ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1-2 2019
Том Vol. 32

Успехи геронтологии

Advances in Gerontology

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Патогенез, диагностика, клиническая картина и лечение заболеваний, ассоциированных с возрастом

Инвалидность у пожилых и ее реабилитация



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ТИМАЛИН®

Оригинальный лекарственный биопрепарат для применения при иммунодефицитных состояниях, в том числе у онкологических больных после химиотерапии и лучевой терапии

Группировочное наименование:	экстракт тимуса
Фармакотерапевтическая группа:	иммуностимулирующее средство
Форма выпуска:	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 10 мг № 10
Условия отпуска:	по рецепту[1]



Регистрационный номер ЛС-000267

ЦИТОХРОМ С

Лекарственный препарат для лечения сердечной недостаточности

Группировочное наименование:	цитохром С
Фармакотерапевтическая группа:	метаболическое средство
Форма выпуска:	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг № 5
Условия отпуска:	по рецепту[2]



Регистрационный номер ЛСР-008117/08

САМПРОСТ®

Оригинальный лекарственный биопрепарат для лечения хронического простатита

Группировочное наименование:	экстракт простаты
Фармакотерапевтическая группа:	средство для лечения хронического простатита
Форма выпуска:	лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 5 мг № 5 и 10
Условия отпуска:	по рецепту[3]



Регистрационный номер P N001849/02

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата ТИМАЛИН®
[2] Инструкция по применению лекарственного препарата ЦИТОХРОМ С
[3] Инструкция по применению лекарственного препарата САМПРОСТ®

САМСОН МЕД

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ С 1937 ГОДА

Самсон-Мед — биофармацевтическая компания полного производственного цикла, активно реализующая стратегии по развитию российской фармацевтической промышленности, а также обеспечению населения доступными и эффективными лекарственными препаратами.

Благодаря уникальному опыту на протяжении более 80 лет компания сохраняет крепкие позиции в лекарственном сегменте биологических лекарственных препаратов и является центром научных и технологических компетенций

ООО «Самсон-Мед»
РФ, 196158, г. Санкт-Петербург
Московское шоссе, дом 13

т.: 8 800 1000 554
(звонок по России бесплатный)
samsonmed.ru; самсонмед.рф

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2019

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 32, № 1–2

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
A V. Arutjunyan (St. Petersburg)
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. 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)
A. A. Moskalev (Syktyvkar)
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 • 2019

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 32, № 1–2

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор
В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь
А. В. Арутюнян (Санкт-Петербург)
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. 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)
А. А. Москалев (Сыктывкар)
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 • 2019

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2019. Т. 32. № 1–2. 290 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ и ООО «Самсон Мед»

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 15.05.2019 г. Формат бумаги 60×90$^{1}/_{8}$. Печать офсетная. Печ. л. 36,25.

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

© Успехи геронтологии, 2019
© Геронтологическое общество, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Трансформирующий фактор роста-β (*TGF*-β) в коже человека в процессе старения	12	*Gunin A. G., Golubtzova N. N.* Transforming growth factor-β (*TGF*-β) in human skin in the process of aging
Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Молекулярные механизмы старения: роль окислительного стресса и эпигенетических модификаций	20	*Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V.* Molecular mechanisms of aging: the role of oxidative stress and epigenetic modifications
Попова Т. А., Прокофьев И. И., Хусаинова Г. Х., Перфилова В. Н., Кустова М. В., Тюренков И. Н., Багметова В. В., Островский О. В., Дудченко Г. П. Возрастные изменения функциональных показателей митохондрий клеток сердца у крыс при хронической алкогольной интоксикации	29	*Popova T. A., Prokofiev I. I., Khusainova G. Kh., Perfilova V. N., Kustova M. V., Tyurenkov I. N., Bagmetova V. V., Ostrovsky O. V., Dudchenko G. P.* Age-specific changes in the functional indices of rats' cardiac mitochondria in chronic alcohol intoxication
Разыграев А. В., Петросян М. А., Тумасова Ж. Н., Таборская К. И., Полянских Л. С., Базиян Е. В., Балашова Н. Н. Изменение активности глутатионпероксидазы в плазме и сыворотке крови крыс при постнатальном развитии и старении	38	*Razygraev A. V., Petrosyan M. A., Tumasova Zh. N., Taborskaya K. I., Polyanskikh L. S., Baziian E. V., Balashova N. N.* Activity of glutathione peroxidase in rat blood plasma and serum: Postnatal and aging-associated alterations
Божков А. И., Огиенко С. Л., Бондарь А. Ю., Климова Е. М., Иванов Е. Г. Фиброз печени, индуцированный у молодых и старых животных, сопровождается возрастзависимыми изменениями в клетках костного мозга	45	*Bozhkov A. I., Ohiienko S. L., Bondar A. Yu., Klimova E. M., Ivanov E. G.* Liver-induced fibrosis in young and old animals is accompanied by age-dependent changes in bone marrow cells
Ломако В. В., Шило А. В. Трансформация эритроцитов у крыс разного возраста	55	*Lomako V. V., Shylo O. V.* Transformation of erythrocytes in rats of different ages
Иванов М. В., Кутукова К. А., Худоерков Р. М. Морфохимические изменения в полосатом теле мозга человека при старении	60	*Ivanov M. V., Kutukova K. A., Khudoerkov R. M.* Morphochemical changes in human striatum during aging
Юрова М. Н., Тындык М. Л., Попович И. Г., Голубев А. Г., Анисимов В. Н. Гендерная специфичность влияния неонатального введения мелатонина на продолжительность жизни и ассоциированную с возрастом патологию у мышей линии 129/*Sv*	66	*Yurova M. N., Tyndyk M. L., Popovich I. G., Golubev A. G., Anisimov V. N.* Gender-specific effects of neonatal administration of melatonin on lifespan and age-associated patholgy in 129/*Sv* mice
Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Рубанова Н. С., Цырлин В. А. Дозозависимое действие мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы и на поведение нормотензивных крыс разного возраста	76	*Pliss M. G., Kuzmenko N. V., Rubanova N. S., Tsyrlin V. A.* Dose-dependent effects of melatonin on the functioning of the cardiovascular system and on the behavior of normotensive rats of different ages
Корнюшин О. В., Бахтюков А. А., Зорина И. И., Торопова Я. Г., Деркач К. В., Берко О. М., Тодосенко М. Н., Литвинова Л. С., Шпаков А. О., Галагудза М. М. Влияние различных типов бариатрических операций на метаболические и гормональные показатели у крыс с декомпенсированной формой диабета 2-го типа	85	*Kornyushin O. V., Bakhtyukov A. A., Zorina I. I., Toropova Ya. G., Derkach K. V., Berko O. M., Todosenko M. N., Litvinova L. S., Shpakov A. O., Galagudza M. M.* The effect of different types of bariatric surgery on the metabolic and hormonal parameters in rats with decompensed form of type 2 diabetes mellitus
Внуков В. В., Сидоров Р. В., Гвалдин Д. Ю., Милютина Н. П., Ананян А. А., Поспелов Д. Ю., Плотников А. А., Шлык И. Ф., Долтмурзиева Н. С. Роль миелопероксидазы, параоксоназы и системы оксида азота в крови и перикардиальной жидкости при ИБС после прямой реваскуляризации миокарда	93	*Vnukov V. V., Sidorov R. V., Gvaldin D. Yu., Milyutina N. P., Ananyan A. A., Pospelov D. Yu., Plotnikov A. A., Shlyk I. F., Doltmurzieva N. S.* The role of myeloperoxidase, paraoxonase and nitric oxide system in blood and pericardial fluid in patients with IHD who underwent direct myocardial revascularization

Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.
Факторы, ассоциированные с уровнем витамина *D* у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек — 102

Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.
The factors associated with vitamin *D* levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction

Денисова О. А., Ливзан М. А., Денисов А. П., Кун О. А.
Клинический аспект диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов — 108

Денисова О. А., Ливзан М. А., Денисов А. П., Кун О. А.
Clinical aspect of diagnostics of gastroesophageal reflux disease in elderly patients

Мякотных В. С.
Вопросы диагностики и лечения болезни Альцгеймера у представителей пожилого и старческого возраста — 112

Мякотных В. С.
The diagnosis and treatment of Alzheimer's disease the representatives of elderly and senile age

Ветошева В. И., Володин В. В., Володина С. О.
Фитофармакологическая коррекция функционального состояния, гормонального статуса и продуктивности памяти у лиц разного возраста с органическими изменениями сосудов мозга — 121

Ветошева В. И., Володин В. В., Володина С. О.
Phyto pharmacological correction of functional state, hormonal status and memory productivity in patients of different ages with organic changes of brain vessels

Лебедева Е. А., Скобло М. Л., Адлейба Л. З., Лохматова В. В.
Варианты купирования послеоперационного делирия у пожилых пациентов — 128

Лебедева Е. А., Скобло М. Л., Адлейба Л. З., Лохматова В. В.
Variants of postoperative delirium suppression in elderly patients

Щербук Ю. А., Захаров В. И., Щербук А. Ю., Донсков В. В., Смочилин А. Г., Черепанова Е. В., Кушниренко Я. Н.
Система медицинской реабилитации пострадавших пожилого возраста с тяжелой черепно-мозговой травмой в условиях мегаполиса — 133

Щербук Ю. А., Захаров В. И., Щербук А. Ю., Донсков В. В., Смочилин А. Г., Черепанова Е. В., Кушниренко Я. Н.
Megapolis medical rehabilitation system of elderly patients with severe cranio-cerebral injury

Болдуева С. А., Петрова В. Б., Хавинсон В. Х., Самохвалова М. В., Петрова А. И.
Проблемы диагностики и лечения транстиретинового амилоидоза с поражением сердца у лиц пожилого возраста: клинический опыт — 137

Болдуева С. А., Петрова В. Б., Хавинсон В. Х., Самохвалова М. В., Петрова А. И.
Problems of diagnostics and treatment of transtiretinum amyloidosis with destruction of the heart in the elderly: Clinical experience

Глазачев О. С., Дудник Е. Н., Запара М. А., Самарцева В. Г., Кофлер В. В.
Адаптация к дозированной гипоксии—гипероксии как фактор повышения качества жизни пожилых пациентов с кардиальной патологией — 145

Глазачев О. С., Дудник Е. Н., Запара М. А., Самарцева В. Г., Кофлер В. В.
Adaptation to dosed hypoxia—hyperoxia as a factor in improving the quality of life of elderly patients with cardiac pathology

Архипова Н. С., Попова Е. К., Попов И. О.
Распространенность и интенсивность курения у больных старшего возраста с хронической ишемической болезнью сердца, проживающих на Крайнем Севере — 152

Архипова Н. С., Попова Е. К., Попов И. О.
Prevalence and intensity of smoking among the patients with ischemic heart disease of older age living in the Far North

Бериханова Р. Р., Миненко И. А.
Возможности нелекарственной коррекции сексуальных расстройств у женщин с метаболическим синдромом в пери- и постменопаузе — 159

Бериханова Р. Р., Миненко И. А.
The capabilities of complex non-drug programs in the correction of psychoemotional climacteric disorders in patients with metabolic syndrome

Голованова Л. Е., Бобошко М. Ю., Квасов Е. А., Лаптева Е. С.
Тугоухость у взрослого населения старших возрастных групп — 166

Голованова Л. Е., Бобошко М. Ю., Квасов Е. А., Лаптева Е. С.
Hearing loss in adults in older age groups

Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х.
Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии — 174

Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х.
Polypeptide vessel complex and its role in physiology function regulation in aging pathology

Баева В. М.
Перспективы применения травы манжетки в гериатрии — 180

Баева В. М.
Prospects for the use of the herb lady's mantle in geriatrics

Слиняков Л. Ю., Черняев А. В., Симонян А. Г., Калинский Е. Б.
Короткая перкутанная транспедикулярная стабилизация грудопоясничного отдела позвоночника при повреждениях на фоне остеопенического синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста
185

Slinyakov L. Yu., Chernyaev A. V., Simonyan A. G., Kalinskyi E. B.
Short-segment percutaneous transpedicular stabilization of thoraco-lumbar spine fracture at an elderly patients with osteopenia

Бывальцев В. А., Калинин А. А., Голобородько В. Ю., Шепелев В. В., Пестряков Ю. Я.
Возможности и преимущества минимально-инвазивных дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при лечении дегенеративного спондилолистеза у пациентов старшей возрастной группы
189

Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Goloborod'ko V. Yu., Shepelev V. V., Pestryakov Yu. Ya.
Possibilities and advantages of minimally invasive dorsal decompressive-stabilizing interventions in the treatment of degenerative spondylolisthesis of the elderly patients

Маковский А. А., Федорук Г. В., Степанченко А. П., Дубров В. Э.
Сравнение характера повреждений плечевого сустава при вывихе плеча у пациентов различных возрастных групп
198

Makovskiy A. A., Fedoruk G. V., Stepanchenko A. P., Dubrov V. E.
Comparison of the pattern injuries of the shoulder joint after dislocation in patients different age groups

Ивко К. О., Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Мамедов М. Н., Бурцев А. К.
Профилактика нарушений двигательной активности, ассоциированных с риском развития дина- и саркопении, посредством сочетанных аэробно-анаэробных тренировок
203

Ivko K. O., Prashchayeu K. I., Ilnitski A. N., Mamedov M. N., Burtsev A. K.
Prevention of disoders of activity which associated with the risk of dynapenia and sarcopenia by combined aerobic-anaerobic training

Доронцев А. В., Светличкина А. А., Зинчук Н. А.
Пример занятий оздоровительной физической культурой после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов конструкцией *Wright*
207

Dorontsev A. V., Svetlichinkina A. A., Zinchuk N. A.
Example of physical training health activities after total hip replacement with *Wright* implant

Меметов С. С., Шаркунов Н. П.
Некоторые аспекты обеспечения инвалидов пожилого и старческого возраста техническими средствами реабилитации на современном этапе
211

Memetov S. S., Sharkunov N. P.
Some aspects of rehabilitation of disabled persons of the elderly and senior age at the present stage

Назарян М. Г., Верташ О. Ю.
Анализ показателей первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации и Москве
215

Nazarian M. G., Vertash O. Yu.
Analysis of indicators of primary and repeated disability due to eye diseases in people of retirement age in the Russian Federation and in Moscow

Козлова М. В., Мкртумян А. М., Белякова А. С., Дзиковицкая Л. С.
Особенности восстановления жевательной функции у мужчин старше 50 лет с полным отсутствием зубов и атрофией альвеолярной кости
218

Kozlova M. V., Mkrtumyan A. M., Belyakova A. S., Dzikovitskaya L. S.
Features of restoration of chewing efficiency in patients over 50 years with complete absence of teeth and alveolar bone atrophy

Кочурова Е. В., Лапина Н. В., Гришечкин С. Д., Ижнина Е. В.
Особенности стоматологической реабилитации пациентов пожилого возраста после онкологического лечения патологии челюстно-лицевой области
227

Kochurova E. V., Lapina N. V., Grishechkin S. D., Izhnina E. V.
Features of dental rehabilitation of elderly patients after treatment of maxillofacial neoplasm

Asiamah N., Kouveliotis K., Petersen C., Eduafo R.
Связь между факторами социального положения и сидячим поведением пожилых людей: имеет ли значение окружающая среда?
234

Asiamah N., Kouveliotis K., Petersen C., Eduafo R.
The association between social capital factors and sedentary behaviour among older adults: Does the built environment matter?

Ильницкий А. Н., Прощаев К. И., Султанова С. С., Люцко В. В., Горелик С. Г.
Биопсихосоциальная модель активирующего ухода за людьми пожилого и старческого возраста на дому
243

Ilnitski A. N., Prashchayeu K. I., Sultanova S. S., Liutsko V. V., Gorelik S. G.
Bio-psycho-social model of energizing care of the elderly and senile age at home

Чандирли С. А., Пузин С. Н., Богова О. Т., Потапов В. Н. Особенности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации в период 2006–2017 гг.	250	*Chandirli S. A., Puzin S. N., Bogova O. T., Potapov V. N.* Features of the formation of disability due to coronary heart disease in people of retirement age in the Russian Federation in the period 2006–2017
Васильченко Е. М. Актуальные вопросы реабилитации инвалидов пожилого и старческого возраста с утратой нижней конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий	256	*Vasilchenko E. M.* Current issues of rehabilitation of the disabled older persons with limb loss due to obliterative arterial disease
Шептицкий В. А., Птахина И. В., Воронцова О. А. Социально-медицинские и конституциональные аспекты долгожительства в Приднестровье	262	*Sheptytskiy V. A., Ptakhina I. V., Vorontsova O. A.* Socio-medical and constitutional aspects of longevity in Pridnestrovie (Transnistria)
Микуленене С., Юркевич А., Раполене Г. Потребность в общении и роль эйджизма в ее реализации: качественное исследование пожилых людей	273	*Mikulionienė S., Jurkevits A., Rapolienė G.* Need for communication and the role of ageist attitudes in its fulfilment: a qualitative study of older people
Золотовский В. А., Стельник Е. В. Туризм лиц третьего возраста: к пониманию сущности и практики организации	282	*Zolotovskiy V. A., Stelnik Ye. V.* Senior tourism: to the issue of understanding the organization essence and practice

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Невыполнение данных требований удлиняет допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

В журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail.
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 (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей **отдельными файлами 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. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
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*); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
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. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов:
    а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи);

б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований);
в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди);
г) конфликт интересов.

14. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
15. 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**.
16. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
17. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
18. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

Статьи направлять по электронной почте на адреса: aging@mail.ru, mmv_ag@mail.ru

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
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
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
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*

© А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова, 2019
УДК 611.77:612.65+612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 12–19

А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-β (*TGF*-β) В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ*

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

Целью работы стало исследование содержания трансформирующего фактора роста-β (*TGF*-β) в фибробластах и кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости (от 20 нед беременности до 85 лет), а также определение значения *TGF*-β для возрастных изменений числа фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека. *TGF*-β, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), маркер эндотелиальных клеток *CD*31 выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. Результаты показали, что в коже человека от 20 нед беременности и до 85 лет происходит увеличение доли фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *TGF*-β. Наибольшие приросты доли *TGF*-β-положительных фибробластов в дерме наблюдали после рождения и после 40 лет. Содержание *TGF*-β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы человека уменьшается существенно с 41-го года жизни. Возрастное увеличение доли фибробластов с положительной окраской на *TGF*-β в дерме человека ассоциировано с возрастным уменьшением общего числа и процента *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Возрастное уменьшение содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы сопровождается возрастным уменьшением числа сосудов в дерме. Возрастное увеличение содержания *TGF*-β в фибробластах связано с возрастным уменьшением их числа и пролиферативной активности в дерме. Происходящее с возрастом снижение содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах дермы связано с возрастным уменьшением их числа.

Ключевые слова: кожа, старение, фибробласты, кровеносные сосуды, TGF-β, CD31, PCNA

Трансформирующий фактор роста-β (*TGF*-β) представляет собой белок, входящий в суперсемейство трансформирующего фактора роста. *TGF*-β синтезируется клетками и затем высвобождается во внеклеточную среду. *TGF*-β реализует свои эффекты посредством рецепторов, расположенных в цитомембране клетки. Описан и внутриклеточный механизм действия *TGF*-β [6]. Многочисленными исследованиями установлено, что взаимодействие с рецепторами сопровождается изменениями в состоянии различных сигнальных путей и развитием целого спектра биологических эффектов [6]. Наиболее изученными сигнальными системами, которые вовлекаются в трансдукцию сигнала *TGF*-β, являются *SMAD* и *DAXX* [8]. Известно, что *TGF*-β участвует в регулировании прохождения клеток по клеточному циклу, приводя к торможению пролиферации путем блокирования прохождения клетки G1-периода клеточного цикла [6]. *TGF*-β индуцирует процесс апоптоза, регулирует клеточную дифференцировку и биосинтетические функции многих клеток, участвует в ходе эмбрионального развития, ангиогенеза. Помимо физиологических эффектов, *TGF*-β принимает участие и в развитии многочисленных патологических процессов, например таких, как иммунные нарушения, воспаление, канцерогенез, фиброз [6–8]. Доказана роль *TGF*-β в развитии изменений в организме, связанных с возрастом [7, 13].

Процесс старения кожи человека во многом обусловлен уменьшением числа фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [1, 2, 4, 11]. Уменьшение числа фибробластов связано со снижением их пролиферативной активности и активацией апоптоза [1, 4]. Уменьшение плотности сосудистой сети дермы обусловлено ингибированием ангиогенеза [2, 5]. Учитывая, что процессы роста, пролиферации и апоптоза регулируются *TGF*-β, можно предположить, что *TGF*-β участвует в развитии возрастных изменений в коже человека. Однако данные по локализации, содержанию *TGF*-β в коже человека в возрастном аспекте отсутствуют. В связи с этим целью настоящей

* Работа поддержана РФФИ и Чувашской Республикой (16-44-210018, 18-44-210001).

