратимая денатурация фибриногена и обратимая денатурация других белков плазмы. Нити фибрина при инъецировании в ткани являются своеобразной естественной сетчатой матрицей, вокруг которой синтезируются новые коллагеновые волокна и происходит уплотнение тканей [14, 15]. Фибриновую форму после остывания можно смешивать в разных соотношениях (чаще 1:1) с нативной формой ТАП, что дает возможность одновременно использовать механизмы, связанные как с факторами роста, так и с выпадением нитей фибрина.

Для альбуминов температура необратимой денатурации начинается с 67–72 °С, для глобулинов — с 69–75 °С. При нагревании плазма начинает мутнеть с 64 °С [4, 9].

Методика использования протеиновой термической модификации ТАП — это технология введения препарата, получаемого из собственной плазмы пациента в результате нагревания ее до температуры 75 °С и выше. При этом наблюдают необратимую денатурацию всех белков плазмы [4, 9]. Денатурированный белок при попадании в организм расщепляется ферментами протеазами до аминокислот, которые компенсируют дефицит структурного материала в тканях

и используются в синтетических процессах клетки, в результате чего происходит структурное улучшение тканей. Таким образом, использование протеиновой модификации ТАП не только выполняет роль наполнителя тканей, но и восполняет их структурный дефицит. Скорость биодеградации термически обработанной аутоплазмы будет зависеть от активности тканевых ферментов, а также от уровня аминокислотного дефицита в тканях.

Сочетание нативной ТАП и ее термически обработанных модификаций позволяет работать в различных слоях мягких тканей лица и тела с учетом особенностей старения каждого пациента, составлять индивидуальные программы эстетической коррекции, добиваясь эффекта стереоомоложения тканей. Несмотря на популярность методики использования нативной ТАП, не так многочисленны научные публикации, целью которых было бы доказательство ее эффективности. Научных же публикаций, описывающих использование термически обработанной ТАП, нами обнаружено не было.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения нативной ТАП и ее термически обработанных форм — фибриновой, характеризующейся необратимой денатурацией фибриногена, и протеиновой, характеризующейся необратимой денатурацией всех фракций белков плазмы (фибриногена, альбуминов и глобулинов) — для коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи.

Задачи — сравнение эффективности коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи нативной ТАП с сочетанным применением нативной ТАП и ее фибриновой термической модификацией, а также с сочетанной терапией всех трех форм ТАП (нативной, фибриновой и протеиновой) для составления более эффективных терапевтических программ.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование результатов лечения 72 пациенток 30–67 лет с возрастными изменениями кожи лица и шеи нативной ТАП и ее термически обработанными модификациями. Пациентки были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения. Все участницы подписали протокол информированного согласия, составленный в соответствии с принципами GCP (Надлежащая клиническая практика) и Хельсинкской декларации по правам человека.

Критерии включения:

- женщины 30–67 лет с проявлениями фото- и хроностарения;
- жалобы на сухость, повышенную чувствительность, дряблость кожи лица и тела, появление на ней морщин и пигментных пятен, расширенных сосудов, указание в анамнезе на частую и интенсивную естественную и искусственную инсоляцию; клинические критерии: гиперкератоз, гиперпигментация, гипотонус, повышенная чувствительность и дегидратация кожи вследствие нарушения ее гидролипидного барьера, статические морщины, телеангиэктазия;
- клиническая картина складывалась в соответствии с тем или иным морфотипом старения и включала наличие морщин и складок либо на фоне дегидратации кожи, либо на фоне лимфостаза, либо изменений, связанных с гравитационным птозом тканей.

Критерии исключения:

- беременность, период лактации;
- онкологические заболевания;
- тромбоцитопения и тромбоцитопатия;
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция;
- склонность к образованию келоидов и гипертрофических рубцов в анамнезе;
- аллергия на антикоагулянты (гепарин) и местные анестетики (крем «Эмла»);
- наличие инфекционных заболеваний, передающихся через кровь (ВИЧ, сифилис, гепатиты *B* и *C*);
- проведение других процедур омоложения в течение последних 2 мес;
- прием кортикостероидов, иммуномодуляторов, цитостатиков и препаратов, которые по мнению исследователя могут повлиять на результаты.

Для пациентов определяли исходную степень тяжести возрастных изменений от 1 до 4. Всем пациенткам проводили коррекцию возрастных изменений кожи нативной формой ТАП в виде монотерапии или в сочетании с ее термически обработанными модифицикациями (фибриновой и протеиновой).

Для получения нативной формы ТАП проводили забор крови пациентки в объеме 18 мл с помощью периферического венозного катетера-бабочки 23 G и вокутайнера в две сертифицированные

пробирки 2а класса опасности (что позволяет вводить полученный препарат *in vivo*), содержащие естественный антикоагулянт — гепаринат натрия. Пробирки помещали в центрифугу «EBA 20» производства компании «Andreas Hettich GmbH & Co» (Германия). Процесс центрифугирования длился 5 мин при скорости 3 200 об/мин. Из каждой пробирки получали от 3 до 5 мл (в среднем 4 мл) нативной ТАП. Объем получаемого препарата зависел от величины гематокритного числа крови. Далее полученный препарат забирали в стерильный шприц и инъекционно вводили в дерму после обработки антисептиком раствором хлоргексидина 0,05 % с применением папульной и линейно-ретроградной техник мезотерапии. В качестве анестетика для кожи использовали крем «Эмла». Для получения фибриновой модификации ТАП ее нативную форму помещали в стерильных шприцах в термостат «ГНОМ» (Россия), разогретый до температуры 56 °С, на 5 мин. Далее фибриновую модификацию вводили аналогично нативной ТАП. Для получения протеиновой модификации ТАП ее нативную форму помещали в стерильных шприцах в термостат «ГНОМ», разогретый до температуры 75–80 °С, на 10 мин. Температуру обработки определяла глубина морщины и/или складки, для коррекции которой использовали данный препарат. Далее полученный препарат вводили внутридермально, субдермально или супрапериостально в зависимости от задач коррекции (патент № 2629527/29.08.2017).

Все пациентки, были разделены на три группы. В 1-й группе 31 пациентке 30–62 лет проводили лечение нативной ТАП путем внутрикожного введения в папульной и линейно-ретроградной техниках, всего четыре процедуры кратностью 1 раз в 7 дней. Средний возраст — 44,54±8,99 года, средняя степень тяжести исходных изменений — 2,48±0,72. Во 2-й группе 27 пациенткам 30–63 лет проводили лечение нативной ТАП в сочетании с фибриновой модификацией ТАП. Протокол состоял из четырех процедур кратностью 1 раз в 7 дней. Первые две процедуры проводили нативной ТАП, последующие две — фибриновой модификацией ТАП. Каждый раз осуществляли забор крови в количестве 18 мл. Средний возраст — 45,33±9,01 года; средняя степень тяжести исходных изменений — 2,48±0,89. В 3-й группе 14 пациенткам 30–67 лет проводили терапию сочетанием всех трех форм — нативной ТАП, фибриновой и протеиновой термически обработанными модификациями. Средний возраст — 46,42±11,59 года, средняя степень тяжести исходных изменений — 2,50±0,94. Им проводили две процедуры нативной ТАП, одну процедуру фибриновой модификацией ТАП и одну процедуру коррекции морщин, складок и объемов протеиновой модификацией ТАП. На каждую процедуру забирали 18 мл крови. В эту группу вошли пациентки, которым никогда до этого морщины и складки не корректировались какими-либо наполнителями.

Для оценки эффективности терапии использовали Международную шкалу Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) от –1 до 3 баллов: –1 балл — ухудшение состояния, 0 баллов — отсутствие результата, 1 балл — незначительный результат, 2 балла — хороший результат, 3 балла — отличный результат. Оценка эффективности лечения проводилась пациентами и врачами во время контрольного визита через 14 дней после последней процедуры, так как к этому сроку заканчивался период реабилитации и проходили основные биологические процессы в тканях, что позволяло оценить окончательный эстетический результат. Оценку отдаленных результатов проводили через 3 и 6 мес после последней процедуры. Для сравнительной оценки достоверности результатов использовали расчет критерия χ^2 (Observed versus expected) с помощью программы IBM SPSS Statistics version 22.

Также проводили макрофотографирование до начала лечения и после последней процедуры на контрольном визите. За время лечения осложнений получено не было. У некоторых пациенток в результате инъекционной техники введения после процедуры наблюдали небольшие гематомы, которые разрешались в течение 3–7 дней.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе результат коррекции оценили как слабый (1 балл) 7 (23 %) пациенток и 4 (13 %) врача, как хороший (2 балла) — 20 (64 %) пациенток и 25 (80,5 %) врачей, как отличный (3 балла) — 4 (13 %) пациентки и 2 (6,5 %) врача. Никто из пациенток и врачей не отметил ухудшения состояния (–1 балл), отсутствие результата (0 баллов).

Во 2-й группе результат коррекции оценили как слабый (1 балл) 1 (3,7 %) пациентка и 1 (3,7 %) врач, как хороший (2 балла) — 15 (55,6 %) пациенток и 20 (74,1 %) врачей, как отличный (3 балла) — 11 (40,7 %) пациенток и 6 (22,2 %) врачей. Никто из пациенток и врачей не отметил ухудше-

ния состояния (–1 балл), отсутствие результата (0 баллов).

В 3-й группе результат коррекции оценили как хороший (2 балла) 9 (64 %) пациенток и 10 (71 %) врачей, как отличный (3 балла) — 5 (36 %) пациенток и 4 (29 %) врача. Никто из пациенток и врачей не отметил ухудшения состояния (–1 балл), отсутствие результата (0 баллов), не оценил результат как слабый (1 балл).

За время лечения, а также через 3 и 6 мес осложнений зафиксировано не было, что позволяет говорить о высокой безопасности метода. Через 3 и 6 мес сохранялись улучшения качества кожи, полученные в результате коррекции. Эффект наполнения морщин и складок при применении протеиновой формы для их аугментации длился в среднем 2–3 мес. На продолжительность эффекта возможно влияла степень структурного дефицита тканей, активность тканевых протеаз, а также возраст пациентки и глубина имеющихся морщин и складок.

По нашим данным, коррекция возрастных изменений кожи лица и тела нативной ТАП и ее термически обработанными формами является эффективной, о чем говорят оценки результатов терапии пациентками и врачами. Подобную эффективность лечения нативной ТАП описывают в своем исследовании A. Redaelli и соавт. [13]. Однако полученные данные, по оценке пациенток и врачей, показывают статистически достоверно бóльшую эффективность сочетанного применения нативной ТАП с ее фибриновой термически обработанной модификацией (p=0,004 и p=0,045) и сочетанного применения нативной ТАП с обеими термически обработанными формами (фибриновой и протеиновой, p=0,019 и p=0,022) для коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи. Это объясняется тем, что денатурированные белки при попадании в ткани являются для них источником аминокислот, что компенсирует возникающий с возрастом дефицит структурного материала в тканях, необходимого для обновления клеток. Факторы роста, выделяемые тромбоцитами нативной ТАП, и биологические эффекты нитей фибрина у термической формы, полученной при нагревании до 56 °С, усиливают регенераторные возможности тканей. Высокая плотность протеиновой модификации ТАП позволяет использовать ее для аугментации морщин и складок, а также для создания объемов. Подобную аугментацию при необходимости возможно повторять каждые 2–3 мес. Сравнить полученные результаты по применению термически обработанных модификаций ТАП для коррекции возрастных изменений кожи с работами других авторов не представляется возможным, так как нами не было обнаружено подобных исследований.

Клинический случай. Пациентка, 62 г., предъявляет жалобы на сухость, снижение тонуса кожи лица, выраженность носогубных складок и морщин-марионеток, кисетные морщины, общий усталый вид лица. Ранее к врачу-косметологу не обращалась. Из анамнеза — 10 лет менопауза. Заместительную гормональную терапию не получала. Диагноз: L 57.4. Старческая атрофия (вялость) кожи. Проведена терапия: две процедуры нативной формой ТАП, одна процедура фибриновой модификацией ТАП, одна процедура протеиновой модификацией ТАП с интервалом 1 раз в неделю. Протеиновую модификацию ТАП использовали для коррекции носогубных складок, морщин-марионеток и коррекции объемов средней трети лица. Сравнение клинической картины до лечения и после последней процедуры приведено на *рисунке*.

Заключение

Нативная тромбоцитарная аутоплазма в качестве монотерапии, а также в сочетании с фибриновой и протеиновой термическими формами могут включаться в терапевтические программы по коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи. Их различное сочетание позволяет осуществлять индивидуальный творческий подход врача к решению проблем каждого конкретного пациента.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. *Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., Бочкова О.И.* Плазмолифтинг (Plasmolifting) — лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой // Эстет. мед. 2011. Т. X. № 2. С. 3–9.
3. *Ахмеров Р.Р.* Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting. М.: Литерра, 2014.
4. *Григорьев П.Г.* Технология белковых пластических масс. М.: ОНТИ, 1935.
5. *Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р.* PRP в эстетической медицине // Экспер. клин. дерматокосметол. 2013. № 6. С. 10–21.
6. *Кошевенко Ю.Н.* Кожа человека: Рук. (в 2-х т.). М.: Медицина, 2012.
7. *Мазуров А.В.* Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литерра, 2011.
8. *Озерская О.С.* Косметология. СПб.: Искусство России, 2008.
9. *Скоупс Р.* Методы очистки белков (пер. с анг.) М.: Мир, 1985.
10. *Эрнандес Е.И.* Гормональные проблемы кожи. М.: Косметика и медицина, 2013.

Клиническая картина до (а) и после лечения (б)

11. Guhta R. H., Thaha B. Platelet-rich plasma in regenerative medicine // Biomed. Res. Ther. 2014. № 1. P. 25–31.

12. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radial. Endod. 1998. № 85 (6). P. 638–646.

13. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and Neck Revitalization With Platelet – rich plasma (PRP) Clinical Outcome in a Series of 23 Consecutively Treated Patients // J. Drugs Dermatol. 2010. № 5. P. 466–472.

14. Schwartz-Arad D., Levin L., Aba M. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery // Refuat Hapeh Vehashinayim. 2007. Vol. 24. № 1. P. 51–55.

15. Vasiliev R.G., Zubov D.A., Rodnichenko A.E. et al. 3D Cultivation of neural crest-derived multipotent stem cells in collagen and fibrin hydrogels: effects on cell viability and proliferation // Biotechnol. Acta. 2014. № 5. P. 50–54.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 356–361

Yu. N. Bykova[1, 2], *L. A. Titova*[1]

USE OF NATURAL PLATELET AUTOPLASMA AND ITS THERMALLY PROCESSED MODIFICATIONS FOR CORRECTION OF AGE CHANGES OF SKIN

[1] N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya str., 394036, Voronezh, e-mail: juliya_bykova@mail.ru; [2] The clinic «Medica», 30, Studencheskaya str, 394036, Voronezh

The article describes the results of a comparative prospective study of the results of correcting age-related changes in the skin of the face and neck in 72 patients using native platelet auto plasma and a new method for obtaining its thermally processed modifications based on the denaturation of protein plasma fractions when heated in a thermostat to different temperatures (Patent No. 2629527/August 29, 2017). The results obtained suggest that the use of a combination of native platelet auto plasma (PAP) with its thermally processed modifications to correct age-related changes in the skin of the face and neck is more effective than monotherapy of native PAP. The absence of complications during the observation period and the autologous nature of the material allow us to speak about the high level of safety of this method of treatment.

Key words: *native, fibrin and protein platelet auto plasma, age-related changes in the skin of the face and neck*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 612.67:616.12-008.331.1-092

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 362–367

Б. И. Кузник [1, 2], С. О. Давыдов [1, 2], Ю. Н. Смоляков [1], А. В. Степанов [1, 2], Е. С. Гусева [1, 2], И. В. Файн [3], Н. С. Линькова [4, 5], В. Х. Хавинсон [4, 6]

РОЛЬ «БЕЛКОВ МОЛОДОСТИ И СТАРОСТИ» В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

[1] Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. Горького 39а, e-mail: bi_kuznik@mail.ru; [2] Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, Чита, ул. Коханского, 13; [3] Elfi-Tech Ltd., 2 Prof. Bergman St., Science Park, Rehovot, 76705, Israel; [4] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: khavinson@gerontology.ru; [5] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; [6] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Гипертоническая болезнь (ГБ) является ассоциированным с возрастом заболеванием и в ряде случаев мало поддается фармакотерапии у пожилых пациентов. В связи с этим поиск новых молекул-мишеней для терапии ГБ является актуальной задачей геронтологии и молекулярной медицины. Установлено, что при ГБ в крови в 3,3 раза снижается концентрация «белка молодости» *GDF*11 и в 1,4–2,4 раза повышается уровень «белков старости» *GDF*15, *JAM-A*/1 и *CCL*11. У пациенток с ГБ нарушаются процессы микроциркуляции, что установлено по снижению гемодинамических индексов *HI*1 и *H*1—*H*3 в 1,3 и 1,7 раза соответственно. У пациенток с ГБ концентрация «белка старости» *GDF*15 отрицательно коррелирует с АД, а для адгезивной молекулы *JAM-A*/1 корреляция отсутствует, тогда как в норме обе корреляции положительны. Уровень «белка старости» *GDF*15 в крови при ГБ положительно коррелирует с *HI*1-*HI*3, отрицательно — с индексами *NEUR_HI*2 и *MAYER_HI*3, что может указывать на патогенетические механизмы регуляции функции эндотелия и гладкомышечного слоя ткани сосудов. Вероятно, влияние на экспрессию «белков молодости и старости» *GDF*11, *GDF*15, *JAM-A*/1 и *CCL*11 может являться мишенью для терапии ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, GDF11, GDF15, JAM-A/1, CCL11, старение

В 2011 г. в журнале «Nature» появилась статья, выполненная коллективом сотрудников Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine) [19]. В модели гетерохронного парабиоза (система общего кровообращения у молодых и старых мышей) у молодых животных в зубчатой извилине головного мозга снижался нейрогенез, синаптопластичность и способность к обучению. Снижение функций головного мозга у молодых мышей в модели гетерохронного парабиоза связано с действием хемокина, содержащего *C-C* последовательность *CCL*11 (*C-C* motif chemokine 11, eosinophil chemotactic protein (белок хемотаксиса эозинофилов), eotaxin-1 (эотаксин-1)), концентрация которого в крови с возрастом повышается. По этой причине *CCL*11 был назван «белком старости». У лиц пожилого и старческого возраста концентрация хемокина *CCL*11 в крови и спинномозговой жидкости повышается по сравнению с лицами молодого и среднего возраста [6, 8, 19].

Под действием крови молодых животных у старых мышей с кардиальной гипертрофией наблюдали регресс заболевания — уменьшение размеров кардиомиоцитов и увеличение их поперечной исчерченности. Снижение выраженности возрастной гипертрофии миокарда было обусловлено наличием в крови молодых мышей дифференцировочного фактора роста — 11 (growth differentiation factor 11, *GDF*11), получившего название «белок молодости» [13, 17]. Концентрация другого дифференцировочного фактора роста, *GDF*15 (член суперсемейства *TGF*-β), возрастает в крови при старении и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при ХСН [10, 15, 21]. Таким образом, *GDF*15 можно отнести к «белкам старости». Известно, что белок плотных адгезионных контактов *JAM-A*/1 (Junctional adhesion molecules *A*/1), экспрессируемый на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и тромбоцитах, участвует в патогенезе гипертонической болезни (ГБ). В плазме пациентов с артериальной гипертензией уровень *JAM-A*/1 был выше, чем у лиц без ГБ. Выявлена высокая положительная корреляция уровня *JAM-A*/1 в плазме, величин САД и ДАД и концентрации фибриногена [16].

Цель работы — сравнительное изучение концентрации «белков молодости и старости» *GDF*11,

*GDF*15, *CCL*11, *JAM-A*/1 и их взаимосвязи с уровнем САД и ДАД и гемодинамикой в норме и при ГБ.

Материалы и методы

Исследование проведено на 37 женщинах с диагнозом ГБ II стадии, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, средний возраст — 57,8±5,7 года (основная группа). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ был поставлен на основании наличия у пациенток гипертрофии ЛЖ по данным эхо-КГ, локального сужения артерий сетчатки, ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий.

Все женщины получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух препаратов из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, а также фиксированные и оптимальные нефиксированные комбинации указанных антигипертензивных средств. Кроме того, всем женщинам назначали статины. На момент исследования у 60 % из них был достигнут целевой уровень АД, у 40 % АД соответствовало I степени ГБ, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Контрольную группу составили 30 женщин без патологии сердечно-сосудистой системы в возрасте 55,2±2,9 года, сопоставимых по массе тела с пациентками с ГБ. Критерием исключения из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ>40.

У женщин контрольной и основной (с ГБ) групп методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию «белка молодости» *GDF*11 и «белков старости» *GGDF*15, *JAM-A* и *CCL*11 в крови с применением реактивов фирмы «USCN Cloud Clone Corp» на аппарате «Chem Well» (США). Всем женщинам проведено эхо-КГ-исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате «Vivid-7 Dimension Pro» («General Electric», США).

Одной из задач исследования стало изучение взаимосвязи содержания «белков молодости и старости» в крови и колебаний кровотока у здоровых людей и больных ГБ. Используя датчик *mDLS* и новый алгоритмический подход, была разработана методика для разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками [11, 12]. Для того, чтобы облегчить интерпретацию многочастотного анализа, вводится гемодинамический индекс *HI* (условная мощность спекл-колебаний в заданном частотном диапазоне). Зависимость *HI* от скорости сдвига интерпретируется путем сопоставления каждой полосе частот определенной скорости сдвига. Различия между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) связаны с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). *HI*1, связанный с диапазоном очень низких частот, определяет взаимодействие эндотелия с эритроцитами. Высокочастотная область *HI*3 характеризует быстрый поток пульсирующей крови.

Для каждого *HI* (*HI*1-*HI*3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (*OHI*). Определены следующие *OHI*: 0,005–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (*NEUR*), 0,05–0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (*MAYER*), 0,15–0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (*RESP*), и 0,6–3,0 Гц — пульсовые толчки (*PULSE*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10. Для описания характера распределения количественных признаков определяли средние величины (*M*) и стандартные отклонения (*SD*). Для оценки связей между исследуемыми «белками молодости и старости» и другими изучаемыми показателями применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). Для оценки различий показателей в группах использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациенток с ГБ в 3,3 раза снижено содержание *GDF*11 и в 2,4 раза повышена концентрация *GDF*15 в крови по сравнению с контрольной группой (*табл. 1*). Известно, что белок *GDF*11 оказывает протекторное действие на состо-

Таблица 1

Концентрация «белков молодости и старости» у здоровых женщин и пациенток с гипертонической болезнью, *M±SD*

Группа	Концентрация белков, пг/мл			
	*GDF*11	*GDF*15	*JAM-A*/1	*CCL*11
Контрольная	30,8±4,6	5,8±1,4	2,2±0,4	188,5±27,5
Основная	9,3±1,1*	13,9±0,9*	3,5±0,3*	260,9±37,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p<0,05$ — по сравнению с соответствующей контрольной группой (критерий Манна–Уитни).

яние сердечной мышцы, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры [10, 13, 20]. Следовательно, снижение его экспрессии может быть одним из факторов развития ГБ.

Фактор роста *GDF*15 является предиктором смерти при сердечно-сосудистой патологии [10, 15], поэтому повышение его концентрации в крови при ГБ может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

У пациенток с ГБ в 1,6 раза повышается содержание в крови адгезивной молекулы *JAM-A*/1 (см. табл. 1). Аналогичные результаты получены другими исследователями. У крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией обнаружено повышение концентрации *JAM-A*/1 в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердца, печени, почек и селезенки [22]. Гиперэкспрессия *JAM-A*/1 в сосудах крыс и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии — *2K-1C* и при центральном или периферическом введении ангиотензина-II. Повышенная экспрессия *JAM-A*/1 в этих моделях не является вторичной к артериальной гипертензии, так как уровень адгезивной молекулы возрастает до повышения АД [22]. У пациентов с ГБ в подкожной вене нижней конечности (*v. saphena*) увеличивался уровень мРНК *JAM-A* по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии. Возможно, что *JAM-A* участвует в механизме развития ГБ, а определение ее концентрации может явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития гипертензии.

У пациенток с ГБ концентрация хемокина *CCL*11 в крови была в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). По данным литературы, у женщин с преэклампсией и высоким АД концентрация *CCL*11 в крови также повышена [18]. В клетках гладких мышц атеромы человека выявляется гиперэкспрессия *CCL*11, что может указывать на участие *CCL*11 в развитии атеросклероза. Не исключено, что увеличение уровня *CCL*11 при ГБ связано с наличием у пациенток атеросклероза.

В следующей серии исследований оценивали взаимосвязь концентрации «белков молодости и старости» в крови и уровня АД. У женщин в контрольной группе САД соответствовало 124,5±8,5 мм рт. ст., тогда как у больных, получавших антигипертензивную терапию, — 135,7±11,5 мм рт. ст. У женщин без сердечно-сосудистой патологии существуют положительные взаимосвязи средней тесноты содержания *GDF*15 в крови и ДАД ($r=0,53$), а также пульсового давления ($r=0,49$). В контрольной группе выявлена положительная взаимосвязь умеренной тесноты концентрации *JAM-A* в крови и ДАД ($r=0,45$). У пациенток с ГБ обнаружена отрицательная корреляция средней тесноты содержания *GDF*15 в крови и уровня САД ($r=-0,51$), а также пульсового давления ($r=-0,41$).

Повышение концентрации *GDF*15 в крови является неблагоприятным фактором прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы [9], что согласуется с нашими данными. Одновременно в крови пациенток с ГБ повышалась и концентрация адгезивной молекулы *JAM-A*/1, являющейся предиктором этой патологии. Однако в другом исследовании показано, что *GDF*15 тормозит прогрессирование атеросклероза, регулируя участие *IL*-6 в воспалительной реакции [7]. Разнонаправленное действие *GDF*15 на сердечно-сосудистую систему может зависеть от того пути, на который он влияет, — *Smad*2/3 или *Smad*1 [9]. Что же касается молекулы *JAM-A*, то её положительное влияние на уровень АД может быть связано с применением статинов [16]. Можно предположить, что выявленная нами отрицательная взаимосвязь концентрации *GDF*15 в крови и уровня АД связана с компенсаторными механизмами, направленными на ликвидацию гипертензии.

Меньшие значения гемодинамических индексов *HI*1 и *H*1-*H*3 при ГБ по сравнению с показателями контрольной группы демонстрируют более низкую активность микроциркуляторных гемодинамических процессов (*табл. 2*). Снижение индекса *HI*1 в 1,3 раза у пациенток с ГБ характеризует нарушение пристеночной гемодинамики. Описанное перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается снижением в 1,7 раза при ГБ показателя сдвига между индексами *H*1—*H*3.

Ведущая роль в поддержании функциональных свойств сосудистой стенки принад-

лежит эндотелию. ГБ сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией и нарушением функции сердца [5]. Эндотелиоциты, обладая механосенсорами, определяют интенсивность ответа со стороны сосудистой стенки на действие раздражителей. Движение крови в артериальных сосудах создает напряжение сдвига, прямо пропорциональное объемной скорости кровотока и показателям вязкости крови, а при изменениях давления в сосуде и нарушениях напряжения сдвига эндотелий стремится обеспечить стабильную гемодинамику за счет регуляции вазоконстрикции и вазодилатации [14]. При этом происходит реактивное утолщение стенки резистивных сосудов. Это является одним из ключевых факторов патогенеза ГБ. Утолщение стенки артерий приводит к сужению просвета сосудов и повышению периферического сосудистого сопротивления даже при нормальном тонусе гладкой мускулатуры сосудистого русла. Все перечисленные сдвиги отражаются на исследуемых нами гемодинамических показателях.

Индекс *HI*1 зависит от разности заряда эритроцитов и эндотелия сосудистой стенки. Все жидкие среды организма (протоплазма клеток, межклеточная жидкость, лимфа и кровь) являются электростатическими коллоидами, так как их частицы несут отрицательный заряд. Такой же заряд имеет плазма и все форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), что приводит к электроотталкиванию между ними, препятствует их агрегации и адгезии к сосудистой стенке. Кроме того, эритроциты обладают отрицательным поверхностным зарядом [2]. При ГБ и атеросклерозе отрицательный заряд эритроцитов снижен и находится в прямой зависимости от концентрации антитромбинов в крови и в обратной — от уровня фибриногена. При эндотелиальной дисфункции интима по отношению к адвентиции, а также к форменным элементам крови приобретает положительный заряд, что является одной из причин изменения гемодинамических индексов при ГБ и атеросклерозе [2]. Кроме того, при эндотелиальной дисфункции усиливается экспрессия адгезивных молекул на сосудистой стенке [1]. Усиление экспрессии адгезивных молекул семейства *JAMs* (*JAM-A*/1, *JAM-B*/2) отражается на состоянии турбулентного потока крови [3, 4]. Молекулы семейства *JAMs*, локализованные в месте контактов эпителия, эндотелия, на поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, играют существенную роль в регуляции околоклеточной проницаемости и оказывают влияние на интенсивность кровотока [23].

Таблица 2

Матрица гемодинамических и осцилляторных индексов у больных гипертонической болезнью и в контрольной группе, *M±SD*

Гемодинамический индекс, безразмерная величина	Группа	
	контрольная	основная
*HI*1	269,9±62,5	214,9±80,7*
*HI*2	359,8±107,9	289,5±131,7
*HI*3	204,8±46,3	175,8±48,1
*HI*1-*HI*3	65,14±28,85	39,02±45,6*
*HI*1/*HI*3	1,321	1,198
*NEUR_HI*2	0,062±0,021	0,055±0,031
*MAYER_HI*2	0,083±0,026	0,070±0,020

Примечание. *HI*1 — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном очень низких частот, который определяет взаимодействие эндотелия с эритроцитами; *HI*2 — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном средних частот, характеризующий среднюю скорость сдвига слоев кровотока; *HI*13 — гемодинамический индекс, связанный с диапазоном высоких частот, характеризующий быстрый поток пульсирующей крови; *HI*1—*HI*3 — диапазон изменения всех указанных выше гемодинамических индексов; *HI*1/*HI*3 — отношение гемодинамических индексов *HI*1 и *HI*3; *NEUR* — индекс, характеризующий движение крови, ассоциированное с эндотелием; *MAYER* — индекс, характеризующий движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов.

У здоровых женщин выявлены сильные положительные корреляции между *GDF*11 и *NEUR_HI*3 (r=0,81), *JAM-A* и *RESP_HI*2 (r=0,84), *HI*1/*HI*3 (r=0,86) и *RESP_HI*2 (r=0,87), а также сильная отрицательная связь с *RHI*3 (r=−0,76). Отрицательная связь средней степени силы выявлена между *GDF*15 и *RESP_HI*3 (r=−0,68). Представленные данные свидетельствуют о регуляторном влиянии «белков молодости и старости» на особенности кровотока у здоровых женщин.

При корреляционном анализе между концентрацией *GDF*15, *JAM-A*/1, *CCL*11 в крови у пациенток с ГБ и показателями гемодинамики были получены следующие результаты. Уровень белка *GDF*15 в крови при ГБ имеет положительную корреляцию средней степени силы с *HI*1—*HI*3 (r=0,38) и отрицательную — с индексом *NEUR_HI*2 (r=−0,44) и индексом *MAYER_HI*3 (r=− 0,44).

Нетрудно заметить, что у здоровых и больных ГБ корреляции «белков молодости и старости» и исследуемых показателей гемодинамики не совпадают. Более того, исследуемые нами молекулы в большей степени влияют на динамические показатели кровотока у здоровых людей по срав-

нению с больными ГБ. Для объяснения этих данных требуются дополнительные исследования.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при гипертонической болезни в крови в 3,3 раза снижается концентрация «белка молодости» *GDF*11 и в 1,4–2,4 раза повышается уровень «белков старости» *GDF*15, *JAM-A*/1 и *CCL*11. У пациенток с гипертонической болезнью нарушаются процессы микроциркуляции, что установлено по снижению гемодинамических индексов *HI*1 и *H*1-*H*3 в 1,3 и 1,7 раза соответственно. В норме концентрация молекул *GDF*15, *JAM-A*/1 в крови положительно коррелирует с АД. При этом у пациенток с данной патологией концентрация «белка старости» *GDF*15 отрицательно коррелирует с АД, а для адгезивной молекулы *JAM-A*/1 корреляция отсутствует. Кроме того, уровень белка *GDF*15 в крови при гипертонической болезни имеет отрицательную корреляцию с индексами *NEUR _ HI*2 и *MAYER _ HI*3, что может указывать на патогенетические механизмы регуляции функций эндотелия и гладкомышечного слоя ткани сосудов. Вероятно, влияние на экспрессию «белков молодости и старости» *GDF*11, *GDF*15, *JAM-A*/1 и *CCL*11 может являться мишенью для терапии не только гипертонической болезни, но и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. *Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. и др.* Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. № 45 (4). С. 34–49.

2. *Кузник Б.И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.

3. *Кузник Б.И. Хавинсон В.Х., Давыдов С.О. и др.* Белки молодости и старости. Белки — маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. Palmarium, academic publishing, 2017.

4. *Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. и др.* Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 3. С. 22–31.

5. *Arends S.J., Damoiseaux J.G., Duijvestijn A.M. et al.* Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension // Autoimmunity. 2013. Vol. 46. № 7. P. 463–470.

6. *Bitto A., Kaeberlein M.* Rejuvenation: it's in our blood // Cell Metab. 2014. Vol. 20. P. 2–4.

7. *Bonaterra G.A., Zugel S., Thogersen J. et al.* Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury // J. Amer. Heart Ass. 2012. Vol. 1. № 6. P. 1–14.

8. *Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T.* Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain // J.A.M.A. Neurol. 2015. Vol. 72. P. 1191–1194.

9. *Corre J., Hebraud B., Bourin P.* Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role // Stem Cells Transl. Med. 2013. Vol. 12. P. 946–952.

10. *Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Hernandez-Baldomero I.F. et al.* Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome // Mediators Inflamm. 2014. Vol. 2014. P. 1–5.

11. *Fine I., Kaminsky A. V., Shenkman L.* A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations // Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII, edited by V.V.Tuchin. SPIE Press, 2016. Vol. 9707, P. 970705. doi: 10.1117/12.2212866.

12. *Fine I., Kuznik B., Kaminsky A. et al.* New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people // J. Biomed. Opt. 2012. Vol. 17. № 8. P. 2–7.

13. *Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al.* Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy // Cell. 2013. Vol. 153. № 4. P. 828–839.

14. *Moriel P., Sevanian A., Ajzen A.* Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension // Braz. J. Med. Bio. Res. 2002. Vol. 35. P. 1301–1309.

15. *Norozi K., Buchhorn R., Yasin A. et al.* Growth differentiation factor 15: An additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects // Amer. Heart J. 2011. Vol. 162. № 1. P. 131–135.

16. *Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A. et al.* Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension // Amer. J. Hypertens. 2009. Vol. 22. № 5. P. 500–505.

17. *Sinha M., Jang Y.C., Oh J.* Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // Science. 2014. Vol. 344. № 6184. P. 649–652.

18. *Tersigni C., Di Nicuolo F., Maulucci G. et al.* Placental Chemokine Receptor D6 Is Functionally Impaired in Pre-Eclampsia // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0164747. doi: 10.1371/journal.pone.0164747.

19. *Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // Nature. 2011. Vol. 477. P. 90–94.

20. *Villeda S.A., Plambeck K.E., Middeldorp J. et al.* Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice // Nat. Med. 2014. Vol. 20. № 6. P. 659–663.

21. *Wiklund F.E., Bennet A.M., Magnusson P.K. et al.* Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality // Aging Cell. 2010. Vol. 9. № 6. P. 1057–1064.

22. *Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al.* Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension // Cardiovasc. Res. 2012. Vol. 96. № 3. P. 552–560.

23. *Zhao H., Yu H., Martin T.A. et al.* The role of JAM-B in cancer and cancer metastasis (Review) // Oncol. Rep. 2016. Vol. 36. № 1. P. 3–9.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 362–367

B. I. Kuznik [1, 2], S. O. Davydov [1, 2], Yu. N. Smolyakov [1], A. V. Stepanov [1, 2], Ye. S. Guseva [1, 2], I. V. Fine [3], N. S.Linkova [4, 5], V. Kh. Khavinson [4, 6]

THE ROLE OF «YOUTH AND AGING PROTEINS» IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS

[1] Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo str., Chita, 672000, e-mail: bi_kuznik@mail.ru;
[2] Innovative Clinic «Health Academy», 13, Kohanskogo str., Chita, 672000;
[3] Elfi-Tech Ltd., 2 Prof. Bergman St., Science Park, Rehovot, 76705, Israel; [4] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110, e-mail: khavinson@gerontology.ru;
[5] Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya str., St. Petersburg, 195251; [6] I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6, Makarova Emb., St. Petersburg, 199034

Essential hypertension (EG) is an age-associated disease. Often EG of elderly patients haven't good way of treatment. Thus, the search of new target molecules for EG therapy is an actual goal of gerontology and molecular medicine. It was shown, that during EG concentrations of *GDF*11 «youth protein» decreased in 3,3 times and *GDF*15, *JAM-A*/1, *CCL*11 «aging proteins» increased in 1,4–2,4 times. EG patients have abnormal microcirculation processes. It was shown as decreasing in 1,3 and 1,7 times of hemodynamic *HI*1 and *H*1-*H*3 indexes. EG patients have negative correlation of *GDF*15 concentration with arterial pressure. EG patients have no correlation of *JAM-A*/1 concentration with arterial pressure. Normal is positive correlation with *GDF*15, *JAM-A*/1 concentration with arterial pressure. *GDF*15 blood level during EG have positive correlation with *HI*1-*HI*3 and negative correlation with *NEUR_HI*2 and *MAYER_HI*3 indexes. It can show on pathogenesis mechanisms of endothelial and smooth muscles function of vessels tissues. We suppose, that the regulation of *GDF*11, *GDF*15, *JAM-A*/1, *CCL*11 «youth and aging proteins» can be target object of EG therapy.

Key words: *essential hypertension, GDF11, GDF15, JAM-A/1, CCL11, aging*

© М. П. Агеносов, О. Ф. Каган, В. Х. Хейфец, 2018
Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 368–373
УДК 616.62-003.7-053.9

М. П. Агеносов[1, 2], *О. Ф. Каган*[2], *В. Х. Хейфец*[2]

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1] Консультативно-диагностический центр с поликлиникой, 197110, Санкт-Петербург, Морской пр., 3; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ofkagan@mail.ru

Наблюдали 105 пациентов разного пола пожилого и старческого возраста с мочекаменной болезнью (МКБ). Все пациенты были разделены на две группы — основную и сравнения. В основную группу вошли 55 человек 61–85 лет, из них 23 женщины и 32 мужчины, средний возраст — 68,2±3,41 года; лица пожилого возраста составили 72,7% (40 чел.), старческого — 27,3% (15 чел.). В группу сравнения вошли 50 человек 40–60 лет, из них 17 женщин и 33 мужчины, средний возраст — 55,7±2,79 года. Всем пациентам провели общеклиническое обследование: подробное выяснение анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы. Выявлено, что у пациентов пожилого и старческого возраста клиническая картина более стертая, реже регистрируется почечная колика, более значимые метаболические нарушения, которые могут участвовать в камнеобразовании. Среди сопутствующей патологии у пациентов данной возрастной категории особую роль отводят гипертонической болезни, сахарному диабету, подагре, хроническому пиелонефриту и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Согласно данным эхографического и рентгенологического исследований отмечено, что у пациентов 61–85 лет конкременты почек достигают больших размеров по сравнению с пациентами 40–60 лет, а основной локализацией камней в мочеточнике является его нижняя треть.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, пожилой, старческий возраст, обзорная урография

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой заболевание обмена веществ, сопровождающееся образованием камней в мочевой системе [3, 24, 25]. В настоящее время нефро- и уролитиаз занимают одно из ведущих мест среди урологических заболеваний по частоте распространения [1, 2, 22]. МКБ является наиболее частой причиной госпитализации в пожилом возрасте, а также приводит к летальным исходам у этой категории больных [4]. Некоторые исследователи говорят о более частой тенденции возникновения мочекаменной болезни после 60 лет [18, 23]. Возможно, это обусловлено увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в мировой популяции [6, 10].

Во многих работах высказываются мнения о более частом появлении первичного эпизода МКБ у пациентов после 50 лет, предполагая, что уролитиаз у пожилых не является продолжением заболевания, возникшего в молодом возрасте [4, 7, 20]. По мнению некоторых авторов, различные причинные факторы, в том числе возрастной, способствуют возникновению специфических метаболических изменений, которые могут по-разному влиять на почечную микроструктуру, что в итоге отражается на составе уролитов [6, 15, 17].

Научные труды и публикации об особенностях МКБ в различных возрастных периодах немногочисленны и, порой, неоднозначны. Нередко мнения авторов в этом вопросе достаточно противоречивы, отсутствует единая точка зрения в отношении лечения больных МКБ в различном возрасте. С учетом увеличения заболеваемостью МКБ и средней продолжительности жизни населения необходимы дополнительные исследования для уточнения возрастных особенностей течения уролитиаза.

Цель работы — изучение особенностей проявления МКБ у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом жалоб, данных лабораторных и инструментальных методов исследования (неинвазивных).

Материалы и методы

Все пациенты (n=105) были разделены на две группы — основную и сравнения. В основную группу вошли 55 человек 61—85 лет, из них 23 женщины и 32 мужчины, средний возраст — 68,2±3,41 года; пациенты пожилого возраста составили 72,7 % (40 чел.), старческого — 27,3 % (15 чел.). В группу сравнения вошли 50 человек

40–60 лет, из них 17 женщин и 33 мужчины, средний возраст — 55,7±2,79 года. Критерии включения: мужчины и женщины 40–85 лет, страдающие МКБ, являющиеся соматически сохранными и подписавшие добровольное информированное согласие. Критерии исключения: пациенты с вторичными (метастатическими) изменениями структур мочеполового тракта; пациенты с заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации: хроническая сердечная, почечная, дыхательная и печеночная недостаточность; лица, отказавшиеся от участия в исследовании на одном из его этапов.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включавшее подробное выяснение анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы. Лабораторная диагностика включала проведение клинического анализа крови, биохимического анализа крови с определением следующих показателей: креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы; общего анализа мочи, бактериальный посев мочи. Инструментальное исследование включало: УЗИ почек, мочеточника, мочевого пузыря на ультразвуковых аппаратах «Aloka prosound SSD-3500+», «Logiq-5 Expert», «Toshiba SSA-660A»; обзорную урографию. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью компьютерной программы Statistica 5.

Статистическая обработка материала включала расчет абсолютных и относительных показателей, средних величин (M). При описании количественных показателей применяли минимальное и максимальное значение, среднее с учетом ошибки отклонения (m). Для качественных показателей рассчитывали абсолютные и относительные (в процентах) частоты. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую величину $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Процентное распределение жалоб до начала лечения у пациентов основной группы и группы сравнения представлено на *рис. 1, 2*.

Согласно представленным данным, наиболее частыми жалобами у пациентов группы сравнения были выраженные боли в поясничной области с иррадиацией в уретру, половые органы, поясницу, сопровождающиеся ухудшением общего самочувствия — ознобом, тошнотой и рвотой. У пациентов основной группы наиболее частыми жалобами были боли в поясничной области различной интенсивности, учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание и мочеиспускание малыми порциями, возможно обусловленное наличием инфравезикальной обструкции.

Анамнестически острое начало приступов боли было выявлено у большинства пациентов группы сравнения — 39 (90,1 %), начало заболевания сопровождалось рвотой в 91,5 % случаев.

Было отмечено, что у пациентов основной группы клиническая симптоматика (объективная, субъективная) была менее выраженной, нежели у лиц группы сравнения: почечная колика

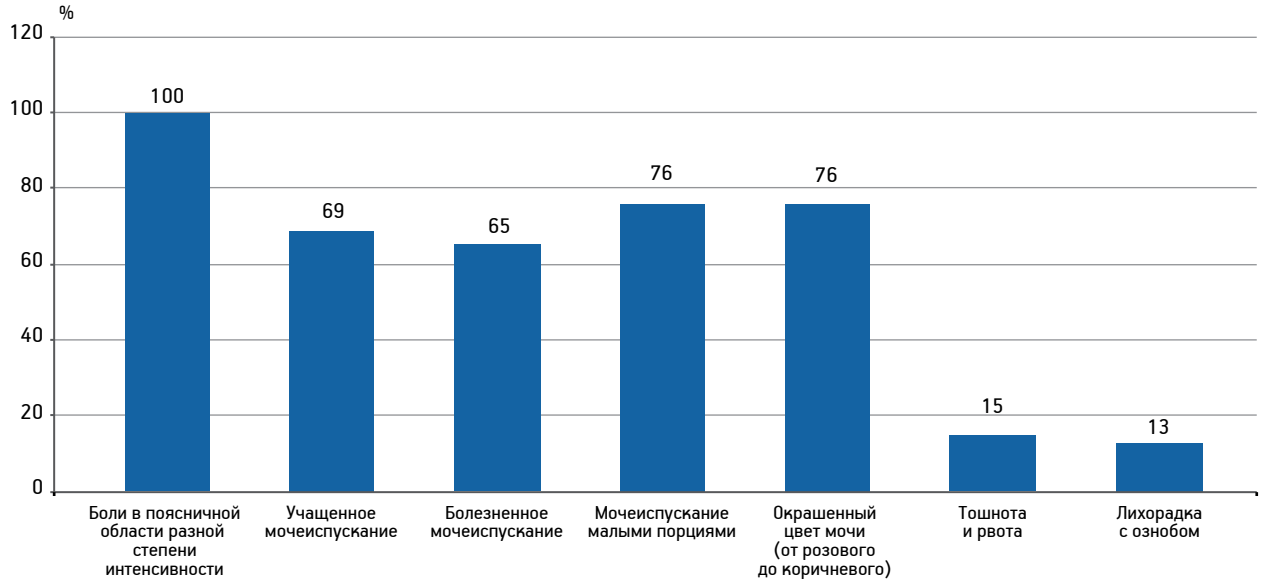


Рис. 1. Распределение жалоб у пациентов основной группы

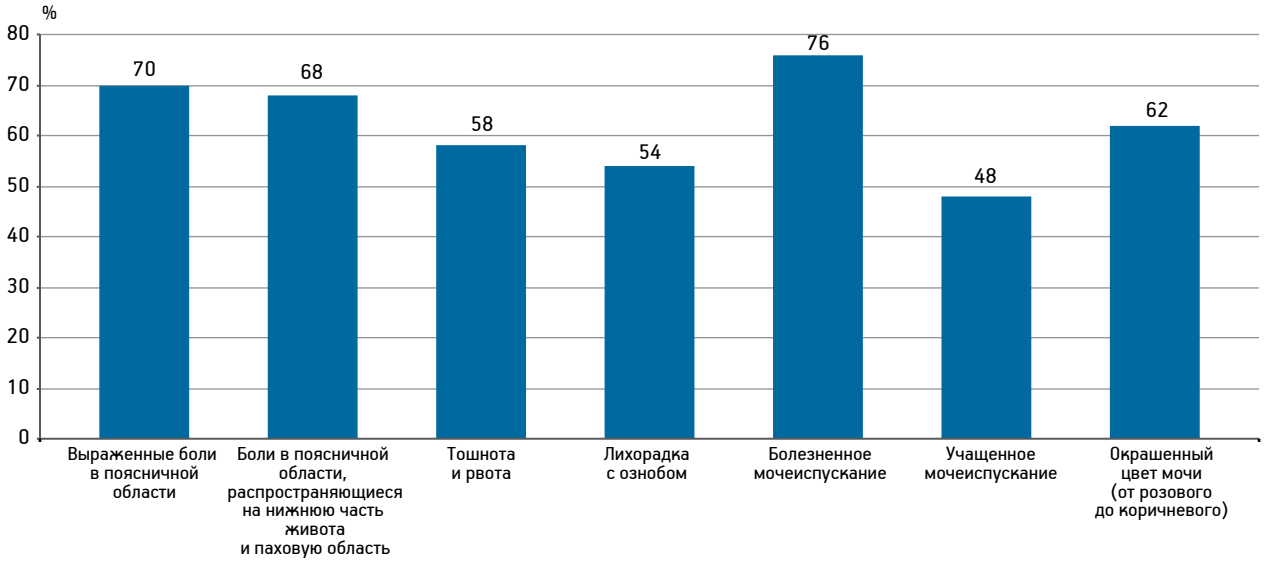


Рис. 2. Распределение жалоб у пациентов группы сравнения

достоверно ($p<0,05$) встречалась в 3 раза реже, чем у лиц молодого возраста, а в почти 30 % случаев наблюдали течение заболевания без болевого синдрома.