работы стало исследование содержания *TGF*-β в фибробластах и кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости, а также определение значения *TGF*-β для возрастных изменений числа фибробластов и кровеносных сосудов.

Материалы и методы

Исследование проводили на фрагментах кожи из нижней части передней поверхности шеи, полученных при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от различных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского ГУ им. И. Н. Ульянова. Кусочки кожи тотчас после извлечения фиксировали в 4 % формальдегиде и заливали в парафин. Из залитых в парафин тканевых блоков при помощи микротома изготавливали поперечные срезы кожи толщиной 5–7 мкм.

TGF-β, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), *CD*31 выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [4, 5]. В качестве первичных антител использовали поликлональные кроличьи антитела против *TGF*-β1 (*NBP*1–03276, «Novus Biologicals Inc.», США) в разведении 1:50, кроличьи поликлональные антитела против *PCNA* (*AHP*1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, мышиные моноклональные антитела к *CD*31 (*M* 0823, «DakoCytomation», Дания) в разведении 1:50 [4, 5]. В качестве вторичных антител использовали антикроличью EnVision систему, конъюгированную с пероксидазой (*K* 4002, «DakoCytomation», Дания). Следует отметить, что все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одномоментно за один раз. В качестве контроля специфичности иммуноцитохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1%. При использовании такой схемы ни разу не было получено специфического окрашивания.

Для определения общего числа фибробластов в дерме на 1 мм^2 ткани, доли фибробластов с положительной окраской на *TGF*-β и *PCNA*, числа кровеносных сосудов с положительной окраской на *CD*31 в дерме, сначала препараты фотографировали при ув. 40. В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее с помощью программы Sigma Scan pro demo 5.0 определяли площадь анализируемого участка препарата, подсчитывали в нем окрашенные и неокрашенные на *TGF*-β или *PCNA* фибробласты, окрашенные на *CD*31 сосуды микроциркуляторного русла. Фибробласты идентифицировали по характерному овальному или веретенообразному ядру и небольшому объему цитоплазмы [4]. В результате, вычисляли общее число фибробластов на 1 мм^2 ткани, долю фибробластов с положительной окраской на *TGF*-β или *PCNA*, число сосудов микроциркуляторного русла с положительной окраской на *CD*31 на 1 мм^2 ткани дермы. Интенсивность окраски кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в дерме на *TGF*-β определяли вслепую без исходного знания сведений о возрасте и половой принадлежности субъекта, у которого был взят кусочек кожи для исследования. Интенсивность окрашивания квалифицировали по трем степеням: со слабым, средним и сильным окрашиванием [3, 9, 10]. Затем данные по интенсивности окрашивания сопоставляли с возрастом и половой принадлежностью и рассчитывали долю случаев с каждой степенью окрашивания в каждой возрастной группе.

Для исследования общей численности фибробластов на 1 мм^2 ткани, доли *TGF*-β- и *PCNA*-положительных фибробластов, *TGF*-β-положительных кровеносных сосудов микроциркуляторного русла нами было использовано 129 кусочков кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (11 образцов кожи плодов женского пола, 10 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (12 образцов кожи женщин, 16 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (9 образцов кожи женщин, 22 — мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (9 образцов кожи женщин, 13 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (17 образцов кожи женщин, 10 — мужчин). Для подсчета численности *CD*31-положительных кровеносных сосудов было использовано 94 кусочка кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (12 образцов кожи плодов женского пола, 11 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (5 кусочков кожи женщин, 9 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (7 образцов кожи женщин, 17 — мужчин); 4-я группа —

41—60 лет (6 образцов кожи женщин, 9 — мужчин); 5-я группа — 61—85 лет (10 образцов кожи женщин, 8 — мужчин).

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (для количественных параметров) и критерия χ^2 (для качественных параметров). Взаимосвязи возраста и количественных параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ проводили без разделения данных на возрастные группы. Достоверность отличий в интенсивности окрашивания кровеносных сосудов на *TGF*-β оценивали с помощью критерия χ^2. Достоверными считали отличия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

В коже человека во все возрастные периоды были выявлены фибробласты, имеющие положительную окраску на *TGF*-β (*рис. 1*). В исследовании подсчитывали долю фибробластов дермы, имеющих положительное окрашивание на *TGF*-β, по отношению к общему числу фибробластов. В 1-й группе (20—40 нед беременности) 15,02±3,69 % ($M\pm m$) фибробластов дермы имело положительную окраску на *TGF*-β (см. рис. 1; *рис. 2*). Во 2-й группе (0—20 лет) процент фибробластов дермы с положительной окраской на *TGF*-β увеличивался по сравнению с данными 1-й группы (20—40 нед беременности) на 158,2 % (см. рис. 1, 2). В возрастном интервале 21—40 лет (3-я группа) доля фибробластов с положительной окраской на *TGF*-β существенно не отличалась от показателя у людей с возрастом от рождения до 20 лет (2-я группа). В возрастном промежутке 41—60 лет (4-я группа) 47,39±3,76 % фибробластов дермы имело положительное окрашивание на *TGF*-β (см. рис. 1, 2). То есть в дерме людей 4-й группы доля *TGF*-β положительных фибробластов была больше на 35,9 %, чем в 3-й группе. В 5-й группе, объединяющей образцы кожи людей 61—85 лет, 65,35±3,39 % фибробластов дермы имело положительное окрашивание на *TGF*-β, что на 87,1 % больше, чем в 4-й группе.

Таким образом, в коже человека от 20 нед беременности и до 85 лет наблюдали увеличение доли фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *TGF*-β. Наибольшие приросты доли *TGF*-β-положительных фибробластов в дерме наблюдали после рождения и после 40 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение доли фибробластов, положительно окрашенных на *TGF*-β, в дерме.

Содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (*рис. 3*), наиболее существенное происходит до 40 лет. С этого возраста и до 85 лет общее число фибробластов в дерме уменьшается незначительно. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на численность фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений общего числа фибробластов и процента фибробластов с позитивной окраской на *TGF*-β в дерме показал наличие тесной отрицательной достоверной взаимосвязи ($r=-0,53$; $\rho<0,05$). Доля фибробластов с положительной окраской на *PCNA* уменьшается с возрастом (см. рис. 3). Наиболее значимое снижение числа *PCNA*-положительных фибробластов в дерме наблюдали до 40 лет. После достижения этого возраста доля фибробластов с положительной окраской на *PCNA* остается примерно постоянной до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение доли *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и общего числа фибробластов в дерме показал наличие достоверной положительной взаимосвязи ($r=0,61$; $\rho<0,05$). Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и процента фибробластов с позитивной окраской на *TGF*-β в дерме показал наличие высокой отрицательной достоверной взаимосвязи ($r=-0,52$; $\rho<0,05$).

Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла с положительной окраской на *TGF*-β выявляли в дерме человека во всех возрастных группах. В составе оболочки сосудов микроциркуляторного русла дермы *TGF*-β-позитивными были эндотелиоциты и клетки соединительнотканной природы (см. рис. 1). В 1-й группе (20—40 нед беременности) 4,76 % случаев имело сильное и 9,52 % — среднее окрашивание на *TGF*-β.

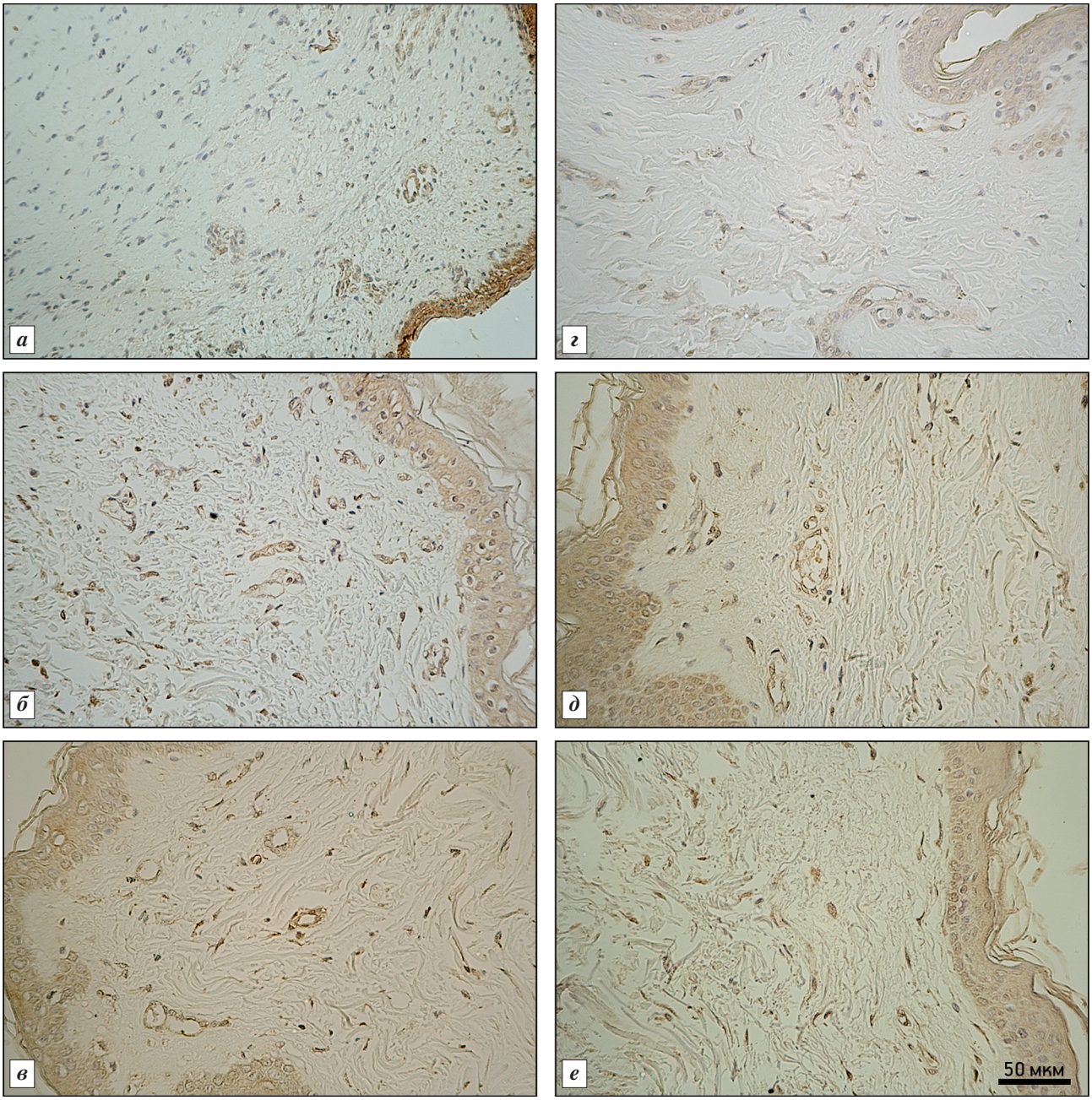


Рис. 1. Трансформирующий фактор роста-β в коже человека в разные возрастные периоды.

а — кожа плода мужского пола на сроке 28 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 6 мес (2-я группа); в — кожа мужчины 18 лет (2-я группа); г — кожа мужчины 35 лет (3-я группа); д — кожа мужчины 58 лет (4-я группа); е — кожа мужчины 72 лет (5-я группа). Иммунногистохимическое окрашивание на трансформирующий фактор роста-β

Случаи со слабой интенсивностью окрашивания сосудов микроциркуляторного русла дермы на *TGF*-β в 1-й группе составили 85,72 % (см. рис. 1; *рис. 4*). Во 2-й группе (0—20 лет) доля случаев с сильным окрашиванием на *TGF*-β составила 3,57 %. Случаев со средней степенью окрашивания сосудов микроциркуляторного русла дермы на *TGF*-β было выявлено 17,86 %. Во 2-й группе преобладали случаи со слабой интенсивностью окрашивания сосудов на *TGF*-β, их доля составила 78,57 %. В 3-й группе (21—40 лет) не было выявлено случаев с сильным окрашиванием кровеносных сосудов микроциркуляторного русла дермы на *TGF*-β (см. рис. 1, 4). Количество случаев со средним окрашиванием сосудов микроциркуляторного русла на *TGF*-β в 3-й группе составило 20 %. Количество случаев с низкой интенсивностью окрашивания сосудов на *TGF*-β в 3-й группе

(21—40 лет) было равно 80 %. В 4-й (41—60 лет) и 5-й (61—85 лет) группах случаев с сильной степенью окрашивания сосудов микроциркуляторного русла дермы на *TGF*-β выявлено не было. В этих группах преобладали образцы кожи, в которых сосуды микроциркуляторного русла дермы имели слабое окрашивание на *TGF*-β (90,91 % — в 4-й группе, 92,59 % — в 5-й группе). И соответственно, в 4-й группе доля случаев со средней степенью окрашивания сосудов микроциркуляторного русла дермы на *TGF*-β составила 9,09 %, а в 5-й группе — 7,41 % (см. рис. 1, 4). Статистический анализ (критерий χ^2) показывает наличие достоверных отличий только между данными 3-й и 4-й группы ($\rho<0{,}001$). Таким образом, содержание *TGF*-β в кровеносных сосудах микро-

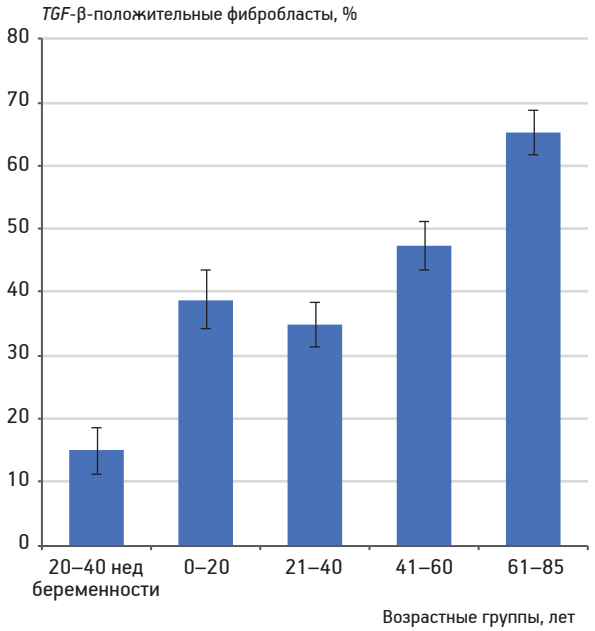
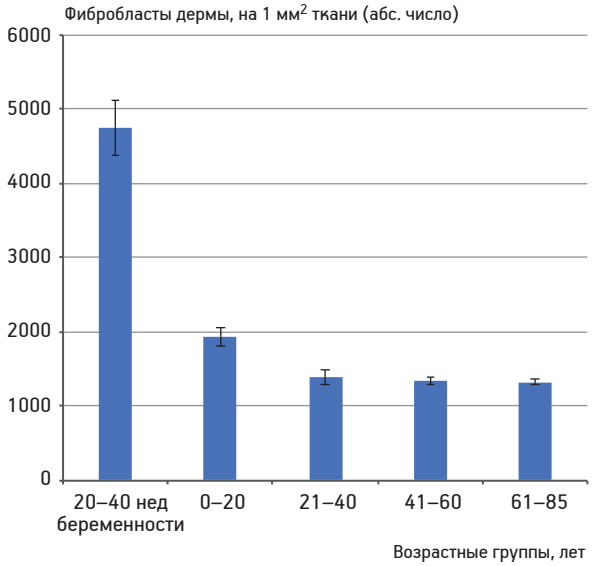
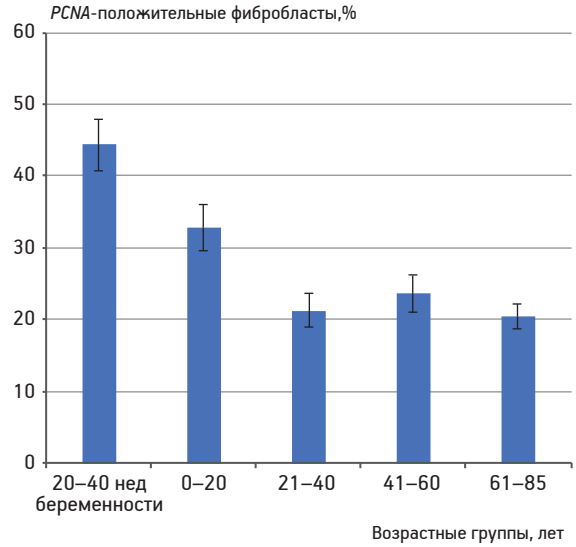


Рис. 2. Процентное соотношение фибробластов с положительной окраской на трансформирующий фактор роста-β к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста (M±m; ρ<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ)





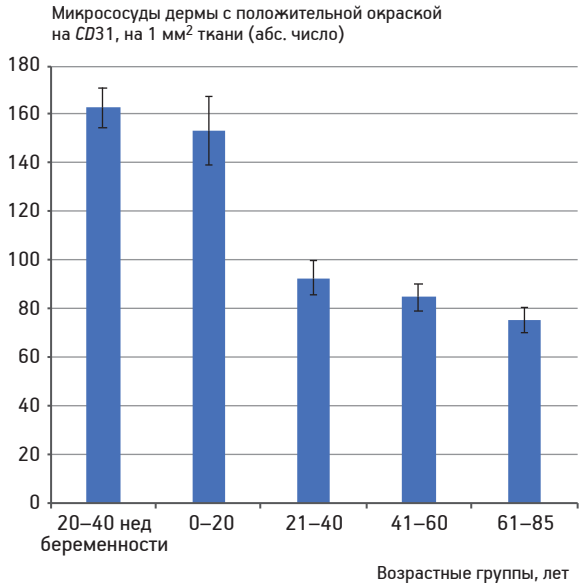


Рис. 3. Общее число фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды.

Процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста. Число кровеносных сосудов микроциркуляторного русла с положительной окраской на CD31 в дерме плодов человека и людей разного возраста (M±m; ρ<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ)

циркуляторного русла дермы человека уменьшается существенно с 41-го года жизни.

Сосуды микроциркуляторного русла с положительно окрашенными эндотелиальными клетками на антиген *CD31* обнаруживали в дерме людей всех возрастных групп. У плодов на сроке 20–40 нед беременности (1-я группа) в дерме было выявлено наибольшее число сосудов микроциркуляторного русла, положительно окрашенных на *CD31* (см. рис. 3). В дальнейшем наблюдали постепенное снижение числа сосудов микроциркуляторного русла в дерме, и меньше всего их было в возрастном интервале 61–85 лет (см. рис. 3). Наиболее существенное уменьшение числа сосудов микроциркуляторного русла в дерме (39,42 %) обнаружено в 3-й группе (21–40 лет) по сравнению со 2-й (0–20 лет). Корреляционный анализ возраста и числа кровеносных сосудов микроциркуляторного русла с положительной окраской эндотелия на *CD31* в дерме показал наличие тесной отрицательной достоверной взаимосвязи ($r=-0,68$; $\rho<0,01$). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение числа *CD31*-положительных кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в дерме.

В работе использовали фрагменты кожи, полученные от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора была использована половая принадлежность, не выявил достоверного ($\rho<0,05$) влияния пола на изменение числа кровеносных сосудов, общего числа фибробластов, доли *TGF*-β- и *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Отличия между интенсивностью окрашивания кровеносных сосудов на *TGF*-β у мужчин и женщин оценивали с применением критерия χ^2. Достоверных отличий ($\rho<0,05$) между показателями у мужчин и женщин обнаружено не было.

Таким образом, наша работа показала, что доля фибробластов с положительной окраской *TGF*-β в дерме человека планомерно увеличивается от 20 нед беременности до 85 лет. Такое возрастное увеличение содержания *TGF*-β в фибробластах дермы сопровождается уменьшением их общего числа и процента пролиферирующих клеток. Следовательно, можно предположить, что *TGF*-β участвует в возрастной регуляции числа фибробластов дермы. Угнетение пролиферации разных типов клеток эпителиальной и соединительнотканной природы ранее было отмечено под действием *TGF*-β, который после взаимодействия со своими рецепторами в плазматической мембране клетки приводит к фосфорилированию *Smad2* и *Smad3*, с последующим их связыванием с *Smad4* [6]. Затем образовавшиеся комплексы поступают в клеточное ядро, где они активируют транскрипцию генов ρ21 и ρ15, которые нарушают образование комплексов между циклинами *D* и циклинзависимыми протеинкиназами 4/6. В результате, блокируется прохождение клеткой G_1-периода клеточного цикла [6, 8]. Показано, что *TGF*-β препятствует образованию комплекса между циклином *E* и циклинзависимой протеинкиназой 2, что блокирует переход клеток из G_1- в *S*-период клеточного цикла [6, 7]. Обнаруженное в нашей работе снижение доли фибробластов дермы, содержащих *PCNA*, также свидетельствует о снижении доли фибробластов дермы в G_1- и *S*-периодах клеточного цикла. Однако точные механизмы ин-

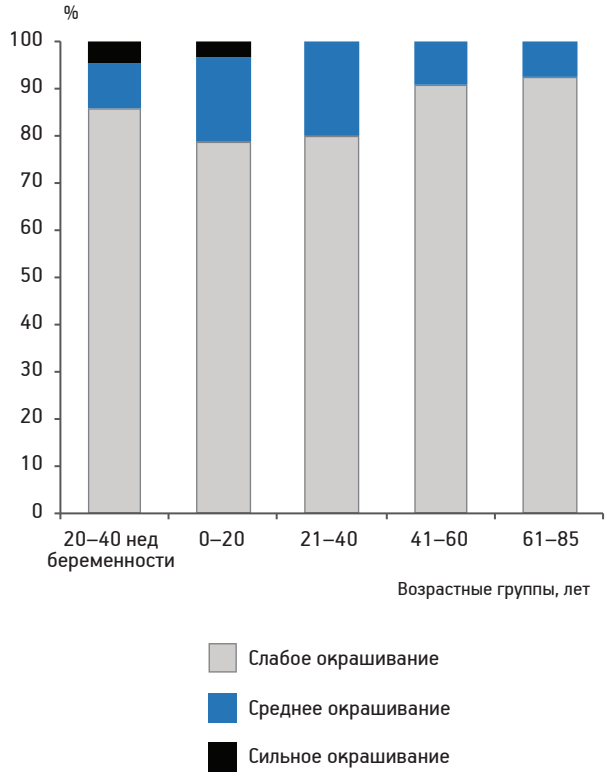


Рис. 4. Интенсивность окраски кровеносных сосудов микроциркуляторного русла дермы на трансформирующий фактор роста-β в образцах кожи плодов человека и людей разного возраста.

Достоверные отличия ($\rho<0,001$; критерий χ^2) обнаружены между данными у людей 21–40 лет (3-я группа) и 41–60 лет (4-я группа)

гибирующего действия *TGF*-β на пролиферацию фибробластов дермы остаются неизвестными.

Наши результаты показали, что, в отличие от фибробластов, действие *TGF*-β на сосуды микроциркуляторного русла дермы имеет другую направленность. Результаты настоящей работы выявили снижение содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы, которое наиболее выражено с 41-го года жизни. Примерно в этот же возрастной период наблюдается сильное уменьшение числа сосудов микроциркуляторного русла в дерме. Следовательно, можно предположить, что уменьшение содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах дермы связано с уменьшением их числа и ингибированием процессов ангиогенеза. Наши результаты принципиально согласуются с данными, полученными при изучении влияния *TGF*-β на ангиогенез. Показано, что *TGF*-β активирует ангиогенез в нормальных и опухолевых тканях [6, 12, 14], а ингибирование сигнализации *TGF*-β приводит к блокированию формирования новых кровеносных сосудов [6, 12]. Однако механизм действия *TGF*-β на ангиогенез принципиально отличается от его влияния на пролиферацию клеток. Установлено, что *TGF*-β способствует образованию новых кровеносных сосудов путем активирования взаимодействий перицитов и эндотелиальных клеток с последующим формированием трубчатых сосудистых структур [6, 14]. *TGF*-β усиливает действие сосудистого эндотелиального фактора роста на эндотелиальные клетки и способствует вовлечению большего количества эндотелиальных клеток в ангиогенез [6, 14]. Эффект *TGF*-β на ангиогенез опосредован *Smad3*, рецепторами *ALK*1 и *ALK5* [6, 12]. Однако точные механизмы возрастного уменьшения содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах и его роли в возрастном ингибировании ангиогенеза остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Доля фибробластов с положительной окраской *TGF*-β в дерме человека увеличивается от 20 нед беременности до 85 лет, что ассоциировано с возрастным уменьшением общего числа и доли пролиферирующих фибробластов в дерме.

Содержание *TGF*-β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы человека снижается с 41-го года жизни, что сопровождается возрастным уменьшением числа сосудов микроциркуляторного русла в дерме.

Возрастное увеличение содержания *TGF*-β в фибробластах связано с возрастным уменьшением их числа и пролиферативной активности в дерме. Происходящее с возрастом снижение содержания *TGF*-β в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла дермы связано с возрастным уменьшением их числа.

Литература

1. Гунин А.Г., Голубцова Н.Н. Возрастные изменения содержания рецепторов тиреоидных гормонов в коже человека // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 82–90.

2. Гунин А.Г., Петров В.В., Васильева О.В., Голубцова Н.Н. Кровеносные сосуды в дерме человека в процессе старения // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 54–61.

3. Fritz P., Hones J., Lutz D. et al. Quantitative immunohistochemistry: standardization and possible application in research and surgical pathology // Acta Histochem. 1989. Vol. 37. Suppl. P. 213–219.

4. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66A. P. 385–392.

5. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtzova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Geront. 2014. Vol. 55. P. 143–151.

6. Haque S., Morris J.C. Transforming growth factor-β: A therapeutic target for cancer // Hum. Vaccin. Immunother. 2017. Vol. 13. P. 1741–1750.

7. Kawamura H., Nakatsuka R., Matsuoka Y. et al. TGF-β signaling accelerates senescence of human bone-derived CD271 and SSEA-4 double-positive mesenchymal stromal cells // Stem. Cell Reports. 2018. Vol. 10. P. 920–932.

8. Qin Z., Xia W., Fisher G.J., Voorhees J.J., Quan T. YAP/TAZ regulates TGF-β/Smad3 signaling by induction of Smad7 via AP-1 in human skin dermal fibroblasts // Cell. Commun. Signal. 2018. Vol. 16. P. 18.

9. Rizzardi A.E., Johnson A.T., Vogel R.I. et al. Quantitative comparison of immunohistochemical staining measured by digital image analysis versus pathologist visual scoring // Diagnostic Path. 2012. Vol. 7. P. 42.

10. Seidal T., Balaton A.J., Battifora H. Interpretation and quantification of immunostains // Amer. J. Surg. Path. 2001. Vol. 25. P. 1204–1207.

11. Wang A.S., Dreesen O. Biomarkers of cellular senescence and skin aging // Front. Genet. 2018. Vol. 9. P. 247.

12. Wang Z., Perez M., Lee E.S., Kojima S. et al. The functional relationship between transglutaminase 2 and transforming growth factor-β1 in the regulation of angiogenesis and endothelial-mesenchymal transition // Cell. Death Dis. 2017. Vol. 8. P. e3032.

13. Wei W., Ji S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity // J. Cell. Physiol. 2018. doi: 10.1002/jcp.26956.

14. Zonneville J., Safina A., Truskinovsky A.M. et al. TGF-β signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association // BMC Cancer. 2018. Vol. 18. P. 670.

Поступила в редакцию 09.10.2018

После доработки 09.11.2018

Принята к публикации 14.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 12–19

A. G. Gunin, N. N. Golubtzova

TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β (*TGF*-β) IN HUMAN SKIN IN THE PROCESS OF AGING

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

The aim of this work was to examine the content of transforming growth factor-β (*TGF*-β) in fibroblasts and blood microvessels of human dermis from the development until deep aging (from 20 weeks of pregnancy until 85 years old), and defining of a role of *TGF*-β in age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood microvessels in the dermis. *TGF*-β, proliferating cells nuclear antigen (*PCNA*), endothelial cells marker *CD* 31 were detected with indirect immunohistochemical technique. Results showed that portion of fibroblasts with positive staining for *TGF*-β in the dermis is increased from 20 weeks of pregnancy until 85 years old. More expressed growth in percent of *TGF*-β positive fibroblasts in the human dermis is observed after birth and after 40 years old. The content of *TGF*-β in blood microvessels in the human dermis is decreased sufficiently from 41 years old. Age-related increase in a portion of fibroblasts with positive staining on *TGF*-β is associated with an age-related decrease in total number and percent of *PCNA* positive fibroblasts in human dermis. Age-related decrease in the content of *TGF*-β in blood microvessels is accompanied with an age-related decrease in their number in the dermis. Age-related increase in the content of *TGF*-β in fibroblasts is involved in an age-dependent decrease in their total number and proliferation in the dermis. Age-related decrease in the content of *TGF*-β in blood microvessels in dermis takes part in the age-related diminishing of blood microvessels number in the dermis.

Key words: *aging, skin, fibroblasts, blood vessels, TGF-β, CD31, PCNA*

© К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин, 2019
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 20–28

К. А. Айтбаев [1], И. Т. Муркамилов [2, 3], В. В. Фомин [4]

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ

[1] Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо, 3; [2] Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, e-mail: murkamilov.i@mail.ru; [3] Кыргызско-Российский славянский университет им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина, Кыргызстан, 720000, Бишкек, ул. Киевская, 44; [4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Старение — это многофакторный процесс, характеризующийся постепенным угасанием физиологических функций, что приводит к повышению уязвимости организма к возрастным заболеваниям и, наконец, к смерти. Для объяснения природы старения предложено несколько теорий, одна из которых связывает старение с повреждением структур клеток и ДНК, вызванным свободными радикалами. Однако всё большее количество данных свидетельствует о том, что молекулярные механизмы старения связаны также с эпигенетическими модификациями, такими как метилирование ДНК, некодирующие РНК и изменения гистонов. В этом обзоре мы проанализируем значение результатов этих исследований и покажем, как взаимосвязанные эффекты окислительного стресса и эпигенетики могут объяснить причину угасания физиологических функций при старении.

Ключевые слова: старение, молекулярные механизмы, окислительный стресс, активные формы кислорода, эпигенетические модификации

Старение — это процесс постепенного угасания всех физиологических функций, приводящий к повышению уязвимости организма к возрастным заболеваниям и, наконец, к смерти [1, 2, 3]. Процесс этот на сегодняшний день еще недостаточно изучен, хотя выдвинуто множество различных теорий, пытающихся объяснить его [1, 2, 3]. К сожалению, ни одна из теорий пока полностью не объясняет все аспекты старения — этого сложного биологического процесса. Наиболее известной и изученной является свободнорадикальная теория старения, впервые предложенная Д. Харманом [39], а через 2 года — и Н. Эмануэлем [10], которая связывает старение с накоплением свободных радикалов, продуцируемых энергетическим метаболизмом митохондрий, что приводит к развитию клеточной токсичности [39], повреждениям ядерной [15, 16] и митохондриальной ДНК (мтДНК) [10, 11], а также структур клеточной мембраны [83]. По мнению В. К. Кольтовера, автора концепции «ограниченной надёжности биосистем», накопление продуктов перекисного окисления в клетках и тканях ограничивает надёжность биосистем, что объясняет старение и факты продления жизни животных с помощью биоантиоксидантов [49]. Вместе с тем, существуют доказательства того, что старение зависит и от активности определённых генов [6], молекулярные механизмы регуляции которых связаны с эпигенетическими изменениями в клетке [52]. Мы попытались связать эти два механизма — накопление свободных радикалов и эпигенетические модификации — и сделать исчерпывающий обзор того, как сочетание различных эпигенетических изменений и окислительного стресса может влиять на процесс старения [75].

Эпигенетический аппарат клетки

Термин «эпигенетика» впервые употребил английский эмбриолог К. Уоддингтон для описания вариабельности формирования структур организма в эмбриогенезе. Ключевым элементом эпигенетической концепции Уоддингтона было представление о том, что различные продукты генов (белки, гормоны и так далее) являются теми сигналами, которые заставляют гены менять свою активность. В соответствии с этими представлениями Уоддингтон определял эпигенетику как «ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия генов и их продуктов, образующих фенотип» [77]. Затем Р. Холлидей в 1987 г. пересмотрел термин «эпигенетика» как «наследственные изменения в экспрессии генов, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК» [44]. Исходя из этих определений, можно предполагать, что

эпигеном подразумевает наличие в клетке определённых механизмов, управляющих генной экспрессией. И действительно, на сегодняшний день известно три таких механизма — это метилирование ДНК, модификации гистонов и эффекты некодирующих РНК [29]. Исследованиями было показано, что эти эпигенетические механизмы вместе образуют «эпигенетический ландшафт», необходимый для регуляции экспрессии тканевых генов, инактивации *X*-хроматина и геномного импринтинга [71].

Метилирование ДНК является важнейшей эпигенетической модификацией, регулирующей экспрессию генов. При метилировании ДНК, осуществляемом с помощью ДНК-метилтрансфераз, происходит перенос метильной группы на атом углерода в 5-м положении цитозина с использованием в качестве донора метильной группы *S*-аденозил-*L*-метионина (*SAM*), в результате чего образуются 5-метилцитозин (*5mC*) и *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин. В клетках млекопитающих имеется несколько цитозиновых метилтрансфераз: *DNMT1*, *DNMT3a* и *DNMT3b*. Несмотря на то, что метилирование ДНК является стабильным эпигенетическим знаком, его можно удалять с помощью пассивных или активных процессов деметилирования. Пассивная потеря метилирования может быть достигнута путем последовательных циклов репликации ДНК в отсутствие функциональных ферментов, таких как *DNMT1*/*UHRF1* [80], подавления ферментов *DNMT* [63], цитозольной локализации *DNMT* [48] и ухудшения рекрутинга *DNMT* на ДНК [16]. В то же время, активное удаление *5mC* происходит за счет образования 5-гидроксиметилцитозина (*5hmC*) при окислении *5mC* под воздействием ферментов семейства *TET* (*ten eleven tranclocation*). Что касается модификации гистонов, то следует отметить, что эукариотическая ДНК упакована в хроматин, который состоит из нуклеосомных единиц, опоясанных 147 парами нуклеотидов ДНК вокруг октамера четырех основных гистонов (*H2A*, *H2B*, *H3* и *H4*). Между двумя соседними нуклеосомами находится линкерный гистон, который связывается с внешней стороной нуклеосомы, фиксируя на ней нить ДНК.

Исторически хроматин был классифицирован как эухроматин или гетерохроматин (в соответствии с его состоянием уплотнения), хотя существует целый спектр хроматиновых состояний, что свидетельствует о высокой гибкости его макромолекулы. Хроматиновая структура может быть модифицирована с помощью механизмов записи, считывания и ластирования (стирания) хроматина, которые могут реконструировать нуклеосомы или модифицировать гистоны посредством посттрансляционных модификаций (ацетилирование гистонов, фосфорилирование, гликозилирование, убиквитилирование и сумоилирование), устанавливая различные состояния транскрипции хроматина [31, 32]. Наконец, некодирующие РНК (*non-coding RNAs* или *ncRNAs*) могут выполнять свои регуляторные функции, действуя как эпигенетические регуляторы экспрессии генов и ремоделирования хроматина. Детальные механизмы их функционирования ещё полностью не изучены, однако уже известно, что они рекрутируют различные гистон-модифицирующие ферменты, которые распознают (читают), добавляют (записывают), удаляют (стирают) и заменяют модификации хроматина. Хорошим примером является длинная некодирующая РНК (*long ncRNA* или *lncRNA*) *XIST* (*X-inactive-specific transcript*), которая покрывает одну из *X*-хромосом, рекрутируя репрессивный комплекс 2-й группы *polycomb* (*PRC2* или *polycomb repressive complex* 2) и вызывая гетерохроматизацию и транскрипционную репрессию всей *X*-хромосомы [50, 87]. Поэтому большой интерес представляет понимание того, как динамика и регуляция различных эпигенетических модификаций участвуют в процессе старения.

Окислительный стресс

Увеличение образования свободных радикалов в организме (окислительный стресс) и связанное с этим усиление процессов пероксидации липидов (синдром пероксидации липидов) сопровождаются нарушениями в свойствах биологических мембран и функционировании клеток [4]. Впервые словосочетание «окислительный стресс» появилось в научной литературе в 1970-х гг. и использовалось авторами для обозначения нарушения, вызванного действием сильного окислителя [65]. В последующем термин «окислительный стресс» стали использовать для обозначения воздействия на клетки крови АФК, а вскоре возникла и концепция окислительного стресса как патологического состояния, вызванного избыточностью свободных радикалов и недостаточностью системы антиоксидантной защиты. Таким образом, окислительный стресс — это нарушение баланса между антиоксидантной защитой организма и образованием АФК в пользу последнего [26].

В свою очередь, АФК представляют собой высокореактивные молекулы, которые состоят из разнообразных химических веществ, включая супероксидный анион (O_{2^-}), гидроксильный радикал (OH) и пероксид водорода (H_2O_2). АФК, полученные в результате неконтролируемой выработки, взаимодействуют с молекулярными структурами клетки, такими как ДНК, белки, липиды и углеводы, что приводит к повреждению этих молекул и изменению активности метаболических путей. Эти эффекты АФК, в конечном итоге, вызывают развитие различных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные заболевания и сахарный диабет, а также старение [60].

Митохондрии являются основным внутриклеточным источником генерации АФК в результате переноса электрона при выработке АТФ [5, 58]. Это объясняется тем, что в дыхательной цепи происходит «утечка» электронов, особенно с I и III митохондриальных ферментных комплексов [31]. Увеличение продукции АФК также может быть вызвано экзогенными факторами, такими как радиоактивность и ультрафиолетовое облучение. Для предотвращения окислительного стресса клетки снабжены сетью различных молекул антиоксидантной защиты, состоящей из ферментативных и неферментативных механизмов. Эти эндогенные антиоксидантные ферменты представляют собой глутатион-S-трансферазу $P1$ ($GTSP1$), глутатионпероксидазу, каталазу, СОД, сульфиредоксин и пероксиредоксин [27]. Что касается неферментативных механизмов, то они состоят из разнообразных низкомолекулярных антиоксидантов, которые включают глутатион и витамины C (аскорбиновая кислота), A (ретинол) и E (токоферол) [19]. Обе эти системы — ферментативная и неферментативная — функционируют согласованно, поддерживая антиоксидантную защиту на должном уровне, однако при избыточной продукции АФК и отсутствии адекватного повышения синтеза внутриклеточных антиоксидантных белков нормальное окислительно-восстановительное состояние клетки изменяется, вызывая окислительный стресс и повреждение клеточных структур.

Связь между эпигенетикой и окислительным стрессом

Окислительный стресс, который, по данным ряда исследований [18, 33, 53], усиливается с возрастом, возникает, как уже отмечалось выше, вследствие накопления АФК и сопровождается снижением механизмов репарации клеток, что, в конечном итоге, приводит к широкому спектру повреждений ДНК, а также к нарушению эпигенетического состояния клетки. Вот некоторые примеры тесного взаимодействия окислительного стресса и «эпигенетического ландшафта». Например, АФК могут влиять на метилому (профиль метилирования генома) путем формирования окисленных ДНК-повреждений в результате гидроксилирования пиримидинов и $5mC$, которые могут создавать помехи из-за структурных сходств с эпигенетическими сигналами, связанными с $5hmC$ [51, 59]. АФК также влияют на деметилирование ДНК путем окисления ДНК и, опосредованного TET, гидроксиметилирования [20]. АФК могут косвенно модулировать активность эпигенетического аппарата, поскольку ферменты, модифицирующие гистон, зависят от внутриклеточного уровня основных метаболитов, таких как ацетил-коэнзим A, Fe, кетоглутарат, $NAD+$ и S-аденозилметионин, что указывает на тесную связь эпигенетических изменений с глобальным клеточным метаболизмом и энергетическим уровнем клетки [73]. Поэтому окислительный стресс может воздействовать на клетку глобально, то есть на нескольких уровнях — от ДНК и гистонов до модификаторов гистонов, что может вызвать изменения и эпигенетического ландшафта клетки [55].

Эпигенетические модификации и старение

Эпигенетические изменения представляют собой один из признаков старения организма [52] и, как показали результаты исследований, являются недостающим звеном, объясняющим отличие структуры старения между двумя моно-зиготными близнецами [34, 73]. Информация, закодированная в эпигеноме, включает метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, посттрансляционные модификации гистоновых белков, структурные и функциональные варианты гистонов и транскрипцию некодирующих РНК. Сочетание всех этих различных типов эпигенетической информации содержит как функцию, так и судьбу всех клеток и тканей организма.

Метилирование ДНК и концепция «эпигенетических часов»

Установлено, что старение сопровождается глобальным сокращением метилирования ДНК и гиперметилирования промоторов определенных генов [42, 36]. Гипометилирование ДНК про-

исходит в транспонируемых ДНК-повторяющихся элементах, включая элементы *Alu* и *LINE*-1, что приводит к увеличению активности ретротранспозона и геномной нестабильности [79]. Так, значительное гипометилирование при старении демонстрировали специфические *CpG*-островки регуляторных генов транскрипции [35], апоптоза [61], развития и дифференцировки [67]. Вариации в профиле метилирования сайтов *CpG* с возрастом были настолько стабильными, что некоторые исследователи использовали это как инструмент для оценки биологического возраста тканей. Например, S. Bocklandt и соавт. [13] определили эпигенетический профиль трёх генов (*EDARDD*, *TOM1L1* и *NPTX2*) и показали, что он линейно изменяется с возрастом в течение пяти десятилетий. В другом исследовании, основанном на анализе более чем 8 тыс. образцов тканей и клеток от людей разного возраста, был разработан алгоритм для расчёта биологического возраста [45]. Этот алгоритм выявил 353 сайта метилирования, которые, в итоге, легли в основу концепции «эпигенетических часов». Анализ профиля метилирования в этих участках позволял оценивать возраст тканей с погрешностью не более 3 лет. С тех пор эпигенетические часы стали использоваться для оценки влияния диеты, физических упражнений, образования и других факторов образа жизни на эту молекулярную меру старения.