При анализе сопутствующей патологии у пациентов обеих групп были получены результаты, представленные на *рис. 3*. Согласно представленным данным, чаще всего ($p<0,01$) сопутствующая патология была диагностирована у пациентов основной группы. Анализ результатов лабораторных исследований общего анализа крови у пациентов обеих групп свидетельствует о большей активности воспалительного процесса у больных группы сравнения: средний уровень лейкоцитов крови у пациентов основной группы — $7,9 \cdot 10^9$/л, $8,3 \cdot 10^9$/л — у пациентов группы сравнения ($p>0,05$). Сравнительный анализ величин лейкоцитарной формулы показал, что наибольшие значения ($p<0,05$) палочкоядерных лейкоцитов были зарегистрированы у пациентов группы сравнения (6,8 %).

При рассмотрении средних значений СОЭ наибольшие показатели также были отмечены ($p<0,05$) у пациентов группы сравнения — 24,8±1,24 мм/ч, у пациентов основной группы — 18,2±0,91 мм/ч.

При анализе показателей общего анализа мочи у пациентов основной группы и группы сравнения было отмечено, что разница между показателями лейкоцитов и эритроцитов была статистически недостоверна ($p>0,05$). Чаще, но без статистически достоверной разницы ($p>0,05$), белок в моче отмечали у пациентов группы сравнения — 21 (42 %), в основной группе — у 9 человек (34,5 %). При определении реакции мочи у обследуемых па-

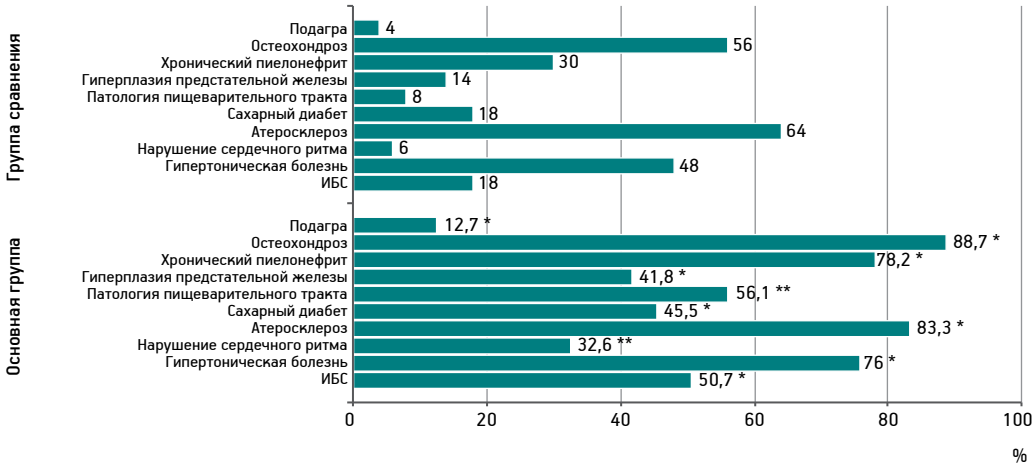


Рис. 3. Частота основной сопутствующей патологии у пациентов обеих групп.

** $p<0,05$ — достоверность различий показателя сопутствующей патологии у пациентов обеих групп;*
*** $p<0,01$ — достоверность различий показателя сопутствующей патологии у пациентов обеих групп*

циентов были получены результаты, представленные на *рис. 4*.

Чаще всего ($p<0,05$) у пациентов основной группы был выявлен показатель *pH* мочи менее 5,5, что чаще способствует образованию уратных камней. Они являются прерогативой лиц преимущественно пожилого возраста.

Бактериурия с титром микробных тел >105 КОЕ/мл отмечена у пациентов исследуемых групп достоверно чаще ($p<0,01$) в старшей возрастной группе — у 18 (36 %) человек группы сравнения и у 37 (67,2 %) — основной группы.

Одними из основных показателей, позволяющими судить о степени нарушения функции почек, являются креатинин и мочевина в крови. В наших исследованиях средние значения были наибольшими у пациентов основной группы (мочевина — 6,73 ммоль/л, креатинин у мужчин — 119,62 мкмоль/л, креатинин у женщин — 98,87 мкмоль/л, $p<0,05$), что может свидетельствовать о снижении функции почечной ткани, обусловленной возрастным фактором.

Кроме того, были проанализированы показатели биохимического анализа крови — мочевой кислоты, общего кальция крови и глюкозы. Отмечено повышение уровня мочевой кислоты крови ($p<0,05$) у пациентов основной группы (436,92±21,85 мкмоль/л — у мужчин, 361,76±18,09 мкмоль/л — у женщин) по сравнению с пациентами группы сравнения (308,64±15,43 мкмоль/л — у мужчин, 294,51±14,73 мкмоль/л — у женщин), что, вероятно, связано с чаще всего встречающимся заболеванием — подагрой (подагрическим артритом) в данной возрастной категории.

У пациентов группы сравнения также отмечена тенденция увеличения общего кальция крови ($p>0,05$) и уровня глюкозы.

В основной группе пациентов достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировали уратные конкременты — 12,7 % по сравнению с 6 % в группе сравнения. Также зафиксирована тенденция более частой регистрации оксалатных конкрементов у пациентов основной группы ($p>0,05$). Средние величины конкрементов почек, определяемые методом ультрасонографического обследования, у пациентов основной группы достигали 1,346 см, у пациентов группы сравнения — 1,101 см ($p<0,05$). Средние величины конкрементов нижней трети мочеточников (юкставезикальный отдел), выявленные при УЗИ, статистически значимо не отличались ($p>0,05$): у пациентов группы сравнения они со-

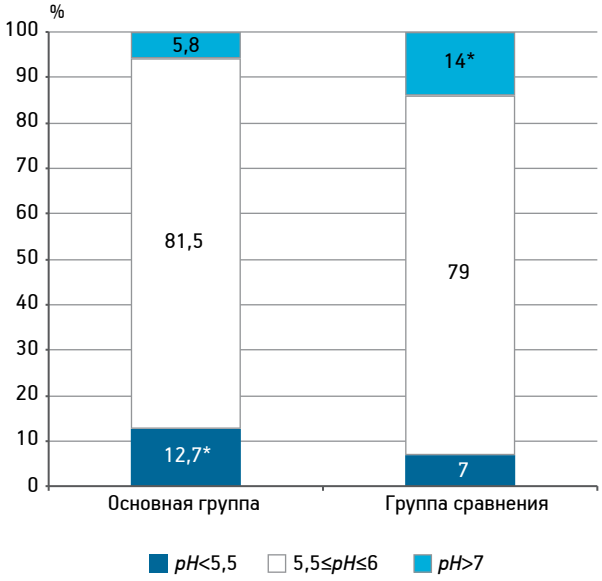


Рис. 4. pH мочи у пациентов обеих групп.
** $p<0,05$ — достоверность различий показателя pH мочи у пациентов обеих групп*

ставили 0,574 см, основной группы — 0,568 см. Частота обнаружения односторонних камней почек при рентгенологическом обследовании у пациентов 40–60 лет и у пациентов 61–85 лет обеих групп составила соответственно 16 % (8 чел.) и 20 % (11 чел.), при этом двухсторонние камни почек у пациентов данных возрастных групп регистрировали в 6 % (3 чел.) и в 9 % (5 чел.) соответственно ($p>0,05$). Конкременты верхней и средней трети мочеточников выявлены у 17 (34 %) человек группы сравнения и у 15 (27,2 %) — основной группы ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие достоверной разницы этого признака у исследуемых групп, отмечена тенденция более частой регистрации конкрементов в верхней и средней трети мочеточников в группе сравнения.

Конкременты нижней трети мочеточников, выявленные при рентгенологическом обследовании, отмечены у 16 (32 %) человек группы сравнения и у 21 (38,2 %) — основной группы. Отмечена тенденция более частой регистрации конкрементов в данном отделе мочеточника у пациентов 61–85 лет ($p>0,05$). Средние размеры конкрементов почек статистически достоверно отличались у рассмотренных групп, достигая наибольшей величины (1,768 см) у пациентов основной группы ($p<0,05$). Конкременты мочеточников различной локализации наибольших размеров (0,724 см) обнаружены у больных группы сравнения ($p<0,05$).

Среди основных механизмов возрастных изменений почек большинством исследователей от-

мечено снижение функциональных возможностей почечной ткани (кровотока, процессов ультрафильтрации, реабсорбции, канальцевого транспорта веществ, осмотического концентрирования и разведения мочи) [5, 9, 10, 14].

Кроме того, с возрастом увеличивается риск развития метаболических нарушений, обусловленных сопутствующими патологиями, среди которых важную роль играют заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, подагра и заболевания мочеполовой сферы (хронический пиелонефрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы) [4, 11, 12, 21]. Метаболические нарушения, характерные для пациентов в пожилом и старческом возрасте, способны оказывать влияние на процессы камнеобразования и в значительной степени определять структуру конкрементов [11, 13, 17, 19].

У гериатрических пациентов, по мнению большинства исследователей, доминируют камни из оксалата кальция, также отмечено частое образование уратных камней [8, 16, 17, 19]. Для пациентов старшей возрастной группы характерен более низкий уровень обструкции, преимущественное расположение камней в нижней трети мочеточника [8, 9, 18].

Выводы

Клиническая картина мочекаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возрасте менее выражена. Метаболические нарушения, обусловленные наличием сопутствующей патологии, в большинстве случаев являются пусковыми механизмами камнеобразования. У пациентов пожилого и старческого возраста конкременты почек достигают больших размеров, а основной локализацией камней в мочеточнике является его нижняя треть.

Литература

1. *Адеишвили Т.Ш., Кауров Б.А., Матюхина Е.Б. и др.* Гендерные особенности анамнеза жизни долгожителей // В сб.: Материалы Междунар. науч.-практич. конф. «Здоровье и медицина для всех возрастов» (21–22 мая). Курск, 2013. С. 166–168.

2. *Алферов С.М., Кривицкий В.А., Гришин М.А.* Особенности метафилактики уролитиаза // Урол. ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 89–90.

3. *Аполихин О.И.* Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики // Экспер. и клин. урол. 2014. № 2. С. 4–12.

4. *Бантьева М.Н., Прилипко Н.С.* Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 4. С. 20–21.

5. *Борисов В.В.* Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Ч. 1 // Урол. ведомости. 2017. Т. 7. № 3. С. 52–59.

6. *Будылев С.А., Селиванов А.Н., Горелик С.Г., Мудраковская Э.В.* Анализ клинических особенностей течения пиелонефрита у лиц пожилого и старческого возраста // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 10. № 10. С. 1907–1910.

7. *Голощапов Е.Т., Аль-Шукри С.Х., Эмануэль В.Л.* Современные представления о патогенезе мочевого камнеобразования // Урол. ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 95–96.

8. *Громов А.И., Сытник К.А., Мартыненко А.В.* Косвенные компьютерно-томографические признаки уретеролитиаза и мочеточниковой обструкции // Мед. визуализация. 2004. № 2. С. 34–39.

9. *Гуськова Е.Н., Масляева О.Н, Стеклова Е.А. и др.* Диагностика мочекаменной болезни на доклинической стадии // Урол. ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 97–98.

10. *Дасаева Л.А., Вермель А.Е., Петриченко С.И.* Возрастные особенности мочекаменной болезни: распространенность и факторы риска // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004. № 4. С. 64–68.

11. *Дутов В.В.* Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни у пациентов пожилого и старческого возраста // Рос. мед. журн. 2014. № 29. С. 44–48

12. *Дутов В.В., Галько А.А., Румянцев А.А.* Особенности диагностики и лечения мочекаменной болезни в сочетании с инфравезикальной обструкцией у пациентов пожилого и старческого возраста // Рос. мед. журн. 2014. № 29. С. 2116.

13. *Замятнин С.А., Ялфимов И.С.* Тактика лечения больных уролитиазом в условиях многопрофильного стационара // Урол. ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 99–100.

14. *Кузьмин И.В.* Амбулаторный уродинамический мониторинг // Урол. ведомости. 2013. Т. 3. № 1. С. 18–22.

15. *Колпакова Н.А., Мурадковская Э.В., Горелик С.Г.* Трудности диагностики пиелонефрита в пожилом и старческом возрасте // Вестн. новых мед. технологий. 2013. № 1. С. 7–13.

16. *Кондратьева О.А., Емельянова Н.В., Чехонацкая М.Л. и др.* Роль ультрасонографии в диагностике мочекаменной болезни // Саратов. науч.-мед. журн. 2011. Т. 7. № 2. С. 99–102.

17. *Скнар В.А., Абоян И.А., Шукаев И.Л. и др.* Исследование состава 2200 мочевых конкрементов с использованием усовершенствованного рентгенофазового анализа: наш опыт // Урол. ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 111–112.

18. *Теодорович О.В., Забродина Н.Б., Лупашку К.И. и др.* Возрастные особенности течения уролитиаза // В сб.: Материалы II Рос. конгресса по эндоурологии и новым технологиям (12–14 мая). М., 2010. С. 84–85.

19. *Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Кондратьева О.А. и др.* Ультразвуковая диагностика мочекаменной болезни // Бюл. мед. интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 4. С. 826–830.

20. *Chi T., Bagga H. S., Miller J. et al.* New insights into the pathogenesis of renal calculi // Urol. Clin. North Amer. 2013. Vol. 40. № 1. P. 1–12.

21. *Chang I. H., Kim K. D., Moon Y. T. et al.* Possible relationship between metabolic syndrome traits and nephrolithiasis: incidence for 15 years according to gender // Korean J. Urol. 2011. Vol. 52. № 8. P. 548–553.

22. *Cho S. T., Jung S. I., Myung S. C. et al.* Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition // Int. J. Urol. 2013. Vol. 2. № 2. P. 208–213.

23. *Duty B., Waingarkar N., Okhanov Z. et al.* Anatomical Variation Between the Prone, Supine, and Supine Oblique Positions on Computed Tomography: Implications for Percutaneous Nephrolithotomy Access // Urology. 2012. Jan. 79 (1). P. 67–71.

24. *Hess B.* Metabolic syndrome, obesity and kidney stones // Arab. J. Urol. 2012. 10 (3). P. 258–264.

25. *Pearle M.S., Goldfarb D.S., Assimos D.G. et al.* Medical management of kidney stones: AUA guideline // J. Urol. 2014. 192 (2). P. 316–324.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 368–373

M. P. Agenosov [1, 2], *O. F. Kagan* [2], *V. Kh. Kheyfets* [2]

FEATURES OF UROLITHIASIS IN PATIENTS OF ADVANCED AND SENILE AGE

[1] The consulting and diagnostic center with policlinic, 3, Morskoy pr., St. Petersburg, 197110; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ofkagan@mail.ru

There were 105 patients of different gender of elderly and senile age with urolithiasis. The entire contingent of patients with ICD was divided into 2 groups: the main group (55 people aged 61–85 years) and the comparison group (50 people aged 40–60). All patients went throught a general clinical examination: a detailed history of the anamnesis, an objective examination, laboratory and instrumental methods of investigation. It was revealed that in patients of elderly and senile age the clinical picture is more worn out, the renal colic is less often registered; more significant metabolic disorders that can participate in stone formation. Among the concomitant pathology in patients of this age category, a special role is assigned to: hypertension, diabetes, gout, chronic pyelonephritis and benign prostatic hyperplasia. According to the data of echographic and X-ray studies of these patient groups, it is noted that in patients aged 61–85 years, the calculi of the kidneys reach large sizes in comparison with patients 40–60 years old, and the main localization of stones in the ureter is its lower third.

Key words: *urolithiasis, chronic pyelonephritis, elderly, old age, overview urography*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.132-004.6-092

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 374–378

Н. И. Гуляев[1], А. С. Галенко[1], К. Л. Козлов[1, 2], А. И. Любимов[1], И. Б. Олексюк[1], В. В. Сизенко[1], М. А. Соловьев[3], Н. А. Михеева[2]

К ВОПРОСУ ОБ АКТУАЛЬНОСТИ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОМОРФОГЕНЕЗА АОРТАЛЬНОГО СКЛЕРОЗА

[1] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: nig27@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; [3] Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

Увеличение продолжительности жизни населения промышленно развитых стран приводит к закономерному повышению удельного веса в общей заболеваемости патологических состояний, свойственных лицам пожилого и старческого возраста. Одним из наиболее ярких примеров такого рода является увеличение количества приобретенных пороков клапанного аппарата склеродегенеративного генеза, отмечаемое в последние десятилетия. Наблюдали 814 пациентов разного пола и возраста, у которых по данным трансторакальной эхо-КГ выявлены врожденные пороки сердца. Установлено, что наиболее частым приобретенным пороком, требующим хирургического лечения, явился дегенеративный аортальный стеноз. К сожалению, в настоящее время в России выполняется не более 20% необходимых операций на клапане аорты, основной причиной чего является, вероятно, недостаточная и несвоевременная диагностика порока. Однако хирургия порока служит лишь механическим устранением проблемы, не влияя на причины, приведшие к ее развитию. Таким образом, необходим дальнейший научный поиск для уточнения пока еще неясных элементов патогенеза для разработки методов первичной и вторичной профилактики.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, склеродегенеративные пороки сердца, эпидемиология приобретенных пороков сердца

Начало XXI в. ознаменовалось значительным увеличением продолжительности жизни, что особенно ярко проявляется в промышленно развитых странах Европы и Северной Америки. В большинстве европейских государств, а также в Японии, Сингапуре, Гонконге, Израиле и других, средняя продолжительность жизни уже сегодня превышает 80 лет и имеет неуклонную тенденцию к росту. В нашей стране, к сожалению, ситуация не столь радужная, хотя и в России четко прослеживается мировая тенденция: так, за неполные 100 лет продолжительность жизни выросла более чем в 1,5 раза — с 44 (1926–1927 гг.) до 72,5 года [2]. Соответственно, существенным образом изменилась структура заболеваемости и смертности населения, в основном за счет уменьшения удельной доли инфекционных болезней и увеличения онкологической и кардиоваскулярной патологии. Следовательно, все большую актуальность приобретает изучение вопросов диагностики и лечения заболеваний, присущих лицам пожилого и старческого возраста.

Приобретенные пороки сердца склеродегенеративного характера являются одним из наиболее показательных примеров нозологической формы такого рода. Согласно ежегодным данным Росстата [5, 6], в последние годы число оперативных вмешательств по поводу приобретенных пороков сердца стабильно сохраняется на уровне порядка 11 000 в год (7,76 на 100 тыс. населения в среднем по России), *табл. 1*.

При этом следует отметить отчётливое нарастание числа операций на клапане аорты за тот же период времени — от 6 025 вмешательств в 2012 г. (53,1% от общего количества прооперированных приобретённых пороков) до 6 407 (56,4%) вмешательств в 2014 г. (*табл. 2*). Таким образом, согласно официальным данным, в нашей стране в 2014 г. по поводу пороков аортального клапана выполнялось 4,3 оперативных вмешательства на 100 тыс. населения, из которых 54,4% (2,35 на 100 тыс. населения) — по поводу дегенеративных пороков (*табл. 3*).

Для изучения распространённости приобретенных пороков сердца у пациентов терапевтического стационара старше 50 лет, всем поступающим больным в клинику госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 2010–2017 гг. (n=3 988, из них 1 396 женщин и 2 592 мужчины, средний возраст 69,7±8,2 года)

Таблица 1

Число выполненных оперативных вмешательств по поводу приобретённых пороков сердца в России в 2009–2014 гг.

Год	Абс. число операций	Число операций на 100 тыс. населения	Летальность, %
2014	11 354	7,76	4,36
2013	11 416	7,95	4,63
2012	11 339	7,91	4,59
2011	10 814	7,56	4,85
2010	10 529	7,37	4,89
2009	9 604	6,72	5,09

проводили эхо-КГ-исследование. Поражение клапанного аппарата определено у 814 (20,4 %) пациентов (*табл. 4*). Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) различной степени тяжести диагностирован у 117 пациентов (3 % от всех больных, 14,5 % пациентов с наличием клапанных изменений).

Согласно приведенным данным, наиболее распространенным приобретенным пороком у лиц представленной возрастной группы являлась митральная недостаточность, но в подавляющем большинстве случаев митральная регургитация носила гемодинамически незначимый характер (I степень — у 512 больных, 77,5 %) и не влияла на клиническую картину и прогноз заболевания. А вот основным показанием к оперативному лечению служили как раз поражения аортального клапана: при изучении результатов хирургической работы 1-й клиники (хирургии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова установлено, что показанием к 58,2 % операций, выполненных

Таблица 2

Число операций на клапане аорты в 2012–2014 гг. (Л. А. Бокерия, 2015 [1])

Год	Операция	
	протезирование, абс. число	из них биопротезы, %
2012	6 025	18,7
2013	6 274	25,4
2014	6 407	28

Таблица 3

Число операций по поводу дегенеративных пороков клапана аорты (миксоматоз, диспластические процессы, кальциноз, фиброз ткани и т. д.) в России, 2012–2014 гг. (Л. А. Бокерия, 2015 [1])

Год	Операция	
	протезирование, абс. число	из них биопротезы, %
2012	2 890	25,1
2013	3 281	31,5
2014	3 484	34,6

по поводу приобретённых пороков сердца в 2010—2016 гг. (220 человек), было поражение клапана аорты, из них в 62,7 % (138) случаев — дегенеративный аортальный стеноз (*рис. 1*), что даже превышает среднероссийские показатели.

Средняя стоимость одного оперативного вмешательства по поводу КАС составляет 353 010 руб. [3], что значимо влияет на структуру расходов на здравоохранение. Так, за 2016 г. по стране было потрачено порядка 1,23 млрд руб. на лечение пациентов с КАС.

Но ведь этого явно недостаточно! Для сравнения, в Западной Европе показатель протезирова-

Таблица 4

Структура выявленных клапанных изменений у пациентов старше 50 лет, госпитализированных в клинику госпитальной терапии ВМедА им. С. М. Кирова в 2010–2017 гг.

Вид поражения	Абс. число	%
Недостаточность митрального (двустворчатого) клапана	660	16,6
регургитация I степени	512	12,8
II–III степени	148	3,7
Недостаточность трикуспидального (трехстворчатого) клапана II–III степени	288	7,2
Стеноз устья аорты, или аортальный стеноз	117	3,0
Недостаточность клапана аорты I–III степени	92	2,3
Недостаточность клапана лёгочной артерии I–III степени	90	2,2
Стеноз левого предсердно-желудочкового отверстия, или митральный стеноз	43	1,1
Стеноз устья лёгочной артерии	1	0,03
Стеноз правого предсердно-желудочкового отверстия, или трикуспидальный стеноз	–	–

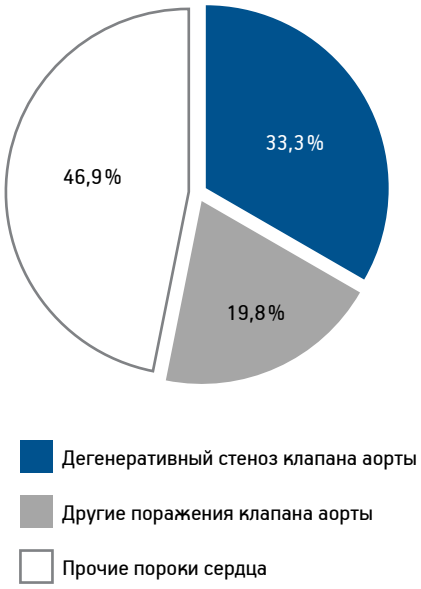


Рис. 1. Структура приобретённых пороков сердца, по поводу которых были проведены операции (по данным 1-й клиники ВМедА им. С. М. Кирова)

ний аортального клапана по поводу приобретённого порока существенно выше. Так, только в Германии в 2014 г. выполнено более 20 тыс. операций, а число транскатетерных имплантаций (TAVI) превысило общее число операций на клапане аорты в России (*рис. 2*) [7].

Учитывая, что, согласно оценке Всемирного банка, население Германии в 2014 г. составило 80 996 685 человек, число выполненных протезирований клапана аорты в 2014 г. в Германии составило 25,2 на 100 тыс. населения, что практически в 6 раз превышает данный показатель в России.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что в настоящее время в России выполняется не более 20 % необходимых операций на клапане аорты, основной причиной чего является, вероятно, недостаточная и несвоевременная диагностика порока.

Кроме того, известно, что при естественном течении порока медиана выживаемости при тяжелом аортальном стенозе с клиническими проявлениями составляет менее 5 лет [8]. Следовательно, своевременное лечение КАС имеет высокий потенциал увеличения средней продолжительности жизни в России.

Безусловно, в последние годы достигнуты существенные успехи в оперативном лечении КАС. Однако хирургия порока служит лишь механическим устранением проблемы, не влияя на причины, приведшие к ее развитию. В настоящее время не существует эффективных подходов к первичной и вторичной профилактике приобретенных склеродегенеративных пороков сердца, в частности КАС. К тому же пациенты с гемодинамически значимыми изменениями аортального клапана, нуждающиеся в оперативном лечении, составляют лишь малую часть от лиц с дегенеративными изменениями аортальных полулуний, проявляющихся их склерозированием. Они, образно выражаясь, лишь «верхушка айсберга».

Так, в популяционном исследовании «Cardiovascular Health Study», включившем 5 176 пациентов старше 65 лет, аортальный склероз выявлен у 26 %, и было показано, что его распространенность увеличивается с возрастом до 48 % (в возрасте 85 лет). Мужчины страдают данной патологией в 1,5 раза чаще женщин [10].

По нашим данным, распространенность аортального склероза в популяции жителей Северо-Западного региона России носит схожий характер. У вышеупомянутых 3 988 лиц старше 50 лет, которым проводили эхо-КГ-исследование в клинике госпитальной терапии ВМедА, субклинические

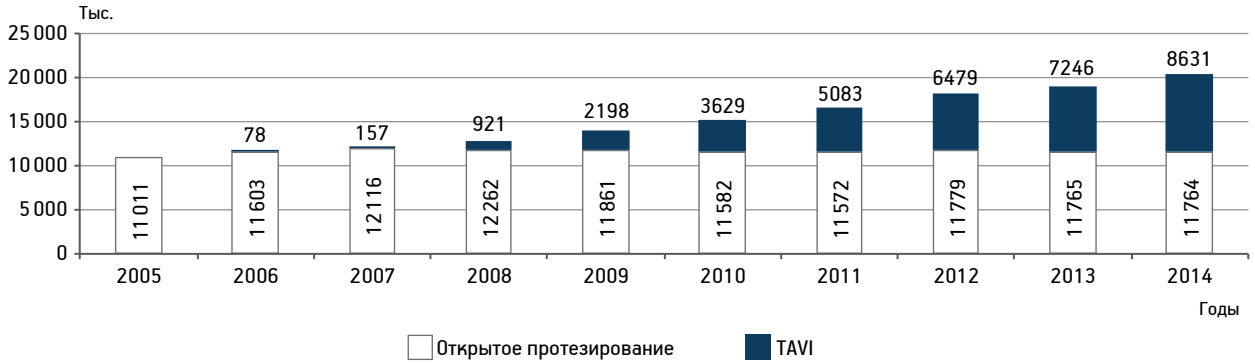


Рис. 2. Число выполненных протезирований клапана аорты и транскатетерных имплантаций клапана аорты (TAVI) в 2014 г. в Германии. Количество TAVI (8 631) в 2014 г. не включает часть операций имплантации в рамках германской программы повышения качества [7]

Таблица 5

Частота выявления аортального склероза (стадия А) в зависимости от возраста обследованных пациентов

Возраст, лет	Число обследованных	Аортальный склероз	
		абс. число	%
50–60	656	65	9,9
61–70	2 051	451	22,0
71–80	936	267	28,5
Старше 80	345	132	38,3
Всего	3 988	915	22,9

(гемодинамически невыраженные) проявления аортального склероза (стадия А согласно классификации AHA/ACC (2014) Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease [9]) обнаруживали у 23 % пациентов, а в группе старше 80 лет — уже в 38 % (*табл. 5*).

Согласно высокого варианта прогноза ООН [4], число людей старше 60 лет в РФ будет неуклонно возрастать с нынешних 30 млн до 33 млн к 2025 г. и в дальнейшем сохранится на этом уровне в течение последующих лет (*рис. 3*).

Следовательно, с учётом полученных нами данных о распространённости КАС в различных возрастных группах, ожидается, что число пациентов с различной степенью стеноза аортального отверстия также будет увеличиваться, достигнув в России к 2030 г. 1,3 млн, а пациентов со склеротическими изменениями аортальных створок без стенозирования будет насчитываться почти 4,5 млн (*рис. 4*). То есть, на каждого потенциального кандидата к оперативному лечению будет приходиться около 250 пациентов на ранних стадиях процесса, которые могут и должны быть в фокусе внимания кардиологов-терапевтов.

Приведенные данные наглядно демонстрируют высокую актуальность проблемы изучения патогенеза КАС и необходимость поиска эффективных подходов к раннему выявлению и профилактике данного порока. Ведь еще со времен Гиппократа известно, что гораздо проще и дешевле предупредить заболевание, чем лечить его. Тем более, что кальциноз створок аортального клапана закладывается на стадии склероза аортальных полулуний и не исключено, что данный процесс возможно если и не полностью обернуть вспять, то, по крайней мере, постараться замедлить.

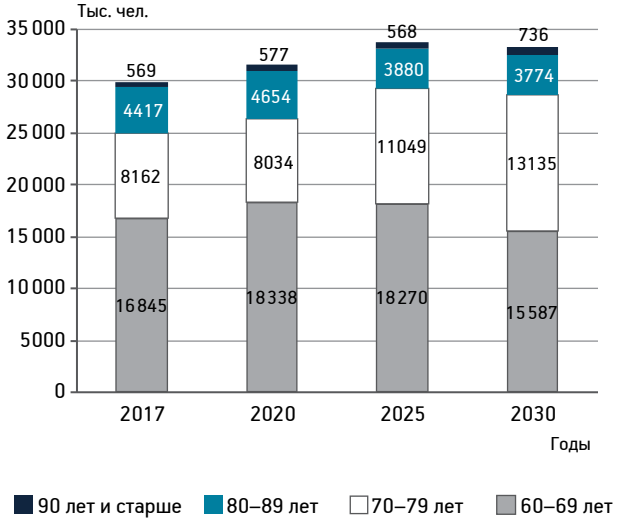


Рис. 3. Прогноз ООН по численности населения России старше 60 лет до 2030 г.

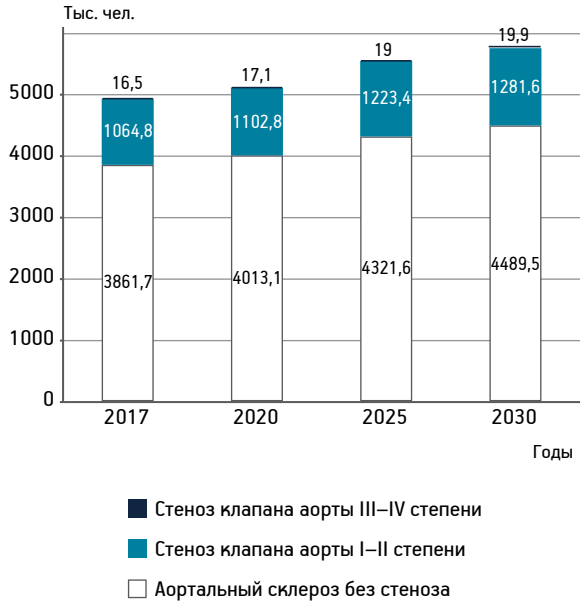


Рис. 4. Прогноз числа пациентов старше 60 лет с признаками аортального склероза и кальцинированным стенозом клапана аорты до 2030 г.

Выводы

Распространённость аортального склероза у пациентов кардиологического стационара составляет 10 % в возрасте 50—60 лет, линейно возрастая до 38,3 % у пациентов старше 80 лет, превышая распространённость кальцинированного аортального стеноза более чем в 30 раз, что делает данную проблему не менее актуальной, чем коронарный атеросклероз и ИБС.

Исследование стадий патологического процесса до манифестации клинической картины для выявления ранних морфофункциональных изменений створок клапана и поиска потенциальных

прогностических маркеров прогрессирования заболевания имеет существенные перспективы разработки возможных подходов к медикаментозной и нефармакологической его профилактике.

Литература

1. *Бокерия Л.А.* Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева МЗ РФ, 2016.

2. *Доклад* Министра здравоохранения РФ В.И.Скворцовой на заседании итоговой Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 г. и задачах на 2016 г.» // http://f/static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/030/213/original.

3. *О программе* государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 г.: Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 г. № 1382 // http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71189846.

4. *Прогноз ООН* по численности населения России старше 60 лет до 2100 г. https://esa.un.org/ПРООН/ВЭС/графики/вероятностные/поп/60plus.

5. *Российский статистический ежегодник* 2015: Стат. сб. М.: Росстат, 2015.

6. *Хубулава Г.Г., Любимов А.И.* Оказание высокотехнологичной помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в Северо-западном федеральном округе // Грудная и сердечно-сосудистая хир. 2016. Т. 58. № 2. С. 64–69.

7. *Beckmann A.* German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2016. T. 64. № 6. P. 462–474.

8. *Cluzner M.A., Pcarle D.L., dcLeon A.C.* The natural history of aortic stenosis in adults // Amer. Heart J. 1980. Vol. 99. P. 419–424.

9. *Nishimura R.A.* AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 22. P. 2438–2488.

10. *Stewart B.F., Siscovick D., Lind B. et al.* Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 29. № 3. P. 630–634.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 374–378

N. I. Gulyaev [1], A. S. Galenko [1], K. L. Kozlov [1, 2], A. I. Lubimov [1], I. B. Oleksyuk [1], V. V. Sizenko [1], M. A. Solovyev [3], N. A. Mikheeva [2]

ACTUALITY OF PATHOMORPHOGENESIS INVESTMENT IN CALCIFIC AORTIC VALVE STENOSIS

[1] S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, e-mail: nig27@mail.ru; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110; [3] E. D. Gol'dberg Institute for Pharmacology and Regenerative Medicine, 3, pr. Lenina, Tomsk, 634028

The increasing of lifetime industrial countries population leads to widespreading diseases of age. Dramatic growth of sclerodegenerative heart valve diseases in last decades is one of the best examples. We observed 814 patients of different gender and age with acquired heart valve diseases using echocardiography. We found out that the most common heart valve disease is degenerative aortic stenosis. Unfortunately, nowadays in Russia no more than 20% of the necessary operations on aortic valve are performed, the main reason of it is, more likely, insufficient and untimely diagnosis of the defect. However, the surgery of vice serves only as a mechanical elimination of the problem, without affecting the causes which led to its development. So we need modern data about sclerodegenerative heart valve diseases epidemiology and discloses actuality of the problem.

Key words: *calcific aortic valve stenosis, sclerodegenerative heart valve diseases, acquired heart valvular diseases epidemiology*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.018.5:616.831-005.1-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 379–386

И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин, Л. В. Лимарева, А. С. Сустретов

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПАРАМЕТРОВ ОКСИГЕНАЦИИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

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

Целью работы стало изучение взаимосвязи эндотелиальной дисфункции (ЭД) и параметров оксигенации мембран эритроцитов у пациентов старше 60 лет с фибрилляцией предсердий (ФП) в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта (КЭИ). С 1 января 2014 г. по 30 января 2015 г. проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое после скрининга методом случайных чисел сформированы четыре группы пациентов, перенесших КЭИ, в зависимости от формы ФП: 1-я (*n*=65) — больные с впервые диагностированной формой ФП (вдФП) в остром периоде инсульта; 2-я (*n*=65) — пациенты с пароксизмальной формой ФП; 3-я (*n*=65) — больные с персистирующей формой ФП; 4-я (*n*=65) — пациенты с постоянной формой ФП. Длительность наблюдения — 1 год, в течение которого проведены три визита (*V*) с оценкой на каждом параметров мембраны эритроцитов методом лазерной интерференционной микроскопии (коэффициент оксигенации мембраны эритроцита вычисляли как dy_1/dy_2), маркеров ЭД — фактора Виллебранда, антитромбина III (АТ III) и плазминогена. Установлена высокая смертность в течение года после перенесенного КЭИ у пациентов всех групп, и особенно больных с вдФП, где выявлены наиболее значимые нарушения ЭД и параметров оксигенации мембран эритроцитов. Полученные данные позволяют говорить, что у пациентов старше 60 лет с ФП, перенёсших КЭИ, имеет место взаимосвязь ЭД с формированием «жестких» эритроцитов со сниженным dy_1/dy_2.

***Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, эндотелиальная дисфункция, оксигенация мембран эритроцитов, жесткие эритроциты, смертность*

Фибрилляция предсердий (ФП) — значимый фактор риска развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) — ассоциирована с высокой смертностью, особенно у лиц пожилого возраста [5, 8, 12, 14]. Известно, что риск развития инсульта не зависит от формы ФП, и источником тромбоэмболии в 90 % случаев является ушко левого предсердия [13]. Однако в литературе представлена достаточно малочисленная информация о риске повторных тромбоэмболических событий у пациентов, уже имеющих в анамнезе КЭИ. При этом известно, что первый год после перенесенного ОНМК — самый неблагоприятный в отношении риска развития клинического исхода — смерти [2, 6].

Следует отметить, что больные с ФП — это лица, имеющие осложненный соматический анамнез, во многом определяющий риск развития повторных тромбоэмболических катастроф. Именно множественность поражения сосудистой системы с развитием каскада патофизиологических реакций на микроуровне, приводящих к ишемии органов и тканей, требует отдельного обсуждения. Особое внимание необходимо уделять фундаментальным процессам, непосредственно приводящим к ишемии. Известно, что эритроциты способны к физиологической деформации, что обеспечивает должный уровень оксигенации органов и тканей. Сегодня мы имеем достаточно глубокие знания о структуре мембраны эритроцита, принимающей непосредственное участие в процессах оксигенации. Однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение ее свойств в условиях различных заболеваний [11, 15]. Возможно предположить, что соматическая патология с прогрессированием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитием несостоятельности мембран эритроцитов в виде снижения их способности к оксигенации — это условия для формирования повторного инсульта и, как следствие, увеличение смертности, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Нами выдвинута гипотеза о взаимосвязи дисфункции эндотелия и параметров оксигенации мембран эритроцитов у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Проведенный анализ исследований

и доказательных материалов, результаты которых опубликованы и доступны на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, elibrary, выявил отсутствие подобных работ.

Цель работы — изучение взаимосвязи ЭД и параметров оксигенации мембран эритроцитов у пациентов с ФП в течение года после перенесенного КЭИ.

Материалы и методы

С 1 января 2014 г. по 30 января 2015 г. в Самаре проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое методом систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки больных с впервые диагностированной, пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП включены 1 025 пациентов, из которых критериям включения/невключения соответствовали 260. Критерии включения: ФП неклапанного генеза; верифицированный диагноз КЭИ в каротидном бассейне давностью ⩽90 дней; возраст ⩾60 лет; отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий; тяжесть инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ⩽10 баллов. Критерии исключения: заболевания щитовидной железы; онкологическое заболевание в анамнезе; невозможность самостоятельно и (или) с помощью информатора отвечать на вопросы анкет из-за неврологического дефицита. За критерии впервые диагностированной формы ФП рассматривали все эпизоды ФП, документально подтвержденные и возникшие в остром периоде КЭИ, у пациентов без аритмогенного анамнеза. Далее методом случайных чисел сформированы четыре группы пациентов, перенесших КЭИ, в зависимости от формы ФП: 1-я (n=65) — больные с впервые диагностированной формой ФП (вдФП) в остром периоде инсульта; 2-я (n=65) — пациенты с пароксизмальной формой ФП; 3-я (n=65) — больные с персистирующей формой ФП; 4-я (n=65) — пациенты с постоянной формой ФП. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

Длительность наблюдения составила 12 мес, в течение которых проведены три визита (V) для каждого больного: V_1 — начало исследования; V_2 — через 180±5 дней от начала инсульта; V_3 — через 360±5 дней от начала инсульта. Пациенты принимали лекарственные препараты в соответствии с назначениями: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, статины. Отмечена низкая приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтных препаратов как на момент включения в исследование, так и на всех этапах. На начало исследования новые пероральные антикоагулянтные препараты принимали 59 (22,7 %) больных.

Изучение параметров мембраны эритроцитов, отражающих уровень оксигенации, проводили методом лазерной интерференционной микроскопии (ЛИМ) на компьютерном лазерном фазово-интерференционном микроскопе «МИМ-340»

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов всех групп на момент включения в исследование

Параметр	Группы				p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
	1-я	2-я	3-я	4-я						
Возраст, лет	72,26±4,47	68,54±4,87	69,88±3,48	73,63±3,13	<0,001	0,005	0,219	0,237	<0,001	<0,001
Пол										
мужчины, n (%)	26 (40,0)	30 (46,2)	33 (50,8)	19 (29,2)	0,595	0,290	0,269	0,725	0,070	0,020
женщины, n (%)	39 (60,0)	35 (53,9)	32 (49,2)	46 (70,8)	0,595	0,290	0,269	0,725	0,070	0,020
ИМТ, кг/м^2	28,5±2,9	28,7±3,1	28,9±2,5	29,4±3,2	0,834	0,963	0,755	0,891	0,565	0,795
Анамнез										
АГ, n (%)	65/100	65/100	65/100	65/100	1	1	1	1	1	1
ИБС, n (%)	54 (83,1)	37 (56,9)	38 (58,5)	42 (64,6)	0,002	0,004	0,028	1,000	0,472	0,588
СД, n (%)	36 (55,4)	19 (29,2)	30 (46,2)	24 (36,9)	0,005	0,054	0,380	0,070	0,456	0,374
ХСН, n (%)	35 (53,9)	9 (13,9)	15 (23,1)	23 (35,4)	<0,001	0,001	0,052	0,258	0,008	0,177
ХБП, n (%)	52 (80,0)	18 (27,7)	16 (24,6)	36 (55,4)	<0,001	<0,001	0,005	0,843	0,002	0,001

Примечание. Статистически достоверные различия при p<0,05. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет.

(«Швабе», Россия), укомплектованном лазером с длиной волны 670 нм. Для исследований использовали 20-кратный микрообъектив с числовой аппертурой 0,65 («MPLFLN Olympus»), в канале регистрации ув. 150. Метод подготовки эритроцитов к микроскопированию: проводили забор крови из локтевой вены пациентов в вакуумную пробирку «VACUETTE» с К3 ЭДТА, перемешивали и затем 10 мкл цельной крови помещали в 1 мл фосфатно-солевого буфера (*pH* 7,4), из полученной суспензии клеток отбирали 10 мкл и помещали в камеру Горяева с зеркальным напылением, после чего проводили снятие интерференционного портрета с 40–50 эритроцитов в пробе каждого больного. Обработку изображений осуществляли в программе MIM Visualiser 1.0. Измеряли максимальную (dy_1) и минимальную (dy_2) фазовую высоту клетки. Коэффициент оксигенации мембраны эритроцита вычисляли как отношение минимальной фазовой высоты к максимальной — dy_1/dy_2. Нормированные размеры: dy_1 — 120–155 нм; dy_2 — 10–38 нм; dy_1/dy_2 — 0,085–0,2.

На всех визитах оценивали маркеры состояния эндотелия. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) оценивали количественно на автоматическом коагулометре «AutoClot» («RAL», Испания), содержание антитромбина III (АТ III) и плазминогена — с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза «АС- 4» («Helena», Великобритания). Забор венозной крови проводили по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7 ч 30 мин и 9 ч 30 мин при помощи силиконизированных вакутайнеров с консервантом.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21 (лицензия № 20130626-3). Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп попарно) по критерию Тьюки. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (*t*-критерия Стьюдента). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского ГМУ.

Результаты и обсуждение

На начало исследования пациенты всех групп были сопоставимы по гендерному признаку и ИМТ. Отмечено, что пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо старше, чем больные 2-й и 3-й групп, но не различались по данному признаку между собой. У 100 % больных имела место артериальная гипертензия, а также высокая частота сахарного диабета, ХСН и хронической болезни почек, однако последние три статистически значимо чаще встречались в 1-й группе больных с вдФП. Из указанных заболеваний у пациентов 1-й группы чаще всего диагностировали хроническую болезнь почек (80 %). На начало исследования пациенты с вдФП имели худший профиль соматического статуса, что потенциально позволяло выделять их в прогностически наиболее неблагоприятную группу по риску развития смерти.

По результатам исследования установлены изменения свойств мембран эритроцитов со снижением их возможностей к оксигенации за счет нарушения способности к деформации с формированием пула жестких эритроцитов, способных к быстрой агрегации во всех группах больных. Однако, несмотря на отсутствие отличий в целом в многофакторном анализе ANOVA, представленном в *табл. 2*, при анализе результатов по группам установлено, что показатель dy_2/dy_1 на V_1 статистически значимо меньше в 1-й группе больных с вдФП. Эти данные свидетельствуют о выраженных процессах в эритроцитах, связанных с нарушением способности мембраны к оксигенации.

На *рис. 1* представлен пример визуализации нативных эритроцитов у пациента 1-й группы, на котором отмечены зоны высокой плотности агрегированных эритроцитов, значительно превышающих по площади, чем у больных других групп. На *рис. 2, 3* представлен пример полученных параметров эритроцитов у того же пациента с вдФП, перенесшего КЭИ, с отражением фазового профиля высоты их мембраны и интерференционного «портрета» на V_1. Представлено, что повреждение мембраны характеризуется отсутствием плавного ее профиля в пространстве с формированием

Таблица 2

Динамика параметра оксигенации мембран эритроцитов у пациентов всех групп в период V_1–V_3

Параметр	Группы				p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
	1-я 65/50*	2-я 65/59	3-я 65/58	4-я 65/55							
	M±SD										
dy_2/dy_1, V_1	0,0631±0,0072	0,0717±0,0088	0,0737±0,0116	0,0717±0,0058	0,014	0,142	0,033	0,060	0,968	1,000	0,957
dy_2/dy_1, V_3	0,0711±0,0225	0,0709±0,0075	0,0713±0,0107	0,0716±0,0128	1	1	1	1	1	1	1

* Число пациентов на визитах V_1/V_3. *Примечание.* dy_2/dy_1 — коэффициент оксигенации мембраны эритроцита; V — визит.