Однако стоит отметить, что метилирование ДНК не является единственным эпигенетическим биомаркером старения, изменяющимся значимым образом с возрастом. Например, сообщалось об изменениях с возрастом уровня геномного распределения профилей метилирования и ацетилирования гистонов [12, 64, 70], а также о более значительных сдвигах в уровне ацетилирования гистонов у пожилых близнецов по сравнению с молодыми [34]. Следовательно, можно полагать, что не только метилирование ДНК, но и другие эпигенетические маркеры в определенной степени могут быть связаны со скоростью молекулярного старения, а взятые вместе, вероятно, могут точнее идентифицировать биологический возраст [1, 3].

Модификации гистонов

Гистоны подвергаются широкому спектру посттрансляционных модификаций, которые оказывают серьезное влияние на глобальную структуру хроматина, экспрессию генов, стабильность генома и репликацию. Поэтому модификации гистонов, по-видимому, могут влиять на все биологические процессы, включая старение, что подтверждается данными исследований о развитии в пожилом возрасте дисбаланса между активирующими и репрессивными модификациями гистонов. Показано, что гистоновые метилирования, *H3K4me3* и *H3K27me3*, которые являются эпигенетическими модификациями, связанными с транскрипцией, имеют отношение к регулированию продолжительности жизни. Так, например, ингибирование метилтрансфераз *ASH-2* и *SET-2* было связано с глобальным снижением уровня *H3K4me3*, что повышало продолжительность жизни. С другой стороны, ингибирование деметилазы *RBR-2* снижало продолжительность жизни [38]. Глобальная структура метилирования гистонов неодинакова у разных организмов вследствие различий у них процессов старения, однако тенденция оказалась таковой, что при старении наблюдалось увеличение признаков активирования меток гистонового метилирования, влияющих на уплотнение хроматина в клетках [54]. Другими примерами являются исследования, выполненные на нематодах *C. elegans* по гистоновой деацетилазе *SIR-2*, которая была связана с увеличением продолжительности жизни [24, 76]. Напротив, гомолог *SIRT-1* снижался при старении (вероятно, из-за повышения уровня АФК) [46, 62], вызывая угнетение сайленсинга гетерохроматина, способствующего изменению экспрессии гена при старении [60]. Важно отметить, что эти данные предоставляют убедительные доказательства того, какую роль играет эпигенетика в регулировании продолжительности жизни.

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК, как короткие (в основном микроРНК, *miRNAs*), так и длинные (*lncRNAs*), влияют на старение, контролируя экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях множеством способов. Наиболее характерным примером роли *miRNAs* при старении является исследование, выполненное на нематодах *C. elegans*. Существенным в нём является *miRNA lin-4* [47], которая регулирует старение и экспрессию мишени — транскрипта *lin-14* по правилу обратной связи [14]. Снижение активности *lin-4* сокращало продолжительность жизни и ускоряло старение тканей, тогда как избыточная экспрессия *lin-4* или нокдаун *lin-14* повышала продолжительность жизни.

Возрастные различия в профиле *miRNAs* обнаружены также у людей [61], а нарушения регуляции в экспрессии *lncRNAs* — при заболеваниях, связанных со старением [37]. Хорошим примером является *lncRNAH*19, которая контролирует импринтинг консервативного кластера *H*19 и *IGF*2 (инсулиноподобный фактор роста). Потеря импринтинга *IGF*2-*H*19 приводит к увеличению экспрессии *IGF*2, связанного с возрастными заболеваниями [21].

Окислительный стресс и старение

Неконтролируемая выработка АФК приводит к разрушительным последствиям в организме, и поэтому было выдвинуто множество теорий, пытающихся объяснить явление старения с позиций окислительного стресса. Одна из них — теория свободных радикалов, которая утверждает, что старение является следствием накопления вредных эффектов, вызванных свободными радикалами [39]. В доказательство этой теории приводятся данные о том, что в тканях старых животных часто обнаруживается увеличение продукции АФК митохондриями [53]. О существенном повышении при старении уровня окислительных повреждений в клетках сообщается и в других работах [18, 33]. Результаты этих исследований согласуются с положениями теории свободных радикалов о том, что окислительный стресс приводит к накоплению повреждений липидов, нуклеиновых кислот, белков и углеводов, вызывая клеточную дисфункцию и делая организм более уязвимым к воздействию вредных внешних агентов. Поскольку митохондрии являются основным продуцентом АФК в клетках млекопитающих, то 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин (8-оксодезоксигуанозин) — преобладающая форма свободнорадикального повреждения ДНК — обнаруживает более высокий уровень в мтДНК, чем в ядерной ДНК, что предполагает более высокую восприимчивость мтДНК к окислительному повреждению [8, 9, 56, 66, 68]. Поэтому митохондриальная теория старения, тесно примыкающая к теории свободных радикалов, постулирует, что именно окислительные повреждения, возникающие при окислительном фосфорилировании митохондриальных макромолекул, таких как мтДНК, белки или липиды, ответственны за старение [56]. Кроме того, митохондрии играют решающую роль в регуляции апоптоза, поэтому возрастной митохондриальный окислительный стресс способствует апоптозу при старении [81]. Растущие экспериментальные данные свидетельствуют, что при старении положительный эффект оказывают антиоксиданты, нацеленные на митохондрию [7, 23]. Было показано, что они обеспечивают защиту от окислительного повреждения в митохондриях в большей степени, чем нецелевые клеточные антиоксиданты, из-за их способности проникать через митохондриальный фосфолипидный бислой и элиминировать АФК в самом начале их зарождения [25, 41], *рисунок*.

Преждевременное старение как следствие эффектов эпигенетики и окислительного стресса

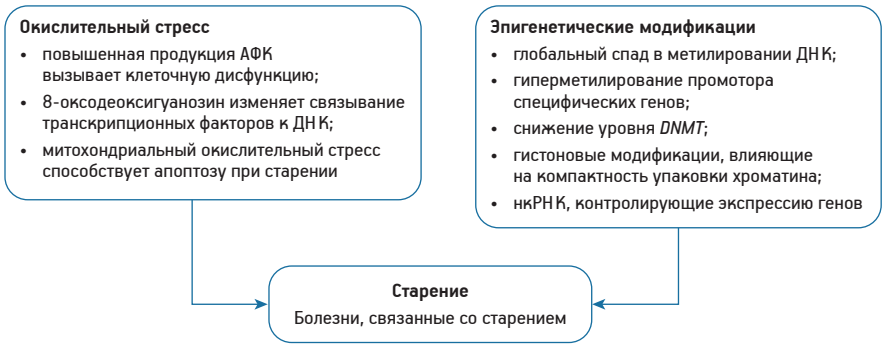
Старение вызывает ухудшение «эпигенетического ландшафта», а также повышение уровня окислительного стресса в клетке, что, в конечном итоге, может способствовать развитию заболеваний [2]. В природе существуют так называемые прогероидные (от греч. προγέρος — преждевременно состарившийся) синдромы, представляющие собой группу системных заболеваний, которые очень напоминают физиологическое старение, являясь мощным инструментом для изучения его физиологического процесса.

Наиболее известными заболеваниями преждевременного старения являются синдром Хатчинсона—Гилфорда и синдром Вернера. Первый из этих синдромов вызван мутацией в гене *LMNA*, который кодирует два белковых продукта (ламин *A* и ламин *C*), представляющих собой основные составляющие внутренней ядерной мембраны [30]. Эта мутация приводит к аномальной версии белка ламина *A*, называемого прогерином. В то же время, синдром Вернера вызывается мутациями в гене АТФ-зависимой хеликазы *WRN* [85], участвующем в сигнальном пути восстановления ДНК. Синдром Хатчинсона—Гилфорда характеризуется особенно выраженной восприимчивостью к повреждениям ДНК, вызванным АФК, что свидетельствует об ухудшении способности восстанавливать повреждения ДНК [17]. Примечательно, что при этих синдромах повреждаются также эпигенетические и хроматиновые структуры. Так, профили аберрантного ДНК метилирования (увеличенное метилирование) встречаются в гипометилированных областях и, наоборот, потеря метилирования — в гиперметилированных областях [43]. Потеря гетерохроматина обусловлена также отсутствием *WRN* при синдроме Вернера [86]

и накоплением прогерина — при *HGPS* [72]. При синдроме Хатчинсона—Гилфорда происходит потеря эпигенетической метки *H3K27me3* на неактивной *X*-хромосоме в результате снижения регуляции фермента метилтрансферазы *EZH2* [82].

Существуют и другие заболевания, в патогенезе которых эпигенетика и окислительный стресс играют значимую роль. Так, например, органы дыхательной системы постоянно подвергаются действию эндогенных (митохондриальное дыхание) и экзогенных (загрязнители воздуха, ядовитые газы и сигаретный дым) источников окислителей. В результате, эта масштабная аккумуляция АФК непосредственно воздействует на клетки лёгких, снижая их функциональную активность. Это особенно заметно проявляется у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, повышение уровня АФК у которых приводит к дерегулированной экспрессии провоспалительных генов и снижению ферментативной активности деацетилазы *HDAC2* [74, 82]. Эта гистондеацетилаза задерживает клеточное старение, отрицательно регулируя гены, способствующие старению, такие как *p21* и *p16* [83]. Следовательно, снижение гистондезацетилазы может ускорять клеточное старение при ХОБЛ.

Нервная система также весьма чувствительна к воздействию окислительного стресса. Так, при болезни Альцгеймера одним из ранних событий в патогенезе заболевания является окислительное повреждение ДНК [22], которое вызывается окислением гуанина до 8-оксодеоксигуанозина, что может изменять связывание факторов транскрипции с ДНК и влиять на эпигенетические сигналы [28]. Всё больше возрастает доказательная база роли эпигенетических модификаций и окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях. Производство оксида азота (*NO*) синтазами *NO* (*NOS*) играет важную кардиозащитную роль путем регулирования кровяного давления и сосудистого тонуса, а также ингибирования агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов. Однако, когда *NO* взаимодействует с супероксидом, это приводит к образованию пероксинитрита, что снижает его активность и повышает окислительный стресс. Инактивация *NO* посредством АФК ответственна также за эндотелиальную дисфункцию, способствующую развитию сердечно-сосудистых заболеваний.



Связь эпигенетических механизмов и окислительного стресса со старением.

Окислительный стресс, вызванный эндогенными или экзогенными факторами, повышает уровень АФК, основными продуцентами которых являются митохондрии. Неконтролируемая продукция АФК способствует старению и развитию возрастных болезней. Кроме того, АФК являются фактором, модулирующим активность эпигенетического аппарата. Эпигенетические изменения, например глобальная редукция в метилировании ДНК или гиперметилирование специфических генов, так же как и другие эпигенетические модификации, связаны со старением

При раке также проявляется значимая роль окислительного стресса. Показано, что онкогенные раковые клетки генерируют повышенные уровни АФК в качестве побочных продуктов их метаболизма для поддержания туморогенности [78]. Высокие уровни АФК, казалось бы, должны вызвать смерть клетки, однако этого не происходит. Дело в том, что раковые клетки обходят это препятствие путем повышения синтеза внутриклеточных антиоксидантных белков. В результате, поддерживается высокий уровень АФК и одновременно обеспечивается прохождение протуморогенных сигналов, которые не приводят к гибели клеток [40, 57, 69, 84]. При немелкоклеточном раке легкого СОД1 экспрессируется на довольно высоком уровне. Функция фермента заключается в поддержании низкого уровня супероксида в цитозоле, чтобы защитить клетку от окислительного стресса и последующей гибели. При воздействии на этот фермент с помощью небольшой молекулы, *ATN-224* (ингибитор СОД1), происходило снижение роста опухоли, что указывает на потенциально возможное клиническое применение данного ингибитора при этих типах аденокарциномы [36].

Заключение

Таким образом, приведенные выше факты демонстрируют, как взаимосвязанные эффекты

окислительного стресса и эпигенетических изменений влияют на процесс старения. Кроме того, эти данные расширяют наше понимание молекулярных основ старения и открывают новые пути для воздействия на этот процесс. Так, создание митохондриально направленных антиоксидантов уже сегодня позволяет обеспечивать защиту митохондрий от окислительного повреждения в большей степени, чем нецелевые клеточные антиоксиданты, и тем самым замедлять гибель клеток. Другая перспективная инновация — изобретение «эпигенетических часов», позволяющих определять биологический возраст человека. Например, если биологический возраст конкретного человека по этим «часам» будет опережать его хронологический возраст, то это позволит предсказать, с определённой долей вероятности, продолжительность его жизни, развитие у него болезней, связанных со старением, и даже его смерть. Другой вопрос, являются ли «эпигенетические часы» драйвером или же они — простые маркеры возраста. В первом случае перед исследователями открываются захватывающие перспективы для разработки инструментов с целью манипулирования процессами молекулярного старения.

Литература

1. Анисимов В.Н. Можно ли получить однозначный ответ на вопрос: существует ли программа старения? // Рос. хим. журн. 2009. Т. LIII. № 3. С. 10–20.

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

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. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросов. образовательный журн. 2000. Т. 6. № 12. С. 13–19.

5. Гривенникова В.Г., Виноградов А.В. Генерация активных форм кислорода митохондриями // Успехи биол. химии. 2013. Т. 53. № 12. С. 245–296.

6. Москалёв А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

7. Нероев В.В., Архипова М.М., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 4. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение // Биохимия. 2008. Т. 73. С. 1641–1654.

8. Скулачёв В.П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Соросов. образовательный журн. 1996. Т. 3. № 3. С. 4–10.

9. Скулачёв В.П. Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросов. образовательный журн. 2001. Т. 7. № 6. С. 4–10.

10. Эмануэль Н.М., Липчина Л.П. Лейкоз у мышей и особенности его развития при воздействии ингибиторов цепных окислительных процессов // Докл. АН СССР. 1958. Т. 121. С. 141–144.

11. Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging // Cell. 2005. Vol. 120. № 4. P. 483–495. doi:10.1016/j.cell.2005.02.001.

12. Benayoun B.A., Pollina E.A., Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: Linking environmental inputs to genomic stability // Nat. Rev. molec. Cell Biol. 2015. Vol. 16. № 10. P. 593–610. doi:10.1038/nrm4048.

13. Bocklandt S., Lin W., Sehl M.E. et al. Epigenetic predictor of age // PloS One. 2011. Vol. 6. article e14821. doi:10.1371/journal.pone.0014821.

14. Boehm M., Slack F. A developmental timing microRNA and its target regulate life span in C. elegans // Science. 2005. Vol. 310. № 5756. P. 1954–1957. doi:10.1126/science.1115596

15. Bohr V.A., Anson R.M. DNA damage, mutation and fine structure DNA repair in aging // Mutation Res. 1995. Vol. 338. № 1–6. P. 25–34. PMID:7565878.

16. Bostick M., Kim J.K., Estève P.O. et al. UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells // Science. 2007. Vol. 317. № 5845. P. 1760–1764. doi:10.1126/science.1147939.

17. Camozzi D., Capanni C., Cenni V. et al. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics. Focus on laminopathies // Nucleus. 2014. Vol. 5. № 5. C. 427–440. doi:https://doi.org/10.4161/nucl.36289.

18. Capel F., Rimbert V., Lioger D. et al. Due to reverse electron transfer, mitochondrial H2O2 release increases with age in human vastuslateralis muscle although oxidative capacity is preserved // Mech. Ageing Dev. 2005. Vol. 126. № 4. P. 505–511. doi:10.1016/j.mad.2004.11.001.

19. Cencioni C., Spallotta F., Martelli F. et al. Oxidative stress and epigenetic regulation in aging and age-related diseases // Int. J. molec. Sci. 2013. Vol. 14. № 9. P. 17643–17663. doi:10.3390/ijms140917643.

20. Chia N., Wang L., Lu X. et al. Hypothesis: environmental regulation of 5-hydroxymethylcytosine by oxidative stress // Epigenetics. 2011. Vol. 6. № 7. P. 853–856. PMID:21617369.

21. Christofor G., Naik P., Hanahan D. A second signal supplied by insulin-like growth factor II in oncogene-induced tumorigenesis // Nature. 1994. Vol. 369. № 6479. P. 414–418. doi:10.1038/369414a0.

22. Coppedè F. Migliore L. Evidence linking genetics, environment, and epigenetics to impaired DNA repair in Alzheimer's disease // J. Alzheimer's Dis. 2010. Vol. 20. № 4. P. 953–966. doi:10.3233/JAD-2010–1415.

23. Dai D.-F., Karunadharma P.P., Chiao Y.A. et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart // Aging Cell. 2014. Vol. 13. № 3. P. 529–539. doi:10.1111/acel.12203.

24. Dang W., Steffen K.K., Perry R. et al. Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan // Nature. 2009. Vol. 459. № 7248. P. 802–807. doi:10.1038/nature08085.

25. Dashdorj A., Jyothi K.R., Lim S. et al. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines // BMC Med. 2013. Vol. 11. № 178. doi:10.1186/1741–7015–11–178.

26. Dasuri K., Zhang L., Keller J.N. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis // Free Radical biol. Med. 2013. Vol. 62. P. 170–185. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.016.

27. Davies K.J. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems // IUBMB Life. 2000. Vol. 50. № 4–5. P. 279–289. doi:10.1080/713803728.

28. Dizdaroglu M., Jaruga P., Birincioglu M., Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement // Free Radical biol. Med. 2002. Vol. 32. № 11. P. 1102–1115.

29. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // Nature. 2004. Vol. 429. № 6990. P. 457–463. doi:10.1038/nature02625.

30. Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford pro-

geria syndrome // Nature. 2003. Vol. 423. № 6937. P. 293–298. doi:10.1038/nature01629.

31. Ernst J., Kheradpour P., Mikkelsen T.S. et al. Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types // Nature. 2011. Vol. 473. № 7345. P. 43–49. doi:10.1038/nature09906.

32. Fisher-Wellman K.H., Neufer P.D. Linking mitochondrial bioenergetics to insulin resistance via redox biology // Trends Endocr. Metab. 2012. Vol. 23. № 3. P. 142–153. doi:10.1016/j.tem.2011.12.008.

33. Fraga C.G., Shigenaga M.K., Park J.W. et al. Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1990. Vol. 87. № 12. P. 4533–4537. PMID:2352934.

34. Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 30. P. 10604–10609. doi:10.1073/pnas.0500398102.

35. Gentilini D., Mari D., Castaldi D. et al. Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring // Age (Dordrecht, Netherlands). 2013. Vol. 35. № 5. P. 1961–1973. doi:10.1007/s11357–012–9463–1.

36. Glasauer A., Sena L.A., Diebold L.P. et al. Targeting SOD1 reduces experimental non–smallcell lung cancer // J. clin. Inv. 2014. Vol. 124. № 1. P. 117–128. doi:10.1172/JCI71714.

37. Grammatikakis I., Panda A.C., Abdelmohsen K., Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging // Aging (Albany NY). 2014. Vol. 6. № 12. P. 992–1009. doi:10.18632/aging.100710.

38. Greer E.L., Maures T.J., Ucar D. et al. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in Caenorhabditiselegans // Nature. 2011. Vol. 479. № 7373. P. 365–371. doi:10.1038/nature10572.

39. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. P. 298–300. doi:https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298.

40. Hayes J.D., McMahon M. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer // Trends Biochem. Sci. 2009. Vol. 34. № 4. P. 176–188. doi:10.1016/j.tibs.2008.12.008.

41. Hegde M.L., Mantha A.K., Hazra T.K. et al. Oxidative genome damage and its repair: implications in aging and neurodegenerative diseases // Mech. Ageing Dev. 2012. Vol. 133. № 4. P. 157–168. doi:10.1016/j.mad.2012.01.005.

42. Heyn H., Li N., Ferreira H.J. et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. № 26. P. 10522–10527. doi:10.1073/pnas.1120658109.

43. Heyn H., Moran S., Esteller M. Aberrant DNA methylation profiles in the premature aging disorders Hutchinson Gilford Progeria and Werner syndrome // Epigenetics. 2013. Vol. 8. № 1. P. 28–33. doi:10.4161/epi.23366.

44. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects // Science. 1987. Vol. 238. № 4824. P. 163–170. PMID:3310230.

45. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // Genome Biol. 2013. 1456. doi: https://doi.org/10.1186/gb-2013–14–10-r115.

46. Hwang J., Yao H., Caito S. et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence // Free Radical biol. Med. 2013. Vol. 61. P. 95–110. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.015.

47. Ibáñez-Ventoso C., Ibáñez-Ventoso C., Yang M. et al. Modulated microRNA expression during adult lifespan in Caenorhabditiselegans // Aging Cell. 2006. Vol. 5. № 3. P. 235–246. doi:10.1111/j.1474–9726.2006.00210.x.

48. Jurkowska R.Z., Jurkowski T.P., Jeltsch A. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases // Chembiochem. 2011. Vol. 12. № 2. P. 206–222. doi:10.1002/cbic.201000195.

49. Koltover V.K. Theory of reliability in systems biology: aging versus reliability // In: Recent Advances in Systems Biology Research. New York: Nova Science Publishers Inc., 2014. P. 109–130.

50. Lee J.T., Davidow L.S., Warshawsky D. Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre // Nature Genet. 1999. Vol. 21. № 4. P. 400–404. doi:10.1038/7734.

51. Lewandowska J., Bartoszek A. DNA methylation in cancer development, diagnosis and therapy-multiple opportunities for genotoxic agents to act as methylome disruptors or remediators // Mutagenesis. 2011. Vol. 26. № 4. P. 475–487. doi:10.1093/mutage/ger019.

52. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. Vol. 153. № 6. P. 1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.

53. Maynard S., Schurman S.H., Harboe C. et al. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging // Carcinogenesis. 2008. Vol. 30. № 1. P. 2–10. doi:10.1093/carcin/bgn250.

54. Mccauley B.S., Dang W. Histone methylation and aging: lessons learned from model systems // Biochim. Biophys. Acta. 2014. Vol. 1839. № 12. P. 1454–1462. doi:10.1016/j.bbagrm.2014.05.008.

55. Mecocci P., MacGarvey U., Kaufman A.E. et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked agedependent increases in human brain // Ann. Neurol. 1993. Vol. 34. № 4. P. 609–616. doi:10.1002/ana.410340416.

56. Miquel J., Economos A.C., Fleming J., Johnson J.E. Mitochondrial role in cell aging // Exp. Geront. 1980. Vol. 15. № 6. P. 575–591.

57. Mitsuishi Y., Taguchi K., Kawatani Y. et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming // Cancer Cell. 2012. Vol. 22. № 1. P. 66–79. doi:10.1016/j.ccr.2012.05.016.

58. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species // Biochem. J. 2009. Vol. 417. № 1. P. 1–13. doi:10.1042/BJ20081386.

59. Murphy T.M., Perry A.S., Lawler M. The emergence of DNA methylation as a key modulator of aberrant cell death in prostate cancer // Endocr. Related Cancer. 2008. Vol. 15. № 1. P. 11–25. doi:10.1677/ERC-07-0208.

60. Newsholme P., Rebelato E., Abdulkader F. et al. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and β-cell function: a critical role for amino acids // J. Endocr. 2012. Vol. 214. № 1. P. 11–20. doi:10.1530/JOE-12–0072.

61. Noren Hooten N., Abdelmohsen K., Gorospe M. et al. MicroRNA expression patterns reveal differential expression of target genes with age // PloS One. 2010. Vol. 5. № 5. Article e10724. doi:10.1371/journal.pone.0010724.

62. Oberdoerffer P., Michan S., McVay M. et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging // Cell. 2008. Vol. 135. № 5. P. 907–918. doi:10.1016/j.cell.2008.10.025.

63. Oda M., Oxley D., Dean W., Reik W. Regulation of lineage specific DNA hypomethylation in mouse trophectoderm // PloS One. 2013. Vol. 8. № 6. Article e68846. doi:10.1371/journal.pone.0068846.

64. Pal S., Tyler J.K. Epigenetics and aging // Sci. Adv. 2016. Vol. 2. № 7. e1600584. doi:10.1126/sciadv.1600584.

65. Paniker N.V., Srivastava S.K., Beutler E. Glutathione of the red cells. Effect of glutathione reductase deficiency on the stimulation of hexose monophosphate shunt under oxidative stress // Biochim. Biophis. Acta. 1970. Vol. 215. № 3. P. 456–460.

66. Richter C., Park J.W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. № 17. P. 6465–6467. PMID:3413108.

67. Salpea P., Russanova V.R., Hirai T.H. et al. Postnatal development- and age-related changes in DNA-methylation patterns in the human genome // Nucl. Acids Res. 2012. Vol. 40. № 14. P. 6477–6494. doi:10.1093/nar/gks312.

68. Santos J.H., Mandavilli B.S., Houten Van B. Mitochondrial DNA // Methods molec. Biol. 2002. Vol. 197. P. 159–176. doi:10.1385/1–59259–284–8:159.

69. Schafer Z.T., Grassian A.R., Song L. et al. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment // Nature. 2009. Vol. 461. № 7260. P. 109–113. doi:10.1038/nature08268.

70. Sen P., Shah P.P., Nativio R., Berger S.L. Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging // Cell. 2016. Vol. 166. № 4. P. 822–839. doi:10.1016/j.cell.2016.07.050.

71. Sharma S., Kelly T.K., Jones P.A. Epigenetics in cancer // Carcinogenesis. 2010. Vol. 31. № 1. P. 27–36. doi:10.1093/carcin/bgp220.

72. Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A. et al. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 23. P. 8703–8708. doi:10.1073/pnas.0602569103.

73. Simpson N.E., Tryndyak V.P., Pogribna M. et al. Modifying metabolically sensitive histone marks by inhibiting glutamine metabolism affects gene expression and alters cancer cell phenotype // Epigenetics. 2012. Vol. 7. № 12. P. 1413–1420. doi:10.4161/epi.22713.

74. Sundar I.K., Yao H., Rahman I. Oxidative stress and chromatin remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and smoking-related diseases // Antioxidants & Redox Signaling. 2013. Vol. 18. № 15. P. 1956–1971. doi:10.1089/ars.2012.4863.

75. Skulachev V.P. SkQ1 treatment and food restriction-two ways to retard an aging program of organisms // Aging (Albany NY). 2011. Vol. 3. № 11. P. 1045–1050. doi:https://doi.org/10.18632/aging.100410.

76. Viswanathan W., Guarente L. Regulation of Caenorhabditiselegans lifespan by sir-2.1 transgenes // Nature. 2011. Vol. 477. № 7365. P. E1–E2. doi:10.1038/nature10440.

77. Waddington C.H. Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of Drosophila // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1939. Vol. 25. № 7. P. 299–307. PMCID: PMC1077909.

78. Weinberg F., Hamanaka R., Wheaton W.W. et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. № 19. P. 8788–8793. doi:10.1073/pnas.1003428107.

79. Wilson A.S., Power B.E., Molloy P.L. DNA hypomethylation and human diseases // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol. 1775. № 1. P. 138–162. doi:10.1016/j.bbcan.2006.08.007.

80. Wu H., Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions // Cell. 2014. Vol. 156. № 1–2. P. 45–68. doi:10.1016/j.cell.2013.12.019.

81. Yamaguchi R., Perkins G. Dynamics of mitochondrial structure during apoptosis and the enigma of Opa1 // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1787. № 8. P. 963–972. doi:10.1016/j.bbabio.2009.02.005.

82. Yao H., Rahman I. Role of histone deacetylase 2 in epigenetics and cellular senescence: implications in lung inflammaging and COPD // Amer. J. Physiol. Lung Cel. molec. Physiol. 2012. Vol. 303. № 7. P. L557–L566. doi:10.1152/ajplung.00175.2012.

83. Yeo E.-J., Park S.C. Age-dependent agonist-specific dysregulation of membrane-mediated signal transduction: emergence of the gate theory of aging // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. № 12. P. 1563–1578.

84. Young T.W., Mei F.C., Yang G. et al. Activation of antioxidant pathways in rasmediated oncogenic transformation of human surface ovarian epithelial cells revealed by functional proteomics and mass spectrometry // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 13. P. 4577–4584. doi:10.1158/0008–5472.CAN-04–0222.

85. Yu C.E., Oshima J., Fu Y.H. et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene // Science. 1996. Vol. 272. № 5259. P. 258–262. PMID:8602509.

86. Zhang W., Li J., Suzuki K. et al. Aging stem cells. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging // Science. 2015. Vol. 348. № 6239. P. 1160–1163. doi:10.1126/science.aaa1356.

87. Zhao J., Sun B.K., Erwin J.A. et al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome // Science. 2008. Vol. 322. № 5902. P. 750–756. doi:10.1126/science.1163045.

Поступила в редакцию 05.06.2018
После доработки 20.07.2018
Принята к публикации 05.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 20–28

K. A. Aitbaev [1], I. T. Murkamilov [2, 3], V. V. Fomin [4]

MOLECULAR MECHANISMS OF AGING: THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND EPIGENETIC MODIFICATIONS

[1] Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, 3 T. Moldo str., Bishkek 720040, Kyrgyzstan;
[2] I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev str., Bishkek 720020, Kyrgyzstan,
e-mail: murkamilov.i@mail.ru; [3] First President of Russia B. N. Yeltsin Kyrgyz Russian Slavic University,
44 Kievskaya str., Bishkek 720000, Kyrgyzstan; [4] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119991

Aging is a multifactorial process characterized by the gradual loss of physiological functions, which leads to increased vulnerability of the organism to age-related diseases and, finally, to death. To explain the nature of aging, several theories have been proposed, one of which relates aging to damage to cell structures and DNA caused by free radicals. However, an increasing amount of evidence suggests that molecular mechanisms of aging are also associated with epigenetic modifications, such as DNA methylation, non-coding RNA and histone changes. In this review, we will analyze the significance of the results of these studies and show how the interrelated effects of oxidative stress and epigenetics can explain the cause of the extinction of physiological functions during aging.

Key words**:** *aging, molecular mechanisms, oxidative stress, reactive oxygen species, epigenetic modifications*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 613.81:612.014.21:611.12:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 29–37

Т. А. Попова, И. И. Прокофьев, Г. Х. Хусаинова, В. Н. Перфилова, М. В. Кустова, И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, О. В. Островский, Г. П. Дудченко

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИТОХОНДРИЙ КЛЕТОК СЕРДЦА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1,
e-mail: vnperfilova@mail.ru

Изучено влияние хронического непрерывного в течение 6 мес употребления 5 и 10% раствора этилового спирта на дыхательную функцию и оксидантный/антиоксидантный статус митохондрий клеток сердца у крыс разного пола и возраста. Показано снижение у старых животных скорости потребления кислорода митохондриями кардиомиоцитов в метаболических состояниях V_2, V_3, V_4 по Чансу при активации I, I+II и II комплексов дыхательной цепи по сравнению с молодыми. С возрастом у крыс увеличивалась концентрация продуктов ПОЛ (МДА) и уменьшалась активность антиоксидантных ферментов (СОД и глутатионпероксидазы) в митохондриях кардиомиоцитов. Хроническая алкоголизация у 24-месячных крыс обоего пола приводила к более выраженному, чем у молодых животных, снижению активности дыхательной функции митохондрий клеток сердца, разобщению процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, активности ферментов антирадикальной защиты и увеличению уровня продуктов ПОЛ.

Ключевые слова: дыхание митохондрий, интенсивность перекисного окисления липидов, возраст, хроническая алкогольная интоксикация

За последние десятилетия алкогольная зависимость стала одной из важнейших проблем здравоохранения в мире [27]. Хроническое употребление алкоголя способствует развитию кардиомиопатии, цирроза печени, панкреатита, злокачественных новообразований, психических нарушений и др. [24, 26]. Длительная алкогольная интоксикация вызывает негативные изменения в миокарде, стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, изменяет ультраструктуру органелл, нарушает биоэнергетику клетки [23]. Это приводит к увеличению размеров сердца, нарушению сократительной способности и иннервации миокарда, мышечной дистрофии, внутриклеточному отеку с лимфоцитарной инфильтрацией и многочисленными жировыми включениями [25].

Данные современных исследований показывают, что одним из важных механизмов вышеописанных патологических изменений является повреждение митохондрий кардиомиоцитов этанолом. Хроническое употребление алкоголя приводит к нарушению структуры и функционирования митохондрий многих органов, включая и сердце. Алкогольная интоксикация вызывает пространственную реорганизацию митохондрий кардиомиоцитов: исчезают межмитохондриальные контакты, они группируются в отдельные кластеры, сливаются между собой, формируя гигантские митохондрии (атипичные). Следствием таких изменений является нарушение работы цепи переноса электронов, снижение синтеза АТФ и гибель клетки. Указанные процессы ассоциированы с увеличенным образованием АФК, что может привести к окислительной модификации и инактивации митохондриальных макромолекул, тем самым способствуя митохондриальной дисфункции и энергодефициту [19, 25].

Повреждающее действие этилового алкоголя на митохондрии клеток сердца с возрастом только усиливается. Снижение жидкостности мембран митохондрий миокарда при старении, на которое указывает относительное увеличение холестерина, насыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембраны, приводит к уменьшению основной их функции — энергетической. Это определяет их уязвимость от внешних воздействий, в том числе и от ПОЛ. Кроме того, митохондрии кардиомиоцитов с возрастом сами являются источниками оксидантов, которые приводят к митохондриальной дисфункции [22].

Несмотря на довольно широкую изученность влияния алкоголя на сердце, некоторые аспекты механизмов повреждения при данном состоянии остаются не до конца выясненными. В частности,

недостаточно отражены качественные и количественные особенности негативного воздействия алкоголя неодинаковой концентрации и дозы у особей различного возраста и пола. Понимание механизма повреждения митохондрий под действием этанола с учетом возраста может помочь найти пути наиболее эффективной профилактики и фармакотерапии его токсического воздействия на миокард.

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение активности процессов ПОЛ и дыхательной функции митохондрий клеток сердца у животных разного возраста и пола под действием хронического употребления алкоголя разной концентрации (5 и 10 % растворов).

Материалы и методы

Эксперименты выполняли на белых беспородных крысах разного пола и возраста: молодых половозрелых 5-месячных самцах с исходной массой 200–230 г и самках — 190–210 г, а также старых 20-месячных самцах (420–480 г) и самках (280–310 г). Крысы были получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская обл.) и содержались в условиях вивария ВолгГМУ. Уход за ними осуществляли согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Исследование выполнено в соответствии с правилами, указанными в приказе, и требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол экспериментального исследования был одобрен региональным независимым этическим комитетом (ГУ Волгоградский медицинский научный центр, протокол № 2034–2017 от 15.09.2017 г).

Хроническую полупринудительную алкогольную интоксикацию моделировали путем замены питьевой воды на 5 и 10 % раствор этанола, подслащенный сахарозой [5 г или 10 г сахара (сахар-песок, ГОСТ 21–94, «РУСАГРО», Россия) на 100 мл 5 или 10 % раствора этанола соответственно]. Было сформировано 12 групп: с 1-й по 6-ю — молодые животные: 1-я и 2-я — интактные самцы и самки, не подвергавшиеся алкогольной интоксикации; 3-я и 4-я — самцы и самки, получавшие перорально 5 % раствор этанола; 5-я и 6-я — самцы и самки, получавшие перорально 10 % раствор этанола. Длительность алкоголизации составила 6 мес. Возраст животных в группах с 1-й по 6-ю на начало эксперимента составил 5 мес, на момент окончания — 11 мес. Группы старых животных — с 7-й по 12-ю — формировали аналогично: начальный возраст — 20 мес, возраст на момент окончания — 24 мес (продолжительность алкогольной интоксикации была сокращена ввиду гибели большого числа животных).

В исследовании использовали этиловый спирт (95 % раствор для медицинского применения и приготовления лекарственных форм, ЗАО «РФК», Россия) для приготовления растворов 5 и 10 % концентрации. Вычисляли потребление растворов этанола и воды в г/кг массы тела животного/сут. Исследование проводили преимущественно в холодное время года, животных содержали в отапливаемых и вентилируемых помещениях вивария со стандартной температурой 20–22 °С, что исключало влияние на питьевую потребность климатических условий и температурных колебаний.

По окончании алкогольной интоксикации у наркотизированных животных (хлоралгидрат, 400 мг/кг внутрибрюшинно) забирали сердце, помещали его в ледяной 0,9 % раствор *NaCl*, тщательно отмывая от крови. После взвешивания сердце измельчали ножницами в чашке Петри. Гомогенизацию осуществляли в охлажденном гомогенизаторе Поттера—Эльвейема (стеклянный гомогенизатор с тефлоновым пестиком) объемом 20 мл с добавлением сахарозной среды выделения (в соотношении 1:5), содержащей 220 мМ маннита, 100 мМ сахарозы, 1мМ ЭДТА, 4мМ KH_2PO_4, 20мМ *HEPES*, ρH=7,3. Митохондрии получали стандартным методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде.

Скорость поглощения кислорода митохондриями определяли полярографическим методом с использованием электрода Кларка и анализатора жидкостей «Эконикс Эксперт-01» («Эконика», Россия). Измерение проводили в среде полярографии, которая содержала 300 мМ сахарозы, 10 мМ *KCl*, 5мМ KH_2PO_4, 1 мМ ЭДТА, 1,2 мМ $MgCl_2$, 5мМ трис-*HCl*. ρH=7,4. В качестве субстратов окисления были использованы 5 мМ сукцинат и 5мМ малат/5 мМ глутамат. АДФ использовали в концентрации 200 мкМ, ро-

тенон — 0,5 мкМ. Перед работой полярографическую среду и субстраты окисления термостатировали 20 мин при t=33 °С.

Определение окислительной и фосфорилирующей активности митохондрий проводили по I. R. Lanza [16]. В ячейку объемом 1 мл, заполненную полярографической средой, в условиях постоянного перемешивания с использованием магнитной мешалки последовательно добавляли: 100 мкл суспензии митохондрий, содержащей 1 мг белка; субстрат I комплекса дыхательной цепи — 5 мМ малат/5 мМ глутамат; 200 мкМ АДФ; субстрат II комплекса дыхательной цепи — 5 мМ сукцинат; 200 мкМ АДФ; ингибитор I комплекса — 0,5 мкМ ротенон; 200 мкМ АДФ.

Скорость поглощения кислорода выражали в нмоль O_2/мин на 1 мг белка и рассчитывали в следующих метаболических состояниях (по Чансу): V_1 — скорость эндогенного дыхания; V_2 — скорость субстратзависимого дыхания; V_3 — скорость потребления кислорода митохондриями при добавлении субстрата окисления и АДФ (состояние окислительного фосфорилирования); V_4 — скорость дыхания митохондрий в присутствии субстрата после расходования внесенного АДФ. Для оценки сопряжения процессов дыхания и фосфорилирования был рассчитан коэффициент дыхательного контроля (КДК) — отношение V_3/V_4 [10]. Концентрацию белка в суспензии митохондрий определяли по методу O. H. Lowry и соавт. [18].

Для оценки интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в выделенных митохондриях определяли продукты ПОЛ и активности ферментов. Диеновые конъюгаты (ДК) и дикетоны определяли по модифицированной методике Z. Placer и выражали в единицах оптической плотности [8], концентрацию МДА — по методу И. Д. Стальной и соавт. [7]. Активность глутатионпероксидазы (ГлП) оценивали по убыли восстановленного глутатиона в реакции с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной кислотой) [6], каталазы — по методике, основанной на способности пероксида водорода образовывать окрашенный комплекс с молибдатом аммония [3]. Суммарную активность СОД оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина [4].

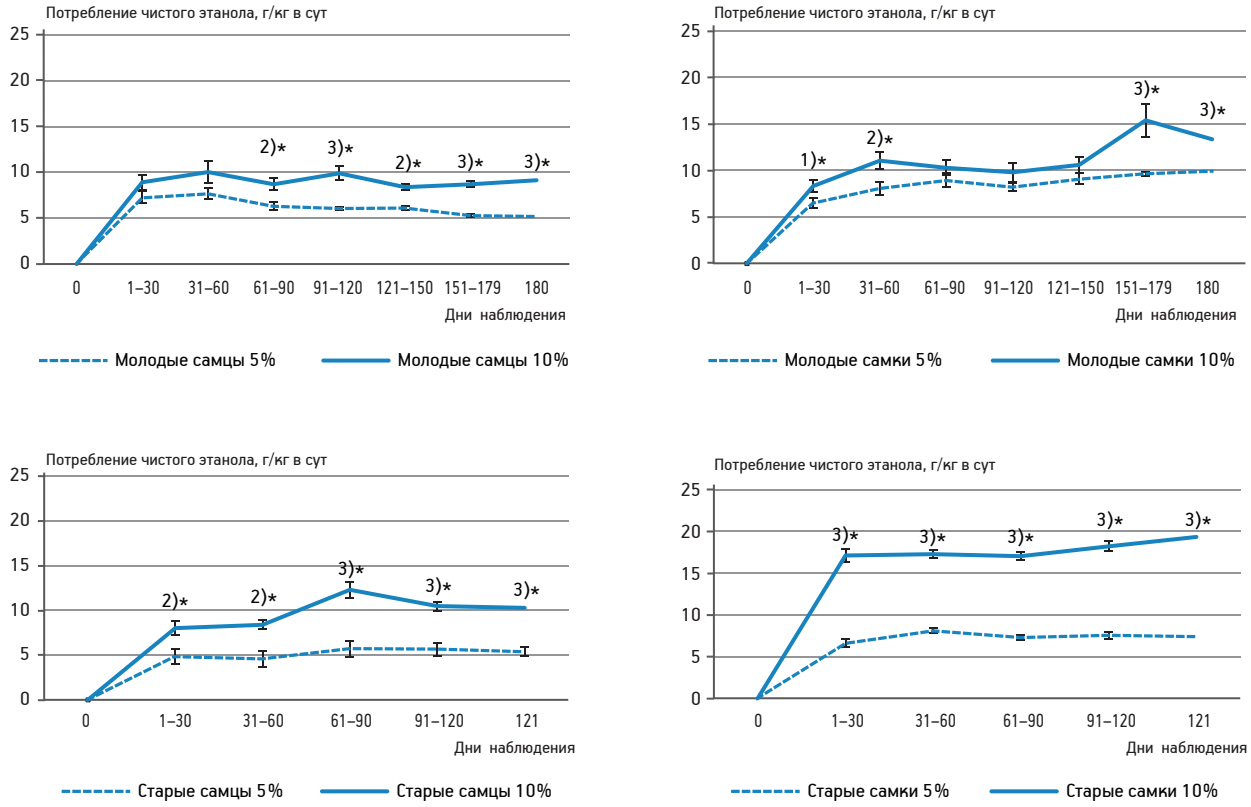
Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Соответствие величин исследуемых параметров нормальному закону распределения определяли по критерию Шапиро—Уилка. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения применяли критерий Ньюмена—Кейлса, тест Крускалла—Уоллиса с пост-тестом Данна.