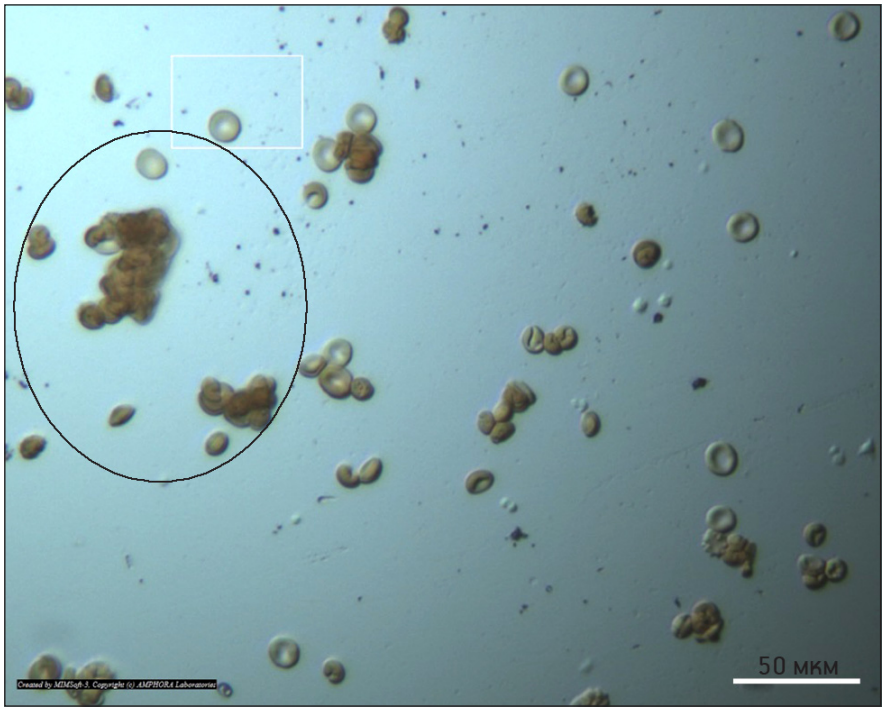


Рис. 1. Нативные эритроциты (ЭДТА-К3, фосфатно-солевой буфер, pH 7,4; 0,3 М сахароза). Пациент 1-й группы — мужчина, 68 лет

высокой амплитуды высот по всей протяженности клетки. Данный профиль характерен для так называемых «жестких» эритроцитов, когда мембрана не способна к деформации и, как следствие, резко снижаются ее оксигенационные функции.

Полученные результаты по маркерам ЭД подробно представлены в *табл. 3*, из данных которой следует, что при сравнении на V_1 уровень ФВ у пациентов с вдФП был статистически значимо выше, чем у больных с другими формами ФП.

В течение года наблюдения у пациентов с вдФП не отмечено статистически значимого снижения ФВ на V_2 (p=0,074) и V_3 (p=0,098) в сравнении с V_1. Через год наблюдения уровень ФВ у больных с вдФП был выше, чем у пациентов остальных групп, со статистически значимыми показателями у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, перенесших КЭИ. В отношении уровня плазминогена отмечено его наименьшее значение также у пациентов с вдФП без статистически значимого увеличения на V_2 (p=0,457) и V_3 (p=0,072) в сравнении с V_1. К концу исследования уровень плазминогена у больных с вдФП был ниже, чем в других группах, со статистически значимыми показателями у больных с пароксизмальной формой ФП, перенесших КЭИ. По результатам анализа данных уровня АТ III установлено наименьшее его значение у пациентов с вдФП и в 4-й группе с постоянной формой ФП, в этих же группах не произошло статистически значимого его увеличения через год наблюдения. Полученные данные позволяют характеризовать пациентов с вдФП как наиболее тяжелую в отношении соматической патологии, включая хроническую болезнь почек, сахарный диабет, ХСН, и маркеров ЭД. Отсутствие статистически значимой динамики параметров ЭД у больных с вдФП повышает вероятность развития тромбоэмболических событий.

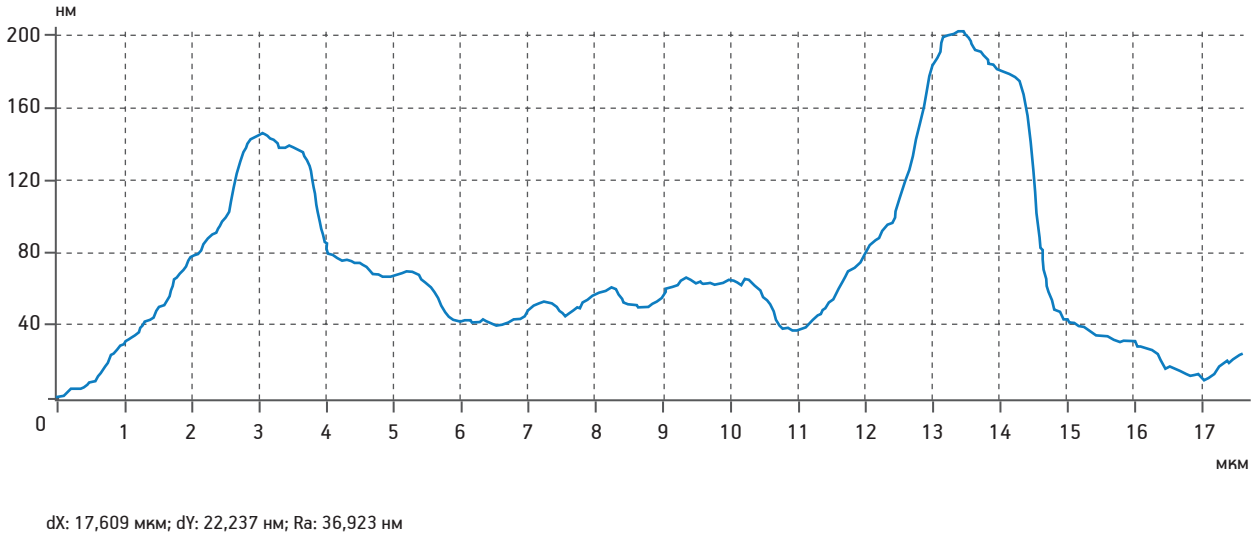


Рис. 2. Фазовый профиль высоты мембраны эритроцита. Пациент 1-й группы — мужчина, 68 лет

За весь период наблюдения отмечен высокий уровень смертности: умерли 38 (14,6 %) пациентов, из них 15 (23 %) — в 1-й группе с вдФП, 6 (9,2 %) — во 2-й группе с пароксизмальной формой ФП, 7 (10,8 %) — в 3-й группе с персистирующей формой ФП, 10 (15,4 %) — в 4-й группе с постоянной формой ФП. Проведено сравнение в каждой группе выживших и умерших пациентов по всем изучаемым показателям. Установлено, что профиль выживших и умерших различался по ряду маркеров, однако статистически значимо — только по АТ III. Так, на V_1 в 1-й группе с вдФП у выживших в течение года показатель АТ III (73,54±8,67 %) был статистически значимо выше (p=0,002) в сравнении с умершими (65,77±6,01 %). У больных 2-й группы с пароксизмальной формой ФП у выживших в течение года больных на V_1 уровень АТ III (77,75±10,15 %) был также статистически значимо выше (p=0,031) в сравнении с умершими (69,25±5,80 %). В 3-й группе у выживших в течение года на V_1 уровень АТ III (76,57±9,09 %) был также статистически значимо выше (p=0,002) в сравнении с умершими (65,60±2,21 %). В 4-й группе у выживших в течение года на V_1 уровень АТ III (70,85±8,26 %) был также, как и в предыдущих группах, статистически значимо выше (p=0,009) в сравнении с умершими (63,89±4,54 %). Для изучения взаимосвязи АТ III и других маркеров ЭД с параметрами мембраны эритроцитов проведен корреляционный анализ. С этой целью, во избежание статистических ошибок в малых группах, корреляционный анализ проведен во всех группах больных (n=260).

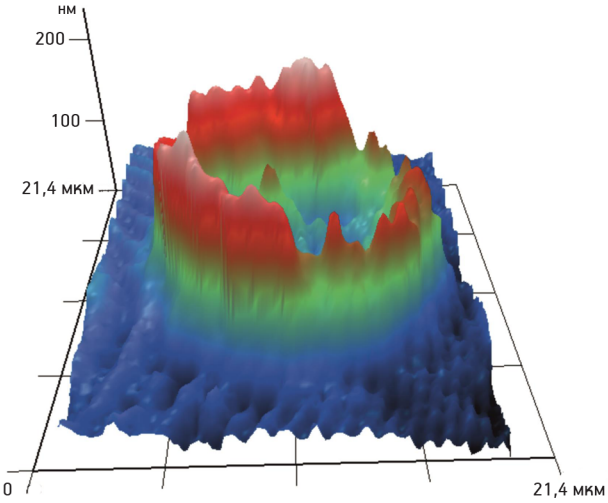


Рис. 3. Интерференционный «портрет» эритроцита (ув. 20×7,5; лазер: длина волны — 670 нм, мощность — 5 мВ). Пациент 1-й группы — мужчина, 68 лет

Установлена корреляция dy_2/dy_1 и изучаемых маркеров ЭД — ФВ (r=–0,347; p=0,017), плазминогена (r=0,349; p=0,000), АТ III (r=–0,314; p=0,001).

Проведенное исследование является пилотным в отношении изучения состояния оксигенации мембран эритроцитов во взаимосвязи с показателями ЭД у пациентов с ФП, перенесших тромбоэмболическое событие. В данном наблюдении у пациентов старше 60 лет с ФП, перенесших КЭИ, ЭД достоверно ассоциировалась с нарушением оксигенации мембран эритроцитов.

На сегодняшний день известно, что эндотелий играет активную и важную роль в физиологической регуляции тонуса сосудов, клеточной адгезии,

Таблица 3

Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов всех групп в период V_1–V_3

Показатель		Группы				p ANOVA	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{1-4}	p_{2-3}	p_{2-4}
		1-я 65/59/50*	2-я 65/62/59	3-я 65/62/58	4-я 65/61/55						
Фактор Виллебранда	V_1, %	163,10±22,47	147,22±22,60	153,72±14,27	152,17±15,62	<0,001	<0,001	0,028	0,007	0,215	0,453
	V_2, %	154,95±15,42	138,79±28,41	150,71±15,66	147,95±19,42	<0,001	<0,001	0,658	0,221	0,007	0,056
	V_3, %	158,24±19,91	145,56±19,07	141,27±23,38	152,78±18,81	<0,001	0,008	<0,001	0,521	0,670	0,240
Плазминоген	V_1, %	83,60±7,66	92,53±6,67	90,60±6,91	86,72±8,78	<0,001	<0,001	<0,001	0,089	0,473	<0,001
	V_2, %	83,60±7,66	92,53±6,67	90,60±6,91	86,72±8,78	<0,001	<0,001	<0,001	0,089	0,473	<0,001
	V_3, %	85,42±8,02	92,74±7,27	88,23±9,17	86,79±8,07	<0,001	<0,001	0,286	0,840	0,017	0,001
Антитромбин III	V_1, %	71,75±8,74	76,97±10,11	75,39±9,26	69,78±8,17	<0,001	0,007	0,105	0,607	0,756	<0,001
	V_2, %	72,43±9,19	79,33±10,97	76,38±9,55	70,51±8,38	<0,001	<0,001	0,098	0,675	0,295	<0,001
	V_3, %	71,22±11,09	80,93±12,78	73,46±11,22	70,58±9,48	<0,001	<0,001	0,676	0,988	0,001	<0,001

* Число пациентов на визитах $V_1/V_2/V_3$. *Примечание.* Статистически достоверные различия при $p<0,05$. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M\pm SD$. V — визит.

механизмах воспаления, окислительного стресса [19]. Однако исследования у пациентов с ФП в отношении степени изменений эндотелия и их влияния на риск тромбообразования представляют несомненный интерес. Следует отметить, что у пациентов старшего возраста ввиду увеличения пространственной изменчивости процессов реполяризации в предсердиях, фиброза миокарда, замедленной проводимости уже есть условия для инициации ФП [7]. Но сам механизм тромбообразования при ФП требует изучения, в том числе при вдФП. Как было показано в исследовании, именно эта форма — самая неблагоприятная по сравнению с постоянной и пароксизмальной ФП в отношении динамики показателей ЭД и степени нарушений оксигенации мембран эритроцитов.

В большинстве обсуждений, когда речь идет о процессах тромбообразования или риске его развития у пациентов с ФП, то вполне понятен и обоснован интерес к тромбоцитам с точки зрения их роли в гемостазе [18, 20, 22]. Однако не менее интересны и эритроциты. Для нормальной оксигенации органов и тканей крайне важны две характеристики эритроцитов: во-первых — физиологическая деформация, что обеспечивает их проходимость на уровне микроциркуляторного русла, во-вторых — адекватное состояние мембраны эритроцита, обеспечивающее диффузию кислорода.

Следует помнить, что эритроциты неоднократно претерпевают деформации при прохождении через узкие кровеносные сосуды, их высокая гибкость определяется состоянием клеточной мембраны, так как сама клетка лишена ядра и большинства органелл. В ряде экспериментальных работ показано изменение локальной жесткости мембран эритроцитов с отрицательным влиянием на параметры гемодинамики [1, 3, 4]. Полученные нами данные в первую очередь свидетельствуют о том, что эритроциты при ФП в условиях нарушений функции эндотелия имеют патологическую деформацию мембраны, что определяет мембранную ригидность с формированием значимого пула в периферической крови, так называемых «жестких» эритроцитов. Последние следует рассматривать как клетки, не способные изменять форму в достаточной степени для прохождения по микроциркуляторному руслу, а их мембрана имеет низкий уровень оксигенации, который выявлен у больных всех групп. Мы считаем, что, возможно, в этих условиях происходит повышение степени агрегации эритроцитов с нарушени-

ем реологических параметров крови, что в свою очередь является важнейшим патофизиологическим механизмом, вносящим значимый вклад в тяжесть состояния пациентов с ФП. В ряде работ было показано, что снижение деформируемости эритроцитов нарушает локальную перфузию тканей, так как микрореологические свойства эритроцитов в наибольшей степени проявляются на уровне микроциркуляторного русла [9, 10, 21].

У пациентов всех групп установлены изменения функции эндотелия без какой-либо значимой динамики на протяжении всего периода наблюдения. Дисфункция эндотелия является ключевым компонентом сосудистого повреждения [16]. Возможно, для пациентов с ФП, перенесших КЭИ, этот механизм вносит значимый вклад в риск тромбообразования. В проведенных ранее исследованиях показано, что у больных старше 60 с ФП ЭД является предиктором рецидива ФП после катетерной абляции [23, 17]. Наши данные отражают негативную динамику в отношении смертности у пациентов с вдФП в течение года после перенесенного КЭИ, где также ЭД может быть рассмотрена предиктором рецидива ФП, ассоциированного с повторным инсультом.

Заключение

Полученные данные позволяют говорить, что у пациентов старше 60 лет с фибрилляцией предсердий, перенёсших кардиоэмболический инсульт, имеет место взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с формированием «жестких» эритроцитов. Установлена высокая смертность в течение года после перенесенного ОНМК у пациентов всех групп, и особенно у больных с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, где выявлены наиболее значимые нарушения эндотелиальной дисфункции и параметров оксигенации мембран эритроцитов. Представляется крайне актуальным обсуждение вопроса особого фенотипа пациентов старше 60 лет с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, у которых на фоне коморбидной патологии эндотелиальная дисфункция во взаимосвязи с нарушением оксигенации мембран эритроцитов обусловливает высокий риск развития повторного тромбоэмболического события. Для подтверждения гипотезы необходимы дальнейшие более крупные популяционные исследования с долгосрочным периодом наблюдения.

Мы заявляем, что дизайн наблюдения и полученные данные соответствуют критериям оригинального исследования. В случае возникновения спорных вопросов готовы предоставить экспертам в полном объеме исходный материал и статистические расчеты. Все авторы гарантируют, что внесли существенный вклад в получение и анализ данных, их интерпретацию и готовы нести ответственность за все аспекты работы, а также гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Ефремов Ю.М., Багров Д.В., Дубровин Е.В. и др.* Атомно-силовая микроскопия животных клеток: обзор достижений и перспективы развития // Биофизика. 2011. Т. 56. № 2. С. 288–303.

2. *Крючков Д.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В.* Отдаленная выживаемость пациентов трудоспособного возраста после церебрального инсульта // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 3–2. С. 36–42.

3. *Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В. и др.* Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях // Общая реаниматол. 2012. Т. 8. № 1. С. 52–60.

4. *Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П. и др.* Измерение локальной жесткости мембран эритроцитов с помощью атомно-силовой спектроскопии // Общая реаниматол. 2013. Т. 9. № 1. С. 14.

5. *Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В.* Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии // Рос. кардиол. журн. 2017. Т. 7. №147. С. 132–138.

6. *Шопагиене Д., Растяните Д.* Динамика выживаемости после инсульта // Тер. архив. 2005. Т. 77. № 10. С. 44–49.

7. *Anyukhovsky E.P., Sosunov E.A., Chandra P. et al.* Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. 2005. Vol. 66. № 2. P. 353–363.

8. *Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. 2017. Vol. 135. № 10. P. 146–603.

9. *Delaunay J.* The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders // Blood Rev. 2007. Vol. 21. № 20. P. 1–20.

10. *Eber S., Lux S.E.* Hereditary spherocytosis — defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer // Seminars Hemat. 2004. Vol. 41. № 2. P. 118–141.

11. *Fowler V.M.* The human erythrocyte plasma membrane: a Rosetta Stone for decoding membrane-cytoskeleton structure // Curr. Top Membr. 2013. Vol. 72. P. 39–88.

12. *January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation. 2014. Vol. 130. P. 199–267.

13. *Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.

14. *Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y.H. et al.* Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care // J. Amer. Heart Ass. 2017. Vol. 6. № 5. P. e005155.

15. *Li H., Lykotrafitis G.* Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network // Biophys. J. 2014. Vol. 107. № 3. P. 642–653.

16. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H. et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients // J. Amer. Heart Ass. 2013. Vol. 2. № 6. P. 000426.

17. Matsuzawa Y., Suleiman M., Raviteja R. et al. Age-Dependent Predictive Value of Endothelial Dysfunction for Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation // J. Amer. Heart Ass. 2016. Vol. 5. № 9. P. 003183.

18. Mc Bane R. D., Gonzalez C., Hodge D. O. et al. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi // J. Thromb. Thrombolysis. 2014. Vol. 37. № 2. P. 148–154.

19. Reriani M. K., Flammer A. J., Jama A. et al. Novel functional risk factors for the prediction of cardiovascular events in vulnerable patients following acute coronary syndrome // Circ. J. 2012. Vol. 76. № 4. P. 778–783.

20. Tafur A. J., McBane R. D., Ammash N. et al. Impact of Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm Restoration on Reticulated Platelets // Mayo Clin. Proc. 2015. Vol. 90. № 12. P. 1650–1658.

21. Tse W. T., Lux S. E. Red blood cell membrane disorders // Brit. J. Haemat. 1999. Vol. 104. № 1. P. 2–13.

22. Wysokinski W.E., Tafur A., Ammash N. et al. Impact of atrial fibrillation on platelet gene expression // Europ. J. Haemat. 2017. Vol. 98. № 6. P. 615–621.

23. Yoshino S., Yoshikawa A., Hamasaki S. et al. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 168. № 2. P. 1280–1285.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 379–386

A. I. Zolotovskaia, I. L. Davydkin, L. V. Lymareva, A. S. Sustretov

INTERRELATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PARAMETERS OF ERYTHROCYTE MEMBRANE OXYGENATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION, AFTER CARDIOEMBOLIC STROKE

Samara state medical University, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, e-mail: zolotovskay@list.ru

The aim of our work was to study the relationship between endothelial dysfunction (ED) and erythrocyte membrane oxygenation parameters in patients over 60 years of age with atrial fibrillation (AF) within a year after a cardioembolic stroke. In the period from 01 January 2014 to 30 January 2015. the authors performed a prospective observational study in which, after scrinia by the random number generated 4 groups of patients after stroke: group 1 (n=65) with newly diagnosed AF (ndAF), group 2 (n=65) — paroxysmal form of AF group 3 (n=65) is a persistent form of AF and group 4 (n=65) with permanent form of AF. The duration of observation is 1 year and conducted 3 visits (V): estimation of the parameters of erythrocyte membranes (coefficientpossible the erythrocyte membrane was calculated — dy_1/dy_2) by the method of laser interference microscopy, the markers of ED — von Willebrand factor, antithrombin III (at III) and plasminogen. Results: a high mortality rate was found during the year after stroke in patients of all groups, and especially in patients with ndAF, where ED disorders and parameters of erythrocyte membrane oxygenation were most significantly revealed. The obtained data allow us to say that in patients with ndAF, after stroke, older than 60 years, there is a relationship between ED and the formation of «hard» red blood cells with reduced dy_1/dy_2.

Key words*: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, endothelial dysfunction, oxygenation of erythrocyte membranes, rigid red blood cells, mortality*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 612.013.1.004.12-055.2-053.9+613.98

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 387–393

А. В. Грибанов[1, 2], *А. В. Дёмин*[1, 2], *А. Б. Гудков*[1, 2], *М. Н. Панков*[1, 2]

ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ГОРОДСКИХ ЖЕНЩИН 55–64 ЛЕТ*

[1] Институт медико-биологических исследований Северного (Арктического) федерального университета им. М. В. Ломоносова, 163045, Архангельск, пр. Бадигина, 3; [2] Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: a.gribanov@narfu.ru

Представлены результаты исследования особенностей качества жизни (КЖ) городских женщин 55–64 лет с использованием опросника SF-36v2, дана оценка стандартизированных величин КЖ. Всего обследованы 509 женщин, которых разделили на две возрастные группы: 1-я — 55–59 лет (*n*=210); 2-я — 60–64 лет (*n*=299). Установлено, что у женщин старше 59 лет происходит снижение показателей физического функционирования (*p*<0,001), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (*p*=0,001), а также интенсивности боли (*p*=0,011), что негативно отражается на их активности в повседневной жизни, на продуктивной деятельности, затрудняя продолжение работы на пенсии. Анализ физического компонента КЖ выявил также его снижение у женщин старше 59 лет (*p*<0,001). При этом не установлены статистически значимые возрастные различия в психологическом компоненте КЖ (*p*>0,1). Результаты исследования показали, что определяющим фактором, который оказывает положительное влияние на процесс «успешного старения» женщин второй возрастной группы, является не физический, а психологический компонент КЖ.

***Ключевые слова:** качество жизни, опросник SF-36v2, женщины 55–64 лет, возрастная самооценка, темп старения*

Одним из необходимых условий медико-социальной работы с людьми пожилого возраста является проведение исследований качества жизни (КЖ), связанных со здоровьем, что позволяет косвенно оценивать качество оказания медицинской и социальной помощи с учетом индивидуальных особенностей человека [5, 8, 9, 16, 17, 19]. Известно, что КЖ является комплексной характеристикой физического, психического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии и имеющей важное социально-экономическое значение [4, 6, 18]. В связи с этим, мониторинг КЖ пожилых людей может использоваться для оценки процесса их «успешного старения» [6, 9, 10, 17, 19]. Под термином «успешное старение» (successful aging) принято понимать комбинацию следующих факторов, которые должны сопровождать старение: низкая вероятность болезней или инвалидности, сохранение высоких возможностей к обучению и физической деятельности, а также активное участие в жизни общества и продолжение трудовой деятельности на пенсии. Совокупность этих факторов обеспечивает физическое, умственное, социально-психологическое и социально-экономическое благополучие человека и его активное долголетие [11, 20].

Хорошо известно, что значительное снижение КЖ наблюдают у человека после 64 лет. В связи с этим, для разработки стратегии и рекомендаций, направленных на повышение КЖ, целесообразно изучить факторы, которые способствуют изменению КЖ на более раннем этапе, то есть у людей младше 65 лет [6, 17, 19]. В настоящее время в отечественной научной литературе недостаточно представлены данные о возрастных особенностях КЖ у женщин пенсионного возраста (55 лет и старше) и их изменениях после 59 лет. Цель работы — выявление особенностей стандартизированных показателей КЖ у женщин 55—64 лет, проживающих в городах Архангельской обл.

Материалы и методы

Обследованы 509 женщин 55—64 лет (средний возраст ($M \pm SD$) — 59,9±3 года), работающие и неработающие пенсионеры, проживающие в трех городах Архангельской обл. (Архангельск, Северодвинск, Новодвинск) и давшие добровольное информированное согласие на проведение

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Архангельской области в рамках регионального конкурса «Русский Север: история, современность, перспективы», проект № 17-16-29003-ОГН.

исследования. В 1-ю группу были включены женщины, календарный возраст которых 55–59 лет (n=210); во 2-ю — женщины 60–64 лет (n=299). Все обследованные имели высшее или среднее специальное образование. Субъективное состояние здоровья в период обследования они оценивали не ниже удовлетворительного. Критерии исключения: нахождение на учете в психоневрологическом диспансере, наличие в анамнезе инсультов, деменции, черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, хронических заболеваний в стадии декомпенсации, нахождение на стационарном лечении за последние 4 нед, злоупотребление алкоголем, постоянное проживание в учреждениях стационарного типа, одиноко проживающие бездетные женщины.

Для вычисления темпа старения использовали формулы определения биологического и должного биологического возраста по В. П. Войтенко (3-й вариант). Ускоренный темп старения считали от +10 лет и более, умеренный (слегка преждевременный) — от +5 до +9,9 года, нормальный — от +4,9 до –4,9 года, замедленный — от –5 до –9,9 года, медленный — от –10 лет и менее [3].

Субъективно-переживаемый возраст определяли путем опроса обследуемых, на сколько лет они себя чувствуют, с учетом функционального состояния и здоровья, а также влияния внешнего окружения. Данный показатель зависит от напряженности, событийной наполненности и удовлетворённости жизнью, переживаний и воспринимаемой степени самореализации стареющего человека, а также социально-экономического статуса и является хорошим коррелятором процесса его «успешного старения» [21].

Для оценки КЖ использовали опросник SF-36v2, в основе которого лежит нормативная оценка общепопуляционной нормы. В отличие от первой версии опросника, в которой все показатели измерялись в пределах 0–100 баллов, во второй версии для всех шкал и сгруппированных компонентов было выбрано среднее популяционное значение 50 баллов с одинаковым стандартным отклонением, равным 10. Такой подход к изучению КЖ, основанный на общепопуляционной норме, позволяет повысить эффективность оценки и интерпретации полученных результатов, особенно у людей с различными заболеваниями и потребностями в медико-психосоциальной помощи [6, 8, 19]. Анализ КЖ проводили по следующим шкалам.

1. *Общее состояние здоровья* (General Health — *GH*) — оценивает состояние здоровья в настоящий момент или за последнее время, а также сопротивляемость болезням, перспективы лечения. Чем выше баллы, тем лучше общее состояние здоровья респондента. Низкие баллы свидетельствуют об ухудшении состояния здоровья обследуемого, развитии заболевания и о повышении риска преждевременного старения.

2. *Физическое функционирование* (Physical Functioning — *PF*) — отражает, в какой степени физическое состояние ограничивает физическую активность (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и тому подобное), а также выполнение значительных физических нагрузок. Низкие баллы свидетельствуют, что физическая активность обследуемого значительно ограничивается состоянием его здоровья.

3. *Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием* (Role-Physical Functioning — *RP*) — определяет влияние физического состояния на повседневную жизнедеятельность человека, то есть характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем. Низкие баллы свидетельствуют, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием здоровья.

4. *Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием* (Role-Emotional — *RE*) — предполагает оценку, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, включая увеличение затрат времени на ее выполнение, уменьшение объема работы, снижение ее качества и тому подобное. Низкие баллы интерпретируются как ограничение повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

5. *Социальное функционирование* (Social Functioning — *SF*) — оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает, насколько физическое или эмоциональное состояние респондента или пациента его ограничивает. Низкие баллы указывают на ограничение социальных контактов, снижение общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния обследуемого.

6. *Интенсивность боли* (Bodily Pain — *BP*) — оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу

по дому и вне дома. Низкие баллы свидетельствуют, что боль значительно ограничивает повседневную активность обследуемого.

7. *Жизненная активность* (Vitality — *VT*) — подразумевает оценку ощущения респондентом себя полным сил и энергии или, напротив, обессилевшим, усталым, разбитым. Низкие баллы указывают на утомление обследуемого, снижение жизненного тонуса.

8. *Психическое здоровье* (Mental Health — *MH*) — характеризует настроение человека, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций. Низкие баллы указывают на наличие у обследуемого депрессивных, тревожных переживаний, психического неблагополучия.

Два суммарных объединения — *физический компонент* (Physical Component Summary — PCS) и *психологический компонент* (Mental Component Summary — MCS) КЖ, связанного со здоровьем [19].

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием компьютерной программы SPSS 22. В связи с тем, что не во всех выборках обнаружено нормальное распределение показателей, оценка параметров по группам представлена медианой (*Me*) и процентильным интервалом 25–75 (*Q*1–*Q*3). Для сравнения групп и исследования связей использовали непараметрические методы — тест Манна–Уитни для сравнения двух независимых выборок (*U*-критерий). Для выявления связей между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ) с поправкой Бонферрони. Пороговый уровень статистической значимости соответствовал значению критерия $p \leqslant 0{,}05$. Для сравнения частоты воздействующих факторов риска при помощи компьютерной программы Epi Info 3.5.3 рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали различия, если ОШ >1 и ДИ ОШ не проходит через 1.

Распределение данных возрастной самооценки и показателей качества жизни по опроснику SF-36v2 у женщин обеих групп

Параметр, шкала	*Me* (*Q*1–*Q*3)		*p*
	1-я группа	2-я группа	
КВ, лет	57 (55–58)	62 (61–63)	<0,001
СПВ–КВ, лет	–7 (–10–(–3))	–5 (–9,5–(–0,5))	0,009
Темп старения, лет	–7,9 (–11,3–(–3,8))	–8,2 (–12–(–3,2))	0,524
GH, баллы	43,4 (38,4–50,1)	42,9 (37,7–49,6)	0,414
PF, баллы	52,8 (48,6–54,9)	50,7 (46,5–52,8)	<0,001
RP, баллы	56,8 (47,1–56,8)	47,1 (37,3–56,8)	0,001
RE, баллы	55,9 (41,9–55,9)	55,9 (25,6–55,9)	0,351
SF, баллы	51,6 (45,9–56,8)	51,6 (40,7–56,8)	0,653
BP, баллы	55,4 (46,1–62,1)	53,6 (41,4–62,1)	0,011
VT, баллы	55,8 (50,8–58,6)	55,8 (48,3–58,3)	0,248
MH, баллы	46,6 (41,6–52,8)	46,1 (39,3–50,6)	0,341
PCS, баллы	53 (48,4–55,8)	50,7 (43,7–54,5)	<0,001
MCS, баллы	50,1 (39,5–54,8)	48,9 (38,9–54,8)	0,764

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов (*таблица*) выявил, что все квартили показателя разности между субъективно-переживаемым (СПВ) и календарным возрастом (СПВ–КВ) у женщин 60–64 лет 2-й группы были ожидаемо выше, чем у женщин 1-й группы 55–59 лет (U=27032; p=0,009).

При сравнении показателей темпа старения не выявлено статистически значимых различий (p>0,1), однако медиана и первый квартиль были меньше у женщин 60–64 лет, чем у женщин 55–59 лет, то есть с возрастом происходит снижение темпа старения [1, 3]. Изучение коэффициентов ранговой корреляции Спирмена обнаружило прямые умеренные связи между показателями темпа старения и СПВ–КВ (=0,426, p<0,001). Следовательно, при нормальном и умеренном темпе старения у женщин 55–64 лет выше риск изменения их возрастной самооценки до ощущения своего КВ и старше, чем у женщин того же возраста с замедленным и медленным темпом старения (ОШ=3,66; 95 % ДИ 2,4–5,57).

Сравнительная оценка показателя *GH* не обнаружила значимых различий (p>0,1), однако все квартили данного показателя у женщин 55–59 лет были выше, чем у женщин 60–64 лет. Третий квартиль был ниже 50 баллов у женщин 2-й группы, а первые квартили данной шкалы в обеих группах находились ниже 40 баллов. Таким образом, только у 24,9 % (95 % ДИ 19,5–31,2) женщин 55–59 лет и у 22,4 % (95 % ДИ 18–27,5) женщин 60–64 лет показатели шкалы *GH* находились на уровне общепопуляционной нормы и выше; у 25,3 % (95 % ДИ 19,9–31,7) женщин 1-й группы и у 27,1 % (95 % ДИ 22,4–32,4) женщин

2-й группы наблюдали снижение данной шкалы ниже 40 баллов. Все эти изменения, по данным M. E. Maruish, могут свидетельствовать о прогрессировании возрастных изменений и развитии хронических заболеваний у обследованных женщин, особенно после 59 лет [19].

Анализ шкалы *PF* показал, что все квартили у женщин 55–59 лет были выше, чем у женщин 60–64 лет (U=25597,5; p<0,001). Следует заметить, что в обеих группах первые квартили находились выше 45 баллов. Таким образом, у женщин после 59 лет наблюдается снижение физического функционирования, что может негативно отражаться на их активности в повседневной жизни [21], при этом у 69,4 % (95 % ДИ 62,8–75,2) женщин 1-й группы и у 58,5 % (95 % ДИ 52,9–64) женщин 2-й группы значения шкалы *PF* находились на уровне нормы и выше.

Характеристика шкалы *RP* показала, что все квартили у женщин 55–59 лет были выше (U=26136,5; p=0,001), чем у женщин 60–64 лет. В 1-й группе медиана и третий квартиль были одинаковыми и выше 50 баллов, во 2-й группе медиана была ниже 50, а первый квартиль находился ниже 40 баллов. Результаты исследования указывают, что у женщин после 59 лет происходит снижение ролевого физического функционирования, что может негативно отражаться на продуктивной деятельности женщин 60 лет и старше, а также значительно ограничивать возможность продолжения трудовой деятельности на пенсии. Однако у 62,2 % (95 % ДИ 55,5–68,5) обследованных женщин 55–59 лет и у 49,5 % (95 % ДИ 43,9–55,1) женщин 60–64 лет значения шкалы *RP* находились на уровне 50 баллов и выше.

Сравнение шкалы *RE* не выявило статистически значимых различий (p>0,1), при этом показатели медиан и третьих квартилей в обеих группах были одинаковыми, а первый квартиль во 2-й группе был ниже 30 баллов. Более чем у половины обследованных женщин 1-й (59,8 %; 95 % ДИ 53–66,2) и 2-й (56,2 %; 95 % ДИ 50,43–61,7) групп ролевое эмоциональное функционирование находилось на уровне показателя нормы и выше, однако у женщин 60–64 лет наблюдали снижение этого параметра ниже 30 баллов.

Оценка возрастных особенностей *SF* также не обнаружила статистически значимых различий между группами (p>0,1), при этом медианы и третьи квартили в обеих группах находились выше 50 баллов и были одинаковыми, а первые квартили — выше 40 баллов. Следует подчеркнуть, что у большинства обследованных женщин 55–59 лет (62,7 %; 95 % ДИ 56–68,9) и 60–64 лет (57,5 %; 95 % ДИ 51,9–63) показатели социального функционирования находились на уровне нормы и выше, что может оказывать положительное влияние на процессы социальной интеграции и адаптации при возрастных изменениях и выходе на пенсию, особенно у женщин после 59 лет [10, 19, 21].

При анализе шкалы *BP* выявлено, что у женщин 55–59 лет медиана и первый квартиль были выше, а третий квартиль был одинаковым по сравнению с показателями у женщин 60–64 лет (U=27176; p=0,011). При этом в обеих группах медианы находились выше 50, а первые квартили — выше 40 баллов. Можно сделать следующие выводы: во-первых, у женщин после 59 лет происходит повышение интенсивности болевого синдрома и увеличение его влияния на функциональное состояние обследованных, выполнение работы или другой повседневной деятельности; во-вторых, для большинства обследованных женщин 1-й (69,9 %; 95 % ДИ 63,3–75,7) и 2-й (57,9 %; 95 % ДИ 52,2–63,3) групп значения шкалы *BP* находились на уровне нормы и выше.

При характеристике *VT* статистически значимых различий между группами не установлено (p>0,1). При этом медианы и третьи квартили в обеих группах были одинаковыми и находились выше 50 баллов, а первый квартиль у женщин 60–64 лет был ниже этой величины. Таким образом, у подавляющего большинства обследованных женщин 55–59 лет (79,4 %; 95 % ДИ 73,4–84,3) и 60–64 лет (71,6 %; 95 % ДИ 66,2–76,4) показатели шкалы *VT* находились на уровне нормы и выше.

Что касается шкалы *MH*, то анализ также не выявил статистических значимых различий (p>0,1) однако все квартили данной шкалы у женщин 55–59 лет были выше. Кроме того, медианы шкалы *MH* в обеих группах были ниже 50 баллов, а во 2-й группе первый квартиль был ниже 40 баллов. Установлено, что только у 35,9 % (95 % ДИ 29,7–42,6) женщин 1-й группы и у 37,5 % (95 % ДИ 32,2–43,1) 2-й группы показатели *MH* находились на уровне нормы и выше, при этом у женщин 60–64 лет наблюдали тенденция к снижению — ниже 40 баллов.

Сравнительная оценка *PCS* выявила, что все квартили были выше у женщин 55–59 лет (U=24766,5; p<0,001), при этом медианы в обеих группах находились выше 50 баллов. Выявлено,

что, во-первых, у женщин после 59 лет наблюдается снижение физического компонента КЖ; во-вторых, у 67 % (95 % ДИ 63,3–73) женщин 55–59 лет и у 53,5 % (95 % ДИ 47,8–59,1) женщин 60–64 лет показатели *PCS* находятся на уровне нормы и выше. Анализ ранговой корреляции Спирмена выявил обратные умеренные связи между показателями *PCS* и СПВ–КВ (ϱ=–0,440, p<0,001) и темпом старения (ϱ=–0,468, p<0,001). Следовательно, снижение физического компонента КЖ ниже 40 баллов у женщин 55–64 лет может значительно повысить риск изменения возрастной самооценки до ощущения не только на свой КВ, но и старше (ОШ=2,92; 95 % ДИ 1,69–5,06). При нормальном и умеренном темпе старения у женщин 55–64 лет будет выше риск снижения физического компонента КЖ — ниже 40 баллов, чем при замедленном и медленном (ОШ=5,17; 95 % ДИ 2,94–9,1).

Оценка *MCS* у женщин 55–64 лет не выявила статистически значимых различий (p>0,1). Медиана показателя *MCS* находилась ниже 50 баллов у женщин 60–64 лет. При этом первые квартили в обеих группах находились ниже 40 баллов, а третьи квартили были одинаковыми. Эти данные указывают, что, во-первых, у 50,7 % (95 % ДИ 44–57,4) женщин 1-й группы и у 46,5 % (95 % ДИ 40,9–52,1) женщин 2-й группы показатели психологического компонента КЖ находились на уровне нормы и выше; во-вторых, у 26,3 % (95 % ДИ 20,8–32,7) женщин 55–59 лет и у 27,1 % (95 % ДИ 22,4–32,4) женщин 60–64 лет наблюдали снижение данного компонента ниже 40 баллов, что будет определять риск развития депрессивных и тревожных состояний, а также психических расстройств [6, 12, 17, 21]. Корреляционный анализ Спирмена выявил обратные связи как умеренные, так и средней силы между показателями *MCS* и СПВ–КВ (ϱ=–0,347, p<0,001) и темпом старения (ϱ=–0,429, p<0,001). Следовательно, снижение психологического компонента КЖ ниже 40 баллов у женщин 55–64 лет будет приводить к самооценке своего возраста старше КВ (ОШ=2,95; 95 % ДИ 1,83–4,75). Кроме того, при нормальном и умеренном темпе старения у женщин 55–64 лет выше риск снижения психологического компонента КЖ ниже 40 баллов, чем при замедленном и медленном (ОШ=4,02; 95 % ДИ 2,65–6,09).

Известно, что для женщин 55–64 лет характерно развитие кризиса пожилого возраста, который оказывает негативное влияние на отношение к себе, что проявляется в ухудшении самооценки, в том числе и возрастной [7, 21], отражаясь на показателях темпа старения. Удовлетворенность своим настоящим, без ностальгии о прошлом, а также без страха за будущее является одним из важных факторов, определяющих процесс «успешного старения».

Анализ темпа старения по методике В. П. Войтенко позволяет сделать вывод, что соответствие этого показателя у женщин 55–64 лет нормальному или умеренному будет снижать эффективность процесса «успешного старения» и повышать риск снижения показателей шкал и сгруппированных компонентов КЖ ниже 40 баллов. По сути, снижение параметров КЖ ниже этого значения можно рассматривать у обследованных лиц как признак преждевременного старения. Таким образом, оценка темпа старения является интегральным показателем уровня индивидуального здоровья женщин 55–64 лет, характеризующим не только функциональные, регуляторные и адаптационные особенности организма [3], но и его психофизиологическое старение.

Изучение КЖ показывает, что у женщин после 59 лет наблюдается снижение показателей стандартизированных шкал *физическое функционирование*, *ролевое функционирование*, *обусловленное физическим состоянием* и физического компонента КЖ. В то же время, не происходит изменений показателей шкал *общее состояние здоровья*, *ролевое функционирование*, *обусловленное эмоциональным состоянием*, *социальное функционирование*, *интенсивность боли*, *жизненная активность*, а также психологического компонента КЖ. Согласно опроснику SF-36v2, величины медиан стандартизированных шкал и сгруппированных показателей КЖ у относительно здоровых женщин 55–64 лет в норме должны равняться или быть выше 50 баллов, а первые квартили — не ниже 40 баллов, хотя и допускается изменение нормы у данной группы до 49,5 и 39,5 баллов соответственно [19].

Сравнение наших результатов с исследованиями, выполненными ранее, свидетельствует о том, что у обследованных женщин 55–64 лет наблюдаются более ранние изменения показателей стандартизированных шкал *общее состояние здоровья*, *ролевое функционирование*, *обусловленное эмоциональным состоянием*, *психическое здоровье* и психологического компонента КЖ. В нашем исследовании у большинства женщин значения стандартизированных шкал *ролевое функциониро-*

вание, *обусловленное физическим состоянием* и *социальное функционирование* соответствует нормам, полученным M. E. Maruish. При этом показатели шкал *физическое функционирование*, *интенсивность боли*, *жизненная активность*, а также физический компонент КЖ в нашем исследовании находились на уровне нормы и выше [19].

Известно, что показатели стандартизированных шкал *общее состояние здоровья*, *физическое функционирование*, *ролевое физическое функционирование*, *интенсивность боли* и физического компонента КЖ у пожилых людей напрямую связаны с их физической активностью [5, 6, 13], сохранение которой на должном (или высоком) уровне способствует продолжению трудовой деятельности на пенсии и является одним из важных показателей, определяющих процесс их «успешного старения» [14, 15, 19]. Возможно, что снижение двух сгруппированных критериев КЖ ниже 40 баллов у работающих женщин 60—64 лет может препятствовать их трудовой деятельности на пенсии.

Согласно опроснику SF-36v2, значения стандартизированных шкал и двух суммарных составляющих КЖ на уровне 50 баллов и выше являются для пожилых людей тем должным уровнем (нормой) КЖ физиологического и психического здоровья, необходимого для нормальной жизнедеятельности и «успешного старения» [19]. Стандартизированные параметры КЖ в пределах 40—49,9 балла следует рассматривать как удовлетворительный уровень физиологического и психического здоровья [6].

При изучении и анализе КЖ людей пожилого и старческого возраста, в том числе с различными гериатрическими синдромами, по опроснику SF-36v2 важно не допускать резкого изменения стандартизированных показателей КЖ ниже 30 баллов [19]. Данные значения следует рассматривать как критический уровень физиологического и психического здоровья, при котором невозможен эффективный процесс «успешного старения» и требуются неотложные меры, направленные на повышение КЖ [2, 4, 8—10, 12]. Стандартизированные значения КЖ 30—39,9 балла следует рассматривать как предкритический уровень физиологического и психического здоровья, недостаточный для нормальной жизнедеятельности и «успешного старения», также нуждающийся в действенных мерах.

На основании анализа возрастных особенностей КЖ у женщин пожилого возраста [17, 19], а также полученных данных можно заключить, что определяющим фактором, оказывающим положительное влияние на процесс «успешного старения» у женщин старше 59 лет, становится показатель психологического компонента КЖ. Анализ показателей шкал *ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье*, а также психологической составляющей КЖ доказывает важность широкого внедрения социально-психологических программ для женщин 55 лет и старше, направленных на уменьшение и коррекцию психоэмоциональных проблем, депрессивных и тревожных состояний, а также психических расстройств [1, 12, 15, 21].

Заключение

Оценка возрастных особенностей качества жизни у городских женщин 55—64 лет по опроснику SF-36v2 показала, что на уровне нормы и выше у большинства обследованных женщин 55—59 лет являются показатели шкал *физическое функционирование*, *ролевое функционирование*, *обусловленное физическим состоянием*, *ролевое функционирование*, *обусловленное эмоциональным состоянием*, *социальное функционирование*, *интенсивность боли*, *жизненная активность*, а также физический и психологический компоненты качества жизни; у женщин 60—64 лет — значения шкал *физическое функционирование*, *ролевое функционирование*, *обусловленное эмоциональным состоянием*, *социальное функционирование*, *интенсивность боли*, *жизненная активность* и физический компонент качества жизни. После 59 лет происходит снижение показателей шкал *физическое функционирование*, *ролевое функционирование*, *обусловленное физическим состоянием*, *интенсивность боли*, а также физического компонента качества жизни. В каждой возрастной группе имеются риски снижения параметров шкал *общее состояние здоровья* и психологического компонента качества жизни ниже 40 баллов. Также у женщин 60—64 лет существует риск уменьшения параметров шкал *ролевое функционирование*, *обусловленное физическим состоянием* и *психическое здоровье*. При этом следует отметить значительный риск изменения ниже 30 баллов показателя шкалы *ролевое функционирование*, *обусловленное эмоциональным состоянием*. Полученные данные могут быть полезными для анализа качества жизни, а также оценки эффективности лечения и реабилитации у женщин 55—64 лет.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Борьба со старостью: надежда на разум // Природа. 2012. № 1. С. 88–95.

2. *Башкирева А.С., Шестак В.П., Свинцов А.А. и др.* К вопросу о совершенствовании законодательства в области социального обслуживания лиц пожилого возраста в России // Клин. геронтол. 2015. Т. 21. № 5–6. С. 26–30.

3. *Войтенко В.П.* Здоровье здоровых. Введение в санологию. Киев: Здоровье, 1991.

4. *Голубева Е.Ю.* Системный анализ факторов, влияющих на качество жизни пожилого населения при использовании разных форм социального обслуживания // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 347–352.

5. *Гудков А.Б., Дёмин А.В., Грибанов А.В.* Характеристика постурального контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 513–520.

6. *Гудков А.Б., Дёмин А.В., Грибанов А.В. и др.* Возрастная самооценка женщин 55–64 лет как экспресс-метод определения параметров качества жизни в циркумполярном регионе // Экология человека. 2017. № 7. С. 32–38.

7. *Крапивина О.В.* Особенности самоотношения у женщин, переживающих кризис пожилого возраста // Вестн. Тамбовского ун-та (серия «Естественные и технические науки»). 2011. № 1. Т. 16. С. 389–390.

8. *Медведкова С.А.* Динамика показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта // Междунар. неврол. журн. 2013. № 4 (58). С. 15–22.

9. *Мороз Т.П., Дёмин А.В., Волова А.А.* Особенности качества жизни у женщин 75–89 лет с синдромом падений // Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та (серия «Медико-биологические науки»). 2014. № 3. С. 57–62.

10. *Barr D.A.* Health Disparities in the United States: Social Class, Race, Ethnicity, and Health. Second edition. Edition, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2014.

11. *Bowling A., Dieppe P.* What is successful ageing and who should define it? // Brit. med. J. 2005. Vol. 331. № 7531. P. 1548–1551.

12. *Charles S.T., Carstensen L.L.* Social and emotional aging // Ann. rev. psychol. 2010. Vol. 61. P. 383–409.

13. *Fitzpatrick S.E., Reddy S., Lommel T.S. et al.* Physical activity and physical function improved following a community-based intervention in older adults in Georgia senior centers // J. nutr. Geront. Geriat. 2008. Vol. 27. № 1–2. P. 135–154.

14. *Hillsdon M.M., Brunner E.J., Guralnik J.M., Marmot M.G.* Prospective study of physical activity and physical function in early old age // Amer. J. prevent. Med. 2005. Vol. 28. № 3. P. 245–250.

15. *Jeste D.V., Depp C.A., Vahia I.V.* Successful cognitive and emotional aging // Wld psychiat. 2010. Vol. 9. № 2. P. 78–84.

16. *Laucis N.C., Hays R.D., Bhattacharyya T.* Scoring the SF-36 in Orthopaedics: A Brief Guide // J. bone Joint Surg. Amer. vol. 2015. Vol. 97. № 19. P. 1628–1634.

17. *Leplège A., Ecosse E., Coste J. et al.* Le questionnaire MOS SF–36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Editions ESTEM, 2001.

18. *Macko R.F., Benvenuti F., Stanhope S. et al.* Adaptive physical activity improves mobility function and quality of life in chronic hemiparesis // J. rehab. res. dev. 2008. Vol. 45. № 2. P. 323–328.

19. *Maruish M.E.* User's manual for the SF–36v2 Health Survey (3d ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2011.

20. *Rowe J.W., Kahn R.L.* Successful aging // Gerontologist. 1997. Vol. 37. № 4. P. 433–440.

21. *Spirduso W.W., Francis K.L., MacRae P.G.* Physical Dimensions of Aging (2nd ed.). Champaign: Human Kinetics, 2005.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 387–393

A. V. Gribanov[1, 2], *A. V. Dyomin*[1, 2], *A. B. Gudkov*[1, 2], *M. N. Pankov*[1, 2]

CHARACTERISTICS OF THE QUALITY OF LIFE IN WOMEN 55–64 YEARS OLD LIVING IN THE URBAN CONDITIONS

[1] M. V. Lomonosov Institute of Medical and Biological Research of the Northern (Arctic) Federal University, 3, Badigin str., 163045, Arkhangelsk; [2] Northern State Medical University, 51, Troitsky av., 163000, Arkhangelsk, e-mail: a.gribanov@narfu.ru

The article presents the results of the study of the quality of life (QOL) characteristics in the urban women 55–64 years old using the SF-36v2 questionnaire, the estimation of the standardized quantities of QOL is given. A total of 509 women were examined and divided into two age groups: the 1st group is 55–59 years old (n=210), the 2nd group is 60–64 years old (n=299). It is established that the women older than 59 years have a decline in the indicators of the physical functioning (p<0,001), the role functioning conditioned by a physical state (p=0,001), as well as the intensity of pain (p=0,011), which will negatively affect their activity in everyday life, their productive activities, making it difficult to continue working on pension. The analysis of the physical component of the QOL also revealed its decrease in women older than 59 years (p<0,001). At the same time, statistically significant age differences in the psychological component of the QOL (p>0,1) were not established. The results of the research show that the determining factor that has a positive effect on the process of successful aging in women of the second age group is not the physical but the psychological component of the quality of life.

Key words: *quality of life, SF-36v2 questionnaire, women 55–64 years old, age-related self-esteem, rate of aging*

© Л. С. Коков, А. Е. Ванюков, К. Ю. Бережной, 2018
УДК 616.132.2-089-036.8-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 394–399

Л. С. Коков[1, 2], А. Е. Ванюков[3], К. Ю. Бережной[2, 3]

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 80 ЛЕТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

[1] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3; [2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2/4, e-mail: dr.berezhnoi@gmail.com; [3] Городская клиническая больница № 52, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3/5

Исследование проведено для оценки отдаленных результатов коронарного стентирования у пациентов старше 80 лет, а также для определения независимых общих и интраоперационных факторов, влияющих на летальность в отдаленном периоде. В исследование включены 406 пациентов старше 80 лет, перенесших коронарное стентирование по поводу острого коронарного синдрома. Были отслежены отдаленные результаты от 1 до 3 лет с медианой 1,7 года. Госпитальная летальность в группе пациентов старше 80 лет составила 8%, за весь период наблюдения — 21%. Основными причинами смертности за этот период оказались прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. Статистически значимыми независимыми факторами риска, приводящими к смерти в отдаленном периоде, оказались наличие кардиогенного шока у пациента, поражения ствола левой коронарной артерии, многососудистого поражения коронарных артерий, ХПН, а также ФВ<35%. Данные исследования подтверждают, что чрескожные коронарные вмешательства показывают хорошие госпитальные и отдаленные результаты лечения возрастных пациентов. Использование радиального доступа, блокаторов II*b*/III*a* рецепторов при тромбозе коронарных артерий, имплантация стентов с лекарственным покрытием статистически значимо связаны с увеличением выживаемости в отдаленном периоде.

***Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, старческий возраст, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование*

Инвазивная стратегия при остром коронарном синдроме на сегодняшний день является «золотым» стандартом лечения. Однако до сих пор остается неоднозначной тактика лечения пациентов старших возрастных групп. Общеизвестно, что для них характерно большее число процедурных осложнений и более высокий уровень смертности. Как следствие старения населения, в развитых западных странах средний возраст пациентов с острым коронарным синдромом увеличивается с каждым годом [7, 11]. Лечение пациентов старше 80 лет в практике кардиолога представляет собой серьезную задачу, учитывая наличие сложного коморбидного фона, психосоциальные особенности возраста и наличие сложной анатомии [1, 6, 8]. Это подчеркивает необходимость исследований, ориентированных конкретно на данную часть населения.

В последние годы увеличилось число исследований отечественных и зарубежных авторов, посвящённых вопросам чрескожного коронарного стентирования у возрастных пациентов. В ряде работ показаны преимущества эндоваскулярных вмешательств над консервативной терапией как в отношении снижения летальности, так и уменьшения частоты развития инфаркта миокарда, ранней постинфарктной стенокардии, улучшения глобальной сократимости миокарда, функциональной активности пациента [4].

Так, в работах К. Л. Козлова и С. В. Шендерова продемонстрировано снижение частоты развития инфаркта миокарда с 19,6 до 17,4 % и снижение уровня летальности в группе пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), по сравнению с группой, в которой проводили консервативную терапию. Также интересно, что при выполнении баллонной ангиопластики и стентирования количество пациентов с ФВ ЛЖ <30 % уменьшилось с 13,7 до 8,7 %, ФВ ЛЖ, равной 30–40 %, — с 21,1 до 17,2 %, тогда как при консервативной терапии данной динамики не отмечено [3, 4]. Также К. А. Киреев и соавт. продемонстрировали снижение летальности с 25,2 до 12,9 % при использовании инвазивной стра-

тегии лечения пациентов старше 75 лет с инфарктом миокарда и подъемом сегмента *ST* [2].

Однако большинство исследований затрагивает исключительно вопрос выживания больных в послеоперационном периоде, и до сих пор недостаточно число работ, посвященных долгосрочным результатам эндоваскулярного лечения у данных пациентов [5].

В работе была проведена оценка ближайших и отдаленных результатов коронарного стентирования, а также влияния независимых прогностических факторов на летальность у пациентов старше 80 лет, поступивших в клинику с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В течение 3 лет вмешательство на коронарных артериях было выполнено 1916 пациентам с острым коронарным синдромом. За 2014 г. доля пациентов старше 80 лет составила 18 % (88 чел.) от общего числа прооперированных, за 2015 г. — 20 % (145 чел.), а за 2016 г. — 25 % (173 чел.). Проведен проспективный когортный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения 406 больных старше 80 лет, перенесших ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома в период с января 2014 г. по декабрь 2016 г.

Во время исследования были зарегистрированы клинические и демографические характеристики пациентов, особенности проводимых им вмешательств, а также операционные осложнения, в том числе кровотечения и основные неблагоприятные коронарные события. Значимое кровотечение мы определяли как желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение из места доступа или гемоперикард, приведшие к тампонаде сердца или потребовавшие переливания компонентов крови. Также были зафиксированы все случаи возникновения основных неблагоприятных коронарных событий, таких как летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда, повторное вмешательство на коронарных артериях и инсульт. Успешный результат ЧКВ был определен как кровоток в инфаркт-ответственной артерии *TIMI 3* и остаточный стеноз <20 % при завершении вмешательства.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Word и Statistica 10.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного квадратического отклонения ($M \pm \sigma$) или в виде абсолютного числа и процента от численности анализируемой группы. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использован тест Шапиро—Уилка. Для прогнозирования риска смерти и для оценки влияния независимых переменных на этот риск использован многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов варьировал в пределах 80—98 лет, средний возраст — 85,2 года, распределение по полу в группе пациентов — 32 % мужчин, 68 % женщин. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия — 80 %, постинфарктный кардиосклероз — 47 %, сахарный диабет — 35 %. Также стоит отметить, что кардиогенный шок был у 6 % поступивших. Исходно низкая ФВ <35 % была у 37 % пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента *ST* и у 21 % без подъема сегмента *ST*. Более подробно исходные характеристики пациентов представлены в *табл. 1*. Стоит отметить наличие тяжелой сопутствующей патологии и исходно высокого класса стенокардии у пациентов старше 80 лет. Также в выборке присутствовали больные с предшествующим тромболизисом (1 %) и перенесшие аортокоронарное шунтирование, АКШ (3 %).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 73 % пациентов старческого возраста был выяв-

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов, *n*=406

Показатель	Абс. число (%)
Средний возраст	85,2±2,9
Женский пол	276 (68)
Артериальная гипертензия	324 (80)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе	191 (47)
Сахарный диабет	142 (35)
ОНМК в анамнезе	32 (8)
Хроническая болезнь почек	81 (20)
ХОБЛ	61 (15)
Заболевания периферических сосудов	41 (10)
Инфаркт миокарда с подъемом *ST*	284 (70)
Предшествующий тромболизис	5 (1)
Предшествующее ЧКВ	24 (6)
Предшествующее АКШ	11 (3)
Стенокардия II класса (*CCS*)	121 (30)
III–IV класса (*CCS*)	166 (41)

лен многососудистый характер поражения: двух магистральных артерий — у 126 (31 %) больных, трех — у 171 (42 %); при этом у 54 % пациентов, помимо поражения инфаркт-ответственной артерии, была выявлена хроническая окклюзия другой магистральной венечной артерии. Чаще всего — у 52 % больных — инфаркт-ответственной артерией являлась передняя межжелудочковая ветвь. Однако довольно часто, у 6 % пациентов, причиной острого коронарного синдрома служило критическое поражение ствола левой коронарной артерии, при этом у 42 % больных поражение распространялось на устье огибающей и передней межжелудочковой ветви и носило бифуркационный характер. Ангиографическая картина характеризовалась протяженными поражениями, ввиду чего довольно часто требовалась имплантация более чем одного стента. Более подробно характеристика поражения коронарных артерий и проведенных ЧКВ представлена в *табл. 2*.

В 15 % случаев были применены блокаторы II*b*/III*a* рецепторов тромбоцитов. Основными показаниями для использования этого препарата были наличие массивного тромбоза коронарной артерии, развитие синдрома отсутствия или замедления кровотока (no/slow reflow). Аспирационную тромбэктомию применяли также редко. Технический успех был достигнут у 377 пациентов, что составляло 93 % от общего количества. Основными причинами технических неудач послужили выраженный кальциноз и извитость артерий, у данных больных не удалось достигнуть оптимального ангиографического результата и им проводили консервативную терапию.

Таблица 2

Характеристика поражения коронарного русла и проведённых ЧКВ

Показатель	Абс. число (%)
Многососудистое поражение коронарного русла	296 (73)
Инфаркт-ответственная коронарная артерия	
ствол левой коронарной артерии	24 (6)
передняя межжелудочковая ветвь	211 (52)
огибающая ветвь	98 (24)
правая коронарная артерия	73 (18)
Среднее число имплантированных стентов	1,3 (±0,83)
Имплантация стента с лекарственным покрытием	69 (17)
Аспирационная тромбэктомия	73 (18)
Использование блокаторов II*b*/III*a* рецепторов тромбоцитов	61 (15)

У пациентов старше 80 лет довольно часто встречаются осложнения, преимущественно такие, как кровотечение, пульсирующая гематома в области пункции бедренной артерии и контраст-индуцированная нефропатия. У двух пациентов за время госпитализации произошел повторный инфаркт миокарда на фоне тромбоза имплантированного стента, что послужило показанием к выполнению повторного ЧКВ. Сроки тромбоза стента у пациентов составили 4 и 7 дней. Клинически пациенты отмечали рецидив загрудинных болей, на ЭКГ отмечался подъем сегмента *ST*. Им была выполнена повторная коронарография в экстренном порядке с последующей аспирацией тромботических масс. Также одному из них потребовалась имплантация дополнительного стента. У одного пациента причиной тромбоза, по всей видимости, послужила отмена антитромбоцитарной терапии на фоне массивного желудочно-кишечного кровотечения. У второго пациента погрешностей в проведении антитромбоцитарной терапии, а также технических составляющих ЧКВ не выявлено. Оба пациента были выписаны и наблюдались в отдаленном периоде. Более подробно операционные и внутрибольничные осложнения представлены в *табл. 3*.

Были проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов от 1 года до 3 лет, с медианой 1,7 года. Госпитальная летальность составила 8 %. Наиболее высокий уровень смертности оказался у пациентов с кардиогенным шоком 58 %. Также у больных, у которых не был достигнут технический успех, летальность была выше и составила 19 %. Однако 373 пациента были выписаны

Таблица 3

Операционные и внутрибольничные осложнения

Осложнение	Абс. число (%)
Смертность	33 (8)
Контраст-индуцированная нефропатия	15 (4)
Пульсирующая гематома в области бедренной артерии	14 (4)
Кровотечение	12 (3)
Отсутствие или замедление кровотока (no/slow reflow)	4 (1)
Тромбоз стента	2 (0,5)
Значимое кровотечение	2 (0,5)
Повторный инфаркт миокарда, потребовавший выполнения повторного ЧКВ	2 (0,5)

из стационара. У большинства из них наблюдали положительную динамику и достижение клинического успеха. Обращает на себя внимание то, что большинство пациентов после успешно выполненного вмешательства на коронарных артериях отметили снижение класса стенокардии, которая беспокоила их до госпитализации. Летальность за весь период наблюдения составила 21%. Более высокая летальность в отдаленном периоде была у пациентов с многососудистым поражением и кардиогенным шоком. Основными причинами смертности за этот период оказались прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. Более подробно причины летальности пациентов в отдаленном периоде представлены в *табл. 4*.

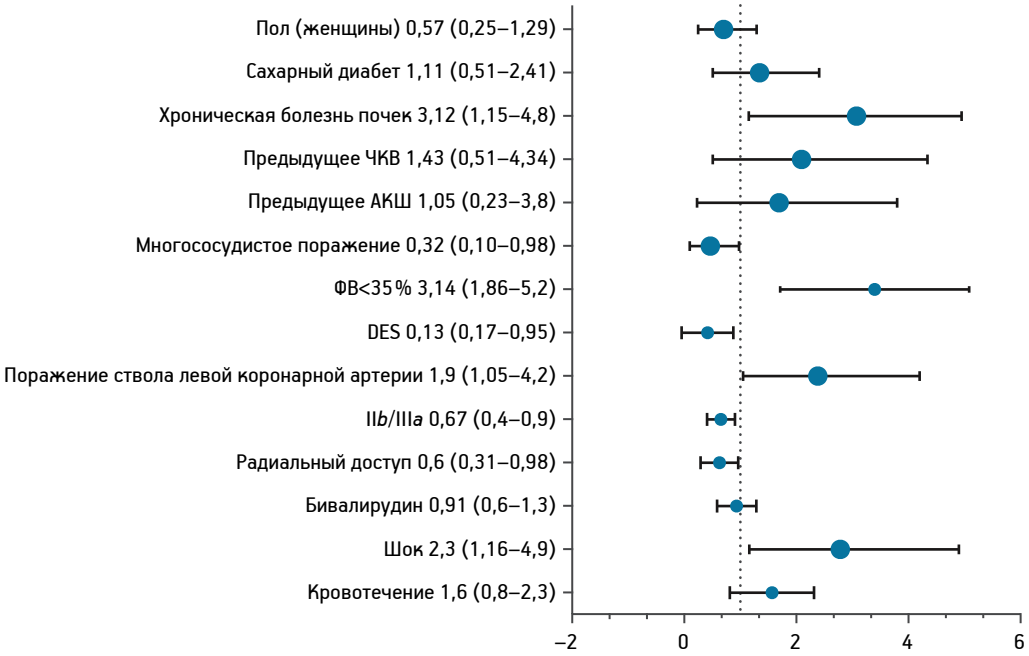
Для оценки статистической значимости и степени влияния (относительного риска) интраоперационных и общих факторов риска на отдаленную смертность у пациентов старше 80 лет был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса (*рисунок*). Мы оценивали такие факторы, как многососудистое поражение, применение радиального доступа, кардиогенный шок, женский пол, ХПН, гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии, исходно сниженная ФВ <35%, предшествующее АКШ или ЧКВ, ОНМК, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, тромбоз стента, кровотечение, развитие контраст-индуцированной нефропатии, использование блокаторов II*b*/III*a* рецепторов, стентов с лекарственным покрытием, бивалирудина и аспирационных катетеров. Статистически значимыми независимыми факторами риска, увеличивающими риск смерти в отдаленном периоде, оказались наличие кардиогенного шока, поражение ствола левой коронарной артерии, многососудистое поражение коронарного русла, ХПН, ФВ <35%. Также многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что применение радиального доступа, использование блокаторов II*b*/III*a* рецепторов и стентов с лекарственным покрытием (*DES*) было статистически значимо связано с увеличением выживаемости в отдаленном периоде. Более подробно полученные данные представлены на рисунке.

Таблица 4

Причины летальности в отдаленном периоде

Причина	Абс. число (%)*
Умершие (всего)	57
Прогрессирующая сердечная недостаточность	39 (69)
Инфаркт головного мозга	2 (3)
Онкологические заболевания	4 (6)
Почечная недостаточность	7 (12)
Желудочно-кишечное кровотечение	5 (8)

* От общего числа умерших.



Многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки смертности от всех причин после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов старше 80 лет

Общеизвестно, что лечение пожилых и престарелых пациентов с острым коронарным синдромом и подъемом и без подъема сегмента *ST* представляет собой сложную задачу. Данные пациенты имеют большее число осложнений, более низкий уровень технического успеха, более высокий уровень смертности как от коронарных, так и от остальных причин. Несмотря на это, в ряде исследований доказано преимущество инвазивной стратегии лечения данных пациентов [2, 4].

За время исследования отмечено, что в процентном соотношении группа пациентов старше 80 лет имеет тенденцию к увеличению с каждым годом. Эти данные подтверждают потребность в изучении результатов ЧКВ в этой возрастной группе. Несмотря на наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, часто встречающегося многососудистого, кальцинированного и протяженного поражения коронарных артерий, были получены хорошие результаты лечения острого коронарного синдрома. Технический и клинический успех был достигнут у большинства пациентов. Для дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи пациентам старческого возраста были выделены факторы, влияющие на долгосрочную выживаемость. Наиболее высокий риск смертности в долгосрочном периоде был у пациентов с хронической болезнью почек, сахарным диабетом, наличием кардиогенного шока, многососудистым поражением, а также стенозированием ствола левой коронарной артерии. Еще одним неблагоприятным фактором риска была низкая ФВ, что соответствует данным других авторов [3]. Применение радиального доступа оказалось статистически значимым фактором, прогностически увеличивающим выживаемость в отдаленном периоде. Скорее всего, это связано со снижением уровня местных осложнений, а также кровопотери, которая, как известно, увеличивает риск контраст-индуцированной нефропатии и летальности [9].

В большинстве исследований, затрагивающих эффективность применения стентов с лекарственным покрытием, пациенты старческого возраста исключены. Но при этом в данной группе использование этих стентов показало неоспоримые преимущества в выживаемости пациентов по сравнению с голометаллическими стентами, что также совпадает с результатами недавно проведенного исследования «SENIOR» [10]. В повседневной практике блокаторы II*b*/III*a* рецепторов тромбоцитов у пациентов, достигших 80 лет, применяют гораздо реже, чем у более молодых пациентов, так как считается, что это сопряжено с повышенным риском кровотечения. Однако приведенные данные показали, что применение этих препаратов улучшает отдаленные результаты лечения острого коронарного синдрома у возрастных пациентов с тромбозом коронарных артерий.

Заключение

Приведенные данные подтверждают увеличение числа пациентов 80 лет и старше с острым коронарным синдромом, а также то, что малоинвазивные чрескожные коронарные вмешательства, выполняемые у больных данной группы, показывают хорошие госпитальные и отдаленные результаты лечения. Также на основании данных, полученных при многофакторном регрессионном анализе Кокса, можно предположить, что использование радиального доступа, блокаторов II*b*/III*a* рецепторов тромбоцитов при тромбозе коронарных артерий, имплантация стентов с лекарственным покрытием связаны с увеличением уровня выживаемости. Такие факторы, как наличие кардиогенного шока у пациента, поражение ствола левой коронарной артерии, многососудистое поражение коронарного русла, ХПН, а также ФВ <35 % статистически увеличивают риск смерти в отдаленном периоде.

Литература

1. *Бережной К.Ю., Ванюков А.Е., Коков Л.С.* Чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда у пациентов старше 80 лет (обзор литературы) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2017. Т. 11. № 3. С. 79–84.

2. *Киреев К.А., Фокин А.А., Киреева Т.А.* Снижение госпитальной летальности при инфаркте миокарда в «проблемных группах» — акцент на пациентов старше 75 лет // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № 1. С. 71–78.

3. *Козлов К.Л., Бессонова Н.А., Яковлев В.В.* Развитие хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста с исходно низкой фракцией выброса в острой фазе инфаркта миокарда // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 618–622.

4. *Шендеров С.В., Курникова Е.А., Козлов К.Л. и др.* Непосредственные результаты ангиопластики и стентирования венечных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста при острой коронарной патологии // Клин. геронтол. 2016. Т. 22. № 11–12. С. 17–23.

5. *Antonsen L., Jensen L.O., Terkelsen C.J. et al.* Outcomes after primary percutaneous coronary intervention in octogenarians and nonagenarians with ST-segment elevation myocardial infarction: From the Western Denmark heart registry // Cathet. Cardiovasc. Interv. 2013. Vol. 81. № 6. P. 912–919.

6. *Deal J.A., Betz J., Yaffe K. et al.* Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: the Health ABC Study // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2017. Vol. 72. № 5. P. 703–709.

7. *Kozlov K.L., Bogachev A.A.* Coronary revascularization in the elderly with stable angina // J. Geriat. Cardiol. 2015. Vol. 12. № 5. P. 555–568.

8. Lo Coco D., Lopez G., Corrao S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients // Vasc. Hlth. Risk. Manag. 2016. Vol. 12. P. 105–116.

9. Ohno Y., Maekawa Y., Miyata H. et al. Impact of Periprocedural Bleeding on Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention // J. Amer. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62. № 14. P. 1260–1266.

10. Varenne O., Cuisset T., Chaïb A. The SYNERGY II Everolimus elutiNg stent in patients Older than 75 years undergoing coronary Revascularisation associated with a short dual antiplatelet therapy (SENIOR) trial: rationale and design of a large-scale randomised multicentre study // EuroIntervention. 2017. Vol. 12. № 13. P. 1614–1622.

11. Yeh R. W., Sidney S., Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 23. P. 2155–2165.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 394–399

L. S. Kokov [1, 2], A. Ye. Vanyukov [3], K. Yu. Berezhnoi [2, 3]

PREDICTORS OF ONE-YEAR OUTCOMES AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN OCTOGENARIAN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

[1] N. V. Sklifosovsky Scientific-Research Emergency Institute, 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090;
[2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2/4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991,
e-mail: dr.berezhnoi@gmail.com; [3] City Clinical Hospital № 52, 3/5, Pekhotnaya str., Moscow, 123182

Our study presented the long-term outcomes of coronary stenting and predictors of two-year outcomes in octogenarian patients with acute coronary syndrome. A total of 366 patients with STEMI, NSTEMI and unstable angina undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Results were assessed at a median follow up of 20 months. Hospital mortality in the group of patients older than 80 years was 8% and long-term mortality 21%. Chronic renal failure, cardiogenic shock, multi-vessel coronary disease, ejection fraction less than 35, left main coronary artery lesion were independent predictors of mortality. The best prognosis corresponded to those drug-eluting stents use, radial access and GP IIb/IIIa use in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Progression of cardiac and renal failure were the main causes of death during this period. Our results suggested that percutaneous coronary interventions in octogenarian patients with acute coronary syndrome was associated with good clinical and long-term outcomes. DES use, radial access and GP II*b*/III*a* use in patients with ST-segment elevation myocardial infarction were associated with improved all-cause mortality in our population.

Key words: *acute coronary syndrome, myocardial infarction, octogenarian, very elderly, percutaneous coronary intervention, stenting*

© В. А. Бывальцев, И. А. Степанов, М. А. Алиев, 2018
УДК 616.832-006-089-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 400–407

В. А. Бывальцев[1, 2, 3, 4], *И. А. Степанов*[1], *М. А. Алиев*[1]

СРАВНЕНИЕ ОТКРЫТЫХ И МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДИК В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИНТРАДУРАЛЬНЫХ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ СПИННОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1] Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@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

С увеличением средней продолжительности жизни населения некоторые гистологические типы симптоматичных интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга (ИЭМО) наблюдают чаще у пациентов пожилого и старческого возраста. Из 45 пациентов, включенных исследование, 27 (60%) выполнена микронейрохирургическая резекция опухолевой ткани с использованием минимально-инвазивных методик (минимально-инвазивная группа) и 18 (40%) — с применением классической открытой методики (открытая группа). Продолжительность оперативного вмешательства в обеих когортах респондентов является сопоставимой и составляет 245,4±117,1 и 261,1±108,6 мин для открытой и минимально-инвазивной групп соответственно (p=0,71). Объем кровопотери в минимально-инвазивной группе (139,6±44,6 мл) статистически значимо ниже, чем в открытой группе (539,2±125,5 мл), p<0,01. Тотальная степень резекции опухолевой ткани достигнута у 97,4% пациентов открытой группы и у 92,8% — минимально-инвазивной (p=0,81). Частота встречаемости рецидивов ИЭМО в исследуемой когорте пациентов составила 6,6%, при этом рецидив верифицирован у одного пациента открытой группы и у двух — минимально-инвазивной. Средняя продолжительность госпитализации пациентов минимально-инвазивной группы составила 9,6±2,7 койко-дня, а открытой группы — 13,5±3,1 (p<0,01). Сравнение частоты развития нежелательных явлений между двумя группами пациентов не показало достоверных различий (p=0,61).

***Ключевые слова:** спинной мозг, интрадуральные экстрамедуллярные опухоли, пациенты пожилого и старческого возраста, хирургическое лечение, открытые методики, минимально-инвазивные методики*

Интрадуральные экстрамедуллярные опухоли спинного мозга (ИЭМО) включают менингиомы, опухоли оболочек спинномозговых корешков, дермоидные опухоли, тератомы, липомы, лептоменингеальные метастазы внутричерепных опухолей и опухолей спинного мозга [9, 14]. ИЭМО составляют 53–68,5% от всех опухолей спинного мозга, из них невриномы выявляют в 30–40%, менингиомы — в 25%. Опухоли другой гистологической природы (тератомы, липомы, метастазы, дермоидные и эпидермальные опухоли и другие) встречаются значительно реже. В 1,4% встречаются липомы, которые могут быть как экстра-, так и интрадуральными [2]. Необходимо отметить, что большинство ИЭМО диагностируют у пациентов среднего возраста. Однако с увеличением средней продолжительности жизни населения некоторые гистологические типы симптоматических ИЭМО наблюдают чаще у пациентов пожилого и старческого возраста [13, 24].

Основными задачами хирургического лечения ИЭМО является декомпрессия спинного мозга и/или его корешков с достижением максимальной степени резекции опухолевой ткани без увеличения степени неврологического дефицита и с сохранением стабильности позвоночного столба. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения пациентов с ИЭМО во многом зависит от топографо-анатомического расположения опухоли, ее размеров, соматического статуса пациента и возможностей минимизации хирургической агрессии у пациентов старшей возрастной группы. Стоит отметить, что хирургическое лечение ИЭМО и послеоперационная нейрореабилитация пациентов пожилого и старческого возраста представляют собой непростую задачу, что обусловлено, как правило, наличием сопутствующих сомати-

ческих нозологических форм, а также сниженной пластичностью и репаративной активностью тканей [26].

Как известно, традиционные открытые доступы с ламинкэтомией обеспечивают необходимый анатомический коридор для выполнения различных микронейрохирургических манипуляций при опухолях спинного мозга. Тем не менее, данная методика имеет ряд недостатков, среди которых необходимо отметить риск сдавления твердой мозговой оболочки гематомой после ламинэктомии, формирование грубого оболочечно-спинномозгового рубца с нарушением ликвороциркуляции и последующим стенозированием дурального мешка, риск повреждения твердой мозговой оболочки при выполнении повторного оперативного вмешательства, а также риск развития деформации позвоночного столба при расширенной декомпрессии в случае резекции больших и гигантских опухолей спинного мозга [16, 17]. Безусловно, все вышеперечисленные недостатки открытой хирургии могут служить причиной неудовлетворительных результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ИЭМО. Все это явилось побудительным моментом к поиску, разработке и применению минимально-инвазивных методик при выполнении оперативных вмешательств по поводу опухолей спинного мозга.

Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и eLibrary показал наличие единичных сообщений, посвященных изучению и сравнению результатов хирургического лечения ИЭМО у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием традиционных и минимально-инвазивных методик хирургического лечения. При этом полученные авторами данные неоднозначны и во многом противоречивы [15, 22, 25, 31, 33].

Цель исследования — сравнение эффективности открытых и минимально-инвазивных методик в хирургическом лечении ИЭМО у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Выполнено открытое нерандомизированное когортное моноцентровое ретроспективное исследование с марта 2009 г. по январь 2018 г. Характеристика исследуемых групп пациентов представлена в *таблице*.

В исследование включены случаи ИЭМО, микронейрохирургическое удаление которых выполняли с применением традиционных открытых и минимально-инвазивных методик с обязательной

Характеристика исследуемых групп пациентов

Параметр	Абс. число *n* (%)	Виды доступа		*p*
		открытые	минимально-инвазивные	
Средний возраст ± *SD*, лет	56,2±10,08 (45–75)	54,6	53,1	0,58
Пол				
женщины	21 (46,6)	10	11	–
мужчины	24 (53,3)	8	16	
Локализация опухолей, отдел	–	–	–	0,02
шейный	8 (17,7)	6	2	–
грудной	13 (28,8)	4	9	–
поясничный	23 (51,1)	8	15	–
пояснично-крестцовый	1 (2,2)	0	1	–
Число уровней позвоночника	–	–	–	0,03
один	12 (26,6)	3	9	–
два	33 (73,3)	13	20	–
Клинико-неврологические проявления	–	–	–	0,37
болевой синдром	9 (20)	2	7	–
нарушения чувствительности	12 (26,6)	9	3	–
двигательные расстройства	4 (8,8)	2	2	–
сочетанные нарушения	20 (44,4)	11	9	–
Гистологический тип	–	–	–	0,71
шванномы (I степень по ВОЗ)	26 (57,7)	12	14	–
менингиомы (I/II степень по ВОЗ)	12 (26,6)	6	5	–
дермоидные кисты	3 (6,6)	2	1	–
нейрофибромы	2 (4,4)	0	2	–
другие гистологические варианты*	2 (4,4)	1	1	–
Средний период наблюдения ± *SD*, мес	26,4±18,6 (6–37)	–	–	–

* Липомы, эпидермоиды, тератомы.

патоморфологической верификацией. Критериями исключения из исследования являлись противопоказания к выполнению планового оперативного вмешательства по поводу ИЭМО: тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца; тяжелое течение артериальной гипертензии; декомпенсированный сахарный диабет; тяжелая сердечная и/или дыхательная недостаточность; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; метастатические опухоли; невозможность длительного послеоперационного наблюдения за пациентом.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполняли комплексное клинико-неврологическое обследование и МРТ-исследование спинного мозга на уровне поражения с внутривенным контрастированием в различных режимах (*рис. 1, а—г*). Открытая методика хирургического лечения подразумевала выполнение классического срединного разреза над остистыми отростками со скелетированием дужек позвонков до медиальных краев дугоотростчатых суставов и ламинэктомию на одном или двух уровнях. Минимально-инвазивную методику осуществляли из небольшого параспинального кожного разреза с применением специализированного инструментария и ранорасширителей Insight («Synthes», Швейцария) и ARAS («Zimmer Biomet», США), позволяющих минимизировать травматизацию мягких тканей, и выполнением гемиламинэктомии или ламинотомии по оригинальной методике В. А. Бывальцева и соавт. [1]. У некоторых пациентов по показаниям выполняли ламинопластику.

Во всех случаях удаление опухолей выполнено одной хирургической бригадой с достижением максимально возможной степени резекции при помощи микронейрохирургической техники, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга «ISIS IOM» («Inomed», Германия) и под увеличением операционного микроскопа «OPMI Pentero 900» («Carl Zeiss», Германия), см. рис. 1, *д*. При прогнозировании злокачественной природы объемного образования и/или ее высокого пролиферативного потенциала по данным диффузионно-взвешенной МРТ [3] использована флюоресцентная навигация с препаратом 5-аминолевулиновой кислоты Аласенс® («НИОПИК», Россия) в режиме визуализации Blue-400 согласно современным клиническим рекомендациям [4]. Удаленные объемные образования подвергали патоморфологическому исследованию. Патоморфологическую характеристику опухолей определяли в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ от 2016 г. (см. рис. 1, *е, ж*) [21].

Для сравнения эффективности открытых и минимально-инвазивных методик в хирургическом лечении ИЭМО анализировали следующие периоперационные параметры: 1) длина кожного разреза; 2) объем кровопотери; 3) продолжительность оперативного вмешательства; 4) степень выраженности болевого синдрома в области оперативного вмешательства по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 5) сроки активизации пациента; 6) нежелательные явления; 7) необходимость установки дренажей и продолжительность дренирования; 8) продолжительность госпитализации; 9) степень резекции опухолевой ткани; 10) частота встречаемости рецидивов.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 7/1 от 10.02.2017 г.). Исследование проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации [32]. Перед началом исследования пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Полученные данные сравнивали с помощью двухмерного анализа (t-тест и критерий χ^2). При оценке расположения ИЭМО и числа вовлеченных уровней позвоночного столба использован многомерный анализ данных. Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В указанный период наблюдения на базе Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД-Медицина» (Иркутск) прооперированы 186 пациентов с ИЭМО. С учетом критериев соответствия, из указанной когорты в настоящее исследование включены 45 пациентов пожилого и старческого возраста. 27 (60 %) пациентам выполнена микронейрохирургическая резекция опухолевой ткани с помощью минимально-инвазивных методик («минимально-инвазивная» группа — МИГ) и 18 (40 %) — с применением классической открытой методики («открытая» группа — ОГ). Средний возраст пациентов обеих групп сопоставим — 53,1 и 54,6 года соответственно. Половые различия между сравниваемыми группами пациентов также сопоставимы. Наиболее распространен-

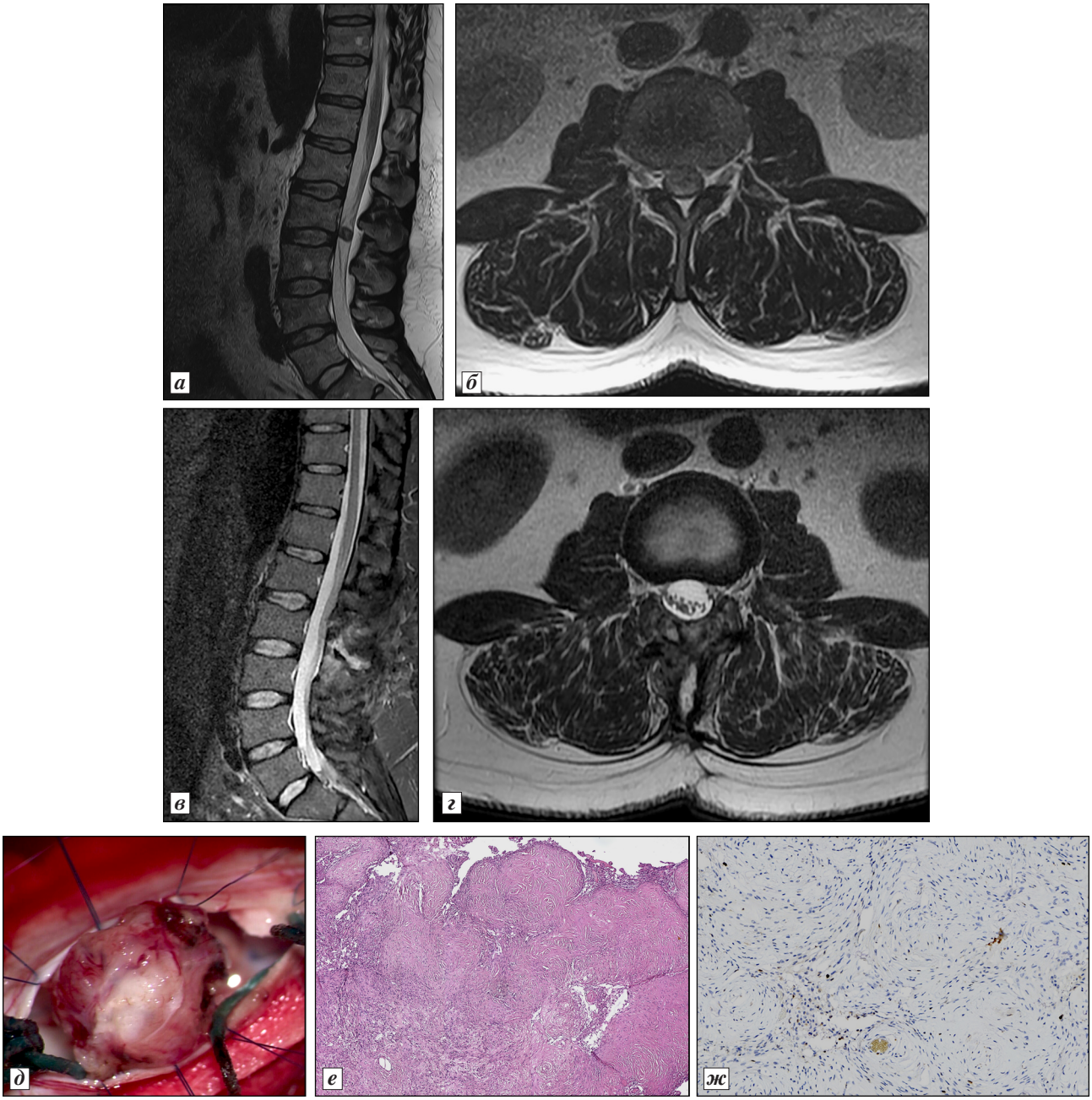


Рис. 1. МРТ и патоморфологическая картина интрадурального экстрамедуллярного объемного образования (невринома) на уровне верхнего края тела позвонка L_{III} (указано стрелкой), удаленной из минимально-инвазивного доступа:

а — Т2-ВИ, сагиттальный срез (до операции); б — Т2-ВИ, аксиальный срез (до операции); в — Т2-ВИ, сагиттальный срез (после операции); г — Т2-ВИ, аксиальный срез (после операции); д — интраоперационная фотография; е — световая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином, картина эпителиоидной невриномы; ж — окраска моноклональными антителами MIB-1, индекс пролиферативной активности Ki-67 — 3–5 %

ным уровнем локализации ИЭМО в обеих группах являлся поясничный отдел — 59,2 и 44,4 % для ОГ и МИГ соответственно, p=0,02. В ОГ наиболее частыми клинико-неврологическими проявлениями являлись чувствительные и сочетанные сенсомоторные нарушения. Пациенты МИГ чаще отмечали болевой синдром и сочетанные сенсомоторные нарушения. В обеих группах наиболее распространенными гистологическими вариантами ИЭМО выступали менингиомы и невриномы, средние размеры ИЭМО были сопоставимыми между собой. При сравнении длины кожных разрезов у пациентов двух групп отмечены достоверные различия

(p<0,01). Средний период послеоперационного наблюдения составил 26,4±18,6 мес.

Продолжительность оперативного вмешательства также являлась сопоставимой и составила 245,4±117,1 и 261,1±108,6 мин у пациентов ОГ и МИГ соответственно (p=0,71), *рис. 2*. Стоит отметить, что объем кровопотери в МИГ (139,6±44,6 мл) статистически значимо ниже, чем в ОГ (539,2±127,5 мл), p<0,01. Тотальная степень резекции опухолевой ткани достигнута у 97,4 % пациентов ОГ и у 92,8 % — МИГ (p=0,81). Частота встречаемости рецидивов ИЭМО в исследуемой когорте пациентов составила 6,6 %, при этом рецидив верифицирован у одного пациента ОГ (атипическая менингиома) и у двух — МИГ (шваннома и липома).

Сроки активизации пациентов МИГ и ОГ составили 1,2±0,8 и 3,1±1,2 койко-дня соответственно (p=0,03). Установка дренажа осуществлена у 1 (3,7 %) пациента МИГ сроком на 3 сут и у 6 (33,3 %) пациентов ОГ сроком на 6 сут (p<0,01). Степень выраженности болевого синдрома в области оперативного вмешательства по ВАШ в ОГ и МИГ в среднем составила 7,6±1,5 и 5,9±1,2 см соответственно (p<0,01). Продолжительность госпитализации пациентов МИГ составила в среднем 9,6±2,7 койко-дня в отличие от ОГ — 13,5±3,1 койко-дня (p<0,01). При оценке степени неврологического дефицита по шкале ASIA (The American Spinal Injury Association) у 2 (7,4 %) пациентов МИГ отмечено улучшение клинико-неврологического статуса. У остальных пациентов данной группы отсутствовал неврологический дефицит (*E* степень по шкале ASIA). С другой стороны, в ОГ у 7 (38,8 %) пациентов отмечено улучшение степени неврологического дефицита по шкале ASIA, и лишь у 1 (5,5 %) пациента верифицировано увеличение степени дефицита (p=0,07).

Нежелательные явления отмечены у 7 (15,5 %) пациентов. Сравнение частоты развития нежелательных явлений между двумя группами пациентов не показало достоверных различий (p=0,61). В ОГ верифицировано два случая инфекций в области

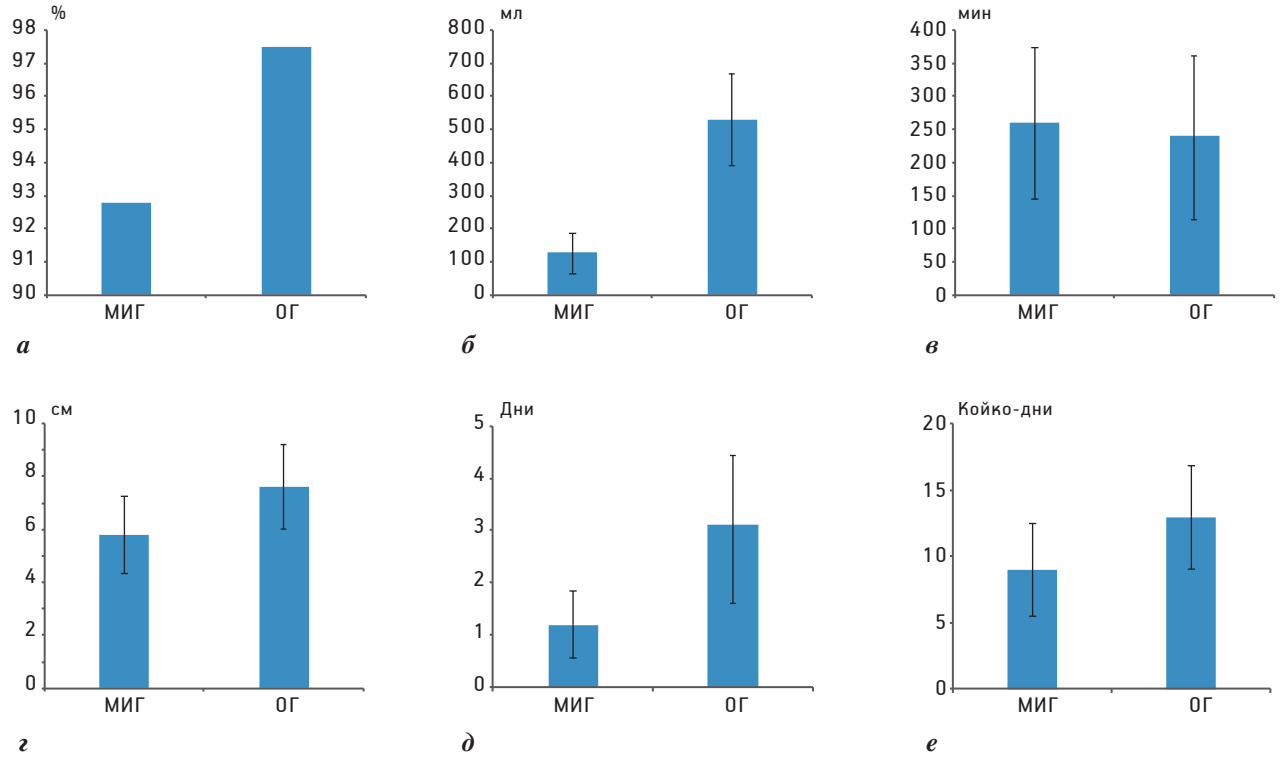


Рис. 2. Сравнительная характеристика основных интра- и послеоперационных параметров классических открытых и минимально-инвазивных методик (объяснение в тексте):

а — тотальная степень резекции интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга, %; б — объем кровопотери, мл; в — продолжительность оперативного вмешательства, мин; г — степень выраженности болевого синдрома в области оперативного вмешательства по визуальной аналоговой шкале в раннем послеоперационном периоде, см; д — сроки активизации пациентов, дней; е — продолжительность госпитализации, койко-дней. МИГ — «минимально-инвазивная» группа; ОГ — «открытая» группа

хирургического вмешательства и один случай ликвореи. У пациентов МИГ отмечен один случай инфекции в области хирургического вмешательства и два случая послеоперационной ликвореи. Во всех случаях удалось купировать дальнейшее прогрессирование указанных осложнений. Летальный исход зарегистрирован в ОГ, причиной которого послужила массивная двусторонняя тромбоэмболия долевых ветвей легочных артерий.