Результаты и обсуждение

Как у старых, так и у молодых самцов и самок крыс контрольной группы потребление воды было относительно равномерным на всех сроках исследования. У молодых самцов и самок крыс на всех этапах интоксикации потребление этанола с раствором 10 % концентрации было выше, чем с 5 % раствором. В большей степени данные различия проявились в группах молодых крыс мужского пола. Молодые самки потребляли статистически значимо большее количество как 5 %, так и 10 % этанола, чем самцы того же возраста (*рисунок*).

У животных, потреблявших 5 % этанол, возрастные различия выглядели следующим образом: молодые самки и, в меньшей мере, самцы потребляли статистически значимо большее количество раствора в пересчете на чистый этанол, чем старые. Выраженные возрастные различия в потреблении 10 % этанола регистрировали у самок, так старые самки во все периоды наблюдений потребляли больше чистого этанола, чем молодые. На последних сроках интоксикации старые самки потребляли статистически значимо большее количество 10 % этанола, чем 5 %, в отличие от молодых самок, которые на всех этапах исследования потребляли больше 5 % этанола, чем 10 %. У самцов, пивших 10 % этанол, возрастные различия были существенно менее выражены, чем у самок. У старых животных обоего пола различия в потреблении чистого этанола были более выражены, чем у молодых: на всех этапах интоксикации животные получали статистически значимо большее количество чистого этанола с раствором 10 % концентрации, чем 5 % (см. рисунок).

Результаты изучения дыхательной функции митохондрий сердца при длительной алкогольной интоксикации представлены в *табл. 1*. Отмечено достоверное снижение скорости потребления кислорода (V_2, V_3, V_4) митохондриями клеток сердца у старых самцов и самок. У крыс с хронической алкогольной интоксикацией изучаемые параметры дыхания митохондрий были также преимущественно ниже по сравнению с молодыми животными, что свидетельствует о нарушении их функционирования с возрастом.



Динамика потребления 5 и 10 % растворов этанола у крыс разного пола и возраста в условиях хронической алкогольной интоксикации.

[1)] $\rho<0,05$; [2)]* $\rho<0,01$; [3)]* $\rho<0,001$ — различия статистически значимы по сравнению с показателем у животных, получавших 5 % этанол, соответствующего пола и возраста (критерий Крускалла—Уоллиса с пост-тестом Данна)*

Скорость стимулированного дыхания в присутствии малата/глутамата у старых самцов, подвергавшихся длительной алкогольной интоксикации 5 и 10 % раствором этанола, была на 18 и 50 % ($\rho<0,05$) соответственно ниже по сравнению с таковыми показателями у самок. У молодых самцов и самок V_3 I комплекса отличалась незначительно.

При сравнении скорости нестимулированного дыхания для I комплекса в митохондриях сердца у старых самцов и самок отличия были выявлены при интоксикации 5 и 10 % раствором этанола, у самок показатель был выше, чем у самцов, на 13 и 15 % ($\rho<0,05$) соответственно. У молодых животных V_4 отличалась только у интактной группы, у самок она была выше на 30 % ($\rho<0,05$) по сравнению с самцами (см. табл. 1).

Скорость стимулированного дыхания при одновременной активации I и II комплекса митохондрий у старых самок, получавших 5 и 10 % раствор этанола, была на 28 и 42 % ($\rho<0,05$) соответственно выше, чем у старых самцов. У молодых самцов и самок существенные различия по данному показателю были только для животных, получавших 10 % раствор этанола, у самок он был ниже на 19 %, $\rho<0,05$ (см. табл. 1).

Скорость дыхания митохондрий после исчерпания АДФ для I±II комплекса у молодых самцов, подвергавшихся хроническому воздействию 5 и 10 % раствора этанола, была на 15 и 18 % ($\rho<0,05$) соответственно выше, чем у самок. У старых животных значимыми были различия только между группами, получавшими 10 % раствор этанола, у самок данный показатель выше, чем у самцов, на 28 %, $\rho<0,05$ (см. табл. 1).

Скорость стимулированного дыхания митохондрий при окислении ФАД-зависимых субстратов у групп 24-месячных самок, подвергшихся интоксикации 5 и 10 % раствором этанола, была на 25 и 15 % ($\rho<0,05$) выше по сравнению с аналогичными группами самцов. При сравнении групп молодых самцов и самок достоверных различий в скорости стимулированного дыхания для II комплекса выявлено не было (см. табл. 1).

Показатель V_4 для II комплекса у 24-х месячных самок, получавших 5 и 10 % раствор этанола, был на 32 и 15 % ($\rho<0,05$) соответственно

Таблица 1

Скорость поглощения кислорода митохондриями клеток сердца у крыс разного возраста при хронической интоксикации 5 и 10 % растворами этанола

Группа		V_1, нмоль O_2/мин на мг белка	V_2, нмоль O_2/мин на мг белка	V_3(I), нмоль O_2/мин на мг белка	V_4(I), нмоль O_2/мин на мг белка	V_3(I+II), нмоль O_2/мин на мг белка	V_4(I+II), нмоль O_2/мин на мг белка	V_3(II), нмоль O_2/мин на мг белка	V_4(II), нмоль O_2/мин на мг белка
Молодые самцы	интактная	23,2±5,7	41,9±2,9	53,2±4	23,1±3	55,3±2,6	26±4,6	44,8±5,5	21,8±5
	5 % этанол	21,3±6,9	35,4±4,1	50,9±4,1	25,9±3,3	53,4±2,4	28±3,1	45,5±6,9	24±4,2
	10 % этанол	17,4±3,4	30,2±4,9 [1)*]	48,8±9,5	28,8±4,6 [1)*]	49,7±2,5 [1)*]	30±2,3	39,0±8,3	26,6±1,13
Молодые самки	интактная	18±6,4	37,7±7,9	68,6±18	30,1±1,4 [2)*]	64,9±13,1	25,9±6,79	57,7±12	23,3±3,1
	5 % этанол	17,4±4,9	30,5±6	47,8±7,5	26,7±5	48,2±8,89	24,2±5 [2)*]	36,7±8,5	19,6±4,5
	10 % этанол	14,4±2,2	23,1±5,9 [1)*,2)*]	38,5±10,3 [1)*]	25,2±4,9	40,4±7,3 [1)*,2)*]	24,7±5 [2)*]	23,9±5,4 [1)*]	13,1±1,9 [1)*, 2)*]
Старые самцы	интактная	23,7±9,8	35,7±4,9 [3)*]	37,6±5,3 [3)*]	17,6±1,36 [3)*]	39,8±4 [3)*]	20,2±4,4 [3)*]	34,9±3,3 [3)*]	14,8±2,3 [3)*]
	5 % этанол	17,7±3,6	28,4±0,8 [1)*,3)*]	32,7±1,9 [1)*, 3)*]	21,2±1,4 [3)*]	33,9±1,6 [3)*]	23,7±2,8 [3)*]	26,8±2,5 [1)*, 3)*]	17,2±1,2 [3)*]
	10 % этанол	14,9±4,9 [1)*]	26,5±1,3 [1)*]	30,6±3,4 [1)*, 3)*]	26±1,3 [1)*]	31,6±1,7 [1)*]	27,1±2 [1)*]	25,9±2,9 [1)*, 3)*]	21,8±1,3 [1)*, 3)*]
Старые самки	интактная	21,1±5,3	31,9±2,7 [2)*]	32,8±4,2 [3)*]	15,5±2,7 [3)*]	36,7±2,8 [3)*]	17,7±1,8 [2)*]	36,7±1,5 [3)*]	14,4±3,2 [3)*]
	5 % этанол	18±1,8	26,2±1,8 [2)*]	38,5±2 [2)*, 3)*]	23,8±1,7 [2)*]	43,4±4,5 [1)*, 2)*]	27,1±3,2	33,4±2 [2)*]	22,6±1,9 [1)*, 2)*]
	10 % этанол	16,8±2,8	23,5±1,8 [1)*,2)*]	46,1±9,3 [2)*]	30,1±2,2 [1)*,2)*]	44,9±4,2 [1)*,2)*]	34,6±4,3 [1)*,2)*,3)*]	29,7±0,93 [1)*,2)*,3)*]	24,2±1,83 [1)*,2)*,3)*]

Группа		Коэффициент дыхательного контроля (I)	Коэффициент дыхательного контроля (I+II)	Коэффициент дыхательного контроля (II)
Молодые самцы	интактная	2,3±0,4	2,16±0,3	2,1±0,35
	5 % этанол	1,9±0,1	1,89±0,16	1,76±0,38
	10 % этанол	1,7±0,2 [1)*]	1,67±0,17 [1)*]	1,64±0,16 [1)*]
Молодые самки	интактная	2,2±0,4	2,67±0,99	2,55±0,89
	5 % этанол	1,8±0,1	1,99±0,08	1,87±0,15
	10 % этанол	1,5±0,2 [1)*]	1,66±0,27 [1)*]	1,8±0,2 [1)*]
Старые самцы	интактная	2,09±0,3	2,05±0,49	2,4±0,4
	5 % этанол	1,5±0,1 [3)*]	1,44±0,15 [3)*]	1,56±0,16
	10 % этанол	1,2±0,09 [1)*, 3)*]	1,16±0,04 [1)*, 3)*]	1,18±0,1 [1)*, 3)*]
Старые самки	интактная	2,4±0,3	2,08±0,27	2,67±0,72
	5 % этанол	1,6±0,1 [1)*]	1,59±0,24 [3)*]	1,5±0,16 [3)*]
	10 % этанол	1,5±0,2 [1)*, 2)*]	1,3±0,08 [1)*, 2)*, 3)*]	1,2±0,11 [1)*, 3)*]

Примечание. I и II — показатели для I и II комплексов цепей переноса электронов соответственно. Изменения достоверны (критерий Крускалла—Уоллиса с пост-тестом Данна для множественных сравнений, критерий Манна—Уитни для парных сравнений, $p<0,05$): [1)*] относительно исследуемых показателей у соответствующей интактной группы; [2)*] относительно исследуемых показателей у соответствующей группы самцов; [3)*] относительно исследуемых показателей у соответствующей группы молодых животных.

выше по сравнению с аналогичными показателями у 24-месячных самцов. В группе 11-месячных животных существенные различия были выявлены только при интоксикации 10 % раствором этанола, у самцов данный показатель выше на 50 % ($\rho<0,05$), чем у самок (см. табл. 1).

В митохондриях сердца у интактных самцов с возрастом увеличивалась концентрация МДА на 26 % и снижалась активность ГлП на 28 % ($\rho<0,05$), остальные параметры интенсивности липопероксидации и антиоксидантной защиты не отличались от данных у здоровых молодых животных мужского пола. В митохондриях сердца у молодых интактных самок активность ГлП и СОД была выше на 42 и 23 % ($\rho<0,05$) соответственно по сравнению с аналогичными показателями у старых крыс, отмечена тенденция к повышению уровня МДА (на 6 %) с возрастом. При исследовании интенсивности процессов ПОЛ у интактных животных разного пола достоверных отличий обнаружено не было (*табл. 2*).

Хроническая алкогольная интоксикация у молодых самцов приводила к увеличению образования первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижению активности антиоксидантных ферментов в митохондриях клеток сердца. Концентрация МДА у молодых самцов, получавших 5 % раствор этанола, была выше на 26 %, а у самцов, получавших 10 % раствор этанола, — на 69 % ($\rho<0,05$) по сравнению с интактными крысами. Уровень ДК и дикетонов в митохондриях клеток сердца у молодых самцов также повышался по сравнению с таковыми у интактных животных: ДК — на 19,4 % у крыс, получавших 5 % раствор этанола, и на 97 % ($\rho<0,05$) у самцов, получавших 10 % раствор этанола; дикетонов — на 21 и 84 % ($\rho<0,05$) соответственно. Активность СОД была достоверно ниже у молодых самцов, получавших 5 % (на 18 %, $\rho<0,05$) и 10 % (на 14 %, $\rho<0,05$) растворы этанола, активность ГлП — только у животных, подвергшихся воздействию 5 % раствора этанола (на 19 %, $\rho<0,05$), активность каталазы значимо не отличалась у крыс обследуемых групп по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных (см. табл. 2).

С возрастом хроническая алкоголизация у самцов приводила к более выраженным процессам липопероксидации. Концентрация МДА в митохондриях клеток сердца у старых животных была выше на 36 % (5 % этанол, $\rho<0,05$) и 61 % (10 % этанол, $\rho<0,05$) относительно показателей у интактных крыс и на 36 % ($\rho<0,05$) и 20 % выше по сравнению с данными у молодых самцов, подвергшихся интоксикации 5 и 10 % растворами этанола соответственно. Активность антиоксидантных ферментов в митохондриях клеток сердца у 24-месячных самцов, которые получали 5 и 10 % растворы этанола, была достоверно ниже относительно данных у старых интактных животных. При сравнении исследуемых показателей энзимов у относительно молодых самцов только активность ГлП была значительно меньше: на 43 % ($\rho<0,05$) у крыс, получавших 5 % раствор этанола, и на 48 % ($\rho<0,05$) у животных, которые употребляли 10 % раствор этилового алкоголя (см. табл. 2).

При исследовании параметров оксидантного статуса в митохондриях клеток сердца у самок, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации, были получены схожие результаты. Концентрация МДА у молодых животных, получавших 5 и 10 % растворы этанола, была на 65 % ($\rho<0,05$) и 52 % ($\rho<0,05$) соответственно выше, уровень ДК — на 25 % ($\rho<0,05$) и 20 %, дикетонов — на 62 % ($\rho<0,05$) и 81 % ($\rho<0,05$) соответственно. Активность ГлП была ниже у молодых самок, получавших 5 % (на 23 %, $\rho<0,05$) и 10 % (на 25 %, $\rho<0,05$) растворы этанола, активности СОД и каталазы — только у животных, получавших 10 % раствор этанола (на 19 и 24 % соответственно, $\rho<0,05$), по сравнению с аналогичными показателями у интактной группы 11-месячных крыс (см. табл. 2).

У старых самок, подвергшихся воздействию 5 и 10 % растворов этанола, наблюдали увеличение концентрации МДА в митохондриях клеток сердца относительно показателей у контрольной группы старых крыс на 102 % ($\rho<0,05$) и 56 % ($\rho<0,05$) соответственно, уровня ДК — на 32 % ($\rho<0,05$) и 51 % ($\rho<0,05$), дикетонов — на 75 % ($\rho<0,05$) и 40 % ($\rho<0,05$) соответственно. Активность ГлП была на 34 % ($\rho<0,05$) ниже у старых самок, получавших 5 % раствор этанола, и на 42 % ($\rho<0,05$) — 10 % раствор по сравнению с данными у контрольных 24-месячных животных. При этом активность СОД была существенно ниже только у старых самок, подвергшихся интоксикации 10 % раствором этанола (на 21 %, $\rho<0,05$), а активность каталазы — значимо выше по сравнению с данными у интактных старых самок и аналогичной группы молодых животных (см. табл. 2).

Митохондрии играют центральную роль в биоэнергетике и метаболизме сердца. Результаты

представленной работы свидетельствуют о митохондриальной дисфункции в клетках сердца у крыс, получавших этанол, причем более выражена она была у 24-месячных животных. Вероятно, это связано со снижением с возрастом количества митохондрий в сердце, они приобретают структурные изменения, увеличивается их фрагментация, снижается активность комплексов цепи переноса электронов, они вырабатывают меньше АТФ [9]. Полученные нами данные свидетельствуют об усилении с возрастом процессов свободнорадикального окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты в митохондриях сердца у самцов и самок интактных групп. По-видимому, это связано с повышенным окислительным повреждением различных клеточных элементов, основной причиной которого, вероятно, является также нарушение функционирования митохондрий. Более «старые» клетки интенсивнее продуцируют АФК вследствие нарушения утилизации O_2 уже частично дефектными митохондриями. Это, в свою очередь, приводит к повреждению мембран органелл и еще большей продукции свободных радикалов. Также установлено, что с возрастом в митохондриях сердца снижается количество фосфолипида — кардиолипина, играющего важную роль в функционировании ферментных комплексов дыхательной цепи и сопряжении дыхания и окислительного фосфорилирования [2]. Аминокислота таурин, содержащаяся в большом количестве в сердце, служит регулятором синтеза митохондриальных белков, усиливает активность цепи переноса электронов и защищает митохондрии от чрезмерной генерации супероксида [15]. По данным M. Jeevanandam и соавт., уровень таурина у пожилых людей снижен, что может служить причиной активации процессов ПОЛ в кардиомиоцитах [13]. Также с возрастом в сердце снижается количество глутатиона — трипептида γ-глутамилцистеинилглицина с антиоксидантными свойствами и активность ферментов первой линии защиты от свободных радикалов — СОД, ГлП и каталазы [11, 12]. Всё вышеперечисленное определяет

Таблица 2

Концентрация продуктов ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в митохондриях сердца у крыс, получавших 5 и 10 % растворы этанола

Группа		МДА, мМ/мг белка	Диеновые конъюгаты, D_{233}/мг белка	Дикетоны, D_{278}/мг белка	Активность каталазы, мг H_2O_2/ мин на 1 мг белка	Активность ГлП, мМ глутатиона/мин на 1 мг белка	Активность СОД, у.е./мг белка
Молодые самцы	интактная	0,72±0,07	0,67±0,07	0,19±0,04	7,73±0,62	26,8±2,3	36,4±4,7
	5 % этанол	0,91±0,1	0,80±0,09	0,23±0,05	6,69±0,68	21,6±2,9 [1)]*	29,9±2 [1)]*
	10 % этанол	1,22±0,27 [1)]*	1,32±0,28 [1)]*	0,35±0,07 [1)]*	7,62±0,83	25,2±2,8	31,2±2,3 [1)]*
Молодые самки	интактная	0,88±0,15	0,71±0,09	0,21±0,04	7,48±0,57	28,6±2,4	40,7±3,9
	5 % этанол	1,45±0,25 [1)*. 2)]*	0,89±0,11 [1)]*	0,34±0,06 [1)*. 2)]*	6,79±0,42	22±2,2 [1)]*	41,2±2,7 [2)]*
	10 % этанол	1,34±0,33 [1)]*	0,85±0,1 [2)]*	0,38±0,09 [1)]*	5,65±0,62 [1)*. 2)]*	21,4±2,9 [1)*. 2)]*	32,8±2,3 [1)]*
Старые самцы	интактная	0,91±0,11 [3)]*	0,53±0,06	0,21±0,04	9,89±0,93	19,2±2,3 [3)]*	39,6±2,8
	5 % этанол	1,24±0,16 [1)*. 3)]*	0,73±0,10 [1)]*	0,23±0,03	8,83±0,72 [1)]*	12,3±1,1 [1)*.3)]*	30,9±3,3 [1)]*
	10 % этанол	1,47±0,25 [1)]*	0,58±0,13 [3)]*	0,31±0,04 [1)]*	8,03±0,57 [1)]*	13,2±1,9 [1)*.3)]*	29,7±3,7 [1)]*
Старые самки	интактная	0,93±0,09	0,59±0,05	0,20±0,03	7,34±0,78	20,1±1 [3)]*	33,1±3,1 [3)]*
	5 % этанол	1,88±0,38 [1)*. 2)*. 3)]*	0,78±0,12 [1)]*	0,35±0,04 [1)*. 2)]*	9,92±1,65 [1)*. 3)]*	13,3±1,5 [1)*. 2)*. 3)]*	36,7±3 [2)]*
	10 % этанол	1,45±0,23 [1)]*	0,89±0,13 [1)*. 2)]*	0,28±0,05 [1)]*	9,78±1,3 [1)*. 2)*. 3)]*	11,6±2,2 [1)*. 2)*. 3)]*	26±2,2 [1)*.3)]*

Примечание. ГлП — глутатионпероксидаза; изменения достоверны (критерий Ньюмена—Кейлса, $p<0,05$): [1)]* относительно исследуемых показателей у соответствующей интактной группы; [2)]* относительно исследуемых показателей у соответствующей группы самцов; [3)]* относительно исследуемых показателей у соответствующей группы молодых животных.