Как правило, оперативные вмешательства по поводу ИЭМО выполняют с применением классической открытой методики. Однако, как уже упоминалось ранее, данная методика имеет ряд недостатков, что является особенно важным в гериатрической хирургии [20, 27]. В настоящее время минимально-инвазивные хирургические методики набирают все бóльшую популярность во многих нейрохирургических клиниках мира, что связано с меньшим объемом кровопотери, ранней активизацией пациентов, с их кратковременным пребыванием в стационаре, а также сопоставимыми результатами хирургического лечения в сравнении с классическими открытыми методиками [10, 18, 25]. Стоит отметить, что указанные выше преимущества минимально-инвазивных методов имеют высокую степень доказательности лишь в отношении пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночного столба.

Некоторыми исследованиями наглядно продемонстрирована высокая эффективность минимально-инвазивных методик в хирургическом лечении пациентов с интрадуральными опухолями спинного мозга [7, 22, 31]. Так, в клинической серии T. Tredway и соавт. [31] показаны преимущества минимально-инвазивных парамедианных доступов в хирургическом лечении пациентов с ИЭМО. Авторы пришли к заключению, что у всех пациентов достигнута тотальная резекция опухолевой ткани со средним значением объема кровопотери 56 мл и не отмечено каких-либо осложнений. Напротив, в наблюдении D. Lu и соавт. [22] показано, что объемы кровопотерь при выполнении минимально-инвазивных и открытых доступов по поводу ИЭМО сопоставимы между собой и составляют в среднем 372 мл. Согласно полученным нами данным, объем кровопотери при выполнении минимально-инвазивного доступа — 139,6 мл, а при открытом доступе — 539,2 мл ($p<0,01$), что согласуется с результатами клинической серии T. Tredway и соавт. [31].

Бесспорно, вне зависимости от типа и вида хирургической методики, основной целью хирургического лечения пациентов с ИЭМО является достижение максимальной степени резекции опухолевой ткани. Согласно литературным данным, процент достижения тотальной степени резекции опухолей при выполнении открытых классических методик варьирует от 74 до 94 % [7, 11, 19, 29]. При этом минимально-инвазивные методики позволяют достигнуть аналогичных результатов — 80–94 % [15, 20, 22, 27]. В нашем исследовании тотальная степень резекции опухолевой ткани отмечена у 97,4 % пациентов ОГ и у 92,8 % — МИГ, что также согласуется с данными мировой литературы.

Микронейрохирургическая резекция ИЭМО требует тщательного закрытия дефекта твердой мозговой оболочки для снижения риска развития послеоперационной ликвореи и связанных с ней нежелательных явлений. В большинстве случаев тубулярные минимально-инвазивные методики позволяют значительно снизить вероятность развития ликвореи за счет сохранения целостности мышечно-апоневротического слоя и тщательного сопоставления мягких тканей на этапе зашивания раны. Согласно данным различных авторов, частота развития послеоперационной ликвореи составляет 0–5 % для минимально-инвазивных доступов и 0–9 % — для открытых [12, 20, 27, 28, 31]. С другой стороны, минимально-инвазивные доступы ограничивают визуализацию операционного поля и несколько затрудняют зашивание твердой мозговой оболочки [5, 12, 31]. Полученные нами результаты также согласуются с указанными данными.

Еще одним важным преимуществом использования минимально-инвазивных методик в хирургии ИЭМО является ранняя активизация пациентов и сокращение сроков их пребывания в стационаре. Некоторые авторы считают, что выполнение небольших разрезов и щадящая диссекция мягких тканей позволяет снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома в области оперативного вмешательства [20, 22, 23, 27, 31]. Снижение выраженности послеоперационной боли практически нивелирует применение наркотических и седативных лекарственных средств, а значит снижает вероятность развития нежелательных лекарственных реакций и укорачивает период восстановления пациентов. Согласно нашим данным, продолжительность госпитализации пациентов МИГ составила 9,6 койко-дня в отличие от ОГ — 13,5 койко-дня, что полностью согласуется с результатами других клинических серий.

Выполнение оперативного вмешательства по поводу ИЭМО, и в особенности у пациентов старшей возрастной группы, может привести к увеличению степени выраженности неврологического дефицита. Прогноз исходов хирургического лечения данной группы пациентов во многом зависит от локализации опухолей, их гистологического варианта, пластичности и репаративных возможностей тканей, а также наличия сопутствующей соматической патологии. Принято считать, что сдавление спинного мозга и его корешков в шейном и грудном уровнях связано в более выраженным неврологическим дефицитом, в отличие от поясничного и пояснично-крестцового уровней. Некоторые авторы предложили различные варианты парамедианных доступов к спинному мозгу для снижения рисков его повреждения [6, 8, 30]. A. Mehta и соавт. [23] в своем исследовании показали, что наиболее выраженный послеоперационный неврологический дефицит наблюдался у пациентов с опухолями верхнегрудного отдела. Авторы связывают данный факт с особенностями взаимоотношения дурального мешка и позвоночного канала и плохо развитым коллатеральным кровоснабжением спинного мозга на данном уровне.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Так, исследование имеет ретроспективный характер с включением незначительного числа пациентов, что не могло не отразиться на результатах статистического анализа полученных данных. У большей части пациентов, включенных в исследование, ИЭМО локализовались в поясничном отделе, что также могло повлиять на результаты статической обработки данных. Стоит отметить, что не учитывали факторы и достоверность их влияния на клинико-неврологические исходы хирургического лечения исследуемой группы пациентов. Безусловно, для более объективной оценки исходов хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ИЭМО необходимы дальнейшие крупные мультицентровые исследования на большем числе пациентов с различными гистологическими вариантами ИЭМО.

Заключение

Полученные данные позволяют утверждать, что микронейрохирургическая резекция интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга у пациентов пожилого и старческого возраста возможна как с применением классических открытых, так и минимально-инвазивных методик. Минимально-инвазивные методики при хирургическом лечении интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга тораколюмбальной локализации позволяют достигнуть тотальной степени резекции у большинства пациентов, что в полной мере сопоставимо с открытыми методиками. Кроме того, при выполнении минимально-инвазивных методик отмечается меньший объем кровопотери, ранняя активизация пациентов и малая продолжительность госпитализации. Тем не менее, не представляется возможным утверждать или опровергать высокую эффективность использования минимально-инвазивных методик в хирургическом лечении экстрамедуллярных опухолей спинного мозга шейной локализации. Безусловно, необходима дальнейшая разработка и совершенствование хирургических методов лечения опухолей спинного мозга различной локализации.

Литература

1. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. и др.* Способ реконструкции позвоночного канала при опухоли спинного мозга: Патент 2567824, A61B 17/56 // № 2014138977/14, заявл. 26.09.2014, опубл. 10.11.2015. Бюл. № 31.
2. *Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Дамдинов Б.Б. и др.* Факторы, влияющие на исход хирургического лечения экстрамедуллярных опухолей спинного мозга: мультицентровое исследование // Вопр. нейрохир. 2014. № 6. С. 15–23.
3. *Бывальцев В.А., Ступак В.В., Степанов И.А., Кичигин А.И.* Применение коэффициента диффузии в предоперационной оценке пролиферативного потенциала опухолей позвоночного канала // Хирургия позвоночника. 2017. № 3. С. 93–99.
4. *Горяйнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А. и др.* Флюоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии // Вопр. нейрохир. 2012. № 6. С. 57–65.
5. *Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Назаренко А.Г. и др.* Применение минимально-инвазивных доступов для удаления интрадуральных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга // Вопр. нейрохир. 2014. № 6. С. 24–36.
6. *Acosta F.L. Jr., Aryan H.E., Chi J. et al.* Modified paramedian transpedicular approach and spinal reconstruction for intradural tumors of the cervical and cervicothoracic spine: clinical experience // Spine (Phila Pa 1976). 2007. Vol. 32. P. 203–210.
7. *Angevine P.D., Kellner C., Haque R.M. et al.* Surgical management of ventral intradural spinal lesions // J. Neurosurg. Spine. 2011. Vol. 15. P. 28–37.
8. *Byvaltsev V.A., Damdinov B.B., Belykh E.G. et al.* Neurosurgical outcomes of intradural extramedullary spinal tumors in 97 cases: Siberian Experience // No Shinkei Geka. Neurol. Surg. 2017. Vol. 45. № 9. P. 781–787.
9. *Duong L.M., McCarthy B.J., McLendon R.E. et al.* Descriptive Epidemiology of Malignant and Nonmalignant Primary Spinal Cord, Spinal Meninges, and Cauda Equina Tumors, United States, 2004–2007 // Cancer. 2012. Vol. 118. № 17. P. 4220–4227.
10. *Fessler R.G., Khoo L.T.* Minimally invasive cervical microendoscopic foraminotomy: an initial clinical experience // Neurosurgery. 2002. Vol. 51. № 5. P. 37–45.

11. Gottfried O.N., Gluf W., Quinones-Hinojosa A. et al. Spinal meningiomas: surgical management and outcome // Neurosurg. Focus. 2003. Vol. 14. № 6. P. e2.

12. Haji F.A., Cenic A., Crevier L. et al. Minimally invasive approach for the resection of spinal neoplasm // Spine (Phila Pa 1976). 2011. Vol. 36. P. 1018–1026.

13. Hirabayashi H., Takahashi J., Kato H. et al. Surgical resection without dural reconstruction of a lumbar meningioma in an elderly woman // Europ. Spine J. 2009. Vol. 18. № 2. P. 232–235.

14. Hirano K., Imagama S., Sato K. et al. Primary spinal cord tumors: review of 678 surgically treated patients in Japan. A multicenter study // Europ. Spine J. 2012. Vol. 21. № 10. P. 2019–2026.

15. Iacoangeli M., Gladi M., Di Rienzo A. et al. Minimally invasive surgery for benign intradural extramedullary spinal meningiomas: experience of a single institution in a cohort of elderly patients and review of the literature // Clin. Intervent. Aging. 2012. Vol. 7. P. 557–564.

16. Iida Y., Kataoka O., Sho T. et al. Postoperative lumbar spinal instability occurring or progressing secondary to laminectomy // Spine (Phila Pa 1976). 1990. Vol. 15. № 11. P. 1186–1189.

17. Jönsson B., Annertz M., Sjöberg C., Strömqvist B. A prospective and consecutive study of surgically treated lumbar spinal stenosis. Part II: five years follow-up by an independent observer // Spine (Phila Pa 1976). 1997. Vol. 22. № 24. P. 2938–2944.

18. Khoo LT, Fessler RG. Microendoscopic decompressive laminotomy for the treatment of lumbar stenosis // Neurosurgery. 2002. Vol. 51. № 5. P. 146–154.

19. King A.T., Sharr M.M., Gullan R.W. et al. Spinal meningiomas: a 20-year review // Brit. J. Neurosurg. 1998. Vol. 12. P. 521–526.

20. Levy W.J., Latchaw J., Hahn J.F. et al. Spinal neurofibromas: a report of 66 cases and a comparison with meningiomas // Neurosurgery. 1986; Vol. 18. P. 331–334.

21. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization histological classification of tumors of the central nervous system: a summary // Acta Neuropathol. 2016. Vol. 131. № 6. P. 803–20.

22. Lu D.C., Chou D., Mummaneni P.V. A comparison of mini-open and open approaches for resection of thoracolumbar intradural spinal tumors // J. Neurosurg. Spine. 2011. Vol. 14. P.758–764.

23. Mehta A.I., Adogwa O., Karikari I.O. et al. Anatomical location dictating major surgical complications for intradural extramedullary spinal tumors: a 10-year single-institutional experience // J. Neurosurg. Spine. 2013. Vol. 19. P. 701–707.

24. Morandi X., Haegelen C., Riffaud L. et al. Results in the operative treatment of elderly patients with spinal meningiomas // Spine (Phila Pa 1976). 2004. Vol. 29. № 19. P. 2191–2194.

25. Nzokou A., Weil A.G., Shedid D. Minimally invasive removal of thoracic and lumbar spinal tumors using a nonexpendable tubular retractor // J. Neurosurg. Spine. 2013. Vol. 19. P. 708–715.

26. Sandalcioglu I.E., Hunold A., Muller O. et al. Spinal meningiomas: critical review of 131 surgically treated patients // Europ. Spine J. 2008. Vol. 17. P. 1035–1041.

27. Seppälä M.T., Haltia M.J., Sankila R.J. et al. Long-term outcome after removal of spinal schwannoma: a clinicopathological study of 187 cases // J. Neurosurg. 1995. Vol. 83. P. 621–626.

28. Smith Z.A., Fessler R.G. Nonexpandable tubular retractors and spinal tumors // J. Neurosurg. Spine. 2014. Vol. 20. P. 769–771.

29. Solero C.L., Fornari M., Giombini S. et al. Spinal meningiomas: review of 174 operated cases // Neurosurgery. 1989. Vol. 25. P. 153–160.

30. Steck J.C., Dietze D.D., Fessler R.G. Posterolateral approach to intradural extramedullary thoracic tumors // J. Neurosurg. 1994. Vol. 81. P. 202–205.

31. Tredway T.L., Santiago P., Hrubes MR. et al. Minimally invasive resection of intraduralextramedullary spinal neoplasms // Neurosurgery. 2006. Vol. 58. № 1. P. 52–58.

32. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health // Bull. Wld Hlth Organiz. 2008. Vol. 86. №. 8. P. 650–652.

33. Wong A.P., Lall R.R., Dahdaleh N.S. et al. Comparison of open and minimally invasive surgery for intradural-extramedullary spine tumors // Neurosurg. Focus. 2015. Vol. 39. № 2. P. 1–7.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 400–407

V. A. Byvaltsev[1, 2, 3, 4], *I. A. Stepanov*[1], *M. A. Aliyev*[1]

COMPARISON OF OPEN AND MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES IN THE SURGICAL TREATMENT OF INTRADURAL EXTRAMEDULLARY SPINAL TUMORS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

[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, 664049

With an increase in the average life expectancy of the population, some histological types of symptomatic IEMT are more common in elderly and senile patients. Of the 45 patients included in the study, 27 (60%) patients underwent a microneurosurgical resection of the tumor tissue using minimally invasive techniques (minimally invasive group) and 18 (40%) to patients using the classical open method (open group). The duration of operative intervention in both cohorts of respondents is comparable and is 245,4±117,1 min and 261,1±108,6 min for open and minimally invasive groups, respectively (p=0,71). The volume of blood loss in the minimally invasive group of patients (139,6±44,6 ml) was statistically significantly lower than in the open technique group (539,2±127,5 ml) (p<0,01). The total degree of resection of tumor tissue was achieved in 97,4% of patients in the open group and 92,8% in the minimally invasive group (p=0,81). The incidence of recurrence of IEMT in the study cohort of patients was 6,6%. At the same time, in 1 case the relapse of IEMT was verified in an open group of patients and in 2 cases in patients of the minimally invasive group. The average duration of hospitalization of patients of the minimally invasive group was 9,6±2,7 days, and the open group 13,5±3,1 (p<0,01). The comparison of the incidence of adverse events between the two groups of patients did not show significant differences (p=0,61).

Key words: *spinal cord, intradural-extramedullary spinal tumors, elderly patients, surgical treatment, open techniques, minimally invasive techniques*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.711.6/.7-08-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 408–415

В. А. Бывальцев [1, 2, 3, 4], В. Ю. Голобородько [1, 2], А. А. Калинин [1, 2], А. К. Оконешникова [1, 2], М. В. Стрелков [2]

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНЫМИ ПУНКЦИОННЫМИ МЕТОДИКАМИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1] Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@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-н Юбилейный, 100

Целью исследования явился сравнительный анализ эффективности Дексмедетомидина и Пропофола при лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника минимально-инвазивными пункционными методиками у пациентов пожилого возраста. В исследование включены 83 пациента пожилого возраста (старше 60 лет), которым проводили лазерную денервацию дугоотростчатых суставов (*n*=44) и заднебоковую трансфораминальную эндоскопическую дискэктомию (*n*=39): в 1-й группе для периоперационной седации вводили Дексмедетомидин (*n*=32); во 2-й — Пропофол (*n*=51). Для сравнительного анализа исследовали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (рост, масса тела, ИМТ), степень физического статуса по ASA, интенсивность болевого синдрома до операции, продолжительность операции, степень удовлетворённости пациента проведённой операцией по шкале Macnab, наличие осложнений. В динамике анализировали уровень седации по шкалам RASS и Ramsay, интраоперационные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем — САД, ЧСС, сатурацию гемоглобина кислородом (*SpO_2*); уровень болевого синдрома по ВАШ в области оперативного вмешательства. Установлено, что Дексмедетомидин при минимально-инвазивных пункционных методиках у пациентов пожилого возраста позволяет обеспечить безопасность и эффективность в периоперационном периоде, достаточную степень седации и аналгезию без депрессии кардиореспираторной системы.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, пожилой возраст, минимально-инвазивные хирургические методики, Дексмедетомидин

Пункционные методики хирургического лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника являются малотравматичными и менее болезненными способами хирургической коррекции по сравнению с традиционными, что позволяет обеспечить раннюю активизацию и реабилитацию пациентов [2, 4, 6]. Спинальными хирургами при выполнении таких минимально-инвазивных оперативных вмешательств не учитываются должным образом степень тревоги и уровень болевых ощущений, особенно у пациентов пожилого возраста [5, 21]. Реализация безопасного периоперационного периода и выбор препаратов для анестезиологического пособия направлены на оптимальное сочетание эффективной седации с сохранением сознания и контролируемой анестезии [8, 21].

В настоящее время существуют сложности поиска лекарственных средств, способных обеспечить указанные эффекты при малоинвазивных спинальных вмешательствах без угнетения дыхания и интубации в вынужденном положении. Тем не менее, при развитии неблагоприятных интраоперационных последствий необходимо прекращение хирургических манипуляций, переворот пациента и обеспечение безопасности дыхательных путей [6, 14]. Кроме того, при пункционном хирургическом лечении важен вербальный контакт с пациентом для исключения ятрогенных повреждений невральных структур [16]. Таким образом, вероятна недостаточная седация и аналгезия, что повышает тревогу и уровень болевых ощущений, а также риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Дексмедетомидин (Д), производное имидозалина, является высокоселективным агонистом

α_2-адренорецепторов и обладает седативным, анальгетическим, анксиолитическим и симпатолитическим свойствами [1]. Кроме этого, применение Д обеспечивает безопасную глубину седации в сознании при отсутствии риска угнетения дыхания за счет адренергического пути реализации седативного эффекта [6, 13]. Также использование Д снижает функциональную активность синусового узла, оказывает умеренную вазодилатацию, что способствует снижению интраоперационной стрессовой реакции и предупреждает риск развития артериальной гипертензии, что особенно важно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [12, 19].

Большинство препаратов, используемых для оказания анестезиологического пособия при пункционных методиках, имеет ряд существенных недостатков — угнетение дыхания и ЧСС, непродолжительный седативный эффект, необходимость введения дополнительных анестетиков и опиоидов [7, 10, 22]. Для снижения вышеуказанных рисков и оптимизации анестезиологического обеспечения при выполнении пункционных хирургических методик у пациентов старшей возрастной группы для интраоперационной седации с 2017 г. в Центре нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» используют Д.

В спинальной хирургии опыт применения Д невелик и основывается на исследованиях, акцентирующих важность раннего пробуждения пациентов для оценки неврологического статуса [22]. Кроме этого, после многоуровневого спондилодеза в группе пациентов с использованием Д наблюдали более быстрое функциональное восстановление, снижение цитокинов крови и уровня кортизола по сравнению с контрольной [8].

Встречаются работы, в которых в качестве седации при выполнении минимально-инвазивных спинальных вмешательств используют комбинации Д и Кетамина, которые предотвращают развитие брадикардии и гипотензии [18]. По мнению C. H. Kim, использование Мидозалама в сочетании с Лидокаином снижает повышенную тревожность и беспокойство при операции, а также значительно уменьшает выраженность болевых ощущений при заднебоковой трансфораминальной эндоскопической дискэктомии (ТЭД) [15]. Для адекватной седации при выполнении малоинвазивных операций на позвоночнике наиболее эффективной считается комбинация Д и Фентанила [14]. При этом в базе данных Pubmed и русскоязычной литературе отсутствуют исследования эффективности Д при лазерной денервации дугоотростчатых суставов (ДС) и заднебоковой ТЭД у пациентов старшей возрастной группы.

Учитывая недостаточное количество информации об использовании Д при минимально-инвазивных вертебрологических оперативных вмешательствах у пациентов пожилого возраста в специализированной литературе, а также отсутствие сравнительного анализа с другими комбинациями лекарственных препаратов, данная работа является актуальной.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности Д и Пропофола при лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника минимально-инвазивными пункционными методиками у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое исследование. Проанализированы результаты течения интраоперационного и послеоперационного периодов у 83 пациентов пожилого возраста по ВОЗ (старше 60 лет) [5], оперированных в Центре нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» в период с января 2017 г. по апрель 2018 г. В исследование включены пациенты с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, оперированные методиками чрескожной лазерной денервации ДС (n=44) и заднебоковой ТЭД (n=39). Критериями включения являлись подтвержденные нейровизуализационными данными фасет-синдром на фоне артроза ДС без стенозирования позвоночного канала и радикулярная симптоматика за счет протрузий межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, классы ASA I–III, понимание пациентом визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), переносимость всех используемых препаратов.

Критерии исключения: клинико-инструментальные данные, свидетельствующие о необходимости открытого хирургического вмешательства; степень физического статуса ASA выше III класса; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность).

Оперативные вмешательства проводились одной хирургической бригадой по общепринятым в нейрохирургии стандартам под интраоперационным рентгенологическим контролем ЭОП

(«Philips», Nitherlands) в положении пациентов на животе с разгрузочными валиками: лазерную денервацию ДС осуществляли при помощи диодного полупроводникового лазера («Alod-01», Россия, 970 нм, частота 9 Гц, мощность 3 Вт) в суммарной дозе 100 Дж в точке-мишени на дорсальной поверхности поперечного отростка каудальнее его верхнего края, непосредственно у соединения оснований поперечного и верхнего суставного отростков; заднебоковая ТЭД — с использованием пункционной иглы на расстоянии 9—12 см латерально от срединной линии к межпозвоночному диску под углом 50—65° по отношению к ДС с последующей аннулотомией и дискэктомией с эндоскопическим контролем специализированным инструментарием «Carl Storz» (Germany).

Выделены две группы пациентов: 1-я (n=32) — больным вводили Д в дозе 1 мкг/кг в течение 10—15 мин с последующим внутривенным введением инфузоматом в дозировке 0,4—0,7 мкг/кг в час, для дополнительного обезболивания использовали Фентанил в дозе 0,04—0,1 мкг/кг в час; 2-я (n=51) — для седации использовали Пропофол болюсно 0,6 мг/кг с последующим внутривенным введением в дозе 10—20 мг до поддержания необходимого уровня седации и Фентанил в дозе 0,04—0,1 мкг/кг в час. Указанные дозировки препаратов в группах обследуемых пациентов были необходимы для достижения интраоперационного уровня седации по RASS-2, -3 и III, IV по Ramsay.

Исследовали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (рост, масса тела, ИМТ) пациентов, наличие осложнений. Эффективность уровня седации Д оценивали по шкалам RASS [20] и Ramsay [17]. Также анализировали интраоперационную динамику показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем — ЧСС, среднее САД, сатурацию гемоглобина кислородом (SpO_2); уровень болевого синдрома по ВАШ, который мониторировали до и после операции, через 30, 60 мин и перед переводом в отделение (90 мин); степень удовлетворенности пациентом проведенной операцией по шкале Macnab.

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 3 от 19.12.2014 г.). Каждый из включённых в исследование пациентов дал письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с использованием прикладных программ обработки данных баз Microsoft Excel и Statistica 8. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности приняли уровень менее 0,05. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде *Me* (25 %; 75 %). Статистическая значимость различий установлена для повторных измерений (спустя 3, 6, 12 и 24 мес после операции) с учетом поправки Бонферрони при p<2,5 %. Использованы критерии непараметрической статистики — Манна—Уитни (M—U) для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона (W) для зависимых выборок, χ^2 для биноминальных признаков.

Таблица 1

Распределение пациентов обеих групп по показателям

Показатель		1-я группа	2-я группа	p
Пол	мужчины, n (%)	20 (62,5)	33 (65)	0,22
	женщины, n (%)	12 (37,5)	18 (35)	
Возраст, лет, *Me* (Q_{25}; Q_{75})		67 (61; 73)	69 (63; 75)	0,73
ИМТ, кг/м^2, *Me* (Q_{25}; Q_{75})		26,2 (23,9; 29,2)	26,8 (23,5; 29,7)	0,54
Оценка по ASA, n (%)	I	16 (50)	28 (55)	0,34
	II	14 (44)	19 (37)	
	III	2 (6)	4 (8)	
Дооперационный уровень болевого синдрома по ВАШ, мм, *Me* (Q_{25}; Q_{75})		87 (82; 94)	92,5 (89; 95)	0,59
Вид операции	заднебоковая ТЭД, n (%)	13 (41)	26 (51)	0,12
	лазерная денервация ДС, n (%)	19 (59)	25 (49)	
Длительность операции, мин, *Me* (Q_{25}; Q_{75})		53 (42; 60)	50 (45; 58)	0,84

Результаты и обсуждение

Общие сведения о пациентах исследуемых групп представлены в *табл. 1*. По основным признакам — полу, возрасту и конституциональным особенностям, степени физического статуса по ASA, интенсивности болевого синдрома до операции, продолжительности операции — межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Интраоперационные изменения основных показателей центральной гемодинамики и рабо-

ты системы дыхания представлены на *рис. 1, 2, 3*. При анализе установлено, что среднее САД во 2-й группе было значительно ниже по сравнению с 1-й группой ($p<0,001$) в течение всего хирургического вмешательства, а также по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$). Но при этом в 1-й группе не отмечено эпизодов артериальной гипотензии (<15 мм. рт. ст. от исходного АД). ЧСС значительно снизилась в 1-й группе после введения Д ($p=0,002$) и имела статистически значимые различия по сравнению со 2-й группой ($p<0,001$). В 1-й группе зарегистрировано снижение ЧСС в течение операции в среднем на 17,4 % от исходного уровня. Отмечено статистически значимое снижение показателя SpO_2 во 2-й группе (92–94 %) по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$) и по сравнению с 1-й группой в течение наблюдаемого интраоперационного периода ($p<0,05$), в которой значение ниже 96 % не зарегистрировано.

Большинство пациентов 1-й группы достигли уровня седации RASS-2, -3/Ramsay III, IV на начало проведения хирургического вмешательства ($n=23$, 72 %) по сравнению со 2-й группой ($n=12$, 23 %), $p=0,003$. Все пациенты 1-й группы достигли вышеуказанного уровня седации в течение операции, в то время как во 2-й группе — 74 % ($n=38$).

После операции отмечен значимый регресс дооперационного уровня как в 1-й ($p=0,002$), так и во 2-й группе ($p=0,008$). При динамическом наблюдении выраженности болевого синдрома по ВАШ в области оперативного вмешательства после операции, через 30, 60 мин и перед переводом в отделение (90 мин) установлена минимальная её степень в отмеченные протоколом исследования временны́е промежутки в 1-й группе, во 2-й группе верифицирован статистически значимо больший его уровень в течение указанного периода наблюдения ($p<0,001$), *табл. 2*.

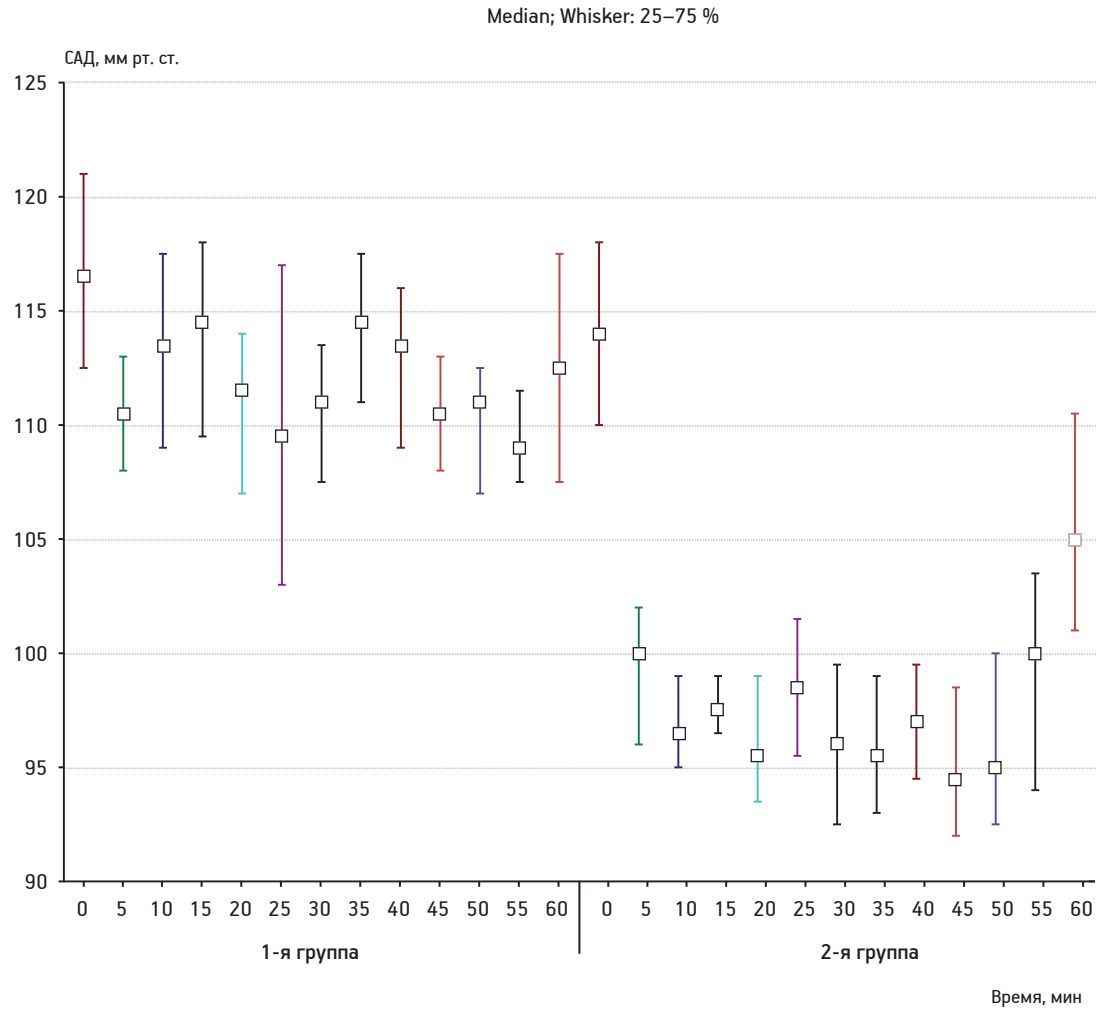


Рис. 1. Динамика интраоперационного САД у пациентов исследуемых групп

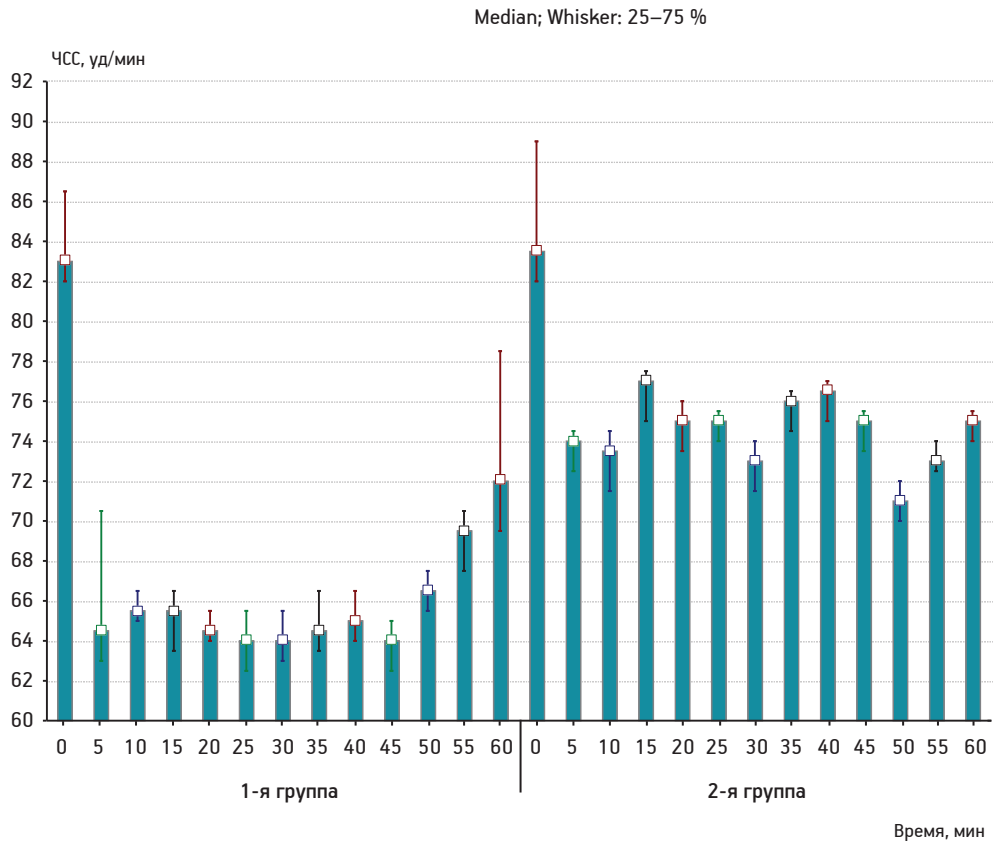


Рис. 2. Динамика интраоперационной ЧСС у пациентов исследуемых групп

Таблица 2

Динамика уровня болевых ощущений по ВАШ в области оперативного вмешательства у пациентов обеих групп, мм

Группа	Этапы исследования			
	после операции	через 30 мин	через 60 мин	через 90 мин
1-я	6 (5; 8)*	9,5 (9; 11)*	12 (11; 13)*	15 (15; 17)*
2-я	12 (10; 15)*	16 (13; 20)*	21 (20; 24)*	26 (22; 30)*

* Достоверность различий между исследуемыми группами на одинаковых этапах исследования.

Таблица 3

Распределение пациентов обеих групп по осложнениям, абс. число (%)

Осложнение	1-я группа	2-я группа	*p*
Рвота	2 (6)	6 (12)	0,62
Брадикардия	3 (9)	1 (2)	0,01
Депрессия дыхания	0 (0)	7 (14)	<0,001
Головокружение	1 (3)	4 (8)	0,12
Тошнота	1 (3)	2 (4)	0,24
Общее количество	7 (21)	20 (40)	0,02

При изучении потребности в обезболивании установлено, что после интраоперационной инфузии Д, в первые послеоперационные сутки, в подавляющем большинстве случаев (29; 91%) дополнительного применения анальгетиков не потребовалось, в группе без введения Д количество таких пациентов составило 14 (27%).

Зарегистрированные осложнения, связанные с применением препаратов для седации в исследуемых группах, отражены в *табл. 3*.

При анализе получено статистически значимо меньшее число осложнений при использовании седации в 1-й группе (p=0,02). При детализации нежелательных последствий установлено статистически значимо большее число случаев брадикардии в 1-й группе и депрессии дыхания во 2-й группе. Появление брадикардии потребовало введения артропина (0,05 мг), при депрессии дыхания проводили выдвигание нижней челюсти и дополнительную подачу кислорода через маску.

Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по скорости восстановления психомоторных функций, у всех пациентов 1-й группы на момент перевода в отделение

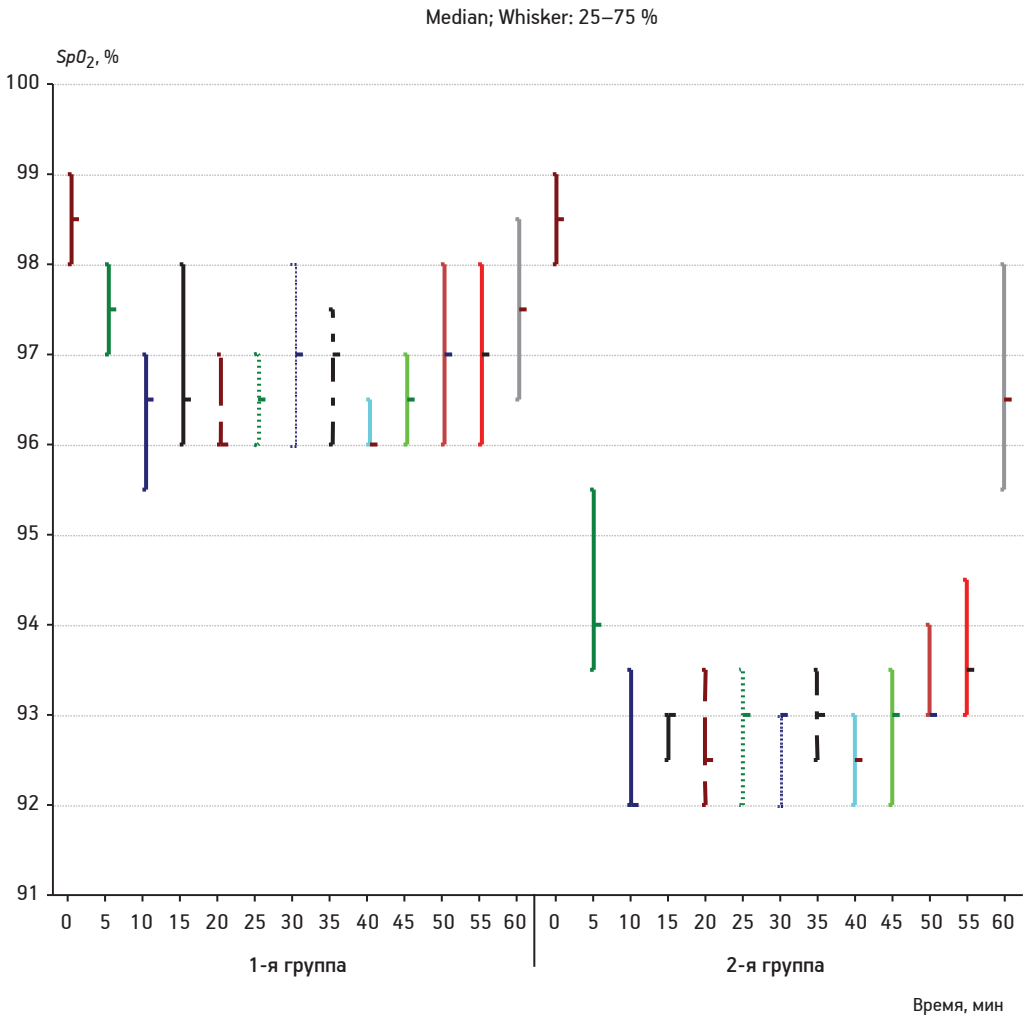


Рис. 3. Динамика интраоперационного показателя SpO_2 у пациентов исследуемых групп

(через 90 мин) уровень седации соответствовал RASS 0 и II по Ramsay. Во 2-й группе у 5 (10 %) пациентов в связи с недостаточно полным восстановлением уровня сознания через 90 мин потребовалось продление наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии.

При переводе пациентов в отделение после выполнения пункционных хирургических вмешательств по субъективной шкале удовлетворённости проведённой операцией Macnab доля хороших и отличных результатов в 1-й группе составила 25 и 75 % соответственно, во 2-й — 62 и 34 %, неудовлетворительных результатов не зарегистрировано.

Широкая распространенность вертеброгенной патологии у лиц старшей возрастной группы стимулирует спинальных хирургов к использованию минимально-инвазивных хирургических технологий, для безопасности выполнения которых применяют различные схемы мультимодальной анестезии [2, 3]. В последние два десятилетия для снижения болевого вертеброгенного синдрома активное внедрение получили пункционные методики, такие как денервация ДС [23, 25] и заднебоковая ТЭД [9, 15]. При выполнении минимально-инвазивных операций необходима не только седация и аналгезия, но и сохранение нормальных показателей гемодинамики (АД и ЧСС), что особенно актуально у пациентов старшей возрастной группы, имеющих высокий риск общесоматической декомпенсации [1, 3, 9].

Многие спинальные хирурги указывают на возможность использования местной анестезии при малоинвазивных спинальных вмешательствах [11, 24]. Но при этом в ряде случаев низкий индивидуальный болевой порог и психосоматическая тревожность не позволяют обеспечить адекватное периоперационное обезболивание, что требует выполнения общей анестезии [9]. В этих условиях отсутствие вербального контакта с пациентом создает риск ятрогенного повреждения сосудисто-нервных образований при наличии аномалий последних, а также за счет изменения

нормальной анатомии при дегенеративных заболеваниях опорных элементов позвоночного столба.

В данном исследовании выполнены сравнение и оценка безопасности двух седативных средств, Пропофола и Д, для седации при минимально-инвазивных пункционных хирургических методиках у пациентов пожилого возраста, которые ранее не проводились.

Подтверждены свойства Д, направленные на стабилизацию интраоперационной гемодинамики, отсутствие кардиодепрессивного эффекта и угнетения дыхания по сравнению с группой пациентов с применением Пропофола [10, 22]. В 1-й группе с использованием Д не отмечено эпизодов артериальной гипотензии и значимого снижения показателя $S\rho O_2$ по сравнению со 2-й группой, зарегистрированная брадикардия не сопровождалась гемодинамически значимыми нарушениями.

Обоснован антиноцицептивный механизм Д, связанный с коррекцией вегетативной болевой реакции, в виде адекватности обезболивания, при этом степень его недостаточности во время вмешательства отражается на потребности в послеоперационной аналгезии [1, 13]. В данной работе отмечено значимое уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома, а также снижение потребности в послеоперационном введении анальгетиков в группе пациентов, оперированных с введением Д.

Заключение

Дексмедетомидин является эффективным и безопасным препаратом, используемым во время проведения минимально-инвазивных пункционных хирургических методик, при лечении пациентов пожилого возраста с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Он не оказывает депрессии кардиореспираторной системы, что не создает интраоперационного риска выполнения дополнительных врачебных манипуляций при возникновении угнетения дыхания и артериальной гипотензии. Препарат реализует хороший седативный эффект на всех этапах хирургического вмешательства с быстрым и полноценным восстановлением психосоматических функций без удлинения сроков нахождения в палате интенсивной терапии и низким числом неблагоприятных последствий. Дексмедетомидин обеспечивает достаточную степень аналгезии, снижая потребность в дополнительном обезболивании. Данный препарат способствует эффективной нейровегетативной защите в виде снижения тревожности, что предупреждает развитие стрессовых сердечно-сосудистых реакций в периоперационном периоде.

Литература

1. *Арефьев А.М., Куликов А.С., Лубнин А.Ю.* Дексмедетомидин в нейроанестезиологии // Анестезиол. и реаниматол. 2017. Т. 62. № 3. С. 213–219.

2. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К.* Анализ клинической эффективности применения метода фасетопластики при лечении фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 84–91.

3. *Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А., Белых Е.Г.* Применение измеряемого коэффициента диффузии в диагностике дегенерации поясничных межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста методом диффузионно-взвешенной МРТ // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 103–109.

4. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г.* Эффективность пункционных методик при лечении пациентов с переломами и гемангиомами тел позвонков // Клин. мед. 2015. № 4. С. 61–66.

5. *Кувшинова О.А.* Проблема старения в современном российском обществе: социально-демографический аспект // Вест. Поволжской академии государственной службы. 2010. № 1. С. 139–145.

6. *Соленкова А.В., Лубнин А.Ю., Коновалов Н.А. и др.* Послеоперационная продленная эпидуральная аналгезия при спинальных нейрохирургических вмешательствах. Ч. I. Анализ эффективности и безопасности применения продленной эпидуральной анестезии в сравнении с традиционными схемами послеоперационного обезболивания при спинальных нейрохирургических вмешательствах // Анестезиол. и реаниматол. 2017. Т. 62. № 3. С. 172–177.

7. *Bajwa S.J., Haldar R.* Pain management following spinal surgeries: an appraisal of the available options // J. Craniovertebr. Junction Spine. 2015. Vol. 6. № 3. P. 105–110.

8. *Bekker A., Haile M., Kline R. et al.* The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2013. Vol. 25. № 1. P. 16–24.

9. *Choi K.C., Lee J.H., Kim J.S. et al.* Unsuccessful percutaneous endoscopic lumbar discectomy: a single-center experience of 10,228 cases // Neurosurgery. 2015. Vol. 76. № 4. P. 372–380.

10. *Eren G., Cukurova Z., Demir G. et al.* Comparison of dexmedetomidine and three different doses of midazolam in preoperative sedation // J. Anaesthesiol. clin. Pharmacol. 2011. Vol. 27. P. 367–372.

11. *Fang G., Ding Z., Song Z.* Comparison of the Effects of Epidural Anesthesia and Local Anesthesia in Lumbar Transforaminal Endoscopic Surgery // Pain Physic. 2016. Vol. 19. № 7. P. E1001–E1004.

12. *Frölich M.A., Arabshahi A., Katholi C., et al.* Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers // J. clin. Anesth. 2011. Vol. 23. № 3. P. 218–223.

13. *Gupta P., Joshi S., Jethava D., Kumar A.* Dexmedetomidine ameliorates monitored anaesthesia care // Indian J. Anaesth. 2014. Vol. 58. P. 154–159.

14. *Kim K.H.* Safe Sedation and Hypnosis using Dexmedetomidine for Minimally Invasive Spine Surgery in a Prone Position // Korean J. Pain. 2014. Vol. 27. № 4. P. 313–320.

15. *Kim C.H., Chung C.K., Choi Y. et al.* The Selection of Open or Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy According to an Age Cut-off Point: Nationwide Cohort Study // Spine. 2015. Vol. 40. № 19. P. E1063–E1070.

16. Mao S., Zhu C., Chang Y. Effects of different anesthesia methods on postoperative transient neurological syndrome in patients with lumbar disc herniation // Exp. Ther. Med. 2017. Vol. 14. № 4. P. 3112–3116.

17. Olson D., Lynn M., Thoyre S.M., Graffagnino C. The limited reliability of the Ramsay scale // Neurocrit. Care. 2007. Vol. 7. № 3. P. 227–231.

18. Pomarol-Clotet E., Honey G.D., Murray G.K. et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study // Brit. J. Psychiat. 2006. Vol. 189. P. 173–179.

19. Rao S.H., Sudhakar B., Subramanyam P.K. Haemodynamic and anaesthetic advantages of dexmedetomidine // South Afr. J. Anaesth. Analg. 2012. Vol. 18. № 6. P. 326–331.

20. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. № 10. P. 1338–1344.

21. Shukry M., Miller J.A. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures // Ther. Clin. Risk Manag. 2010. Vol. 6. P. 111–121.

22. Urban M.K., Wukovits B., Flynn E. Dexmedetomidine versus Propofol for the sedation of ventilated spinal patients // Anesthesiology. 2004. Vol. 101. P. A158.

23. Van Tilburg C.W., Stronks D.L., Groeneweg J.G., Huygen F.J. Randomised sham-controlled double-blind multicentre clinical trial to ascertain the effect of percutaneous radiofrequency treatment for lumbar facet joint pain // Bone Joint J. 2016. Vol. 98-B. № 11. P. 1526–1533.

24. Yeung A.T., Yeung C.A. Minimally invasive techniques for the management of lumbar disc herniation // Orthop. Clin. North. Amer. 2007. Vol. 38. P. 363–372.

25. Yilmaz C., Kabatas S., Cansever T. et al. Radiofrequency facet joint neurotomy in treatment of facet syndrome // J. Spinal Dis. Tech. 2010. Vol. 23. № 7. P. 480–485.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 408–415

V. A. Byvaltsev [1, 2, 3, 4], V. Yu. Goloborod'ko [2], A. A. Kalinin [1, 2], A. K. Okoneshnikova [1, 2], M. V. Strelkov [2]

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF DEXMEDETOMIDINE IN THE TREATMENT OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE WITH MINIMALLY INVASIVE PUNCTURE TECHNIQUES IN ELDERLY PATIENTS

[1] Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003; [2] Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passazhirkii, Neurosurgery Center, 10, Botkina str., Irkutsk, 664005; [3] Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1, Bortcov Revolucii str., Irkutsk, 664003; [4] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100, micr. Jubileinyi, Irkutsk, 664049

The aim of the study was a comparative analysis of the effectiveness of the use of Dexmedetomidine and Propofol in the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine with minimally invasive puncture techniques in elderly patients. The study included 83 elderly patients (over 60 years old) who underwent laser denervation of facet joints (*n*=44) and posterolateral transforaminal endoscopic discectomy (*n*=39): in the first group, Dexmedetomidine (*n*=32), in the second group — Propofol (*n*=51). For the comparative analysis, gender characteristics (gender, age), constitutional features (height, weight, body mass index), the degree of physical status by ASA, the intensity of the pain syndrome before surgery, the duration of the operation, the degree of patient satisfaction with the Macnab surgery, the complications. In the dynamics analyzed: the level of sedation on the scales RASS and Ramsay; intraoperative parameters of cardiovascular and respiratory systems (systolic blood pressure, heart rate, hemoglobin oxygen saturation (SpO_2), level of pain syndrome according to VAS in the field of operative intervention. As a result, it has been established that the use of Dexmedetomidine in minimally invasive puncture techniques in elderly patients allows ensure safety and efficacy in the perioperative period, a sufficient degree of sedation and analgesia without depression of the cardio-respiratory system.

Key words: *lumbar spine, degenerative disease, elderly patients, minimal invasive surgical methods, Dexmedetomidine*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.728.3-77-089-053.09

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 416–422

В. Ю. Мурылев[1, 2], П. М. Елизаров[1, 2], А. В. Музыченков[1, 2], Я. А. Рукин[1], А. А. Деринг[2], Г. А. Куковенко[1, 2], Г. Г. Рубин[2]

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, e-mail: Elizarov_07@mail.ru; [2] Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, 125284, Москва, ул. 2-й Боткинский проезд, 5

Проанализированы результаты эндопротезирования коленного сустава у двух групп больных — 40 пациентов старческого возраста и 40 долгожителей с учетом их коморбидности. Больные с индексом коморбидности М. Чарлсона (Charlson) 5–8 баллов подлежат госпитализации по профилю для дообследования и стационарного лечения отягощающей соматической патологии, подготовки к будущей операции эндопротезирования коленного сустава. После оперативного лечения результат в группах по шкале KOOS составил 78±8,18 и 76±11,36 балла, а по шкале WOMAC — 142±4,6 и 151±4,8 балла соответственно. Через год после операции не отмечалось статистически значимых различий между группами. Оперативное вмешательство является возможным только при минимизации его риска.

Ключевые слова: коленный сустав, тотальное эндопротезирование, пациенты старческого возраста и долгожители, коморбидность

К сожалению, с возрастом к человеку приходит не только мудрость, но и накапливается целый багаж сопутствующих заболеваний. Согласно классификации Европейского регионального бюро ВОЗ, начало старости определяется возрастом 75 лет. Люди старше 90 лет уже относятся к долгожителям [7]. Не секрет, что достаточно высокий процент лиц старческого возраста и долгожителей страдает гонартрозом. На долю последнего приходится почти $^1/_4$ (24,7 %) болезней крупных суставов [4]. По данным Т. К. Хутыз, на заболевания крупных суставов нижних конечностей приходится 47,2 % от общего числа инвалидов с заболеваниями опорно-двигательной системы, из них 27,4 % приходится на долю деформирующего остеоартроза коленного сустава [6]. Неуклонно растет первичная инвалидность в РФ в связи с повреждением коленного сустава. В 2003 г. в сравнении с 1999 г. цифра пациентов-инвалидов, страдающих гонартрозом, увеличилась на 14 %. Данным заболеванием статистически чаще страдают женщины — 79,5 %, мужчины — лишь в 20,5 % [6]. Эффективное эндопротезирование коленного сустава должно не только избавить больного от болей и повысить его активность в плане передвижения, но и позволить человеку наполнить жизнь позитивными эмоциями, помогать семье, путешествовать, заниматься воспитанием внуков и правнуков, не ограничивать себя рамками, которые диктует гонартроз. Для улучшения качества жизни этих пациентов надо оперировать, несмотря на заслуженный возраст и риск.

Качество жизни — субъективный показатель физического, психического, эмоционального и социального функционирования больного, основанный на его субъективном восприятии. Показатель «качество жизни» используется различными исследователями для более точного определения степени эффективности лечения [1]. Тотальная артропластика коленного сустава — эффективный метод лечения терминальной стадии остеоартроза. Только в США с 1992 по 2010 г. частота эндопротезирования возросла на 99,2 % [17].

В работах R. S. Laskin (1999) изучали результаты эндопротезирования коленного сустава у 62 больных, средний возраст которых 87 лет [18]. 70 % этих пациентов еще перед операцией имели проблемы с сердцем. Хирургических осложнений было больше у более пожилых пациентов. Отмечено, что осложнений было меньше у больных, которым проводили эпидуральную анестезию, а не наркоз. 75 % прооперированных пациентов могли передвигаться с тростью по улице, 76 % могли жить независимо и были социально адаптированы. Только двум пациентам из 62, по данным R. S. Laskin, после эндопротезирования требовался постоянный уход медсестры [18]. Согласно работам M. W. Pagnano и соавт., проводимым в 2004 г., под их наблюдением находился 41 больной, средний возраст которых 92 года (90—

102 года). Проведено 51 эндопротезирование коленного сустава. Было выполнено 44 первичных эндопротезирования и 7 случаев ревизионного. Получены неплохие послеоперационные результаты. Лишь один пациент умер в раннем постоперационном периоде. Ни одному из этих больных больше ревизионных вмешательств не потребовалось. Согласно оценке болевого синдрома, у данных групп больных (оценка проведена по Knee Society Pain scores) показатели улучшились с 30–29 пунктов оценки до операции до 86–87 пунктов после выполненного оперативного вмешательства в группах соответственно. Выживаемость пациентов составила более 4,4±2,2 года при первичном эндопротезированиии, 5,7±2,8 года — при ревизионном. M. W. Pagnano делает вывод, что эндопротезирование коленного сустава у «тех, кому за 90», — достаточно эффективный метод лечения, дает неплохой результат по прошествии времени и убирает изматывающий болевой синдром [21].

Существуют работы, позволяющие понять риски и преимущества эндопротезирования в пожилом возрасте. E. F. Kuperman и соавт. провели литературный метаанализ и систематический обзор исследований с 1990 по 2015 г. Были отобраны 22 исследования, оценивающие клинические исходы у двух групп больных — около 80 лет и старше 80. Было показано, что смертность более пожилых больных выше, однако абсолютная периоперационная смертность была менее 1%. Доказано, что у пациентов с минимальным числом сопутствующих заболеваний и хорошим функциональным статусом возраст не может являться противопоказанием к эндопротезированию коленного сустава [17].

По данным Medicare, около 80% всех затрат здравоохранения в США приходится на пациентов старше 65 лет с наличием четырех и более хронических заболеваний [25]. Н. А. Хитровым и соавт. в 2001 г. был проведен анализ соматической патологии у 175 больных с гонартрозом. Оказалось, что совокупность сопутствующих заболеваний у старческого контингента больных с гонартрозом выше в 1,7 раза, чем той же возрастной группы, но не страдающей гонартрозом. При остеоартрозе более чем в 2 раза чаще встречаются следующие заболевания: ИБС — 88,7%, старческая катаракта — 46%, артериальная гипертензия — 45%, ожирение — 21%, жировая дегенерация печени — 7%. При остеоартрозе чаще обнаруживают гастрит и гастродуоденит, доброкачественную гиперплазию молочной железы, болезни щитовидной железы, желчнокаменную болезнь, мочекаменную болезнь, язвенную болезнь [5]. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [19]. Таким образом остеоартроз, в частности гонартроз, относят к заболеваниям, ассоциированным не только с возрастом, но и с высоким уровнем коморбидности.

Установлено, что пациенты с остеоартрозом имеют более высокий риск развития коморбидных состояний, чем пациенты, им не страдающие [11, 15]. По мнению Г. Н. Романова и Э. В. Руденко, с возрастом у пациентов увеличивается индекс коморбидности, ухудшается течение сопутствующих заболеваний и увеличивается риск интра- и послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах [3]. Из вышесказанного можно сделать вывод, что одного желания помочь пациентам пожилого и старческого возраста улучшить качество жизни установкой эндопротеза коленного сустава мало. Необходима оценка всего объема коморбидных состояний, чтобы свести к минимуму интраоперационный риск и послеоперационные осложнения. Необходим правильный отбор больных на операцию с минимизацией риска, тщательная подготовка, коррекция коморбидных состояний. Особенно это актуально у старшей возрастной группы больных, подлежащих эндопротезированию.

Цель исследования — оценка возможности эндопротезирования коленного сустава у пациентов 80–95 лет с учетом их коморбидности. Актуальным является определение тактики лечения больного при плановом эндопротезировании коленного сустава в зависимости от индекса коморбидности М. Чарлсона (Charlson) и степени тяжести состояния больного по классификации объективного статуса Американского общества анестезиологов (ASA). Оценка результатов проведенного эндопротезирования в плане изменения качества жизни у пациентов была проведена через год после операции.

Материалы и методы

Ежегодно в Центре эндопротезирования костей и суставов Городской клинической больни-

цы им. С. П. Боткина и в Клинике травматологии и ортопедии Первого Московского ГМУ им. И. М. Сеченова выполняется более 2 200 артропластик различных суставов. На долю коленного сустава приходится около 1 000 операций ежегодно.

Проведено исследование, в котором в течение года наблюдали 80 пациентов старческой возрастной группы и долгожителей, у которых выполнено одностороннее эндопротезирование коленного сустава. Всем больным по показаниям выполнено цементное эндопротезирование коленного сустава тотальными эндопротезами типа *CR* и *PS* без каких-либо предпочтений в выборе фирмы-производителя. В исследование не вошли пациенты с двусторонним эндопротезированием, поскольку в литературе имеются данные, свидетельствующие о прогрессивном увеличении числа осложнений у таких больных [20]. Больных с когнитивными нарушениями не включали в исследование.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: группа *A* — 40 пациентов 80–85 лет, средний возраст — 82 года, из них 23 женщины; группа *B* — 40 пациентов старческого возраста и долгожителей 86–95 лет, средний возраст — 87 лет, их них 27 женщин.

Распределение пациентов с учетом «рабочего» диагноза представлено на *рис. 1*. В обеих возрастных группах преобладали пациенты с идеопатическим деформирующим артрозом коленного сустава. С точки зрения имеющейся деформации коленного сустава, в обеих группах больных преобладала варусная деформация. В группе *A* варус отмечен у 32 (80 %) больных, вальгус — у 8 (20 %). Угол отклонения от механической оси составлял 8–27° варуса и 11–22° вальгуса. В группе *B* варус отмечен у 34 (85 %) больных, вальгус— у 6 (15 %). Угол варусной деформации составлял 10–30°, вальгусной — 5–24°. Для корректной установки компонентов эндопротеза, с учетом имеющейся деформации оси, была широко использована при имплантации навигационная система *Stryker*.

Принципиально любые оперативные вмешательства у больных старше 80 лет представляют определенный риск, даже выполненные по жизненным показаниям. Для оценки коморбидности и лучшего понимания рисков в предстоящей операции был применен индекс М. Чарлсона, который используется для оценки прогноза летальности у больных с сопутствующей патологией [12]. Он представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни у пациента старше 40 лет.

Ориентация была на «Способ выбора тактики при эндопротезировании коленного сустава у пациентов с сопутствующими заболеваниями» (патент РФ № 2524146, опубл. 27.07.2014 г., бюл. № 21) [2]. Способ заключается в том, что в ходе клинического, лабораторного и инструментального обследования у больного устанавливают сопутствующий диагноз, производят подсчет индекса коморбидности М. Чарлсона, определяют степень тяжести больного по ASA. Обозначенные стандарты таковы: при выявлении сочетания IV степени тяжести по ASA с индексом коморбидности выше 7 баллов пациенту эндопротезирование коленного сустава не выполняют; при индексе коморбидности 5–7 баллов и III степени тяжести по ASA больного госпитализируют в профильное соматическое отделение для подготовки к артропластике; при

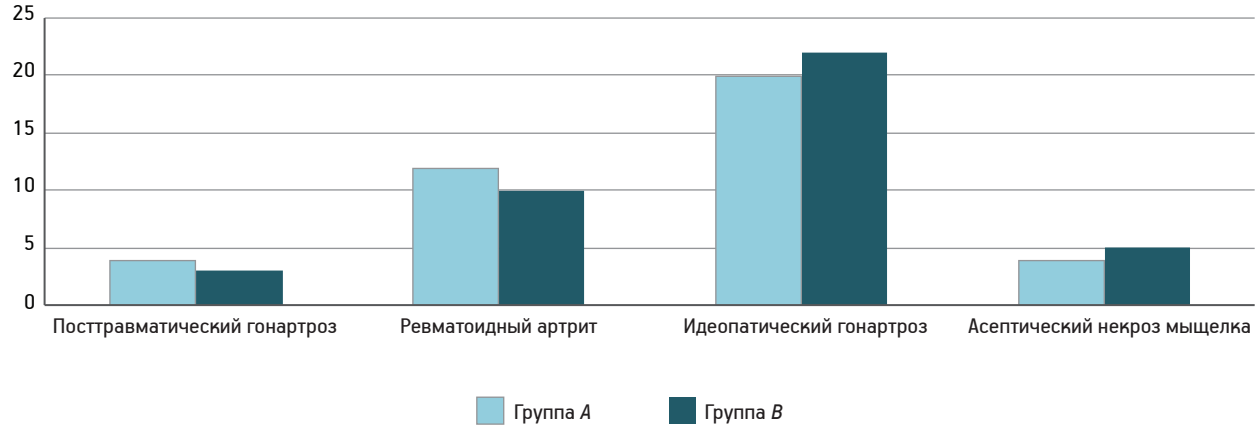


Рис. 1. Распределение больных обеих групп по диагнозу

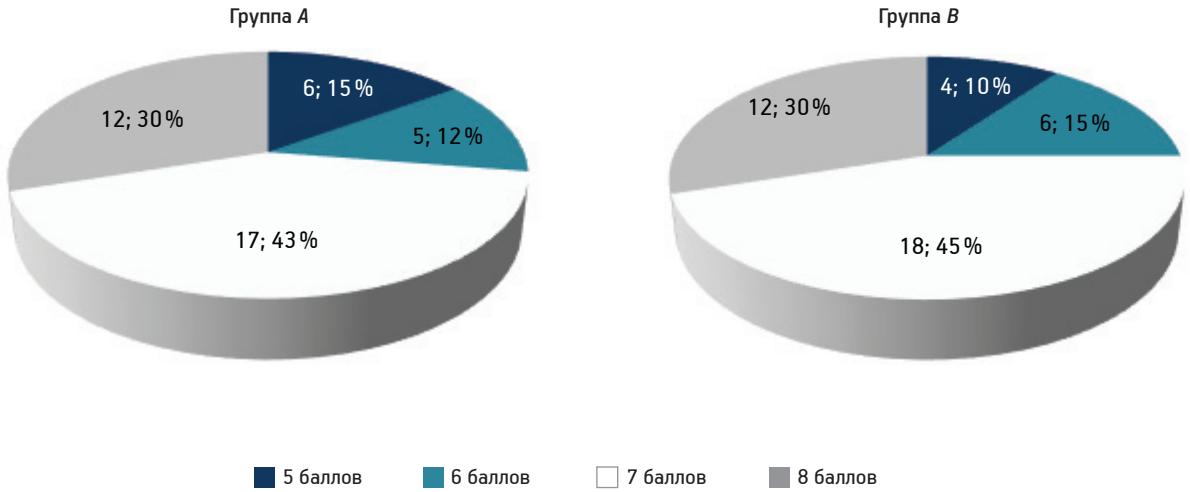


Рис. 2. Распределение пациентов обеих групп по индексу коморбидности М. Чарлсона

индексе М. Чарлсона до 4 баллов и I или II степени тяжести по ASA больному выполняют тотальное эндопротезирование коленного сустава. С учетом возраста наблюдаемых пациентов, больные 80–90 лет только за «почтенный возраст» уже получали автоматически 4 балла индекса М. Чарлсона, а в возрастной категории старше 90 лет — по 5 баллов. С учетом сопутствующей патологии прогностически ожидаемо было повышение индекса М. Чарлсона. К отбору больных подходили очень тщательно. Пациентов с индексом 9 баллов и выше в исследование не включали. Данному контингенту операцию по замене коленного сустава не выполняли из-за высокого риска. Распределение пациентов по индексу М. Чарлсона показано на диаграмме (*рис. 2*). В обеих группах преобладали пациенты с индексом коморбидности 7 баллов (17,43 % — в группе *A* и 18,45 % — в группе *B*). Распределение больных с максимальными 8 баллами в группах идентичное. Распределение остальных больных, набравших меньшее число баллов (по 5 и 6) при госпитализации, было различным в обеих группах. В сформированной группе *A* было больше пациентов с 5 баллами, в группе *B* — с 6 баллами.

Подбор больных для эндопротезирования коленного сустава по индексу коморбидности был расширен до 8 баллов. Все пациенты с учетом индекса коморбидности по М. Чарлсону 5–8 баллов включительно профильно госпитализировались в стационар по сопутствующей соматической патологии для подготовки к эндопротезированию. Перед планируемой операцией оценивали физическое состояние по классификации ASA. Если у больного выявляли IV степень тяжести по ASA, то это означало, что тяжелые сопутствующие заболевания в сочетании с операцией или без нее угрожают жизни больного. Пациент получал лечение сопутствующего заболевания и, если не удавалось снизить риск ASA до III степени, то пациента не оперировали. Пациентам с IV степенью тяжести по ASA в операции было отказано в связи с высоким предоперационным и послеоперационным риском. Качество жизни пациентов оценивали при помощи анкетирования перед операцией и через год после имплантации эндопротеза. Использовали стандартные опросники KOOS (Knee ingury and Osteoarthritis Outcome Score) и WOMAC (WOMAC Osteoarthritis index), являющиеся валидными методиками для оценки качества жизни больных с остеоартрозом.

Статистический анализ и моделирование проводили с использованием персонального компьютера с процессором IntelCore i7 с объемом оперативной памяти 6 Гб в стандартной конфигурации. В исследовании также использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office 2016, IBM для организации и формирования базы данных, подготовки графиков. Оценку значимости различия средних показателей в независимых выборках производили в программе с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После выполнения эндопротезирования коленного сустава были отмечены послеоперационные осложнения у 16 (20 %) больных обеих групп (*таблица*).

Ни одно из осложнений не носило фатального характера. При сравнении двух групп по полученным осложнениям не было найдено принципиаль-

Распределение пациентов обеих групп по послеоперационным осложнениям, абс. число (%)

Осложнение	Группа *A*	Группа *B*
Послеоперационная гематома	2 (5)	3 (7,5)
Поверхностное расхождение швов с некрозом области шва	2 (5)	3 (7,5)
Краевой поверхностный некроз участков области послеоперационного шва	2 (5)	3 (7,5)
Нагноение препателлярной гематомы	1 (2,5)	–

ных различий. При выявлении послеоперационной гематомы (5 случаев, 6,25 %) производили ее пункцию под контролем УЗИ. Во всех случаях достигнуто заживление первичным натяжением. В случаях расхождения послеоперационного шва (5 случаев, 6,25 %) на фоне сформированного послеоперационного некроза пациенту выполняли иссечение измененных тканей единым блоком с последующим наложением глухих швов, было достигнуто заживление. При выявлении в послеоперационном периоде участка краевого поверхностного некроза (5 случаев, 6,25 %) он иссекался, было установлено динамическое наблюдение за раневым процессом. Достигнуто заживление вторичным натяжением во всех случаях. Нагноение препателлярной гематомы отмечено у одной пациентки 84 лет, в анамнезе — падение на 4-е сутки после операции на коленный сустав, образование препателлярной гематомы, нагноение, дренирование и заживление последней вторичным натяжением.

Все больные после операции получали антикоагулянтную терапию. Клинически значимый тромбоз глубоких вен развился в течение 8 дней у одного пациента группы *A* (2,5 %). Как случайная находка, практически бессимптомный неэмболоопасный тромбоз вен голени диагностирован у 10 % пациентов группы *A* и у 12,5 % группы *B* при УЗИ на сроке 2,5–3 мес после операции. Несмотря на то, что был тщательный отбор больных на эндопротезирование, проведена коррекция коморбидных состояний стационарно (пациентов с индексом М. Чарлсона более 8 баллов и риском по ASA выше III степени не оперировали), через год не удалось найти информацию о состоянии 26 человек (12 — группы *A*, 14 — группы *B*). В группе *A* умерли 4 человека, в группе *B* — 5: причиной смерти явились инфаркт миокарда (2 пациента), тромбоэмболия (1 больной), инсульт (1 больной). В остальных случаях родственники отказались давать какие-либо комментарии. 17 пациентов не явились на осмотр и их не удалось найти по телефону. Таким образом, провести анкетирование и оценить результаты операции через год было возможно только у 54 человек (группа *A* — 28 чел., группа *B* — 26 чел.). Пациенты были обследованы по шкалам KOOS и WOMAC. В группе *A* результат до оперативного лечения по шкале KOOS составил 32,7±2,2 балла, коэффициент вариации — 7 %, средняя ошибка среднего арифметического в ходе исследования — 0,347. В группе *B* результат до оперативного лечения по шкале KOOS был 28±12,25 балла, коэффициент вариации — 8 %, средняя ошибка среднего арифметического — 0,4. В группе *A* после оперативного лечения результат по шкале KOOS — 78±8,18 балла, коэффициент вариации — 8,89 %, средняя ошибка среднего арифметического — 1,32. В группе *B* после операции результат по шкале KOOS — 76±11,36 балла, коэффициент вариации — 8,89 %, средняя ошибка среднего арифметического — 1,8.

В группе *A* результат до оперативного лечения по шкале WOMAC составил 185±9,85 балла, коэффициент вариации — 4 %, средняя ошибка среднего арифметического в ходе исследования — 2,7. В группе *B* результат до оперативного лечения по шкале WOMAC был 192±8,72 балла, коэффициент вариации — 8 %, средняя ошибка среднего арифметического — 3,1. Через год после оперативного лечения в группе *A* результат по шкале WOMAC составил 142±4,6 балла, коэффициент вариации — 6 %, средняя ошибка среднего арифметического — 3,2. В группе *B* результат по шкале WOMAC был 151±4,8, коэффициент вариации — 7 %, средняя ошибка среднего арифметического — 4,1.

Исходя из данных расчетов, при сравнении результатов до и после операции в группе *A* по шкале KOOS было получено значение *t*-критерия Стьюдента 34,07, что при числе степеней свободы $f=66$ и критическом значение *t*-критерия Стьюдента, равном 1,997, при уровне значимости $\alpha=0,05$ говорит о статистически достоверных различиях. Аналогичная ситуация возникла и в группе *B*: при сравнении результатов по шкале KOOS значение *t*-критерия Стьюдента составило 33,99, число степеней свободы $f=64$, что при критическом значении *t*-критерия Стьюдента, равном 1,998, при уровне значимости $\alpha=0,05$ говорит также о статистической достоверности в разнице полученных данных.

Данные показатели свидетельствуют, что, несмотря на невозможность общения со всем пулом

больных спустя год после оперативного пособия, отмечается достоверно положительная динамика в послеоперационном периоде. Однако статистически достоверной разницы между группами *A* и *B* в послеоперационном периоде получить не удалось. Значение *t*-критерия Стьюдента 1,80, при числе степеней свободы $f=52$ и критическом значении *t*-критерия Стьюдента, равном 2,007, при уровне значимости $\alpha=0,05$ говорит об отсутствии статистической разницы.

Данный факт позволяет сделать вывод, что результаты оперативного лечения в обеих группах по шкале KOOS практически одинаковы. Результаты по шкале WOMAC в рамках одной группы до оперативного лечения и после также можно считать статистически достоверно различными как в группе *A*, так и в группе *B*. Значение *t*-критерия Стьюдента составило 10,27, при числе степеней свободы $f=66$, для критического значения *t*-критерия Стьюдента, равного 1,997, в группе *A*. В группе *B* значение *t*-критерия Стьюдента составило 7,98, критическое значение *t*-критерия Стьюдента, равное 1,998, при уровне значимости $\alpha=0,05$ и числе степеней свободы $f=64$. При сравнении результатов оперативного пособия по шкале WOMAC между группами, так же как и в случае с применением шкалы KOOS, статистически достоверной разницы в результатах выявлено не было.

Заключение

Эндопротезирование коленного сустава является распространенной и эффективной методикой лечения гонартроза в его конечной стадии. Пациенты, которым производят тотальное эндопротезирование коленного сустава, в основном гериатрические. В США объем тотального эндопротезирования коленного сустава у лиц, охваченных программой Medicare, еще в 2010 г. увеличился на 161%, а коэффициент использования именно тотального эндопротезирования коленного сустава увеличился на 99,2% на протяжении прошедших 10 лет [13, 17].

Прослеживаемая тенденция позволяет говорить о неплохих результатах эндопротезирования у пожилых людей. После операции у них уходит болевой синдром, улучшается функция сустава, восстанавливается опороспособность конечности, больные становятся более мобильными. Зарубежные авторы отмечают, что расширяется признание оперативного лечения у старшей возрастной группы. Четыре из пяти пациентов, получивших эндопротез коленного сустава, удовлетворены его имплантацией [8, 16, 22]. Имеются и противоположные публикации, где ставятся под сомнения преимущества тотального эндопротезирования коленного сустава у пациентов старше 80 лет из- за высокого риска осложнений [14]. Тем не менее, большинство исследований демонстрируют сопоставимые данные у группы молодых и пожилых пациентов с точки зрения функции, облегчения боли, полученных рентгенологических результатов [10, 23, 24].

Известно, что многие исследования демонстрируют сопоставимые результаты после эндопротезирования коленного сустава с точки зрения функционального эффекта, облегчения боли, удовлетворенности и хорошей клинической картины у пациентов 80 лет и более старшей возрастной группы [9, 10, 24]. Данное исследование показало, что пациенты обеих возрастных групп не обнаруживают существенных различий в предоперационном качестве жизни. После выполненной имплантации эндопротеза коленного сустава результаты по шкалам KOOS и WOMAC схожи. Полученные результаты в группах объясняются тщательным отбором больных с коррекцией коморбидных состояний. Больные удовлетворены полученным функциональным результатом. У них отсутствует болевой синдром, возросла физическая активность и улучшилось качество жизни. При сравнении двух групп по полученным осложнениям не было найдено принципиальных различий. Результаты исследования позволяют согласиться с концепцией D. A. Stroh и соавт., которые отмечают, что у пациентов старше 80 лет уровень хирургических осложнений не выше, чем у прооперированных больных более молодого возраста [23].

Таким образом, тотальное эндопротезирование коленного сустава у старшей возрастной группы и долгожителей возможно, но представляет достаточно высокий риск. При отборе больных для операции необходима коррекция их коморбидных состояний. Больные с индексом коморбидности по М. Чарлсону 5—8 баллов подлежат госпитализации по профилю для дообследования и лечения отягощающей соматической патологии в условиях стационара и подготовки к будущей операции. Оперативное вмешательство является возможным только при минимизации риска, с правильным прогнозированием успеха, с максимальным обсле-

дованием перед операцией и скрупулезной предоперационной подготовкой.

Литература

1. *Алехин А.Н., Трифонова Е.А., Чумакова И.О. и др.* Отношение к болезни пациентов с фибрилляцией предсердий, проходящих лечение методом катетерной аблации // Вест. аритмол. 2012. № 67. С. 50–58.

2. *Горбатенко А.И., Алабут А.В., Сикилинда В.Д. и др.* Способ выбора тактики при эндопротезировании коленного сустава у пациентов с сопутствующими заболеваниями: Патент РФ №2524146, опубл. 27.07.2014, бюл. № 21.

3. *Романов Г.Н., Руденко Э.В.* Сравнительный анализ показателей индекса коморбидности и факторов риска у пациентов с остеопорозом и низкотравматическими переломами // Медицина. 2011. № 4. С. 8–13.

4. *Тихилов Р.М., Воронцова Т.Н., Черный А.Ж., Лучанинов С.С.* Состояние травматизма и ортопедической заболеваемости взрослого населения Санкт-Петербурга в 2009–2011 гг. и работа травматолого-ортопедической службы города // Травматол. и ортопед. России. 2012. Т. 4. № 66. С. 110–120.

5. *Хитров Н.А., Цурко В.В., Малышева А.Н.* Заболеваемость, половая и возрастная структура остеоартроза // Клин. геронтол. 2001. Т. 7. № 8. С. 64.

6. *Хутыз Т.К.* Медико-социальная реабилитация больных и инвалидов вследствие заболеваний коленного сустава: Дис. канд. мед. наук. 2006.

7. *Цыганков В.А., Жаркова С.Л.* Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам // Омск. науч. вестн. 2009. Т. 4. № 79. С. 67–70.

8. *Baker P.N., Van der Meulen J.H., Lewsey J., Gregg P.J.* National Joint Registry for England and Wales The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales // J. Bone Joint Surg. (Br). 2007. Vol. 89. № 7. P. 893–900.

9. *Berend M.E., Thong A.E., Faris G.W. et al.* Total joint arthroplasty in the extremely elderly: hip and knee arthroplasty after entering the 89th year of life // J. Arthroplasty. 2003. Vol. 18. № 7. P. 817–821.

10. *Brander V.A., Malhotra S., Jet J. et.al.* Outcome of hip and knee arthroplasty in persons aged 80 years and older // Clin. Orthop. Relat. Res. 1997. № 345. P. 67–78.

11. *Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al.* Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Seminars Arthr. Rheum. 2005. Vol. 35. № 1. P. 31–37.

12. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.

13. *Cram P., Lu X., Kates S.L. et al.* Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries 1991–2010 // J.A.M.A. 2012. Vol. 308. № 12. P. 1227–1236.

14. *Hosick W.B., Lotke P.A., Baldwin A.* Total knee arthroplasty in patients 80 years of age and older // Clin. Orthop. Relat. Res. 1994. № 299. P. 77–80.

15. *Kadam U.T., Jordan K., Craft P.R.* Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Walls // Ann. Rheum. Dis. 2004. Vol. 63. P. 408–414.

16. *Kane R.L., Saleh K.J., Wilt T.J., Bershadsky B.* The functional outcomes of total knee arthroplasty// J. Bone Joint Surg. Amer. 2005. Vol. 8. № 8. P. 1719–1724.

17. *Kuperman E.F., Schweizer M., Joy P. et al.* The effects of advanced age on primary total knee arthroplasty: ametaanaysis and systematic review // BMC Geriat. 2016. T. 16. № 41. doi10.1186/s12877–016–0215–4.

18. *Laskin R.S.* Total knee replacement in patients older than 85 years // Clin. Orthop. Relat. Res. 1999. Vol. 367. P. 43–49.

19. *Munoz E., Rosner F., Friedman R. at al.* Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups // Amer. J. Med. 1988. Vol. 84. № 5. P. 933–939.

20. *Odum S.M., Springer B.D.* In-hospital complication rates and associated factors after simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty // J. Bone Joint Surg. Amer. 2014. Vol. 96. № 13. P. 1058–1065.

21. *Pagnano M.W., Mclamb L.,Trousdale R.T.* Total knee arthroplasty for patients 90 years of age and older // Clin. orthoped. and related res. 2004. Vol. 2. № 418. P. 179–183.

22. *Skou S.T., Roos E.M., Laursen M.B. et al.* A randomized, controlled trial of total knee replacement // New Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 17. P.1597–1606.

23. *Stroh D.A., Delanois R., Naziri Q. et al.* Total knee arthoplasty in patients over 80 years of age // J. Knee Surg. 2011. Vol. 24. № 4. P. 279–284.

24. *Zicat B., Rorabeck C.H., Bourne R.B. et al.* Total knee arthroplasty in the octogenarian // J. Arthroplasty. 1993. Vol. 8. № 4. P. 395–400.

25. *Wolff J.L., Starfield B., Anderson G.* Prevalence, expenditures and complications of multiple chronic conditions in the elderly // Arch. intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2269–2276.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 416–422

V. Yu. Murilev[1, 2], P. M. Elizarov[1, 2], A. V. Muzichenkov[1, 2], Ya. A. Rukin[1], A. A. Dering[2], G. A. Kukovenko[1, 2], G. G. Rubin[2]

TOTAL KNEE ARTHROPLASTY IN SENILE AGE PATIENTS AND LONG LIVERS

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
e-mail: Elizarov_07@mail.ru; [2] S. P. Botkin Moscow City Hospital, 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284

The analysis of results of knee arthroplasty performed in two groups of patients — 40 patients of senile age and 40 long-livers, taking into account their comorbidity was perfomed. Patients with the Charlson comorbidity index of 5–8 points, subject to hospitalization on the profile for pre-examination and inpatient treatment of aggravating somatic pathology, as preparation for a future knee replacement surgery. Results after the operation in the groups on the scale KOOS was 78±8,18 and 76±11,36, and according to WOMAC 142±4,6 and 151±4,8, respectively. A year after the operation, there were no statistically significant differences between two groups. Operative intervention is possible only if its risk is minimized.

Key words: *knee, total knee arthroplasty, aged, geriartric patients, comorbidity*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-008.9:616.89-008.45/.48-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 423–427

А. В. Суханов[1, 2], А. В. Диптан[2], Г. А. Качалова[2], Г. А. Шураева[2]

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ УЧАСТНИКОВ ГРУПП ЗДОРОВЬЯ

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: 25081973@mail.ru; [2] Новосибирский областной геронтологический центр, 630047, Новосибирск, ул. Северная, 3

Цель исследования — изучение взаимосвязи компонентов метаболического синдрома (МС) и когнитивных нарушений (КН) в группах здоровья методом логистической регрессии с построением многомерных вероятностных моделей. Обследованы 305 человек — участники групп здоровья геронтологического центра, из них 31≈(10,2%) мужчина и 274 (89,8%) женщины; средний возраст мужчин — 71,42±7,21 года, женщин — 67,45±7,62 года. Выявлено наличие статистически значимых связей между компонентами МС, артериальной гипертензией (АГ) и КН у пожилых. Статистически значимыми в логистической регрессионной модели являлись следующие предикторы: концентрация глюкозы сыворотки крови (*p*=0,01), значения окружности талии (*p*=0,026) и бёдер (*p*<0,0001), а также возрастная группа (*p*<0,0001). Полученные результаты о связи между компонентами МС и АГ подтверждают важное значение «цереброcосудистого континуума» в генезе когнитивных расстройств, а также тесную связь соматической и психической составляющих в организме пожилого человека. Необходимы пропаганда здорового образа жизни и активное участие пожилых в группах здоровья.

***Ключевые слова:** группа здоровья, когнитивные нарушения, метаболический синдром, маркер старения, фактор риска, логистическая регрессия*

Состояние когнитивных функций у лиц пожилого и старческого возраста представляет собой важную и недостаточно изученную к настоящему времени практическую и научную проблему. При этом новые демографические тенденции современного мира, связанные с увеличением продолжительности жизни, придают особенную актуальность проблеме когнитивных нарушений, от состояния которых напрямую зависит уровень качества жизни пожилых [8]. Большая социальная, медицинская и экономическая значимость оказания своевременной помощи при выявлении когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста с отягощённым соматическим анамнезом и наличием зачастую нескольких, взаимно отягощающих течение друг друга заболеваний обусловливает необходимость разработки и совершенствования комплексных диагностических и профилактических подходов. Эти подходы следует разрабатывать с учётом выявления факторов риска соматических и психических расстройств у пожилых с последующим активным воздействием на них в ходе профилактических мероприятий. Необходимо в числе прочих мер пропагандировать здоровый образ жизни для осознанного формирования навыков у пожилого человека. Эти цели успешно достигаются при активном участии пожилых в группах здоровья, сеть которых в учреждениях социальной защиты нужно неуклонно развивать. Такие группы созданы и в течение многих лет работают в Новосибирском областном геронтологическом центре. Задачей Центра является организация групп здоровья, а также проведение многообразных реабилитационных мероприятий, в которых принимают участие социально активные, интеллектуально сохранные пожилые люди, обеспокоенные заботой о собственном здоровье. Изучение влияния ряда конвенционных факторов риска, в частности компонентов метаболического синдрома (МС), на состояние когнитивных функций в этих группах здоровья представляется важным.

Когнитивные функции, к которым традиционно относят память, гнозис, речь, праксис и интеллект, представляют собой самые сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [11]. Поскольку они связаны с деятельностью головного мозга как единого целого, их нарушения могут возникать при самых разнообразных поражениях головного мозга, развивающихся, в том числе, и на фоне развития МС (или отдельных его компонентов). Среди множества предикторов развития когнитивных нарушений (в том числе и при нейродегенеративных заболеваниях) особенно выделяют повышенный уровень АД и другие компоненты МС, такие как гипергликемия, избыточная масса тела и ожирение. Большая роль компонентов МС подтверждается рядом эпидеми-

ологических исследований. Исследование *SCOPE* (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) продемонстрировало, что повышенное АД у пожилых людей приводит к ухудшению познавательной функции и развитию деменции [13]. Большинство исследований указывают, что предиктором деменции является повышение САД [12]. Касаясь МС как фактора риска когнитивной дисфункции, следует отметить, что его распространенность в общей популяции довольно высока, зависит от применяемых диагностических критериев и колеблется от 14 до 24 % [1, 10]. При этом частота МС, как и степень когнитивной дисфункции, увеличивается с возрастом. Связь показателей когнитивных функций с МС оценивалась в ряде исследований [1, 5, 9]. Важной задачей является и ранняя диагностика когнитивных нарушений наиболее доступными методиками в условиях первичного звена здравоохранения и социальной защиты. Одной из таких методик является тест «Мини-ког», предложенный S. Borson [6, 7]. Важным преимуществом этого теста является незначительная затрата времени: он занимает лишь 3 мин и может использоваться врачами на приеме, средним медицинским персоналом и социальными работниками.

Приведенные выше сведения говорят о том, что при изучении факторов риска когнитивной дисфункции у пожилых необходимо использовать многомерные статистические методы, в частности методы логистического регрессионного анализа. В то же время, часто в работах, посвященных исследуемой проблеме, авторы ограничиваются описательными методами анализа данных (средних значений, стандартных ошибок или процентов). В настоящее время в исследованиях факторов риска междисциплинарного плана этого уже недостаточно.

Цель исследования — изучение взаимосвязи компонентов МС и когнитивных нарушений в группах здоровья пожилых методом логистической регрессии с построением многомерных вероятностных моделей.

Таблица 1

Распределение обследованных по полу и возрасту

Возраст, лет	Пол	Абс. число (%)	*M*	σ
<65	Мужчины	8 (2,6)	62,25	1,75
	Женщины	111 (36,4)	60,13	2,83
	Итого	119 (39,0)	60,27	2,82
>65	Мужчины	23 (7,5)	74,61	5,36
	Женщины	163 (53,4)	72,43	5,55
	Итого	186 (61,0)	72,70	5,56
Всего	Мужчины	31 (10,2)	71,42	7,21
	Женщины	274 (89,8)	67,45	7,62
	Итого	305 (100)	67,85	7,67

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Новосибирского областного геронтологического центра (НОГЦ). Оно соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С участниками проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования, от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Всего были обследованы 305 человек, представляющих непрерывную серию из участников групп здоровья НОГЦ. Группа состояла из 31 (10,2 %) мужчины и 274 (89,8 %) женщин, средний возраст мужчин — 71,42±7,21 года, женщин — 67,45±7,62 года (*табл. 1*), при этом лиц старше 65 лет было 186 (61 %).

Диагностику МС выполняли в соответствии с рекомендациями консенсуса *IDF* и *AHA/NHLBI* (2009) — абдоминальное ожирение: обхват талии ⩾94 см для мужчин и ⩾80 см для женщин европейской расы; плюс два из следующих критериев: содержание триглицеридов ⩾1,7 ммоль/л + гиполипидемическая терапия, содержание холестерина ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин + гиполипидемическая терапия, АД⩾130/85 мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия ⩾5,6 ммоль/л или наличие сахарного диабета 2-го типа [2].

Диагностику когнитивных нарушений выполняли при помощи теста «Мини-ког» [6, 7]. Этот тест представляет собой сочетание тестов на запоминание, воспроизведение слов и рисование часов. Тест позволяет выявить преддементные нарушения и деменцию. Чувствительность теста составляет 99 %, специфичность — 93 %. Важным преимуществом этого теста для целей выполнения логистического регрессионного анализа является возможность однозначного отнесения обследуемого к одной из двух возможных альтернативных групп: к группе лиц, успешно или неуспешно (когда были допущены одна или более ошибок) прошедших когнитивное тестирование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемого пакета R for Windows [3, 4]. В программе были использованы следующие статистические библиотеки пакета R for Windows: foreign, psych, gmodels, dunn.test,

PMCMR, doBy, ggplot2. Средние значения результатов измерений (*M*) в обследованной группе приводятся вместе с их стандартным (средним квадратичным) отклонением (σ) в виде *M*±σ. Оценку различий между средними значениями количественных переменных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: *t* — Стьюдента, *F* — Фишера, χ^2 — Пирсона. При анализе таблиц сопряженности оценивали значения статистики χ^2 Пирсона и достигнутый уровень значимости (*p*). Критической принималась величина *p*=0,05.

Результаты и обсуждение

Частота МС в соответствии с рекомендациями консенсуса *IDF* и *AHA/NHLBI* (2009) в группе обследованных составила 22,9 % (70 чел.), то есть каждый пятый обследованный в группе здоровья. В то же время, согласно популяционным данным по Новосибирской области, МС встречался по этим же критериям у 35,5 % [2]. Таким образом, компоненты МС в группе здоровья НОГЦ встречались в 1,5 раза реже, чем в общей популяции (что подтверждает тезис о необходимости здорового образа жизни для пожилых и создания групп здоровья).

В обследованной выборке показатели САД составили: у мужчин — 135,09±12,96 мм рт. ст., у женщин — 134,66±13,66 мм рт. ст., средние значения ДАД составили соответственно 79,8±7,45 и 77,3±8,51 мм рт. ст. (*табл. 2*). ЧСС составила у мужчин 71,03±8,15 уд/мин, у женщин — 72,42±9,27 уд/мин. Все эти три гемодинамических параметра чётко коррелировали с возрастом обследованных лиц. Распределение АД по возрастным группам выявило то, что у лиц моложе 65 лет показатели АД были ниже, чем в старшей возрастной группе. Показатели САД у лиц моложе 65 лет составили 133,13±13,81, у лиц старше 65 лет — 135,7±13,32 мм рт. ст., средние значения ДАД составили соответственно 79,53±8,069 и 77,54±8,42 мм рт. ст.

Оценка результатов распределения соотношения обхват талии/обхват бедер (ОТ/ОБ) у обследованных по полу (см. табл. 2), а также в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ), выявила то, что у лиц без АГ показатели ОТ/ОБ были ниже (0,84±0,081), чем в группе лиц с АГ (0,86±0,085). Показатели ОТ/ОБ увеличиваются с возрастом: у лиц младше 65 лет они составили 0,83±0,076 по сравнению с лицами старше 65 лет — 0,86±0,086.

Анализ таблиц сопряженности по МС и уровню АГ выявил наличие связей как в общей группе (*df*=1, χ^2=22,377; *p*<0,0001), *табл. 3*, так и раздельно по полу (*табл. 4*) — у женщин — *df*=3, χ^2=24,420, *p*<0,0001, у мужчин — *df*=6,343, χ^2=2; *p*=0,042. У трёх обследованных МС был выявлен при отсутствии АГ (АД<140/90 мм рт. ст.).

Эти полученные в ходе работы статистически значимые связи между МС и АГ подтверждают роль «цереброcосудистого континуума» в генезе когнитивных расстройств у пожилых [3, 4].

Количество ошибок при выполнении теста «Мини-Ког» было высоко статистически значимо (*df*=3, χ^2=9,105; *p*=0,028) при наличии МС в сочетании с АГ (*табл. 5*).

Все вышесказанное подчеркивает значимость раннего выявления когнитивных нарушений при МС и АГ не только неврологами, но и кардиологами, терапевтами и врачами общей практики.

Дальнейшим этапом статистической обработки стало применение метода логистической регрессии, ЛР (процедура пошагового включения независимых факторов в модель). Указанные выше показатели вводили в регрессионную модель

Таблица 2

Распределение показателей у обследованных мужчин и женщин

Пол		САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	ИМТ	ОТ/ОБ	Глюкоза, ммоль/л
Мужчины	абс. число (%)	30 (10)	30 (10)	30 (10,1)	31 (10,2)	31 (10,2)	29 (9,7)
	M	135,09	79,8	71,03	25,96	0,92	5,28
	σ	12,96	7,45	8,15	3,88	0,097	0,42
Женщины	абс. число (%)	270 (90)	270 (90)	267 (89,9)	272 (89,8)	273 (89,8)	271 (90,3)
	M	134,66	77,3	72,42	29,73	0,84	5,34
	σ	13,66	8,51	9,27	0,11	0,077	0,72
Всего	абс. число (%)	300 (100)	300 (100)	297 (100)	303 (100)	304 (100)	300 (100)
	M	134,7	77,56	72,28	29,34	0,85	5,34
	σ	13,57	8,43	9,16	0,111	0,083	0,69

Таблица 3

Частота метаболического синдрома у обследованных в зависимости от наличия артериальной гипертензии, абс. число (%)

Артериальная гипертензия	Метаболический синдром		Итого
	нет	есть	
Нет	136 (73,9)	28 (41,8)	164 (65,3)
Есть	48 (26,1)	39 (58,2)	87 (34,7)
Всего	184 (100)	67 (100)	251 (100)

Таблица 4

Частота метаболического синдрома у обследованных мужчин и женщин в зависимости от стадии артериальной гипертензии (АГ), абс. число (%)

Пол, стадия АГ			Метаболический синдром		Итого
			нет	есть	
Мужчины	АГ	нет	13 (65)	1 (25)	14 (58,3)
		I	6 (30)	1 (25)	7 (29,2)
		II	1 (5)	2 (50)	3 (12,5)
	Всего		20 (100)	4 (100)	24 (100)
Женщины	АГ	нет	123 (75)	26 (41,9)	149 (65,9)
		I	32 (19,5)	32 (51,6)	64 (28,3)
		II	8 (4,9)	4 (6,5)	12 (5,3)
		III	1 (0,6 %)	0 (0)	1 (0,4)
	Всего		164 (100)	62 (100)	226 (100)

в качестве независимых переменных как по отдельности, так и в сочетании с антропометрическими показателями. Ниже приводятся достигшие уровня статистической значимости предикторы состояния когнитивных функций.