интенсификацию липопероксидации в старческом возрасте.

Употребление животными этанола приводило к снижению скорости потребления кислорода клетками сердца по сравнению со здоровыми крысами. Коэффициент дыхательного контроля был значительно ниже у старых животных, получавших больше алкоголя в пересчете на чистый этанол, относительно молодых. Вероятно, этиловый спирт вызывает снижение активности комплексов дыхательной цепи [17, 20], в результате чего уменьшается коэффициент дыхательного контроля вследствие разобщения процессов дыхания и фосфорилирования [23]. Кроме того, активность АТФ-азы, количество АТФ, количество и активность АТФ/АДФ транспортера снижаются при хронической алкогольной интоксикации [14]. Всё вышеперечисленное, вероятно, определяет более выраженную митохондриальную дисфункцию кардиомиоцитов у крыс, длительно употреблявших этанол.

Повреждающее действие на митохондрии оказывает не только сам этанол, но и его токсичные метаболиты. Распад поступающего в организм этанола протекает в две стадии. Первая является обратимой и идет в цитозоле клеток, этанол с помощью фермента алкогольдегидрогеназы превращается в ацетальдегид. Вторая реакция является необратимой, из ацетальдегида в митохондриях под действием фермента ацетальдегиддегидрогеназы образуется ацетат. Обе реакции сопровождаются восстановлением $НАДН^+$. Снижение уровня $НАДН^+$ ведет к нарушению важнейших биохимических реакций, в том числе и цикла Кребса, для нормального протекания которых он необходим. Ацетальдегид является самым токсичным метаболитом этанола, при недостаточности ацетальдегиддегидрогеназы его количество в митохондриях повышается, что ведет к нарушению работы электрон-транспортной цепи, увеличению продукции АФК, разобщению окислительного фосфорилирования и нарушению синтеза АТФ [25]. Кроме того, нарушается проницаемость внешней и внутренней митохондриальной мембраны, открываются поры переходной плотности, что приводит к набуханию митохондрий. Из органелл высвобождается цитохром С, активируются каспазы с фрагментацией ДНК, все это приводит к апоптозу [19].

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает усиленное образование и накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ в митохондриях клеток сердца, более выраженное у 24-месячных самок. При этом необходимо отметить, что животные этой группы получали большее количество алкоголя в пересчете на чистый этанол, чем остальные. Вероятно, воздействие алкоголя указывает на активацию свободнорадикальных процессов в сердце [21]. Известно, что метаболизм этанола ведет к генерации АФК. Обладая липофильными свойствами, он взаимодействует с жирными кислотами мембран митохондрий, в результате чего образуются их эфиры, которые угнетают тканевое дыхание, разобщают процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, оказывают прямое токсическое действие на митохондрии [5], что и приводит к повреждению названных органелл и усилению образования свободных радикалов.

В работе также показано и снижение активности антиоксидантных ферментов в митохондриях клеток сердца у животных, получавших этанол, причем наиболее выражено было изменение активности ГлП и СОД. Вероятно, это связано с истощением запасов восстановленного глутатиона, который «нейтрализует» ацетальдегид и АФК. Подавление глутатионовой антиоксидантной системы, возможно, вызвано изменением активности основных поставщиков НАДФН, необходимого для функционирования данного фермента. Есть мнение, что описанные изменения направлены на обеспечение восстановительными эквивалентами цитозольных процессов. В результате инактивации ГлП усиленно образуется пероксид водорода, который, очевидно, приводит к повреждению и снижению активности СОД [1]. При хронической алкогольной интоксикации усиливается активность каталазы как одного из путей метаболизма этанола, в результате чего, вероятно, нами не было обнаружено выраженного снижения функционирования этого фермента.

Выводы

Таким образом, с возрастом снижается активность процессов окислительного фосфорилирования, развивается митохондриальная дисфункция в клетках сердца, сопровождающаяся усилением интенсивности процессов липопероксидации и ослаблением антиоксидантной защиты. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к нарушению функционирования митохондрий

кардиомиоцитов, активации ПОЛ, более выраженных у старых животных.

Литература

1. Попова Т.Н., Аллекрад Х., Матасова Л.В., Сафонова О.А., Семенихина А.В. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз при хронической алкогольной интоксикации у крыс // Вопр. биол., мед. и фармацев. химии. 2012. № 2. С. 44–47.

2. Бабенко Н.А., Стороженко Г.В. Коррекция возрастного нарушения содержания кардиолипина в тканях крыс путем подавления активности нейтральной сфингомиелиназы // Пробл. старения и долголетия. 2015. Т. 24. № 3–4. С. 257–265.

3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1.С. 16–19.

4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. 1990. № 2. С. 88–91.

5. Лелевич А.В., Лелевич С.В. Нарушения метаболизма при введении этанола в организм. Гродно, 2017.

6. Моин В.М. Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 12–16.

7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.

8. Ушкалова В.Н., Иоанидис Н В., Кадочникова Г.Д., Деева З.М. Контроль перекисного окисления липидов. Новосибирск, 1993.

9. *Boengler K., Kosiol M., Mayr M. et al.* Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017. Vol. 8. № 3. P. 349–369.

10. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // Biochem. J. 2011. Vol. 435. № 2. P. 297–312.

11. Marques G.L., Neto F.F., Ribeiro C.A. et al. Oxidative damage in the aging heart: an experimental rat model // Open Cardiovasc. Med. J. 2015. Vol. 9. P. 78–82.

12. Giergiel M., Kankofer M. Age and sex-related changes in superoxide dismutase activity in bovine tissues // Czech. J. Anim. Sci. 2015. Vol. 60. № 8. P. 367–374.

13. Jeevanandam M., Young D.H., Ramias L., Schiller W.R. Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients // Amer. J. clin. Nutr. 1990. Vol. 51. № 6. P. 1040–1045.

14. Jing L., Zhou L.J., Li W.M. et al. Carnitine regulates myocardial metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α (PPARα) in alcoholic cardiomyopathy // Med. Sci. Monit. 2011. Vol. 17. №. 1. BR 1–9.

15. *Jong C.J., Azuma J., Schaffer S.* Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // Amino Acids. 2012. Vol. 42. № 6. P. 2223–2232.

16. Lanza I.R. Functional assessment of isolated mitochondria in vitro // Methods Enzymol. 2009. Vol. 475. P. 349–372.

17. Laurent D., Mathew J.E., Mitry M. et al. Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: A potential contribution by mitochondrial topoisomerases // Alcohol Alcohol. 2014. Vol. 49. № 4. P. 381–389.

18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. biol. Chem. 1951. Vol. 193. P. 265.

19. Manzo-Avalos S., Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2010. Vol. 7. № 12. P. 4281–4304.

20. Matyas C., Varga Z.V., Mukhopadhyay P. et al. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2016. Vol. 310. №. 11. P. 1658–1670.

21. Mukherjee S. Alcohol metabolism and generation of free radicals: a deep insight // OA Alcohol. 2014. Vol. 2. № 1. P. 10.

22. Owada T., Yamauchi H., Saitoh S. et al. Resolution of mitochondrial oxidant stress improves aged-cardiovascular performance // Coron. Artery Dis. 2017. Vol. 28. № 1. P. 33–43.

23. Piano M.R., Phillips S.A. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights // Cardiovasc. Toxicol. 2014. Vol. 14. № 4. P. 291–308.

24. *Rehm J., Imtiaz S.* A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease // Subst. Abuse Treat. Prev. Policy. 2016. Vol. 11. № 1. P. 37.

25. Steiner J.L., Lang C.H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2017. Vol. 89. P. 125–135.

26. *Welch K.A.* Alcohol consumption and brain health // Brit. med. J. 2017. Vol. 357. P. j2645. doi: 10.1136/bmj.j2645.

27. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014.

Поступила в редакцию 18.09.2018
После доработки 30.10.2018
Принята к публикации 01.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 29–37

T. A. Popova, I. I. Prokofiev, G. Kh. Khusainova, V. N. Perfilova, M. V. Kustova, I. N. Tyurenkov, V. V. Bagmetova, O. V. Ostrovsky, G. P. Dudchenko

AGE-SPECIFIC CHANGES IN THE FUNCTIONAL INDICES OF RATS' CARDIAC MITOCHONDRIA IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, e-mail: vnperfilova@mail.ru

The effect of chromic continuous consumption of 5 and 10% ethyl alcohol over 6 months on the respiratory function and oxidant/antioxidant status of rats' cardiac mitochondria of different gender and age has been studied. A decrease in oxygen consumption rate by cardiomyocyte mitochondria in the metabolic conditions V_2, V_3, V_4 according to Chance involving activation of respiratory chain complexes I, I+II and II in elderly (24-month old) animals as compared to young (11-month old) animals. As the rats were ageing, the concentration of lipid peroxidation (LPO) products (malondialdehyde) was increasing, while the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase) was decreasing in cardiomyocyte mitochondria. Chronic alcoholization of 24-month old rats of both genders resulted in a more pronounced decline in the respiratory function activity of cardiac mitochondria, uncoupling of respiration and oxidative phosporylation, reduced activity of antiradical protection enzymes and increased LPO products as compared to younger rats.

Key words: *mitochondrial respiration, lipid peroxidation intensity, age, chronic alcohol intoxication*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018.54:612.65:599.323.4+612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 38–44

А. В. Разыграев[1, 2], М. А. Петросян[2], Ж. Н. Тумасова[2], К. И. Таборская[3], Л. С. Полянских[2], Е. В. Базиян[2], Н. Н. Балашова[2]

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ В ПЛАЗМЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ И СТАРЕНИИ

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, e-mail: alexeyrh@mail.ru; [2] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; [3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

С использованием разных сочетаний субстратов изучена активность глутатионпероксидазы (*GPx*) в плазме и сыворотке крови у крыс линии *Wistar* при постнатальном развитии и старении. В период молочного питания со времени начала потребления твердой пищи активность *GPx* стремительно увеличивается и почти достигает взрослого уровня к 1,5 мес. Активность фермента остается довольно стабильной во взрослом состоянии и долго сохраняется высокой у стареющих крыс. С использованием восстановленной формы гомоцистеина (но не глутатиона) в качестве субстрата выявлено, что активность *GPx* снижается к 23–26 мес. Быстрое развитие активности *GPx* в плазме в период от 0,5 до 1–1,5 мес постнатального онтогенеза, возможно, является адаптацией к появлению веществ в рационе, способных вызывать окислительный стресс. Вероятно, при достаточном потреблении селена снижение активности *GPx* в плазме у крыс происходит лишь в глубокой старости и может рассматриваться как индикатор физиологического старения.

Ключевые слова: глутатионпероксидаза, постнатальный онтогенез, старение, гомоцистеин, пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид, реактив Эллмана

Аэробный метаболизм сопровождается образованием АФК, в частности, супероксидного анион-радикала, дисмутация которого приводит к формированию пероксида водорода (H_2O_2). Последний может вступать в реакции, приводящие к свободнорадикальной модификации биомолекул. Интенсификация таких процессов происходит при развитии различных заболеваний и старении [1, 7].

Глутатионпероксидазы (*GPx*) — группа антиоксидантных ферментов, вместе с пероксиредоксинами образующая суперсемейство тиолпероксидаз. Общим свойством тиолпероксидаз является тиолзависимое восстановление гидропероксидов [11]. *GPx* характеризуются тем, что источником электронов в их каталитическом цикле является глутатион (*GSH*) [22].

В 1998 г. было опубликовано относительно подробное исследование возрастной динамики окислительных модификаций белков и липидов, а также активности антиоксидантных ферментов в тканях крыс [21]. Особенно интересным результатом в этой работе является относительно стабильная активность *GPx* в сыворотке крови от 6- до 18-месячного возраста; среди стареющих крыс активность *GPx* была снижена лишь у 24-месячных животных. У совсем молодых (1 мес) животных активность *GPx* также была низкой. Можно предположить, что при старении активность *GPx* в плазме крови снижается лишь незадолго перед естественной гибелью животных. В связи с этим, сниженная активность *GPx* в плазме крови может оказаться предиктором естественной гибели вследствие старения. Также неясно, насколько быстро в постнатальном онтогенезе активность *GPx* плазмы и сыворотки крови достигает уровня, характерного для взрослого организма. Картина возрастных изменений активности *GPx* нуждается в большей детализации.

Активность *GPx* в плазме и сыворотке крови, определяемая с использованием *GSH*, в основном интерпретируется исследователями как активность *GPx3*, внеклеточной (плазматической) формы *GPx* [9]. Однако известно, что в плазме мышей около 9 % общей активности *GPx* принадлежит классической форме *GPx* (*GPx1*) [14]. Если то же самое справедливо и для крыс, что *a priori* неизвестно, то с использованием *GSH* будет определяться активность смеси *GPx3* и *GPx1* в плазме/сыворотке крови. *GPx1* высокоспецифична к *GSH*, тогда как *GPx3* имеет широкую ти-

оловую специфичность и хорошо реагирует с цистеином, тиоредоксином и глутаредоксином вместо *GSH* [12, 20]. Недавно нами были получены данные, из которых с высокой вероятностью следует, что именно *GPx3* способна утилизировать восстановленный гомоцистеин (*Hcy-SH*) вместо *GSH* [5], при этом *GSH* может быть полностью заменен на *Hcy-SH* в реакционной смеси, что позволяет избегать вклада *GPx1* в реакцию. Соотношение между активностью *GPx3* и *GPx1* в плазме/сыворотке крови у крыс разного возраста неизвестно и может быть различным. Поэтому в параллельных опытах вместо *GSH* можно использовать *Hcy-SH* как тиоловый субстрат реакции и тем самым повысить уверенность в том, что определяемая активность принадлежит *GPx3*, а не смеси двух различных форм *GPx*.

Целью настоящей работы явилось более подробное изучение активности *GPx* в плазме и сыворотке крови у крыс в онтогенезе не только с использованием *GSH*, но и с *Hcy-SH* в качестве субстрата. В конкретные задачи входило изучение динамики тиолпероксидазной активности до и после 1-месячного возраста и сопоставление активности у взрослых половозрелых крыс с аналогичной активностью в разные периоды возрастного диапазона 23–26 мес, соответствующего старости.

Материалы и методы

Крыс линии *Wistar*, полученных из питомника «Рапполово», содержали в виварии в стандартных условиях (световой режим — 12 ч света, 12 ч темноты; сухой корм для крыс и вода *ad libitum*). Потомство полученных крыс, рожденное и выращенное в данных условиях, использовали для исследования. Для изучения динамики активности *GPx* в постнатальном онтогенезе брали самок крыс в возрасте 2–3 сут, 15–17 сут, 1 мес, 2 мес и 6–8 мес (для сопоставления с результатами дальнейших экспериментов). Для отдельной группы самок прослеживали развитие активности *GPx* от 1- до 3-месячного возраста путем повторного забора крови. Для исследования динамики активности *GPx* при старении в каждом эксперименте формировали по две группы крыс, различающихся по возрасту: 6–8 мес и 23–24 мес (самки), 12–14 мес и 24 мес (самки+самцы в каждой возрастной группе), 14–16 и 26 мес (самки+самцы аналогично). Объемы выборок (n) подбирали исходя из разрешающей способности методов статистических сравнений (указаны при изложении результатов).

Кровь забирали посредством декапитации с предварительной наркотизацией крыс хлороформом в пробирки Vacuette K3E («GBO», Австрия) для получения плазмы. Также применяли способ, описанный в работе [2], и получали сыворотку с использованием соответствующих пробирок (Vacuette Z Serum Clot Activator, «GBO», Австрия). Плазму отделяли центрифугированием при 1600×*g* в течение 15 мин, сыворотку — при 2200×*g* в течение 8 мин. Отделённую плазму и сыворотку замораживали при –85 °C.

Глутатионпероксидазную активность определяли с использованием *GSH* и H_2O_2 в трис-*HCl*-буфере (с *EDTA* и азидом натрия, *pH* 8,5), как описано ранее [4, 6]. Убыль *GSH* оценивали с применением реактива Эллмана [10]. Рабочие концентрации *GSH* и H_2O_2 в реакционной смеси составляли 0,550 мМ и 0,192 мМ соответственно. Длительность инкубации до терминации реакции трихлоруксусной кислотой (ТХУ) составляла 60 с, температура — 37 °C. Биоматериалом являлись плазма и сыворотка крови крыс, предварительно разбавленные физиологическим раствором в 15–20 раз (для взрослых крыс) или 3–10 раз (для крыс возраста до 1 мес). Последующее разведение биоматериала реакционной смесью — 10,4 раза.

Влияние разбавленной плазмы или сыворотки на начальную концентрацию *GSH*, не связанное с активностью *GPx*, проверяли инкубацией биоматериала либо физиологического раствора с раствором *GSH* в трис-*HCl*-буфере с *EDTA* и азидом натрия в течение 60 с с последующим одновременным внесением H_2O_2 и ТХУ и сравнением результатов. Поскольку разбавленная плазма или сыворотка не влияла на концентрацию *GSH* за время инкубации в отсутствие H_2O_2, для расчетов активности *GPx* использовали только те пробы, которые инкубировались с H_2O_2 в течение 60 с до последующего добавления ТХУ [4]. Ферментативную активность *GPx* высчитывали простым вычитанием концентрации *GSH* в пробах с биоматериалом из концентрации *GSH* в пробах с физиологическим раствором вместо биоматериала, и затем полученное значение умножали на общее разведение (предварительное разведение × разведение реакционной смесью) плазмы или сыворотки для конкретной крысы. Активность *GPx* выражали в микромолях *GSH*, израсходован-

ного за 1 мин, в пересчете на 1 мл плазмы/сыворотки.

Активность *GPx* с использованием *Hcy-SH* в качестве субстрата (гомоцистеинпероксидазную (*HPx*) активность [5]) определяли по аналогичной методике с модификациями. Рабочие концентрации *Hcy-SH* и H_2O_2 в реакционной смеси (до терминации реакции внесением ТХУ) составляли 0,460 и 0,077 мМ соответственно. Длительность инкубации до внесения ТХУ — 40 с. Для выражения активности за 1 мин вычисленную убыль концентрации *Hcy-SH* в ферментативной реакции умножали на 1,5.

При исследовании изменений ферментативной активности при старении в дополнение к двум вариантам метода определения активности *GPx* использовали метод с применением *трет*-бутилгидропероксида (*TB-OOH*) и *Hcy-SH* в качестве восстанавливаемого и окисляемого субстратов соответственно [3]. Реактив *A*: 0,585 мМ *DL-Hcy-SH* (вместо *GSH*) в растворе, приготовленном путем смешивания в объемном соотношении 1:17 водного раствора азида натрия (26 мг/мл) и 0,1 М трис-*HCl*-буфера (содержащего 0,34 мМ *EDTA*; *pH* 8,5). Реактив *B*: 41,6 мМ водный раствор *TB-OOH*. При смешивании *A*, *B* и предварительно разбавленной сыворотки начальные концентрации *Hcy-SH* и *TB-OOH* в рабочем растворе составили 0,45 мМ и 1,6 мМ соответственно. Сыворотку предварительно разбавляли физиологическим раствором в 30 раз. После преинкубации 160 мкл реактива *A* при 37 °С, длящейся несколько минут, в пробу вносили без предварительного смешивания одновременно 8 мкл реактива *B* и 40 мкл разбавленной сыворотки (либо физиологического раствора, когда оценивали скорость неферментативного окисления *Hcy-SH* посредством *TB-OOH*), сразу тщательно перемешивали смесь пипетированием. Ровно через 40 с инкубации при 37 °С в реакционную смесь вносили 40 мкл 30 % ТХУ (*w/v*), через несколько минут после осаждения белков смесь центрифугировали 10 мин при 1000×*g*. При комнатной температуре к 108 мкл полученного супернатанта добавляли 1160 мкл 0,1 М трис-*HCl*-буфера (содержащего 0,34 мМ *EDTA*, *pH* 8,5) и затем вносили 9 мкл раствора реактива Эллмана (4 мг/мл абсолютного метанола). Через 7,5 мин для каждой пробы регистрировали поглощение при 412 нм. Величина поглощения при 412 нм численно соответствует концентрации *Hcy-SH* (в миллимолях на 1 л) в смеси, в которой проходило окисление *Hcy-SH* посредством *TB-OOH* (до внесения ТХУ), — так были подобраны разведения, начиная с этапа внесения ТХУ, с учетом величины коэффициента молярного поглощения 2-нитро-5-тиобензоата (14 150 $М^{-1}×см^{-1}$ [17]) и мольного соотношения между расходующимся тиолом и образующимся 2-нитро-5-тиобензоатом (1:1). То есть одна единица поглощения (1,000) соответствует концентрации *Hcy-SH*, равной 1 мМ, в первоначальной реакционной смеси.