Уровни значимости регрессионной модели по критерию Хосмера—Лемешова (Hosmer—Lemeshow) составили 0,53 на 1-м шаге и выросли до 0,83 на 4-м шаге подгонки ЛР-модели, что показало высокую степень согласия созданных моделей и реальных данных. Общая доля успешных предсказаний в этой модели (при использовании четырех переменных, включенных в финальную модель, то есть концентрации глюкозы сыворотки, значения ОТ и ОБ, возрастной группы) составила 70,2 %. При этом для одной и более ошибки по тесту «Мини-Ког» прогноз оправдался в 83,9 %, а для безошибочного выполнения этого теста — только в 47,7 %. Значения коэффициента *B* и константы для расчёта вероятности успешности выполнения теста «Мини-Ког», отражающего наличие когнитивного дефицита, приведены в *табл. 6*.

В соответствии с полученными результатами (см. табл. 6), уравнение ЛР для когнитивных нарушений (то есть вероятности допущения одной и более ошибки в тесте «Мини-Ког») имеет вид: $p_{КН} = \frac{1}{1+e^{-5,113+0,543Г+0,068Б-0,038Т-1,336В}}$, где КН — когнитивные нарушения по тесту «Мини-Ког»; Г — концентрация глюкозы сыворотки, ммоль/л; Б — окружность бёдер, см; Т — окружность талии, см; В — возраст, лет.

Таким образом, статистически значимыми в отношении когнитивных нарушений для общей группы обследованных являлись следующие предикторы: концентрация глюкозы сыворотки (ρ=0,01), значения ОТ (ρ=0,026) и ОБ (ρ<0,0001), возрастная группа (ρ<0,0001).

Таблица 5

Распределение ошибок при выполнении теста «Мини-Ког» в зависимости от наличия метаболического синдрома в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), абс. число (%)

Показатель			Метаболический синдром		Итого
			нет	есть	
Нет АГ	«Мини-Ког»	без ошибок	51 (37,8)	9 (32,1)	60 (36,8)
		1 ошибка	51 (37,8)	11 (39,3)	62 (38)
		2 ошибки	29 (21,5)	7 (25)	36 (22,1)
		3 ошибки	4 (3)	1 (3,6)	5 (3,1)
	Всего		135 (100)	28 (100)	163 (100)
АГ	«Мини-Ког»	без ошибок	18 (38,3)	22 (56,4)	40 (46,5)
		1 ошибка	18 (38,3)	5 (12,8)	23 (26,7)
		2 ошибки	10 (21,3)	8 (20,5)	18 (20,9)
		3 ошибки	1 (2,1)	4 (10,3)	5 (5,8)
	Всего		47 (100)	39 (100)	86 (100)

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых связей между компонентами метаболического синдрома и когнитивных нарушений у пожилых. Это подтверждает тесную связь соматической и психической составляющих в организме пожилого человека. Помимо этого, необходимо дальнейшее исследование многообразного влияния метаболического синдрома и отдельных его компонентов на когнитивное функционирование с использованием больших массивов выборок из разных популяций.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гипокалорийная диета, максимально продолжительное поддержание физической активности у пожилых и изменение образа жизни

будут способствовать улучшению не только соматического, но и психического здоровья лиц старшей возрастной группы.

Таблица 6

Переменные, включенные в уравнение логистической регрессии на 4-м шаге подгонки ЛР-модели

Признаки, вошедшие в итоговое уравнение ЛР в качестве предикторов	*B*	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Степень свободы	Уровень значимости	Exp (*B*)
Константа	–5,113	1,772	8,329	1	0,004	0,006
Концентрация глюкозы сыворотки, моль/л	0,543	0,211	6,632	1	0,010	1,721
Окружность бёдер, см	0,068	0,019	13,201	1	0	1,070
Окружность талии, см	–0,038	0,017	4,971	1	0,026	0,963
Возраст, лет	–1,336	0,274	23,830	1	0	0,263

Литература

1. *Зуева И.Б., Моносова К.И., Санец Е.Л. и др.* Когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2012. Т. 19. № 4. С. 80–83.
2. *Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А.* Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске // Сибир. науч. мед. журн. 2011. Т. 31. № 5. С. 100–106.
3. *Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.* Исследование ассоциаций липидных фракций с показателями непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальной информации // Атеросклероз. 2014. Т. 10. № 3. С. 55–60.
4. *Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.* Исследование ассоциаций липидных фракций с уровнем внимания // Атеросклероз. 2014. Т. 10. № 4. С. 49–56.
5. *Шишкин С.В., Мустафина С.В., Малютина С.К. и др.* Метаболический синдром и когнитивная функция в популяции Новосибирска среднего и старшего возраста // Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 3. С. 29–34.
6. *Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J. et al.* The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample // J. Amer. Geriat. Soc. 2003. Vol. 51. P. 1451–1454. PMID: 14511167.
7. *Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J. et al.* Improving identification of cognitive impairment in primary care // Int. J. Geriat. Psychiat. 2006. Vol. 21. P. 349–355. PMID: 16534774 doi: 10.1002/gps.1470.
8. *Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. et al.* The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. Osservatorio Geriatrico Campano Group // J. Hypertension. 1997. Vol. 15. P. 135–142. PMID: 9469788.
9. *Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al.* Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2655–2660. PMID: 17563341 doi: 10.2337/dc06-1190.
10. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // J.A.M.A. 2002. Vol. 287. P. 356–359. PMID: 11790215.
11. *Lezak M.D.* Neuropsychology assessment. N.Y.: University Press, 1983.
12. *Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al.* Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study // BMC Publ. Hlth. 2006. Vol. 6. P. 255. PMID: 17049075. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
13. *Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al.* 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 1141–1145. PMID: 8609748.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 423–427

A. V. Sukhanov [1, 2], A. V. Diptan [2], G. A. Kachalova [2], G. A. Shuraeva [2]

METABOLIC SYNDROME IS A RISK FACTOR FOR COGNITIVE IMPAIRMENT AMONG OLDER PARTICIPANTS OF THE GROUPS OF HEALTH

[1] Institute of Internal and Preventive Medicine, 175/1, Borisa Bogatkina str., Novosibirsk, 630089, e-mail: 25081973@mail.ru; [2] Novosibirsk Regional Gerontological Center, 3, Severnaya str., Novosibirsk, 630047

The aim of this study is to evaluate the influence of the metabolic syndrome components (MetS) on cognitive impairment (CI) in groups of health by the logistic regression with the construction of multivariate probabilistic models. This study was based on the continuous series of groups of health at the Novosibirsk Gerontological center and involved 305 aged participants. This group consisted from 31 men (10,2%) and 274 women (89,8%); the average age of men was 71,42±7,21, in women 67,45±7,62. The diagnosis of MetS was carried out in accordance with the recommendations of IDF and AHA/NHLBI consensus. The diagnosis of CI was performed using the «Mini-Cog» test. The statistical analysis was carried out using the «R for Windows» freeware package. Multivariate analysis using logistic regression was performed to evaluate the effects of various factors. During adjustment for confounding factors at groups of health, the statistically significant associations between the MetS components and CI in the elderly were detected. The following predictors were statistically significant in the logistic regression model: serum glucose concentration (p=0,01), waist circumference (p=0,026), hip circumference (p<0,0001), and age (p<0,0001). The relationship between the MetS components and CI confirms importance of the «cerebrovascular continuum» hypothesis in the cognitive disorders onset, as well as the close associations between the somatic and the mental compo-nents at the aged people. Among the elderly, it is necessary to promote healthy life-styles and more active participation in groups of health.

***Key words**: group of health, cognitive impairment, metabolic syndrome, marker of aging, risk factors, logistic regression*

© А. В. Клеменов, 2018
УДК 615.825-053.9+613.98

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 428–432

А. В. Клеменов

РЕВЕРСИВНАЯ ХОДЬБА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ГЕРИАТРИИ

Городская клиническая больница № 30 Нижнего Новгорода, 603157, Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а,
e-mail: klemenov_av@list.ru

Обобщены данные о тренирующем потенциале и лечебно-профилактическом эффекте методики реверсивной ходьбы у лиц пожилого возраста. Приведены сведения о ее успешном применении для восстановления устойчивого положения тела и походки у лиц, перенесших мозговой инсульт, страдающих болезнью Паркинсона и синдромом диабетической стопы. Отмечено, что тесты с реверсивной ходьбой могут использоваться в диагностических целях для оценки тяжести нарушения координации и моторики, для прогнозирования вероятности падения у пожилых.

Ключевые слова: реверсивная ходьба, реабилитация, пожилые, болезнь Паркинсона, синдром диабетической стопы

Общепризнано благотворное влияние физических упражнений на людей пожилого возраста. Регулярные физические нагрузки повышают функциональные возможности организма и корригируют развившиеся с течением лет неблагоприятные изменения в органах и системах. Наиболее физиологичным видом физической нагрузки для человека любого возраста является ходьба, она выступает наиболее оптимальным видом физической активности и для пожилых людей. Ходьба улучшает функцию сердца и легких, предотвращает потерю мышечной массы, укрепляет костную ткань, благоприятно воздействует на общий тонус организма. Существенно, что регулярная ходьба помогает сохранить сложившийся стереотип жизнедеятельности и способность к самообслуживанию.

В последнее время в медицине и спорте все шире используется ходьба (а также бег) спиной вперед (backward walking/running) — реверсивная ходьба. При одинаковых параметрах физической активности реверсивная ходьба приводит к более существенной нагрузке на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [15, 46] и более значительному повышению как аэробных, так и анаэробных возможностей организма [24, 26]. При сопоставимой скорости движения потребление кислорода и ЧСС в процессе реверсивной ходьбы больше, чем при обычной ходьбе [22, 25], что подразумевает и более высокие энергетические затраты [10, 22].

Механика обычной ходьбы такова, что значительная часть ударной нагрузки в фазу опоры приходится на голеностопный и коленный суставы. Реверсивная ходьба оказывает меньшее воздействие на коленный сустав, поскольку и пропульсивное движение, и поглощение ударной волны при опоре обеспечивает голеностопный сустав [10, 32]. Кардинальные различия при обычном и обратном перемещении касаются и мышечной активации. В то время как при прямой ходьбе движущей силой является икроножная мышца, при реверсивной — передняя мышца бедра и разгибатели колена [45]. Реверсивная ходьба выступает одним из немногих естественных способов укрепления четырехглавой мышцы бедра, что значимо для пациентов с артрозом коленных суставов.

В настоящее время обучение реверсивной ходьбе находит применение в программах реабилитации разных категорий больных, главным образом неврологических, для восстановления устойчивого положения тела и походки. В частности, эта методика с успехом используется для выработки правильного стереотипа походки у больных церебральным параличом, лиц, перенесших мозговой инсульт, страдающих болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом, больных с травмами спинного мозга. Реверсивная ходьба оказалась востребованной и в гериатрической практике.

К числу наиболее актуальных медицинских проблем пожилых людей относится болезнь Паркинсона — вторая по частоте (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративная патология [13, 33]. Прогнозы относительно ее распространенности в ближайшей перспективе неутешительны [35]. Расстройства движений в виде мышечной ригидности, тремора, бради- и акинезии и нарушение походки доминируют в симптоматике болезни Паркинсона. У таких больных нередко выявляют расстройства инициации ходьбы, уменьшение скорости перемещения, длины и высоты шага, нару-

шение координации [11, 12, 31]. Нарушение координации и равновесия затрудняют выполнение относительно сложных движений вроде поворотов, преодоления порогов, ходьбы спиной [19, 41] и часто приводят к падениям [3, 4, 16]. Страх падения, в свою очередь, негативно сказывается на походке и способности к сохранению баланса тела [6].

Современные принципы лечения болезни Паркинсона включают реабилитационные меры, направленные на поддержание мобильности, бытовой независимости и качества жизни. Основной смысл реабилитации заключается в активации сохранных путей моторного контроля, не требующих участия пораженных базальных ганглиев.

Занятия реверсивной ходьбой при паркинсонизме могут быть использованы для улучшения скорости передвижения, а также для предотвращения падений. В работе I.J.Tseng и соавт. [47] у 23 пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона 12-недельный курс тренировок реверсивной ходьбой на тредмиле уже к концу 1-й недели приводил к увеличению скорости движения и длины шага, уменьшению вариабельности длины шага и продолжительности фазы двойной опоры; достигнутый эффект сохранялся по крайней мере 3 мес. Подобные тренировки не сопровождались неблагоприятными изменениями ЧСС, АД, показателей оксигенации головного мозга [40].

Ходьба спиной вперед активно используется при паркинсонизме и для решения различных диагностических задач. Тесты с реверсивной ходьбой нашли применение для выявления предикторов ограничения мобильности и нарушения равновесия [11], при оценке влияния мозговой активности на параметры походки [42], для уточнения механизмов лечебного действия леводопы [7]. В последнем случае выяснилось, что леводопа, уменьшая вариабельность пространственно-временны́х характеристик походки, не влияет на продолжительности фазы двойной опоры.

Известно, что особые затруднения у больных паркинсонизмом вызывает необходимость одновременного решения нескольких задач (например, моторных и когнитивных) [20]. Координация походки, автоматически осуществляемая у здоровых, может потребовать дополнительного внимания у пациентов с болезнью Паркинсона, поэтому их походка особенно страдает при дополнении обычной физической нагрузки каким-либо когнитивным заданием [51]. Двойной тест, включающий выполнение несложных интеллектуально-мнестических заданий во время ходьбы, используют для оценки предрасположенности больных паркинсонизмом к падениям [52]. Поскольку менее привычная реверсивная ходьба требует усиленного внимания, она была предложена D. S. Peterson и соавт. [41] для модификации двойного теста при болезни Паркинсона. Неблагоприятные результаты выполнения двойного теста с реверсивной ходьбой на фоне медикаментозной терапии рассматриваются авторами в качестве показания к более радикальным методам лечения паркинсонизма типа глубокой стимуляции головного мозга или хирургического вмешательства.

Обнадеживающие результаты получены при изучении эффективности обучения реверсивной ходьбой постинсультных больных [49, 50]. Способность к ходьбе рассматривается как важнейший предиктор уровня физической активности и социальной адаптации лиц, перенесших мозговой инсульт [2, 5, 43]. Тесты с ходьбой спиной вперед включены в шкалы для оценки мобильности и способности сохранять равновесие у больных с гемиплегией [34].

Для преодоления двигательных расстройств после перенесенного мозгового инсульта традиционный способ реабилитации в виде занятий на тредмиле может быть с успехом дополнен реверсивной ходьбой [39]. В ряде небольших рандомизированных исследований показано, что сочетание реверсивной ходьбы с общепринятой физической подготовкой обеспечивало у постинсультных больных более значительное улучшение равновесия, пространственно-временны́х параметров ходьбы (скорости ходьбы, длины и симметричности шага), удлинение проходимой дистанции [28, 38, 39, 50]. Особенно важно для этой категории пациентов то обстоятельство, что под влиянием обратной ходьбы происходило уменьшение асимметричности походки [50]. Справедливости ради необходимо отметить, что асимметричный паттерн ходьбы у больных с постинсультной гемиплегией все же лучше поддавался коррекции при ходьбе приставным шагом [30].

Новую грань применения реверсивной ходьбы у пожилых пациентов раскрывает работа, демонстрирующая лечебно-профилактические возможности методики при синдроме диабетической стопы. Диабетическая стопа, осложняющая течение заболевания у 10–15 % больных диабетом, обусловливает почти половину случаев их госпитализации, 71–85 % случаев ампутаций нижних конечностей и входит в число актуальных причин смертности у этих пациентов [1, 27, 29, 36].

Важнейшим фактором, способствующим диабетическому поражению стопы, является высокое подошвенное давление [8, 23]. На его величину и распределение оказывают влияние различные анатомические и кинематические факторы (масса тела, возраст, пол, скорость ходьбы, особенности обуви и другое), причем вклад наиболее очевидного из них — массы тела — составляет, как это не удивительно, всего лишь 13,8 % [18]. С точки зрения профилактики синдрома диабетической стопы немаловажно, что при ходьбе спиной вперед за счет иной (зеркальной) кинематики нижней конечности во время фазы опоры создается более равномерное подошвенное давление [21, 54]. Таким образом, идея применить реверсивную ходьбу с лечебно-профилактической целью у больных сахарным диабетом очевидна. В двойном слепом рандомизированном исследовании X. Zhang и соавт. [53] занятия реверсивной ходьбой в сочетании с приемом препаратов альфа-липоевой кислоты обеспечивали более равномерное распределение подошвенного давления, чем медикаментозная монотерапия. Кроме того, зафиксировано благоприятное воздействие реверсивной ходьбы на мышечную силу и баланс тела.

Применение реверсивной ходьбы у лиц пожилого возраста требует разумной осторожности, поскольку они могут испытывать затруднения, связанные с сохранением равновесия [17]. В качестве компромиссного варианта предложены модификации методики в виде «скандинавской ходьбы» (Nordic Walking) спиной вперед [44], занятий без обуви [14] и тренировок в бассейне [9], где сила сопротивления воды и меньший вес тела облегчают поддержание равновесия и уменьшают страх перед падением. В целом методика реверсивной ходьбы безопасна для пожилых людей [40], оказывает благоприятный эффект даже при небольшой (1—2 раза в неделю) частоте тренировок [48], без особых затруднений осваивается и теми пациентами, кто вынужден использовать колесные ходунки [37].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что реверсивная ходьба довольно широко применяется в качестве методики физической реабилитации. Обладая совокупностью кинематических и кардиопульмональных преимуществ перед обычной ходьбой, она оказывается востребованной при разнообразных клинических ситуациях. Реверсивная ходьба может быть полезна в тех случаях, когда необходимо минимизировать нагрузку на пораженный коленный сустав, укрепить конкретные группы мышц нижней конечности, улучшить моторику и чувство равновесия, восстановить навык обычной ходьбы при его утрате в результате заболевания. Тесты с реверсивной ходьбой используют для оценки тяжести нарушения координации и моторики и для прогнозирования вероятности падения. Нет сомнения в том, что прикладные аспекты применения реверсивной ходьбы в гериатрии далеко не исчерпаны, а сфера применения этой методики будет расширяться по мере дальнейшего изучения кинетики, кинематики и механизмов нервной регуляции ходьбы спиной вперед.

Литература

1. *Ahmad J.* The diabetic foot // Diabet. Metab. Syndrom. 2016. Vol. 10. № 1. P. 48–60.

2. *Betschart M., Lauzière S., Miéville C. et al.* Changes in lower limb muscle activity after walking on a split-belt treadmill in individuals post-stroke // J. Electromyogr. Kinesiol. 2017. Vol. 32. P. 93–100.

3. *Bloem B.R., Hausdorff J.M., Visser J.E., Giladi N.* Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena // Mov. Dis. 2004. Vol. 19. № 8. P. 871–884.

4. *Bloem B.R., Grimbergen Y.A.M., Van Dijk J.G., Munneke M.* The «posture second» strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 2006. Vol. 248. P. 196–204.

5. *Boyne P., Welge J., Kissela B., Dunning K.* Factors Influencing the Efficacy of Aerobic Exercise for Improving Fitness and Walking Capacity After Stroke: A Meta-Analysis With Meta-Regression // Arch. Phys. Med. Rehab. 2017. Vol. 98. № 3. P. 581–595.

6. *Bryant M.S., Rintala D.H., Hou J.G., Protas E.J.* Influence of fear of falling on gait and balance in Parkinson's disease // Disabil. Rehab. 2014. Vol. 36. № 9. P. 744–748.

7. *Bryant M.S., Rintala D.H., Hou J.G. et al.* Gait variability in Parkinson's disease: levodopa and walking direction // Acta Neurol. Scand. 2016. Vol. 134. № 1. P. 83–86.

8. *Bus S.A., Van Deursen R.W., Armstrong D.G. et al.* Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. International Working Group on the Diabetic Foot // Diabetes Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32. Suppl 1. P. 99–118.

9. *Cadenas-Sanchez C., Arellano R., Vanrenterghem J., López-Contreras G.* Kinematic Adaptations of Forward And Backward Walking on Land and in Water // J. Hum. Kinet. 2015. Vol. 49. P. 15–24.

10. *Cha H.G., Kim T.H., Kim M.K.* Therapeutic efficacy of walking backward and forward on a slope in normal adults // J. Phys. Ther. Sci. 2016. Vol. 28. № 6. P. 1901–1903.

11. *Christofoletti G., McNeely M.E., Campbell M.C. et al.* Investigation of factors impacting mobility and gait in Parkinson disease // Hum. Mov. Sci. 2016. Vol. 49. P. 308–314.

12. *Conradsson D., Nero H., Löfgren N. et al.* Monitoring training activity during gait-related balance exercise in individuals with Parkinson's disease: a proof-of-concept-study // BMC Neurol. 2017. Vol. 17. № 1. P. 19.

13. *Delamarre A., Meissner WG.* Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease // Presse Med. 2017. Vol. 46. № 2. (Pt. 1). P. 175–181.

14. *Elboim-Gabyzon M., Rotchild S.* Spatial and temporal gait characteristics of elderly individuals during backward and forward walking with shoes and barefoot // Gait Posture. 2016. Vol. 52. P. 363–366.

15. *Flynn T.W., Connery S.M., Smutok M.A. et al.* Comparison of cardiopulmonary responses to forward and backward

walking and running // Med. Sci. Sports Exerc. 1994. Vol. 26. P. 89–94.

16. Foreman K.B., Addison O., Kim H.S., Dibble L.E. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing // Parkinsonism Relat. Disord. 2011. Vol. 17. № 3. P. 166–171.

17. Fritz N.E., Worstell A.M., Kloos A.D. et al. Backward walking measures are sensitive to age-related changes in mobility and balance // Gait Posture. 2013. Vol. 37. № 4. P. 593–597.

18. Gravante G., Russo G., Pomara F., Ridola C. Comparison of ground reaction forces between obese and control young adults during quiet standing on a baropodometric platform // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 2003. Vol. 18. P. 780–782.

19. Hackney M.E., Earhart G.M. Backward walking in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2009. Vol. 24. № 2. P. 218–223.

20. Hackney M.E., Earhart G.M. The effects of a secondary task on forward and backward walking in Parkinson's disease // Neurorehab. Neural. Repair. 2010. Vol. 24. № 1. P. 97–106.

21. Han D.B., Xu D.Q. Research progress on the biomechanics of backward walking // Chin. J. Rehab. Med. 2011. Vol. 26. P. 990–993.

22. Hao W.Y., Chen Y. Backward walking training improves balance in school–aged boys // Sports Med. Arthrosc. Rehab. Ther. Technol. 2011. Vol. 22. № 3. P. 24.

23. Hazari A., Maiya A.G., Shivashankara K.N. et al. Kinetics and kinematics of diabetic foot in type 2 diabetes mellitus with and without peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis // Springerplus. 2016. Vol. 5. № 1. P. 1819.

24. Hoogkamer W., Meyns P., Duysens J. Steps forward in understanding backward gait: from basic circuits to rehabilitation // Exerc. Sport Sci. Rev. 2014. Vol. 42. № 1. P. 23–29.

25. Hooper T.L., Dunn D.M., Props J.E. et al. The effects of graded forward and backward walking on heart rate and oxygen consumption // J. Orthop. Sports Phys. Ther. 2004. Vol. 34. P. 65–71.

26. Kachanathu S.J., Alenazi A.M., Algarni A.D. et al. Effect of forward and backward locomotion training on anaerobic performance and anthropometrical composition // J. Phys. Ther. Sci. 2014. Vol. 26. № 12. P. 1879–1882.

27. Karri V.V., Kuppusamy G., Talluri S.V. et al. Current and emerging therapies in the management of diabetic foot ulcers // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 3. P. 519–542.

28. Kim K., Lee S., Lee K. Effects of Progressive Body Weight Support Treadmill Forward and Backward Walking Training on Stroke Patients' Affected Side Lower Extremity's Walking Ability // J. Phys. Ther. Sci. 2014. Vol. 26. № 12. P. 1923–1937.

29. Kim T.G., Moon S.Y., Park M.S. et al. Factors Affecting Length of Hospital Stay and Mortality in Infected Diabetic Foot Ulcers Undergoing Surgical Drainage without Major Amputation // J. Korean Med. Sci. 2016. Vol. 31. № 1. P. 120–124.

30. Kim C.Y., Lee J.S., Kim H.D. Comparison of the Effect of Lateral and Backward Walking Training on Walking Function in Patients with Poststroke Hemiplegia: A Pilot Randomized Controlled Trial // Amer. J. Phys. Med. Rehab. 2017. Vol. 96. № 2. P. 61–67.

31. Kobayashi E., Himuro N., Takahashi M. Clinical utility of the 6–min walk test for patients with moderate Parkinson's disease // Int. J. Rehab. Res. 2017. Vol. 40. № 1. P. 66–70.

32. Lee M., Kim J., Son J., Kim Y. Kinematic and kinetic analysis during forward and backward walking // Gait Posture. 2013. Vol. 38. № 4. P. 674–678.

33. Lee A., Gilbert R.M. Epidemiology of Parkinson Disease // Neurol. Clin. 2016. Vol. 34. № 4. P. 955–965.

34. Lee K.B., Lee P., Yoo S.W., Kim Y.D. Reliability and validity of the Korean version of the community balance and mobility scale in patients with hemiplegia after stroke // J. Phys. Ther. Sci. 2016. Vol. 28. № 8. P. 2307–2310.

35. Lewis S.J., Gangadharan S., Padmakumar C.P. Parkinson's disease in the older patient // Clin. Med. (Lond). 2016. Vol. 16. № 4. P. 376–378.

36. Lim J.Z., Ng N.S., Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers // J.R.Soc. Med. 2017. Vol. 110. № 3. P. 104–109.

37. Lindemann U., Schwenk M., Klenk J. et al. Problems of older persons using a wheeled walker // Aging Clin. Exp. Res. 2016. Vol. 28. № 2. P. 215–220.

38. Makino M., Takami A., Oda A. Comparison of forward walking and backward walking in stroke hemiplegia patients focusing on the paretic side // J. Phys. Ther. Sci. 2017. Vol. 29. № 2. P. 187–190.

39. Michaelsen S.M., Ovando A.C., Romaguera F., Ada L. Effect of backward walking treadmill training on walking capacity after stroke: a randomized clinical trial // Int. J. Stroke. 2014. Vol. 9. № 4. P. 529–532.

40. Nelson R., Petersen C. The reliability and minimal detectable change of the cardiovascular response and self–selected exercise intensity during forward and backward treadmill exercise in individuals with Parkinson disease // SAGE Open Med. 2017. Vol. 5: 2050312117736229.

41. Peterson D.S., Plotnik M., Hausdorff J.M., Earhart G.M. Evidence for a relationship between bilateral coordination during complex gait tasks and freezing of gait in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. Vol. 18. № 9. P. 1022–1026.

42. Peterson D.S., Pickett K.A., Duncan R.P. et al. Brain activity during complex imagined gait tasks in Parkinson disease // Clin. Neurophysiol. 2014. Vol. 125. № 5. P. 995–1005.

43. Ribeiro T.S., Chaves da Silva T.C., Carlos Felipe R. et al. Is there influence of the load addition during treadmill training on cardiovascular parameters and gait performance in patients with stroke? A randomized clinical trial // Neurorehabilitation. 2017. Vol. 40. № 3. P. 345–354.

44. Shigemori K., Nagino K., Nakamata E. et al. Motor Learning in the Community–dwelling Elderly during Nordic Backward Walking // J. Phys. Ther. Sci. 2014. Vol. 26. № 5. P. 741–743.

45. Soda N., Ueki T., Aoki T. Three–dimensional motion analysis of the ankle during backward walking // J. Phys. Ther. Sci. 2013. Vol. 25. P. 747–749.

46. Terblanche E., Page C., Kroff J., Venter R.E. The effect of backward locomotion training on the body composition and cardiorespiratory fitness of young women // Int. J. Sports Med. 2005. Vol. 26. № 3. P. 214–219.

47. Tseng I.J., Yuan R.Y., Jeng C. Treadmill Training Improves Forward and Backward Gait in Early Parkinson Disease // Amer. J. Phys. Med. Rehab. 2015. Vol. 94. № 10. P. 811–819.

48. Turpela M., Häkkinen K., Haff G.G., Walker S. Effects of different strength training frequencies on maximum strength, body composition and functional capacity in healthy older individuals // Exp. Geront. 2017. Vol. 98. P. 13–21.

49. Weng C.S., Wang J., Pan X.Y. et al. Effectiveness of backward walking treadmill training in lower extremity function after stroke // Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi. 2006. Vol. 86. № 37. P. 2635–2638.

50. Yang Y.R., Yen J.G., Wang R.Y. et al. Gait outcomes after additional backward walking training in patients with stroke: a randomized controlled trial // Clin. Rehab. 2005. Vol. 19. № 3. P. 264–273.

51. Yogev G., Giladi N., Peretz C. et al. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? // Europ. J. Neurosci. 2005. Vol. 22. № 5. P. 1248–1256.

52. Yogev-Selgimann G., Hausdorff J.M., Giladi N. The Role of Executive Function and Attention in Gait // Mov. Disord. 2008. Vol. 23. № 3. P. 329–342.

53. Zhang X., Zhang Y., Gao X. et al. Investigating the role of backward walking therapy in alleviating plantar pressure of patients with diabetic peripheral neuropathy // Arch. Phys. Med. Rehab. 2014. Vol. 95. № 5. 832–839.

54. Zhao H.B., Huo H.F., Zhang J., Jin F.X. Foot pressure and gait features during fitness backward walking of the elders // Chin. J. Rehab. Med. 2010. Vol. 25. P. 435–438.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 428–432

A. V. Klemenov

BACKWARD WALKING AND ITS APPLICATION IN GERIATRIC PATIENTS

City Clinical Hospital № 30 of Nizhny Novgorod, 85a, Berezovskaja str., Nizhnij Novgorod, 603157,
e-mail: klemenov_av@list.ru

The review summarizes existing information on coaching and potential treatment-and-prophylactic effect of backward walking in elderly. It provides information on the success of the backward walking to restore a stable body position and gait in persons with hemiplegia after stroke, suffering from Parkinson's disease and diabetic foot syndrome. It is noted that the tests with backward walking can be used for diagnostic purposes — to assess the severity of impaired coordination and motor skills and to predict the probability of falling in the elderly.

Key words*: backward walking, rehabilitation, elderly, Parkinson's disease, diabetic foot syndrome*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 615.825-055.2-053.9

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 433–436

Н. А. Зинчук [1, 2], Н. В. Ермолина [1], А. В. Доронцев [2], А. А. Светличкина [2]

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАНЯТИЙ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1] Астраханский государственный университет, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а, e-mail: asu@asu.edu.ru;
[2] Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: agma@astranet.ru

В статье представлены результаты комплексного исследования влияния оздоровительных упражнений на показатели физической подготовленности женщин пожилого возраста, имеющих структурные, обменные и функциональные изменения. В исследовании принимали участие 12 женщин 61–66 лет. Все занимающиеся проходили физикальное обследование, оценку факторов риска, ЭКГ, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов, производилась оценка клинических данных — динамики уровня гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показателей липидного спектра, гемодинамики — и результатов двигательных тестов. Полученные данные свидетельствуют о том, что индивидуальные комплексы оздоровительных упражнений способны значительно замедлить инволюционные процессы и повысить качество жизни.

Ключевые слова: оздоровительные упражнения, функциональные показатели, женщины пожилого возраста

Современная геронтология накопила серьезный фактический материал о существенных структурных, обменных и функциональных изменениях при старении организма [2]. Значительная часть людей пожилого возраста (60—70 лет) страдает различными заболеваниями [6]. Вследствие возрастных изменений, нередко сочетающихся с различными заболеваниями и протекающих на фоне гиподинамии, у людей пожилого возраста снижается работоспособность, ухудшается адаптация к различным факторам внешней среды [1]. Отдельные авторы [4] указывают, что активизация режимов двигательной активности — занятия оздоровительной физической культурой — улучшает состояние здоровья, расширяет функциональные возможности, замедляет процессы старения у лиц пожилого возраста.

В отечественной и зарубежной литературе в достаточной степени отражены технологии оздоровительного бега, ходьбы, ходьбы на лыжах, плавания, езды на велосипеде и так далее [5]. Известно, что оздоровительные формы двигательной активности широко используются при занятиях физической культурой и спортом [7]. Однако в доступной литературе недостаточно аргументированных исследований о влиянии оздоровительных физических упражнений на организм женщин пожилого возраста [3]. Кроме того, методические рекомендации по выбору средств оздоровительной физической культуры, объему и интенсивности нагрузок, как правило, не учитывают индивидуальные особенности инволюционных процессов в пожилом возрасте, поэтому исследование широкого круга вопросов, связанных с разработкой и обоснованием технологии применения двигательной активности в пожилом возрасте, имеет существенное значение для теории и практики оздоровительной физической культуры.

Цель исследования — изучение воздействия оздоровительных комплексов упражнений на функциональные показатели у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Были обследованы 12 женщин 61—66 лет, занимающихся в физкультурно-оздоровительной группе. Для организации исследования на основании анамнеза занимающихся кафедрами физической культуры Астраханского ГМУ и Астраханского ГУ были разработаны и апробированы комплексы оздоровительных упражнений на тренажёрах фирмы «Кеттлер». В качестве метода проведения оздоровительной тренировки была выбрана круговая тренировка. Занятия проводили при строго индивидуальном подходе к каждому занимающемуся. Структура и содержание занятий

были следующие: 1) подготовительная часть — разновидности ходьбы, общеразвивающие упражнения без предметов, с предметами; упражнения на координацию движений; дыхательные упражнения; 2) основная часть — упражнения на тренажёрах фирмы «Кеттлер»: Велотренажер, Массажер, Каток, Мини-степпер, Пружинный эспандер, Классик, Гребное устройство, Беговая дорожка; 3) заключительная часть — спокойная ходьба, упражнения на расслабление, дыхательные упражнения. Общее время занятий составило 166 ч из расчета 4 академических часа в неделю в течение 10 мес. В ходе занятий было проведено медицинское и педагогическое исследование влияния индивидуально структурированных занятий оздоровительной физической культурой на организм пожилых женщин.

Клинико-лабораторные исследования проводили в лечебно-профилактических учреждениях Астрахани. Были проанализированы клинические данные, показатели ЭКГ, эхокардиоскопии, проведено дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов, оценивали уровень гликемии и показатели липидного спектра. Исследования проводили с использованием следующих средств: электрокардиограф «CardiovitAT-101 3-канальный» («Schiller», Швейцария), аппарат «Vivid3» («TM», США) с линейным датчиком 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат «SonolineG60 S» («Siemens», Германия), регистратор ЭКГ по Холтеру «Microvit MT-101» и программа анализа MT-200 («Schiller», Швейцария), программа для работы с электронными таблицами MicrosoftExcel 2007 с макрос-дополнением XLSTAT-Pro (Microsoft, США), программный пакет для статистического анализа Statistica 10 (StatSoftInc, США). Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследуемых

Показатель	В начале эксперимента	После эксперимента
Уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	7,1±0,6	6,2±0,6*
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	6,30±1,2	5,4±1,2*
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л	2,0±0,61	0,87±0,25*
АД, мм рт. ст.	148/92±10	142/87±10*
Комплекс интима-медиа, мм	0,83±0,25	0,68±0,30*
ЧСС, уд/мин	90±10	82±10*

* $p<0,05$ по сравнению с началом эксперимента.

Результаты и обсуждение

Все обследуемые субъективно эпизодически испытывали недомогание; жалобы, в основном, были на эпизодические боли в коленных суставах, головные боли, нарушение частоты, ритма и глубины дыхания при интенсивной физической нагрузке. Аускультативная картина легких — без патологии; патологические акценты и сердечные шумы над областью сердца прослушивались у 2 женщин, тахикардию наблюдали у 9 человек, атеросклероз аорты шейного отдела (28–42 %) был диагностирован у 8 обследуемых, экстросистолия по типу тригенемии присутствовала у 5 человек, патологические изменения гемодинамики регистрировали у 9 обследуемых. У 10 женщин был выявлен синдром ранней реполяризации желудочков как следствие изменений вегетативной нервной системы с преобладанием влияния блуждающего нерва, что подтверждалось пробами с физической нагрузкой.

В результате комплексного медицинского осмотра все 12 человек с некоторыми ограничениями (в основном бег, прыжки, резкое изменение положения тела в пространстве, задержка дыхания) были допущены к занятиям в физкультурно-оздоровительной группе.

Анализ результатов клинико-лабораторных данных показал, что занятия в физкультурно-оздоровительной группе позволили снизить уровень глюкозы крови, АД и ЧСС в покое. Наблюдали тенденцию к снижению гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. УЗИ толщины комплекса интима-медиа позволяет положительно оценить влияние структурированной физической нагрузки (*табл. 1*).

Также необходимо отметить, что за период педагогического эксперимента произошли изменения и в результатах двигательных тестов, отражающих уровень физической подготовленности занимающихся (*табл. 2*).

За период педагогического эксперимента средний результат в тесте «Сгибание и разгибание рук» улучшился в среднем на пять повторений, что составило 100 %. В тесте «Приседание» средний результат увеличился на шесть повторений, что составило 42,8 %. При оценке среднего результата в тесте «Наклон вперёд» наблюдали небольшую положительную динамику на 0,1 балла. В тесте «Подъем ног до угла 45–60° из горизонтального положения» средний резуль-

Таблица 2

Динамика показателей двигательных тестов, число повторений

Тест	Результат		Разница результатов		*p*
	до	после	абс. число	% прироста	
Сгибание и разгибание рук	5±0,4	10±0,2	5±0,3	100±2	≤0,01
Приседание	14±0,4	20±0,8	6±0,35	42,8±2,9	≤0,01
Наклон вперёд, баллы	1,7	1,8	0,1	5,9	>0,05
Подъем ног до угла 45–60° из горизонтального положения	13±0,2	17±0,2	4±0,66	30,8±5,5	≤0,01
Степ-тест за 30 с, баллы	0,9	1,8	0,9	100	≤0,01

тат увеличился на 30,8 %. Результат теста на координацию движений «Степ-тест» улучшился в среднем на 0,9 балла, что составило 100 %. Согласно полученным результатам двигательных тестов, показатели статистически достоверны, кроме теста «Наклон вперёд».

Анализ динамики результатов двигательных тестов свидетельствует о том, что за период педагогического эксперимента у обследуемых лиц произошли положительные изменения в уровне физической подготовленности. Таким образом, исследования показали, что использованные в процессе педагогического эксперимента индивидуально ориентированные комплексы оздоровительных упражнений, выполняемые с использованием метода круговой тренировки, достаточно эффективны.

Результаты позволяют высказать мнение, что стабилизация и тенденция повышения показателей физической и функциональной подготовленности у женщин пожилого возраста свидетельствуют об исключительно положительном влиянии оздоровительной физической культуры на состояние организма в целом.

Выводы

Динамика клинико-лабораторных данных функционального состояния и уровня физической подготовленности у женщин пожилого возраста свидетельствует об эффективности использования комплексов оздоровительной физической культуры.

Установлена статистически достоверная значимость между клинико-лабораторными показателями и уровнем физической подготовленности занимающихся в начале педагогического эксперимента и по его окончании.

Практические рекомендации

Углубленное медицинское обследование кардиореспираторной системы, опорно-двигательного аппарата, анализ клинико-лабораторных данных позволит индивидуально определить структуру, направленность, объем и интенсивность физкультурно-оздоровительных занятий.

Текущий инструментальный контроль гемодинамических показателей обеспечит снижение риска развития стресс-реакций организма на физическую нагрузку, а также позволит вариативно определять уровень физической нагрузки.

На основании закономерностей инволюционных процессов и результатов педагогического эксперимента, инструкторам по оздоровительной физической культуре необходимо ограничить физические упражнения, имеющие динамический характер (прыжки, резкие старты и другие), а также упражнения с задержкой дыхания, выполнение которых может вызвать срыв адаптационно-регуляторных механизмов.

Литература

1. *Акопян Е.С.* Нормирование нагрузок в занятиях по общей физической подготовке с женщинами зрелого возраста на основе методических принципов «круговой тренировки»: Автореф. дис. канд. педагог. наук. М., 2003.

2. *Амвросьев А.П., Кирилюк А.П., Лобанок Л.М.* Нейрогуморальная регуляция и двигательная активность при старении / Под. ред. А.С. Дмитриева. Минск: Полесье, 2005.

3. *Горст В.Р., Горст Н.А., Полукова М.В. и др.* Рассогласование ритмов сердечно-сосудистой и дыхательной систем при максимальных физических нагрузках // Астрахан. мед. журн. 2011 № 2. С. 242–244.

4. *Душанин С.А.* Балльная система комплексного врачебно-педагогического контроля при занятиях массовыми формами физической культуры // Теория и практика физ. культуры и спорта. 2013. № 5. С. 49–52.

5. *Рямова К.А., Розенфельд А.С.* Моделирование процесса саморазвития людей пожилого возраста в условиях фитнес-клубов // Учен. записки Университета им. П.Ф.Лесгафта. 2017. № 7 (149). С. 165–171.

6. *Чичков М.Ю., Светличкина А.А., Чичкова М.А., Ковалева Н.А.* Синдром ранней реполяризации желудочков у профессиональных спортсменов // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. С. 81.

7. *Чичкова М.А., Светличкина А.А.* Возможности адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам у лиц с ограниченными слуховыми возможностями // Астрахан. мед. журн. 2016. Т. 11. № 4. С. 64–71.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 433–436

N. A. Zinchuk[1, 2], *N. V. Yermolina*[1], *A. V. Dorontsev*[2], *A. A. Svetlichinkina*[2]

RESEARCH OF THERAPEUTIC PHYSICAL EXERCISE IMPACT ON FUNCTIONAL STATUS OF ELDERLY WOMEN

[1] Astrakhan State University, 20a, Taticheva str., Astrakhan, 414056, e-mail: asu@asu.edu.ru;

[2] Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, e-mail: agma@astranet.ru

The article presents the results of a complex research of the impact of therapeutic exercise training on physical fitness indicators of elderly women with structural, metabolic and functional changes. 12 women aged 61–66 participated in the research, all of them underwent physical examination, risk factor assessment, electrocardiography, duplex scanning of extracranial vessels; glycemic level dynamics in the fasted state and PPG as well as fats indices, functional tests and hemodynamics parameters were assessed. The obtained results show that individual complexes of therapeutic exercises can significantly slow down the paracmastic processes and enhance the quality of life.

Key words: *therapeutic exercises, functional indicators, elderly women*

© Л. Н. Чикинова, Ж. В. Болтенко, Н. С. Запарий, 2018
УДК 314.4:616.7-036.86-053(470)

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 437–441

Л. Н. Чикинова, Ж. В. Болтенко, Н. С. Запарий

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО И СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3, e-mail: Boltenko_JV@fbmse.ru

В результате анализа показателей и структуры инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани установлено уменьшение численности инвалидов за 2007–2016 гг. на 52,9%, снижение уровня инвалидности — более чем в 2 раза; преобладание в структуре первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста (52,8%), число которых за 10 лет уменьшилось на 45%. Инвалиды старше трудоспособного возраста в структуре инвалидности составили 47,2%, их численность за анализируемый период сократилась на 60,6%. Наиболее высокий уровень инвалидности определен у лиц старше трудоспособного возраста, однако за 10 лет он снизился более чем в 3 раза. В контингенте инвалидов вследствие указанной патологии превалировали инвалиды III группы (72,7%) с наиболее высоким уровнем инвалидности — 4,9 на 10 тыс. соответствующего населения.

Ключевые слова: инвалидность, уровень инвалидности, структура инвалидности, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, трудоспособный возраст

В структуре первичной инвалидности болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в РФ все годы XXI в. стойко занимают третье место, что обусловливает их медико-социальную значимость [2]. Инвалидность вследствие данной патологии устанавливается в различном возрасте ввиду тяжести заболевания, его хронического прогрессирующего течения, выраженности нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности [3].

Сложившаяся за последние десятилетия тенденция увеличения популяции пожилых людей определяет увеличение потребности их в медико-социальной помощи и мерах социальной защиты, оказывает непосредственное влияние на демографическую ситуацию в стране [7–9, 12].

В РФ высокие показатели заболеваемости и смертности во многом обусловлены увеличением абсолютной численности и удельного веса лиц пожилого возраста в структуре населения [4, 10, 11]. Особенностью инвалидности при многих классах болезней в РФ является преобладание в ее структуре лиц пожилого возраста. Из 32 млн лиц пожилого и старческого возраста 10,8 млн являются инвалидами [1, 5, 6].

Для изучения возрастной структуры инвалидности в официальной статистической отчетности учреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ) выделены три возрастные группы: молодой возраст (18–44 лет), средний возраст (мужчины 45–59 лет, женщины 45–54 лет), пенсионный возраст (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше). Различают инвалидность у лиц трудоспособного возраста (инвалиды молодого и среднего возраста) и у лиц старше трудоспособного возраста (инвалиды пенсионного возраста).

Цель исследования — на основе изучения динамики и структуры первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани по данным РФ определить закономерности ее формирования у лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста за период 2007–2016 гг.

Материалы и методы

Для изучения динамики показателей и структуры первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в РФ использованы данные статистической формы № 7-собес по РФ с вышеуказанной дифференциацией по возрастным группам, материалы статистических сборников Федерального бюро МСЭ, статистических сборников Росстата. Были проанализированы экстенсивные, интенсивные показатели первичной инвалидности и ее структура с учетом возраста и группы инва-

лидности. Методы исследования — социально-гигиенический, выкопировка данных, аналитический, метод сравнительного анализа, статистический.

Результаты и обсуждение

Анализ числа впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани за исследуемый период в РФ в динамике показал, что в 2007 г. количество инвалидов составило 89,8 тыс., в 2008—2009 гг. оно уменьшилось до 81,1—82,4 тыс. (на 9,6 %), в 2010 г. отмечали небольшое увеличение до 83,1 тыс. (на 0,7 %). В последующие годы выявлена отчетливая тенденция к его снижению: в 2011—2012 гг. — до 81,8—80,4 тыс. (на 1,6 %), в 2013—2014 гг. — до 75,5—71,9 тыс. (на 4,7 %), в 2015 г. — до 50,9 тыс. (на 21,1 %), в 2016 г. — до 42,3 тыс. (на 17 %). Число ВПИ вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани уменьшилось за 10 лет на 52,9 %. Всего за 2007—2016 гг. ВПИ вследствие указанной патологии насчитывали 739,4 тыс., в среднем в год — 73,9 тыс.

Уровень первичной инвалидности вследствие данной патологии в РФ за изучаемый период также имел тенденцию к снижению от 7,8 в 2007 г. до 7,06 в 2008 г. (на 10,3 %), составил 7,1 в 2009—2011 гг., с последующим снижением до 6,9—6,2 в 2012—2014 гг. (на 2,8 %), до 4,3—3,6 в 2015—2016 гг. (на 30,6 %), в среднем за год равен 6,4 на 10 тыс. взрослого населения. Уровень первичной инвалидности за 10 лет вследствие данного класса болезней снизился на 53,8 %.

Изучение абсолютного числа ВПИ трудоспособного возраста вследствие данной патологии свидетельствовало, что в 2007 г. оно составило 44,8 тыс. человек, в 2008 г. — уменьшилось до 42,3 тыс. (на 5,7 %); в 2009—2010 гг. определялось наибольшее увеличение до 43,6—46,5 тыс. (на 6,5 %); в следующие годы вновь уменьшение: в 2011—2012 гг. — до 44,7—42,1 тыс. (на 5,9 %), в 2013—2014 гг. — до 38,5—35,8 тыс. (на 7,2 %); наиболее значительное уменьшение отмечалось в 2015 г. — до 28 тыс. (на 21,8 %), в 2016 г. — до 24,6 тыс. (на 12 %). Всего за 10 лет число ВПИ трудоспособного возраста вследствие данной патологии составило 391,2 тыс. человек, в среднем в год — 39,1 тыс.

Численность инвалидов трудоспособного возраста вследствие данных болезней составила в 2007 г. 49,9 %, затем их доля увеличилась в 2008—2009 гг. до 52—52,9 %, в 2010 г. составила 56 %, в 2011—2012 гг. уменьшилась до 54,7—52,4 % и в 2013—2014 гг. снизилась до 51,1 %, затем вновь увеличилась в 2015—2016 гг. до 54,9 и 58,3 %, в среднем — 52,8 % от общего числа (*табл. 1*).

Среди инвалидов трудоспособного возраста число ВПИ молодого возраста вследствие данной патологии в 2007 г. составило 16,3 тыс. человек, в 2008—2009 гг. уменьшилось до 14,5—15 тыс. (на 11 %), в 2010 г. увеличилось до 16,1 тыс. (на 7,3 %), в 2011—2012 гг. вновь уменьшилось до 15,7—15 тыс. (на 4 %), в 2013—2014 гг. — до 14—13,2 тыс. (на 4,8 %), в 2015—2016 гг. — до 11,5—10,6 тыс. (на 7,3 %). Всего за 10 лет в РФ число ВПИ лиц молодого возраста составило 141,9 тыс., в среднем в год — 14,2 тыс. В динамике за исследуемый период число ВПИ молодого возраста уменьшилось на 16,3 %.

В структуре первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста инвалиды молодого возраста составляли в 2007 г. 18,1 %, затем удельный вес их уменьшился в 2008 г. до 17,8 %, увеличился до 18,2—19,4 % в 2009—2010 гг., вновь уменьшился до 19,1—18,7 % в 2011—2012 гг., составил 18,5 % в 2013—2014 гг., с последующим увеличением до 22,5—25,1 % в 2015—2016 гг., в среднем — 19,1 % от общего числа.

Абсолютное число ВПИ среднего возраста в 2007 г. составило 28,6 тыс. человек, в 2008 г. уменьшилось до 27,8 тыс. (на 2,7 %), в 2009—2010 гг. увеличилось до 28,7—30,4 тыс. (на 6,1 %), в последующие годы определялось уменьшение численности инвалидов: в 2011—2012 гг. — до 29,1—27,1 тыс. (на 6,9 %), в 2013—2014 гг. — до 24,6—22,5 тыс. (на 8,6 %), в 2015—2016 гг. — до 16,5—14 тыс. (на 15,2 %). Всего за анализируемый период в РФ число ВПИ лиц среднего возраста составило 249,3 тыс., в среднем в год — 24,9 тыс.

Удельный вес инвалидов среднего возраста в РФ колебался в пределах 31,8—34,7 % в 2007—2009 гг., увеличился до 36,6 % в 2010 г., уменьшился до 35,6—33,7 % в 2011—2012 гг., до 32,6—31,3 % — в 2013—2014 гг., затем увеличился до 32,4—33,1 % в 2015—2016 гг., в среднем — 33,7 % от общего числа.

Абсолютное число инвалидов старше трудоспособного возраста составило в 2007 г. 44,9 тыс., в 2008—2009 гг. уменьшилось до 38,9—38,8 тыс. (на 13,3 %), в 2010 г. — до 36,5 тыс. (на 5,8 %), в 2011—2012 гг. увеличилось до 36,9—38,3 тыс. (на 3,6 %), в 2013—2014 гг. вновь уменьшилось до 36,9—36,1 тыс. (на 2 %), в 2015—2016 гг. —

Таблица 1

Структура первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани у лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста в РФ в динамике за 10 лет (2007–2016 гг.)

Год	Общее число ВПИ	Абс. число				%	
		лица трудоспособного возраста		лица старше трудоспособного возраста		лица трудоспособного возраста	лица старше трудоспособного возраста
		абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %		
2007	89 785	44 849	–	44 936	–	49,9	50,1
2008	81 199	42 281	–5,7	38 918	–13,3	52,0	48,0
2009	82 495	43 686	+3,3	38 809	–0,3	52,9	47,1
2010	83 077	46 533	+6,5	36 544	–5,8	56,0	44,0
2011	81 737	44 784	–3,8	36 953	+1,1	54,7	45,3
2012	80 427	42 134	–5,9	38 293	+3,6	52,4	47,6
2013	75 455	38 579	–8,4	36 876	–3,7	51,1	48,9
2014	71 913	35 785	–7,2	36 128	–2,0	51,1	50,2
2015	50 985	27 993	–21,8	22 992	–36,4	54,9	45,1
2016	42 301	24 643	–12,0	17 658	–23,2	58,3	41,7
Всего за 10 лет	739 374	391 267	–	348 107	–	52,8	47,2
В среднем за год	73 937	39 127	–	34 811	–	52,8	47,2

до 23—17,7 тыс. (на 36,4 %). Всего за 10 лет в РФ число ВПИ лиц старше трудоспособного возраста составило 348,1 тыс., в среднем в год — 34,8 тыс.

Удельный вес инвалидов старше трудоспособного возраста колебался в пределах 50,1—47,1 % в 2007—2009 гг., уменьшился до 44 % в 2010 г., постепенно увеличился до 45,3—47,6 % в 2011—2012 гг., до 48,9—50,2 % — в 2013—2014 гг., с последующим уменьшением до 45,1—41,7 % в 2015—2016 гг., в среднем — 47,2 % от общего числа инвалидов (*табл. 2*).

Был также рассчитан уровень первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в различном возрасте.

Уровень инвалидности у лиц молодого возраста в РФ был равен 2,5 в 2007 г., постепенно снижался до 2,2—2,3 в 2008—2009 гг., повышался до 2,8 в 2010 г., затем снижался до 2,7—2,6 в 2011—2012 гг., до 2,4—2,3 — в 2013—2014 гг. и до 2,0—1,9 в 2015—2016 гг., в среднем — 2,4 на 10 тыс. соответствующего населения.

Уровень инвалидности у лиц среднего возраста в РФ варьировал в пределах 13,5—13,0 в 2007—2008 гг., повышался до 13,3 в 2009 г., затем снижался до 11,4—10,9 в 2010—2011 гг., до 10,4—9,7 — в 2012—2013 гг. и до 9,0—6,6 — в 2014—2015 гг., равен 5,7 в 2016 г., в среднем — 10,4 на 10 тыс. соответствующего населения.

Уровень инвалидности у лиц пенсионного возраста в РФ — самый высокий — 15,3—13,1 в 2007—2008 гг., снижался до 12,9—11,9 в 2009—2010 гг., незначительно повышался до 12,0 в 2011 г., с последующим снижением до 11,8—11,1 в 2012—2013 гг., до 10,7—6,5 — в 2014—2015 гг., составлял 4,9 в 2016 г., в среднем — 11,0 на 10 тыс. соответствующего населения.

Изучены особенности первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани с учетом группы инвалидности в РФ за 2007—2016 гг.

Число инвалидов I группы небольшое, удельный вес колебался в пределах 2,0—1,9 % в 2007—2008 гг., увеличился до 2,1 % в 2009 г., 2,7—2,5 % — в 2010—2011 гг., составил 2,3 % в 2012—2013 гг., уменьшился до 2,0 % в 2014 г. и вновь увеличился до 2,3—2,4 % в 2015—2016 гг., в среднем — 2,3 % от общего числа инвалидов. В структуре первичной инвалидности доля инвалидов II группы была равна 36,8 % в 2007 г., уменьшилась до 34,6—31,3 % в 2008—2009 гг., до 26,4—23,5 % — в 2010—2011 г., до 21,3—19,8 % — в 2012—2013 гг., до 18,8—18,9 % — в 2014—2015 гг., составила 19,3 % в 2016 г., в среднем — 25 % от общего числа. Инвалиды III группы — самая многочисленная группа, удельный вес которых составил 61,2 % в 2007 г., в последующие годы имел тенденцию к увеличению: до 63,5—66,6 % — в 2008—2009 гг., до 70,9—74,0 % — в 2010—2011 гг., до 76,4—79,5 % — в 2012—2014 гг., несколько снизился до 78,8—78,3 % в 2015—2016 гг., в среднем — 72,7 % от общего числа инвалидов (*табл. 3*).

Был также рассчитан уровень первичной инвалидности с учетом группы инвалидности.

Таблица 2

Структура первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани с учетом возраста в РФ в динамике за 10 лет (2007–2016 гг.)

Год	Общее число ВПИ	Абс. число						%		
		молодой возраст [1)*]		средний возраст [2)*]		пенсионный возраст [3)*]		возраст		
		абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	молодой	средний	пенсионный
2007	89 785	16 274	–	28 575	–	44 936	–	18,1	31,8	50,1
2008	81 199	14 477	–11,0	27 804	–2,7	38 918	–13,3	17,8	34,2	48,0
2009	82 495	15 025	+3,8	28 661	+3,1	38 809	–0,3	18,2	34,7	47,1
2010	83 077	16 121	+7,3	30 412	+6,1	36 544	–5,8	19,4	36,6	44,0
2011	81 737	15 650	–2,9	29 134	–4,2	36 953	+1,1	19,1	35,6	45,3
2012	80 427	15 017	–4,0	27 117	–6,9	38 293	+3,6	18,7	33,7	47,6
2013	75 455	13 961	–7,0	24 618	–9,2	36 876	–3,7	18,5	32,6	48,9
2014	71 913	13 284	–4,8	22 501	–8,6	36 128	–2,0	18,5	31,3	50,2
2015	50 985	11 475	–13,6	16 518	–26,6	22 992	–36,4	22,5	32,4	45,1
2016	42 301	10 634	–7,3	14 009	–15,2	17 658	–23,2	25,1	33,1	41,7
Всего за 10 лет	739 374	141 918	–34,7	249 349	–50,9	348 107	–60,7	19,1	33,7	47,2
В среднем за год	73 937	14 192	–	24 935	–	34 811	–	19,1	33,7	47,2

[1)*] До 44 лет; [2)*] мужчины 45–59 лет, женщины 45–54 лет; [3)*] мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше.

Таблица 3

Структура первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в РФ с учетом групп инвалидности в динамике за 2007–2016 гг.

Год	Общее число ВПИ	Абс. число						%		
		I группа		II группа		III группа		группа		
		абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	абс. число	темп роста или убыли, %	I	II	III
2007	89 785	1 773	–	33 077	–	54 935	–	2,0	36,8	61,2
2008	81 199	1 547	–12,7	28 078	–15,1	51 574	–6,1	1,9	34,6	63,5
2009	82 495	1 734	+12,1	25 813	–8,1	54 948	+6,5	2,1	31,3	66,6
2010	83 077	2 222	+28,1	21 944	–15,0	58 911	+7,2	2,7	26,4	70,9
2011	81 737	2 033	–8,5	19 212	–12,4	60 492	+2,7	2,5	23,5	74,0
2012	80 427	1 822	–10,4	17 109	–11,0	61 496	+1,7	2,3	21,3	76,4
2013	75 455	1 699	–6,8	14 906	–12,9	58 850	–4,3	2,3	19,8	78,0
2014	71 913	1 412	–16,9	13 338	–10,5	57 163	–2,9	2,0	18,5	79,5
2015	50 985	1 159	–17,9	9 660	–27,6	40 166	–29,7	2,3	18,9	78,8
2016	42 301	1 010	–12,9	8 153	–15,6	33 138	–17,5	2,4	19,3	78,3
Всего за 10 лет	739 374	16 411	–	191 290	–	531 673	–	2,3	25,0	72,7
В среднем за год	73 937	1 641,1	–	19 129,0	–	53 167,3	–	2,3	25,0	72,7

В РФ все годы наблюдения уровень первичной инвалидности I группы был низкий, колебался в пределах 0,1—0,2; в среднем — 0,14 на 10 тыс. взрослого населения. Уровень инвалидности II группы выше — 2,9 в 2007 г., затем снизился до 2,4—2,2 в 2008—2009 гг., до 1,1—0,7 — в 2014—2016 гг., в среднем — 1,7 на 10 тыс. взрослого населения. Уровень инвалидности III группы был самый высокий — варьировал от 4,8 в 2007 г. до 4,9—3,4 в 2014—2015 гг. и 2,8 в 2016 г., в среднем — 4,6 на 10 тыс. взрослого населения.

Выявленные закономерности формирования первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной тка-

ни следует учитывать при разработке комплексных программ профилактики инвалидности и реабилитации данного контингента инвалидов.

Выводы

Основными особенностями первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в РФ являются:

• абсолютное число впервые признанных инвалидами за 2007–2016 гг. составило 739,4 тыс. человек, в среднем в год — 73,9 тыс.; в динамике за 10 лет оно уменьшилось на 52,9 %;

• наиболее высокий уровень первичной инвалидности в пределах 7,8 на 10 тыс. взрослого населения определялся в 2007 г., в последующие годы наблюдения отмечали его снижение, составившее за 10 лет 53,8 %;

• в структуре первичной инвалидности по возрасту вследствие указанной патологии преобладали инвалиды трудоспособного возраста — 52,8 %, лица старше трудоспособного возраста составляли 47,2 % от общего числа ($p<0,01$);

• число лиц, впервые признанных инвалидами трудоспособного возраста, за 10 лет составило 391,2 тыс. человек, в среднем в год —39,1 тыс.; в динамике их численность уменьшилась за исследуемый период на 45 %;

• абсолютное число инвалидов старше трудоспособного возраста было меньше, чем лиц трудоспособного возраста, за 2007–2016 гг. оно составило 348,1 тыс., в среднем в год — 34,8 тыс.; в динамике за 10 лет оно уменьшилось на 60,6 %;

• уровень первичной инвалидности у лиц молодого возраста в среднем за 10 лет был равен 2,4, у лиц среднего возраста — 10,4, у лиц пенсионного возраста — 11,0 на 10 тыс. соответствующего населения ($p<0,05$);

• в структуре первичной инвалидности преобладали инвалиды III группы — 72,7 %, инвалиды I группы составляли 2,3 %, инвалиды II группы — 25 % от общего числа ($p<0,01$).

Литература

1. *Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т.* Полиморбидность в гериартрии // Практич. онкол. 2015. № 3. С. 63.
2. *Дымочка М.А., Гришина Л.П.* Анализ результатов первичного и повторного освидетельствования взрослого населения Российской Федерации в бюро медико-социальной экспертизы за период 2013–2015гг.// Мед.-соц. проблемы инвалидности. 2016. № 3. С. 75–80.
3. *Заболотных И.И.* Заболевания суставов. СПб.: Спецлит, 2013.
4. *Лисицын Ю.П.* Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. *Малева Т.М.* Инвалидность и социальное положение инвалидов в России. М.: Издательский дом «Дело» РАНХиГС, 2017.
6. *Ондар В.С.* Инвалидность вследствие болезней опорно-двигательной системы в Российской Федерации и комплексная медико-социальная реабилитация. М., 2011.
7. *Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С.* Избранные лекции по гериатрии. М.: Прайм-Еврознак, 2016.
8. *Пузин С.Н., Гришина Л.П., Храмов И.С.* Инвалидность как геронтологическая проблема. М.: Медицина, 2003.
9. *Пузин С.Н., Модестов А.А., Подкорытов А.В.* Медико-социальная реабилитация лиц пожилого и старческого возраста. М.: Медицина, 2007.
10. *Стародубов В.Н., Щепин О.П.* Общественное здоровье и здравоохранение: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
11. *Улумбекова Г.Э.* Здравоохранение России. Что надо делать: Научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
12. *Шишкин А.Н., Петрова Н.Н., Слепых Л.А.* Гериатрия. М.: Академия, 2017.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 437–441

L. N. Chikinova, Z. V. Boltenko, N. S. Zapary

A COMPREHENSIVE RESEARCH ON DISABILITY CAUSED BY MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE DESEASES AMONG PERSONS OF WORKING AGE AND ABOVE IN RUSSIAN FEDERATION

Federal Bureau of medical and social examination, 3, Ivana Susanina str., Moscow, 127486,
e-mail: Boltenko_JV@fbmse.ru

As a result of conducted research on the indicators and the structure of disability caused by musculoskeletal system and connective tissue deseases, the following was found: the number of disabled people reduced by 52,9% from 2007 to 2016; the level of disability descended more than two times; in the structure of primary disability there is a prevalence of working-aged persons (52,8%), whereas their number reduced by 45% within 10 years. Persons above the working age accounted for 47,2% of the disability structure and their number fell by 60,6% within the analysed period. The highest level of disability was detected among persons above the working age, however, within last ten years it decreased more than three times. In the cohort of people disabled due to deseases mentioned above, persons with 3rd group of disability prevailed (72,7%) with the highest level of disability shown as 4,9 persons out of 10 000 the corresponding population.

Key words: *disability, disability level, structure of disability, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, working age*

© Т. В. Шипунова, 2018
УДК 362: 612.67

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 442–448

Т. В. Шипунова

СОЦИАЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СТАРЕНИЯ: ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: shtatspb@yandex.ru

В статье ставится вопрос о необходимости рассмотрения старения в контексте социальной безопасности. Автор показывает основные этапы гуманитаризации социальной безопасности, тенденцию смещения теоретических представлений в сторону «человеческой безопасности», которая развивается в рамках «расширенной безопасности». Выделен основной предмет безопасности лиц пожилого и старческого возраста — безопасность физического и психического здоровья. Предмет тематизирован по трем составляющим — безопасность медицинской помощи, лекарственного обеспечения и продовольственная безопасность. На материалах исследований обоснована актуальность данных вопросов для российской практики. Показаны некоторые недостатки государственной социальной защиты лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова*: *социальная безопасность, защищенность, старение, лица пожилого и старческого возраста, предмет безопасности

По прогнозам ВОЗ, к середине XXI в. численность населения старше 60 лет в мире возрастет до 2 млрд. Мировая тенденция находит отражение и в России: Росстат прогнозирует к 2030 г. увеличение числа пожилых людей третьего возраста до 40,5 млн [8]. По другим источникам, это произойдет уже к 2025 г. [13]. Данный процесс приведет к возрастанию диспропорции между работающей и неработающей частями населения, повышению коэффициента нагрузки на трудоспособное население и снижению уровня экономической активности граждан. Изменение демографической ситуации, углубление процесса старения общества и современные вызовы в сфере экономики заставляют по-новому взглянуть на проблему старения. В связи с этим представляется, что обращение внимания на проблему социальной безопасности старения как переменной, влияющей на психическое, медицинское и социальное здоровье пожилых и престарелых, могло бы сыграть неоценимую роль в повышении качества жизни представителей данных социальных групп и, как одно из следствий, — в продлении их дееспособной и работоспособной жизни. Кроме того, постановка проблемы старения в таком ключе может способствовать гуманизации сознания политиков и членов общества, обращению более пристального внимания к нуждам лиц пожилого и старческого возраста, а значит, смягчению удара по будущим поколениям, которые неизбежно окажутся в таком же состоянии. Целью статьи является постановка проблемы социальной безопасности старения и обоснование ее актуальности для российской практики. В качестве доказательной базы были использованы данные, представленные в научной литературе и специальных исследованиях.

Социальная безопасность старения в контексте теории безопасности

Вторая половина XX в. характеризуется отказом от отождествления государственной безопасности с социальной. Социальная безопасность (СБ) начинает приобретать новую направленность, которая выражается в акцентированном внимании к защите интересов и потребностей человека. Данное обстоятельство вызвано развитием процессов глобализации, повлекших за собой нарастание кризисов и конфликтов во всех сферах жизни общества и, как следствие, усиление социальной незащищенности населения, особенно тех групп, которые в силу своих специфических (возрастных, экономических) характеристик не имеют достаточных ресурсов для поддержания нормальной жизнедеятельности. Требование «гуманитаризации безопасности» [33] и ее рассмотрения с позиций аксиологии заложили основы для конкретизации понятия СБ, которая стала пониматься как «совокупность мер по защите целей, идеалов, ценностей и интересов человека, семьи, страны и народа в социальной сфере, развитие социальной структуры и отношений в обществе, системы жизнеобеспе-

чения и социализации людей, образа жизни в соответствии с потребностями прогресса нынешних и будущих поколений...» [9]. Деятельностный подход в изучении СБ нацеливает на ее рассмотрение в динамике, то есть как процесс выявления, предупреждения, ослабления и/или устранения опасностей и угроз, способных причинить вред [22].

Дальнейшее углубление и расширение процесса гуманитаризации безопасности отмечается с конца прошлого века, когда находят распространение идеи концепции «человеческой безопасности», в которой подчеркивается необходимость обеспечения гарантии защиты каждого гражданина против угрозы насилия, голода, болезней, лишений, угнетения, внезапных и болезненных ситуаций в повседневной жизни. Основная задача СБ — «смягчение удара», избавление от последствий актуализации экономических, экологических, эпидемиологических угроз, нарушений прав человека и так далее, возникающих в результате межгосударственных и внутригосударственных конфликтов, миграции, постконфликтных ситуаций, экономического неравенства и нестабильности. Референтом безопасности становятся индивиды. Данная концепция базируется на требовании использования усилий не только государства, но и более широкого круга агентов безопасности (международные организации, предприниматели и гражданское общество) для ресурсного обеспечения и реализации мер противодействия во всех сферах социальной жизни, защиты, расширения прав и социальных возможностей нуждающихся [35], среди которых в качестве особой группы можно выделить лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время в демократических обществах модель «человеческой безопасности» интегрирована с концепцией «расширенной безопасности», реализуемой в четырех измерениях — референтном, предметном, опасностей и пространственном [34]. Однако уже в данной модели на первом месте оказывается человек как референт защищенности, а предметом защиты выступают базовые потребности людей и проблемные области, в которых замечены нарушения безопасности, а не только такие абстрактные вещи, как военная или хозяйственная безопасность.

Очевидно, что выбор направления движения от одной модели к другой и реализация политики СБ зависит не только (и не столько) от развития теории, сколько от политической воли правящих групп и активности гражданского общества. Главным агентом СБ, определяющим политику безопасности, остается государство, однако часто деятельность государства в этой области превращается в «средство упражнения во властвовании» [37]. При отсутствии контроля со стороны гражданского общества возникает произвол государства как в выборе референтов, так и определении направленности и параметров социальной защищенности. Разумеется, СБ должна быть гарантирована для всех граждан, как, впрочем, и другие виды безопасности. Но можно ли в стремлении к безопасности жертвовать интересами части общества, нарушая тем самым принцип социальной справедливости? В своем инструментальном выражении (в отличие от идеальной ценности) социальная справедливость — это не что иное, как мера общественной пользы (социальной адекватности) законов и других нормативных предписаний (формальных и неформальных), устанавливающих и поддерживающих на основе соглашения такой порядок жизнедеятельности людей и организаций, физических и юридических лиц, который способствует выживанию и развитию социума, а также обеспечивает интеграцию и достойное существование всех членов социума. Здесь выражение «достойное существование» является обобщением всех тех прав, свобод и ценностей, которые провозглашаются в качестве таковых в современном обществе: мера равенства и свободы, социальная поддержка, уровень образования, включенность в социальные сети, широкие возможности выбора легальных видов деятельности, защита человеческого достоинства и т. д. Как видно из данного определения, социальная справедливость отражает идеологию концепции «человеческой безопасности» и тем самым может рассматриваться как средство и моральный критерий ее реализации.

В отличие от идей «человеческой безопасности», прагматической направленностью государственного обеспечения СБ часто является стремление реализовать биополитику. Она конституируется как право верховной власти «„заставить" жить и „позволить" умереть» [31]. Наделенная таким правом власть использует техники и технологии, обращенные к множественности людей — «человека-роду», а потому может быть названа биополитикой человеческого рода. В соответствии с биополитикой решаются и проблемы старения населения, исключения из трудовой жизни, отношений между человеческим родом и средой обитания человека, вступившего в возраст старения. В современном обществе смерть все больше становится «явлением в высшей сте-

пени частным и постыдным (в конечном счете, не столько секс, сколько смерть оказывается сегодня объектом табу)» [31]. Тем самым умаляется значимость жизненного этапа старения человека, превращая его во что-то противоестественное, избегаемое, не заслуживающее особого внимания со стороны общества. Особенно это становится очевидным, если посмотреть на развитие приоритетных направлений исследований по СБ.

Наиболее успешно развивается общая тема СБ общества. Помимо этого, авторов интересует безопасность в отдельных сферах жизнедеятельности и в отношении разных категорий населения — молодежи, семьи, женщин, личности и т. д. Важным направлением является изучение ранних этапов жизни человека — детства и взросления. Однако в этом перечне отсутствует тема СБ старения. Направление исследований в области социальной защиты пожилых в какой-то мере сглаживает данный недостаток, однако при этом можно заметить смещение акцентов, продиктованное традиционным представлением о понятии защиты, используемом в государственной социальной политике. Здесь социальная защита — это «средства, благодаря которым общество обеспечивает безопасность его членам» [5] или же «забота государства, общества о гражданах, нуждающихся в помощи, содействии в связи с возрастом, состоянием здоровья, социальным положением, недостаточной обеспеченностью средствами существования» [27].

Как видно из определений, при рассмотрении социальной защиты речь идет о мерах, призванных обеспечить социальную помощь и поддержку пожилых. Меры, в свою очередь, базируются на установленных политиками и экспертами показателях, исходя из экономической целесообразности, продиктованной как объективными, так и субъективными основаниями, к которым, в первую очередь, следует отнести внутриполитические решения по определению приоритетных направлений социальной политики. Данный подход, несмотря на вынужденные издержки, оправдан с точки зрения государства, поскольку позволяет ему выполнять несколько функций: снятие (в какой мере) напряжения в обществе; оправдание финансирования социальной политики по остаточному принципу («сколько можем, столько и помогаем/заботимся»); поддержание имиджа социально ответственного управления не только в глазах граждан, но и на международной арене. Обращение к теме СБ старения позволяет расставить акценты совершенно иначе, чем в предыдущем случае. Логика исследований в данной области предполагает развитие политики СБ по цепочке «риски/опасности — меры по их профилактике — объективная и субъективная защищенность». Здесь не идет речи ни о «благосклонности» государства к пожилым и престарелым, ни о необходимости получения одобрения от общества для обеспечения безопасности данных групп населения, поскольку изначально конституируется их равенство в праве достойного существования. И хотя социальная защищенность является следствием обеспечения СБ, однако акцент именно на безопасности дает возможность сделать проблему безопасного старения более «выпуклой» и заметной для общества, наделить ее новым смыслом и звучанием.

Когда мы говорим о СБ старения, прежде всего следует обратить внимание на тот вид небезопасности, который представляет собой угрозу (риски) для тела, жизни, благосостояния и свободы (онтологическая угроза — *insecurity*). Для лиц пожилого и старческого возраста она важнее, чем, скажем, небезопасность в восприятии и оценках этих угроз как эпистемологической неопределенности (*uncertainty*) [34]. Данное различение делает возможным определить первоочередной предмет СБ, наиболее востребованный для российской практики старения, — безопасность физического и психического здоровья, которые предполагают дальнейшую тематизацию предмета безопасности, выделяя, как минимум, три составляющих: безопасность медицинской помощи, лекарственного обеспечения и продовольственную безопасность. О том, что российским гражданам постпенсионного возраста постоянно приходится сталкиваться с опасностями по этим вопросам, свидетельствуют многие факты.

Так, исследователи отмечают увеличение госпитализированных заболеваний у лиц старше трудоспособного возраста [32]. Около половины смертей, связанных с хроническими неинфекционными заболеваниями, приходится на лиц старше 70 лет [1]. Благодаря интернету, сегодня все чаще становится доступной информация, основанная на нарративах (то есть личном опыте — в качестве пациента или наблюдателя), о негативной практике «лечения» и обхождения с пожилыми и престарелыми в больницах [16, 28], когда врачи не лечат, а предлагают родственникам просто «доухаживать» своих стариков. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о неравенстве в доступности медицинской помощи для граждан пожилого возраста в ургентных ситуациях [25].

Кроме того, насущной проблемой для российской практики является отсутствие системы гериатрической помощи в учреждениях здравоохранения, главной целью которой должно быть стимулирование активного долголетия и улучшение качества жизни лиц пожилого и старческого возраста [2].

Внедрению геропротекторных технологий мешает, в том числе, «недоверие современной медицине, врачам, опасения фальсифицированных производителями клинических испытаний и поддельных препаратов в целом» [24]. Исследователи пишут также о высокой нуждаемости населения пожилого и старческого возраста в лечении и протезировании зубов (63,3 и 48,8 % соответственно), отсутствие которых ведет к снижению общего показателя качества жизни, связанного с приемом пищи, произношением слов, восприятием вкуса, нарушением пищеварения и так далее, а также к возникновению физического дискомфорта и боли [18]. У лиц пожилого и старческого возраста отмечают распространенность психических расстройств непсихотического характера, которые могут быть вызваны не только общими заболеваниями, но и «изменением социального статуса и необходимостью адаптации к новым условиям, в которых экономическая составляющая играет ведущую роль» [26]. У многих лиц данной группы повышается уровень тревожности, они погружаются в депрессию и безысходность, которые повышают частоту кардио- и цереброваскулярных заболеваний с высоким риском осложнений [14, 26]. При этом эмоциональные расстройства и повышение уровня тревожности в наибольшей степени касаются оценки жизненных перспектив, особенно у женщин, для которых характерна повышенная эмоциональная чувствительность [10].

Не менее трагично складывается ситуация с лекарствами. С 2015 г. отмечается дефицит жизненно важных препаратов, необходимых, прежде всего, пожилым и престарелым, однако это долгое время отрицали Минздрав, Росздравнадзор и региональные власти. Наиболее уязвимым оказался сегмент недорогих лекарств, при производстве которых требовалось импортное сырье и индексация цен. Президент Лиги защитников пациентов видит решение в том, чтобы «пересмотреть политику и отпустить цены либо финансировать лекарственное обеспечение в полном объеме, чтобы граждане получали жизненно важные препараты в полном объеме» [12]. Далее он сообщает: «В 2017 г. Правительство отрапортовало, что за 10 месяцев уровень розничных цен амбулаторного сегмента на лекарства из перечня жизненно важных препаратов снизился на 1,3 % (на отечественные — на 1,9 %, на зарубежные — на 0,8 %). Правда, о том, что многих лекарств уже просто нет, все помалкивают» [19]. Субъективные оценки потребителей пожилого и старческого возраста в отношении рисков приобретения медицинских препаратов связаны с высокими ценами (63 %), отсутствием необходимых товаров аптечного ассортимента (27 %), очередями в аптеке (13 %) и плохим качеством обслуживания (4 %) [8].

Продовольственная безопасность является не менее значимой темой СБ старения. Недостаточное потребление продуктов питания и/или их низкое качество может вызвать различные заболевания. Например, мальнутриция (недостаточность питания) у пожилых людей связана не только с широким спектром заболеваний и состояний, но и с низким уровнем дохода, которые не позволяют пожилым людям восстанавливаться и нормально функционировать. По данным исследований, «распространенность мальнутриции среди неинституализированных пожилых людей составляет 5—30 %» [30]. В последующем это ведет к истощению, слабости и низкому уровню физической активности. Риски назащищенности в вопросах питания обусловлены политикой государства в области пенсионного обеспечения и общей политикой продовольственной безопасности. Что касается размера пенсий, то эта тема постоянно поднимается в литературе, но не находит решения, поскольку требуется пересмотр пенсионной системы и введение прогрессивного налога, непопулярных у российских политиков. Пока же государство выбирает путь сокращения расходов на пенсионное обеспечение за счет отказа от индексации пенсий работающих пенсионеров и сокращения бюджета на пенсионное обеспечение: по данным РИА Новости, на пенсионное обеспечение в 2018 г. выделяется 3,233 трлн руб. (против 3,639 трлн руб. в 2017 г.) [15].

В качестве примера политики в отношении продовольственной безопасности российского правительства уместно вспомнить запрет санкционных продуктов. Только в первые два дня было раздавлено или зарыто в землю более 300 тонн продуктов [7], что привело к новому витку увеличения цен на продукты питания, коснувшегося, в первую очередь, наименее защищенных групп населения. По прошествии более 3 лет с того события можно констатировать, что отечественные продукты не смогли заменить импортные, прежде всего

по качеству. Проверкой качества товаров и услуг занимается множество компаний, формируя рынок объемом до 100 млрд руб. в год, «при этом количество некондиционных товаров на полках магазинов только растет» [6]. Продают продукты, содержащие ядовитые вещества, фальсификаты, зараженные стафилококками, маслянокислыми бактериями, плесенью [21]. Однако их не снимают с реализации, поскольку, как считают экономисты РАНХиГС, «госчиновники прекрасно понимают, что контроль за качеством товаров в России является сплошной фикцией, однако смотрят на ситуацию сквозь пальцы. И это политическое решение» [6], так как качественные товары россиянам просто не по карману, особенно пенсионерам. Предполагается, что эта тенденция будет сохраняться, в том числе и потому, что «сокращение расходов федерального бюджета на медицину затрагивает и статью „санитарно-эпидемиологическое благополучие"» [6]. Такое положение дел является угрозой стабильности жизнедеятельности населения, нарушает их право на достойное существование. Вольное или невольное нарушение принципа социальной справедливости (особенно через социально-неадекватные официальные нормы) создает феномен социальной несправедливости, который может генерировать чувство незащищенности у населения, доводя его до паники [36].

Материальное положение пенсионеров следует рассматривать в качестве особой темы безопасности в связи с тем, что бедность, наряду с плохим здоровьем, — это главная проблема людей нетрудоспособного возраста: каждый восьмой пенсионер получает пенсионные выплаты на уровне прожиточного минимума [23]. Крайне негативным последствием бедности пожилых и престарелых являются попытки суицида: в одном из исследований выявлено, что в рейтинге проблем, ведущих к суицидальным попыткам, отсутствие средств на приобретение лекарств составляет 8,3 %, на оплату жилья — 8,3 %, на питание — 4,2 % [17].

Ученые утверждают, что «прослеживается линейная зависимость между ожидаемой продолжительностью жизни и доходом 65-летних и старше» [20]. Изменение отношения к трудовой деятельности лиц пенсионного возраста могло бы привести к повышению качества и увеличению продолжительности жизни. Установлено, что для 60 % труд остается источником материального благополучия, а для 40 % — смыслом жизни [29]. Очевидно, что продолжение трудовой деятельности должно быть связано с обеспечением ее защищенности. В этом смысле некоторые авторы говорят о необходимости создания возраст-адаптированных рабочих мест и установления гибкого графика работы, что могло бы снять давление прямой и косвенной дискриминации в сфере труда по отношению к пожилым людям [20].

Все вышесказанное свидетельствует о недостаточной ориентированности государства на обеспечение СБ старения. Кроме того, нужно сказать еще об одном важном моменте. В концепциях «расширенной безопасности» и «человеческой безопасности» предполагается использование деформализации, то есть уменьшения участия официальных инстанций в поддержании СБ. Государство рассматривается *лишь как один из агентов*, который, однако, задает направление и определяет референт, предмет и средства обеспечения безопасности. Для российской практики с учетом социально-экономических особенностей данный подход пока может иметь ограниченное применение, так как исторически сложившаяся патерналистская политика (и вера в нее граждан), низкий уровень доходов и благосостояния населения, отсутствие накоплений у пожилых и престарелых людей ставит их в ситуацию крайней степени зависимости от государственной политики. Государственным чиновникам это хорошо известно, и они предпринимают определенные попытки защиты данных возрастных групп. Так, геронтологи возлагают большие надежды на «Стратегию действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», подготовленную по распоряжению Правительства РФ. Однако практика реализации данной стратегии, носящей к тому же рекомендательный характер, может существенно отличаться от ее реального воплощения. Кроме того, для ее реализации и развития в России комплексного медико-социально-психологического сопровождения граждан старшего поколения и обеспечения тем самым СБ старения в целом требуется изменение законодательной базы, внесения поправок и создание новых законодательных актов [2].

Пока же в области социальной геронтологии отмечается множество недостатков, связанных со следующими обстоятельствами: неготовностью российского общества к значительному увеличению числа людей старшего возраста и отсутствием конкретных программ защиты, подкрепленных разработкой механизмов реализации; отсутствием системы геронтологических служб и гериатрической помощи; ведомственной раз-

общенностью и преобладанием межведомственных интересов; отсутствием системы мониторинга уровня и качества жизни людей старше трудоспособного возраста; недостаточно развитой материально-технической базы для использования дифференцированного подхода при формировании комплексных пакетов услуг и т. д. [3, 4]. Складывается впечатление, что стремление государства занять позицию лишь одного из агентов обеспечения СБ старения в российской практике означает только то, что пожилые и престарелые становятся группой, перманентно пребывающей в зоне риска и социально опасном положении.

Можно отметить также отсутствие развитой системы предпринимательства в области обеспечения безопасности пожилых и престарелых, имеющей государственную поддержку (финансовую, идейную, методическую, социально-политическую). Нет и общественных организаций, специализирующихся на защите прав данной социальной группы, несмотря на то, что этот вопрос является актуальным для российских практик [1]. С нашей точки зрения, для России важным является создание института омбудсмена, представляющего интересы людей постпенсионного возраста. Поскольку уже существует институт омбудсмена для взрослого населения, то возможно выделение специального департамента/отдела/группы. Такая необходимость обусловлена многими факторами: дезадаптацией некоторой части представителей старшего поколения, вызванной изменением ценностей и норм; бурным развитием информационных технологий, которые для многих являются труднодоступными не столько в силу сложности усвоения, сколько в силу невозможности приобретения дорогостоящих гаджетов; зачатую пониженной способностью к восприятию и усвоению новых образцов поведения в условиях быстро изменяющейся реальности; возрастными заболеваниями и т. п. Сотрудниками института могли бы стать как избираемые (назначаемые) лица из числа ведущих гериатров, так и представители негосударственных некоммерческих организаций. Их главной целью должно быть обеспечение независимого контроля за соблюдением прав различными административными органами, учреждениями медицинского и социального обслуживания, другими организациями, в которые обращается человек, с позиций СБ его существования и соблюдения социальной справедливости.

Заключение

Внедрение в практику и реализация модели «человеческой безопасности» в современном обществе всегда будет сопровождаться необходимостью решения проблемы убеждения политиков и экономистов рассматривать обеспечение социальной безопасности старения за счет изменений в жизни общества, социального и политического устройства не как вынужденные расходы, а как необходимое вложение для предотвращения краха мировой цивилизации [11]. Рациональная политика обеспечения социальной безопасности старения (начиная с наступления пожилого возраста) должна быть нацелена на продление активной (трудовой) жизни населения. Для этого необходимо регулярно производить описание свойств социальной группы, проводить геронтологические исследования, изучать условия, создающие риски для нормальной жизнедеятельности и достойного существования лиц постпенсионного возраста. Рассмотрение проблем старения в контексте социальной безопасности дает возможность для развития важных направлений исследования в области социальной геронтологии, которая делает акцент на приоритетности социальных условий жизни пожилых и престарелых как фактора поддержания качества жизни и сохранения здоровья.

Литература

1. *Абашидзе А.Х., Маличенко С.Б., Маличенко В.С.* Роль защиты прав лиц пожилого возраста в эффективном управлении неинфекционными заболеваниями в современных демографических процессах // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 399–406.

2. *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. Актальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.

3. *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. 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.

4. *Башкирёва А.С., Вылегжанин С.В., Качан Е.Ю.* Актуальные проблемы социальной геронтологии на современном этапе развития России // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 379–386.

5. *Гулина М.А.* Словарь-справочник по социальной работе. СПб.: Питер, 2008.

6. *Завьялов Ю.* Исследование РБК: почему в России плохо с качеством продуктов питания URL: https://www.rbc.ru/business/18/04/2017/58f4b2359a7947bcb573ac30 (дата обращения: 21.01.2018).

7. *Каток безразличия.* Сколько денег «раздавят» санкционные продукты? // Аргументы и факты. 2015. № 33. С. 10.

8. *Кривошеев С.А., Карташова О.В., Тихонова Ю.А., Захарова О.В.* Фармацевтическая помощь пациентам третьего возраста в аптечных организациях как значимый аспект со-

циальной геронтологии // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 596–600.

9. Кузнецов В.Н. Социология безопасности: Учеб. пособие. М.: Изд-во МГУ, 2007.

10. Кэрэуш Я.В., Большевидцева И.Л. Оценка поведенческого реагирования у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 511–516.

11. Макрушин А.В., Аладин Н.В., Васильев А.С. Можно ли омолодить стареющую мировую цивилизацию? // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 623–626.

12. Малышева Е. По плану завтра катастрофа. URL: https://www.gazeta.ru/business/2016/02/02/8053445.shtml (дата обращения: 21.01.2017).

13. Минтруд ожидает роста количества пожилых людей в России до 40 млн человек. URL: https://www.gazeta.ru/business/news/2017/10/05/n10654820.shtml (дата обращения: 21.02.2018).

14. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Синдром эмоционального выгорания у женщин-врачей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 208–214.

15. На социальную политику из бюджета в 2018 году выделят 4,703 трлн рублей. URL: https://ria.ru/economy/20170918/1504993567.html (дата обращения: 20.02.2018).

16. Никитина Т. Про собачью жизнь и человеческую. URL: http://ulan.mk.ru/articles/2016/05/04/pro-sobachyu-zhizn-i-chelovecheskuyu.html (дата обращения: 25.02.2018).

17. Пашковский В.Э., Софронов А.Г., Добровольская А.Е., Прокопович Г.А. Психосоматические характеристики пожилых людей, совершивших суицидальные попытки отравления // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 262–268.

18. Петрова Т.Г., Зверева Т.В., Бородина Н.Б., Покатова Е.Е. Стоматологический статус и показатели качества жизни у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 390–393.

19. Пичугина Е. С Нового года Россия столкнется с дефицитом лекарств. URL: http://www.mk.ru/social/health/2017/12/28/s-novogo-goda-rossiya-stolknetsya-s-deficitom-lekarstv.html (дата обращения: 21.01.2018).

20. Прокопенко Н.А. Занятость людей пожилого возраста в странах Европейского Союза и на Украине: реалии, проблемы, перспективы // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 182–188.

21. Роспотребнадзор предупреждает: продукты из «черного списка» опасны для здоровья человека. URL: http://potrebiteli.guru/produkty/rospotrebnadzor.html (дата обращения: 21.01.2018).

22. Серебрянников В., Хлопьев А. Социальная безопасность России./ Под общ. ред. В.Н.Иванова, Р.Г.Яновского. М.: МНИИПУ, 1996.

23. Сколько пенсионеров в России? URL: http://pensiagid.ru/poleznaya-informaciya/skolko-pensionerov-v-rossij.html (дата обращения: 20.02.2018).

24. Смолькин А.А., Жигарева П.А., Макарова Е.А. и др. Отношение к профилактике старения: результаты исследования методом фокус-группы // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 609–617.

25. Соловьёв А.Г., Мордовский Э.А., Вязьмин А.М. Демографические и социальные предикторы места наступления смерти у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 829–835.

26. Соловьёв А.Г., Попов В.В., Новикова И.А. Диагностика расстройств эмоциональной сферы у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 141–153.

27. Социальная защита // Экономический словарь. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/econ_dict/1385

28. Страшное фото с пожилым пациентом больницы в Новороссийске вызвало скандал. URL: https://dailystorm.ru/news/strashnoe-foto-s-pozhilym-pacientom-bolnicy-v-novorossiyske-vyzvalo-skandal (дата обращения: 10.02.2018).

29. Сукнёва С.А., Барашкова А.С. Тенденции старения населения республики Саха (Якутия): социально-демографический аспект // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 695–701.

30. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 231–235.

31. Фуко М. Нужно защищать общество: Курс лекций, прочитанных в Коллеж де Франс в 1975–1976 учебном году. СПб.: Наука, 2005.

32. Шляфер С.И., Иванова М.А. Госпитализированная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 690–694.

33. Яновский Р.Г. Глобальные изменения и социальная безопасность. М.: Academia, 1999.

34. Daase Ch. Unsicherheit und Politik: Eine Hinfürung // In: Politik und Unsicherheit: Strategien in einer sich wandelnden Sicherheitskultur. Frankfurt am Main: Campus Verlag GmbH, 2014. S. 19–29.

35. Debiel T., Werthes S. Menschliche Sicherheit: Fallstricke eines wirkungsmächtigen Konzepts // In: Verunsicherte Gesellschaft — überforderter Staat: Zum Wandel der Sicherheitskultur. Frankfurt am Main: Campus Verlag GmbH, 2013. S. 319–336.

36. Endreβ Ch., Feiβt M. Von der Sicherheit zur Sicherheitskultur — Űber der Umgang mit Komplexität im Sicherheitsdiskurs // In: Dimensionen der Sicherheitskultur. Wiesbaden: Springer Fachmedien, 2014. S. 19–31.

37. Trauner K.-R. Staatliche Ordnung als Gewaltregulativ: Herrschaftliche versus private Gewaltorganisation in der Frühen Neuzeit // In: Vom «Krig aller gegen alle» zum staatlichen Gewaltmonopol und zurück? Frankfurt am Main: Internationaler Verlag der Wissenschaften, 2012. S. 39–50.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 3. P. 442–448

T. V. Shipunova

SOCIAL SECURITY OF AGING: PROBLEM STATEMENT

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, Universitetskaya nab., 7–9, e-mail: shtatspb@yandex.ru

The article raises the question of the need to consider aging in the context of social security. The author the author shows the main stages of the humanitarization of social security, the trend of development of theoretical ideas in the direction of «human security», which develops within the framework of «enhanced security». The main object of social security of the elderly people is the safety of physical and psychological health. The object of security is comprised of three components: safety of medical care, drug provision and food security. The relevance of these issues to Russian practice is substantiated on the basis of research materials. Some shortcomings of the state social protection of elderly people are shown.

Key words*: social security, security, aging, persons of elderly and senile age, object of safety*