Тиолпероксидазную активность при использовании *Hcy-SH* рассчитывали и выражали тем же способом, что и при использовании *GSH*. Убыль концентрации тиола за 40 с умножали на 1,5 для выражения активности за 1 мин.

Результаты по выборкам представляли в виде медиан (*Me*), а также (на боксплотах) в виде квартилей и размаха *min—max*. Непараметрический тест Вилкоксона—Манна—Уитни использовали для сравнения независимых выборок. Тест Вилкоксона для связанных наблюдений использовали при сравнении повторных измерений, выполненных на одних и тех же животных. Применяли поправку Бенджамини—Хохберга для коррекции на множественное тестирование и поправку Йетса при наличии повторяющихся значений. Точные значения ρ рассчитывали в программной среде *R* (версия 3.4.0) [16].

Результаты и обсуждение

При работе с независимыми выборками у крысят возраста 2—3 сут был выявлен низкий уровень активности *HPx*, на порядок отличающийся от уровня, характерного для взрослых животных. Низкая активность сохраняется в возрасте 15—17 дней (ρ=0,1 при сравнении с 2—3-дневными крысятами), а затем стремительно увеличивается (ρ<0,01), достигая к возрасту 31—35 сут уровня, приближающегося к уровню активности у взрослых крыс (*рис. 1*). Активность *HPx* у животных возраста 31—35 сут всё ещё значимо отличается от таковой у 2-месячных животных (ρ<0,005), тогда как 2-месячные крысы не отличаются от 6—8-месячных по уровню активности (ρ=0,95). Данная закономерность подтверждается и при использовании *GSH* в качестве тиолового субстрата: активность составила 22,98; 29,22 и 29,02 мкмоль *GSH*/(мин×мл плазмы) у 1-, 2- и 6—8-месячных самок соответственно (указаны медианы). В исследовании с использованием повторных за-

боров крови у одних и тех же животных на протяжении периода 1–3 мес (связанные наблюдения в одной выборке, n=13) установлено, что к возрасту 30–31 день активность *НРх* составляет в среднем 41 %, а в возрасте 46–47 дней — 90 % от активности в возрасте 3 мес. В возрасте 60–61 день активность составляет в среднем уже 105 % от активности в возрасте 3 мес (p=0,002; 0,009 и 0,67 при сравнении 46–47-, 60–61- и 88–89-дневных самок с соответствующим предыдущим возрастом).

Уникальной характеристикой постнатального развития млекопитающих является молочное питание с постепенным переходом на твердую пищу. У крыс начало перехода на твердую пищу приходится не позже чем на 18-й день постнатального онтогенеза. Длительность потребления молока начинает сокращаться приблизительно с 20-го дня, при этом длительность потребления твердой пищи возрастает. Приблизительно к 34-му дню питание молоком прекращается полностью и происходит окончательный переход на твердую пищу [18]. Возможно, обнаруженное нами стремительное развитие активности фермента от 15–17-го к 31–35-му дню постнатального онтогенеза связано как раз с переходом крысят на питание твердой пищей. Вероятно, это адаптация к возможному появлению в рационе соединений, способных приводить к интенсификации свободнорадикальных процессов в организме.

Особенно интересными и неоднозначными оказались результаты по снижению глутатионпероксидазной активности в плазме и сыворотке крови крыс при старении. При сравнении самок возраста 6–8 мес и 23–24 мес по активности *НРх* плазмы были выявлены статистически значимые различия (*рис. 2, а*): у стареющих самок активность оказалась снижена в 1,4 раза при сопоставлении медиан (p=0,0012, n=9 и 7 соответственно). Таким образом, подтвердились данные, полученные в исследовании [21], в котором наблюдали сниженный уровень глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови 24-месячных крыс при сравнении с 6-месячными. Исходя из анализа графических данных в работе [21], средние значения при этом различались в 1,46 раза. Поскольку мы использовали *Нсу-SH* вместо *GSH*, то в нашем исследовании подтвердилась гипотеза снижения активности именно *GPx3*. Однако далее мы повторили эксперимент, использовав в качестве тиолового субстрата не только *Нсу-SH*, но и *GSH*.

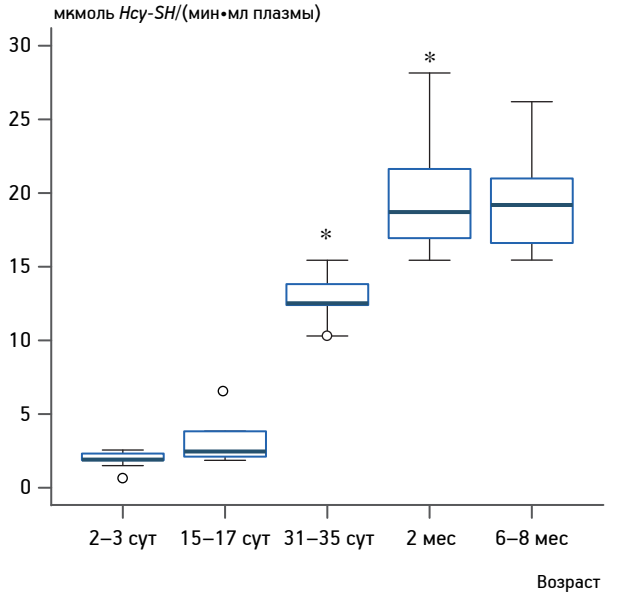


Рис. 1. Изменение тиолпероксидазной активности (субстраты — Нсу-SH и H_2O_2) в плазме крови у крыс в постнатальном онтогенезе.

Боксплоты: жирная линия внутри бокса — медиана, нижняя и верхняя границы бокса — интерквартильный размах (q1–q3), «усы» — размах min–max, кружки — выбросы.

Объемы выборок: 2–3 сут — n=9; 15–17 сут — n=7; 31–35 сут — n=9; 2 мес — n=7; 6–8 мес — n=6.

** p<0,005 при сравнении с предшествующей по возрасту группой (критерий Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Йетса на непрерывность и поправкой Бенджамини–Хохберга на множественность сравнений)*

С использованием других когорт крыс возраста 12–14 мес (n=7) и 24 мес (n=5) статистически значимые различия по тиолпероксидазной активности не были выявлены (p=0,53 при использовании обоих тиолов), несмотря на достаточную разрешающую способность метода статистического сравнения (критерия Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Бенджамини–Хохберга). Однако, когда через 2 мес из тех же когорт были вновь извлечены выборки и проанализированы на тиолпероксидазную активность, были обнаружены статистически значимые различия по активности с использованием *Нсу-SH*, но не по активности с использованием *GSH*. Причем *НРх* активность была проанализирована с двумя различными гидропероксидами в качестве восстанавливаемых субстратов (см. рис. 2, *б, в, г*). Таким образом, вновь подтвердилась гипотеза о сниженной активности именно *GPx3* в плазме/сыворотке крови при старении, но уже в более поздний период. Также получено свидетельство в пользу того, что *Нсу-SH* по сравнению с *GSH* более предпочтителен для анализа активности

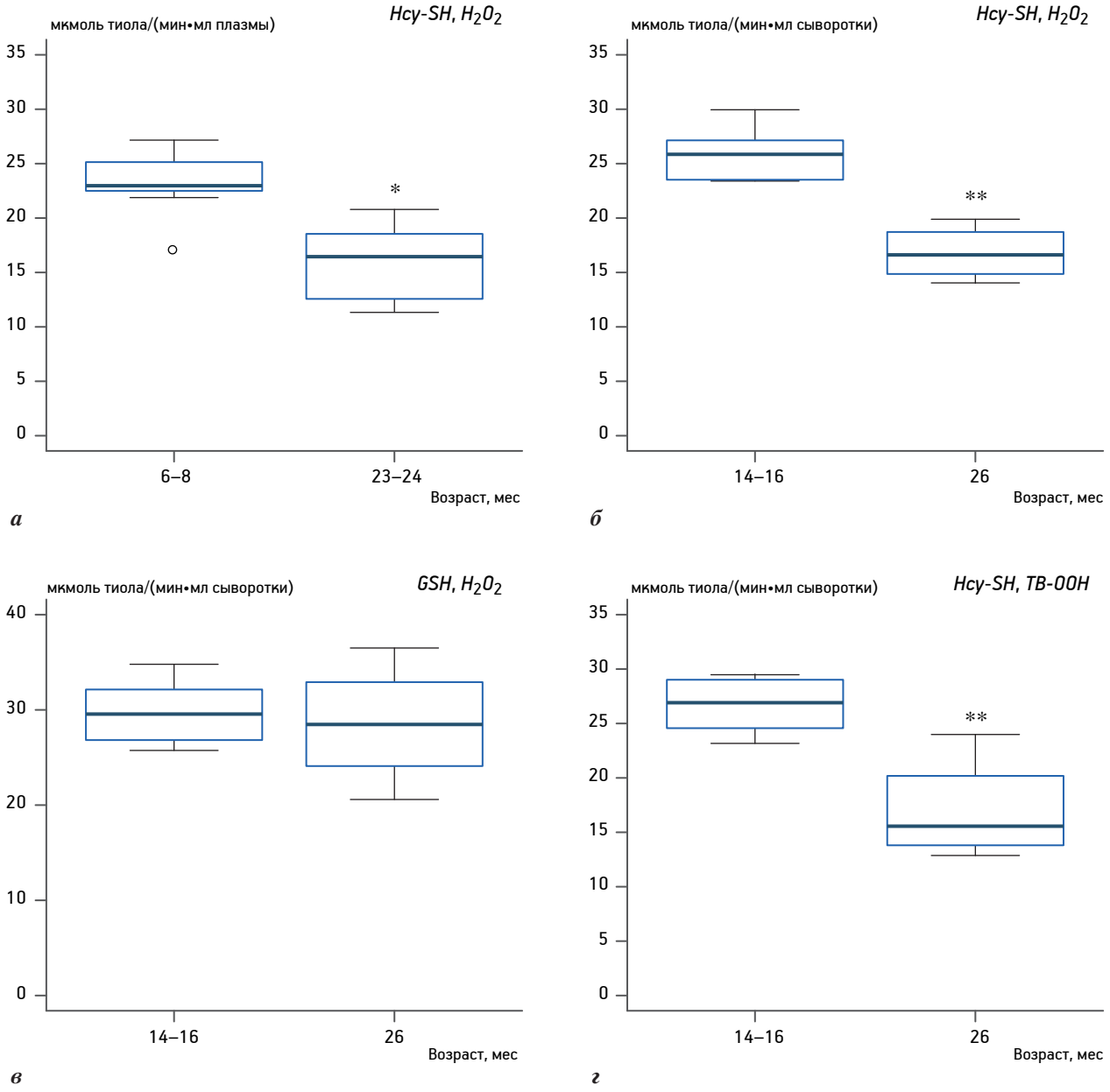


Рис. 2. Тиолпероксидазная активность плазмы и сыворотки крови у крыс при старении. Использование разных сочетаний субстратов для определения ферментативной активности:

а, б — восстановленный гомоцистеин (Hcy-SH) и пероксид водорода (H_2O_2); в — восстановленный глутатион (GSH) и H_2O_2; г — Hcy-SH и трет-бутилгидропероксид (TB-OOH).

Боксплоты: жирная линия внутри бокса — медиана, нижняя и верхняя границы бокса — интерквартильный размах (q1–q3), «усы» — размах min–max, кружки — выбросы.

** p<0,002 при сравнении старых животных со взрослыми нестарыми половозрелыми (критерий Манна—Уитни—Вилкоксона);*
*** p<0,05 при сравнении более старых животных с менее старыми в одном эксперименте (критерий Манна—Уитни—Вилкоксона с поправкой Бенджамини—Хохберга на множественность сравнений)*

GPx3 в плазме/сыворотке крови. Различие в результатах, полученных при использовании *Hcy-SH* и *GSH*, позволяет предполагать, что соотношение между *GPx3* и *GPx1* в плазме крыс меняется при старении, что может стать предметом дальнейших исследований.

Ранее в плазме и сыворотке крови человека также было выявлено снижение активности *GPx* с возрастом: среднее значение активности снижается менее выраженно (в 1,26 раза) от 15–30 к 46–65 годам [19] и более выраженно (в 1,8 раза) — от 50–60 лет до возраста более

80 лет [15]. В принципе, активность *GPx3* в плазме могла бы использоваться как индикатор старения. Однако если использовать оценку активности *GPx3* в плазме и сыворотке как индикатор физиологического старения, то следует исключить наличие таких состояний, как недостаток селена в рационе, ожирение, рак предстательной железы, так как они характеризуются подавлением активности *GPx3* [8].

В литературе описана положительная корреляция распределения селена в регионах и средней продолжительности жизни человека [13]. Данная связь понятна в связи с тем, что селен необходим для биосинтеза антиоксидантных ферментов, таких как *GPx*. Потребление человеком около 40 мкг селена в день обеспечивает достижение максимального уровня глутатионпероксидазной активности в плазме [23], что может быть учтено для поддержания максимально возможного уровня активности *GPx3*.

Выводы

Активность *GPx3* в плазме крови крысят стремительно возрастает при переходе от молочного питания к твердой пище и в возрасте 1,5 мес почти достигает уровня у взрослого животного. Активность *GPx3* в плазме и сыворотке крови крыс снижается к 23–26 мес и, вероятно, может служить индикатором физиологического старения животных. Для определения активности *GPx3* в плазме и сыворотке крови крыс предпочтение следует отдавать восстановленной форме гомоцистеина для использования в качестве субстрата вместо восстановленного глутатиона.

Авторы благодарят проф. А. В. Арутюняна (НИИАГиР им. Д. О. Отта) за полезные дискуссии о субстратной специфичности GPx3. Авторы выражают благодарность М. О. Матросовой (СПбПУ Петра Великого) и Н. А. Печниковой (СПХФУ) за помощь при работе с животными.

Литература

1. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999.

2. Зильфян В.Н., Кумкумаджян В.А. Новый метод взятия крови у мелких лабораторных животных // Журн. экспер. и клин. мед. 1970. Т. 10, № 4. С. 12–14.

3. Разыграев А.В. Определение тиолпероксидазной активности в сыворотке крови крыс с использованием трет-бутилгидропероксида и гомоцистеина // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 47, №. 9. С. 156–162.

4. Разыграев А.В., Пац К.М., Питухина Н.Н. и др. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови лабораторных мышей с использованием пероксида водорода и реактива Эллмана // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 45, №2. С. 123–130.

5. Разыграев А.В., Таборская К.И., Петросян М.А., Тумасова Ж.Н. Тиолпероксидазные активности плазмы крови крыс, определяемые с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) // Биомед. химия. 2016. Т. 62, № 4. С. 431–438.

6. Разыграев А.В., Юшина А.Д., Титович И.А. Методика определения активности глутатионпероксидазы мозга мышей и ее применение в фармакологическом эксперименте // Бюл. экспер. биол. мед. 2018. Т. 165, № 2. С. 261–264.

7. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.

8. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1830, № 5. P. 3289–3303.

9. Buijsse B., Lee D.H., Steffen L. et al. Low serum glutathione peroxidase activity is associated with increased cardiovascular mortality in individuals with low HDLc's // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 6. P. e38901.

10. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82, № 1. P. 70–77.

11. Flohé L., Toppo S., Cozza G., Ursini F. A comparison of thiol peroxidase mechanisms // Antioxidants Redox Signal. 2011. Vol. 15, № 3. P. 763–780.

12. Flohé L., Brigelius-Flohé R. Selenoproteins of the glutathione peroxidase family // In: Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health / Ed. D.L. Yatfield et al. New York: Springer, 2012.

13. Liu Y., Li Y., Jiang Y. et al. Effects of soil trace elements on longevity population in China // Biol. trace element res. 2013. Vol. 153, № 1–3. P. 119–126.

14. Olson G.E., Whitin J.C., Hill K.E. et al. Extracellular glutathione peroxidase (GPx3) binds specifically to basement membranes of mouse renal cortex tubule cells // Amer. J. Physiol.-Renal Physiol. 2010. Vol. 298, № 5. P. F1244–F1253.

15. Pastori D., Pignatelli P., Farcomeni A. et al. Aging-related decline of glutathione peroxidase 3 and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation // J. Amer. Heart Ass. 2016. Vol. 5, № 9. P. e003682.

16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2017.

17. Riddles P.W., Blakeley R.L., Zerner B. Ellman's reagent: 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) — a reexamination // Analytic. Biochem. 1979. Vol. 94, № 1. P. 75–81.

18. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's // Int. J. prevent. med. 2013. Vol. 4, № 6. P. 624–630.

19. Singh K., Kaur S., Kumari K. et al. Alterations in lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in different age groups under physiological conditions // J. Hum. Ecol. 2009. Vol. 27, № 2. P. 143–147.

20. Takebe G., Yarimuzu J., Saito Y. et al. A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P // J. biol. Chem. 2002. Vol. 277, № 43. P. 41254–41258.

21. Tian L., Cai Q., Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging // Free Radical biol. Med. 1998. Vol. 24, № 9. P. 1477–1484.

22. Torres W.H. Biología de las especies de oxígeno reactivas // Mensaje Bioquimico. 2002. Vol. 26. P. 19–54.

23. Tsuji P.A., Davis C.D., Milner J.A. Selenium: dietary sources and human requirements // In: Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health / Ed. D.L. Yatfield et al. New York: Springer, 2012.

Поступила в редакцию 25.10.2018
После доработки 29.11.2018
Принята к публикации 05.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 38–44

A. V. Razygraev [1, 2], M. A. Petrosyan [2], Zh. N. Tumasova [2], K. I. Taborskaya [3], L. S. Polyanskikh [2], E. V. Baziian [2], N. N. Balashova [2]

ACTIVITY OF GLUTATHIONE PEROXIDASE IN RAT BLOOD PLASMA AND SERUM: POSTNATAL AND AGING-ASSOCIATED ALTERATIONS

[1] Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14 Prof. Popov str., St. Petersburg 197376, e-mail: alexeyrh@mail.ru; [2] D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3 str. Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg 199034; [3] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

Combining various substrates for assessment of enzymatic activity, we have studied the activity of glutathione peroxidase (*GPx*) in rat plasma and serum during postnatal ontogeny and aging. During period of weaning, the *GPx* activity dramatically increases and reaches the almost adult levels to 1,5 months of age. *GPx* activity is relatively stable in adult rats and retains its high levels in aging rats for a long time. With reduced homocysteine (but not with reduced glutathione) as a *GPx* substrate, the decrease of *GPx* activity to 23–26 months of age was revealed. The dramatic increase of *GPx* activity in plasma from 0,5 to 1–1,5 months of age can be an adaptation to consumption of solid food that may contain the substances inducing oxidative stress. Probably at sufficient consumption of selenium, the decrease of *GPx* activity in rat plasma occurs only at deep old age and could be considered as an indicator of physiological aging.

***Key words**: glutathione peroxidase, postnatal ontogeny, aging, homocysteine, hydrogen peroxide, tert-butyl hydroperoxide, Ellman's reagent*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018.46-053:616.36-003.828

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 45–54

А. И. Божков, С. Л. Огиенко, А. Ю. Бондарь, Е. М. Климова, Е. Г. Иванов

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ, СОПРОВОЖДАЕТСЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА

Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61022, Харьков, пл. Свободы, 4, e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

Проверяли гипотезу, согласно которой функциональные характеристики клеток костного мозга (ККМ) — скорость пролиферации, направленность дифференцировки и другие — определяются не возрастом животных, а особенностями микроокружения ККМ. Для проверки этого использовали два приема смены микроокружения: *in vivo* (индукция фиброза печени у молодых и старых животных) и *in vitro* перевод ККМ молодых и старых животных, полученных у животных контрольных групп и животных с фиброзом, в одинаковую стандартную систему культивирования. Обнаружили, что фиброз печени, который был индуцирован введением сульфата меди ($CuSO_4$) или тетрахлорметаном (CCL_4), оказывал разное влияние на соотношение типов ККМ у молодых и старых животных. Так, у молодых крыс, независимо от типа индуктора фиброза печени, уменьшалось относительное количество морфологически идентифицируемых типов клеток, а у старых это сопровождалось увеличением количества идентифицируемых типов клеток на фоне $CuSO_4$-индуцированного фиброза печени и не изменялось на фоне CCl_4-индуцированного фиброза печени. Пролиферативная активность ККМ, выделенных у старых животных и переведенных в культуру *in vitro*, превосходила таковую у молодых. Это объясняется бóльшим на 167% количеством лимфоцитов в костном мозгу, специфическим составом и характеристиками микроокружения ККМ у старых животных.

Ключевые слова: возраст, культура клеток костного мозга, $CuSO_4$-индуцированный фиброз, CCl_4-индуцированный фиброз

Проблема старения всегда вызывала большой интерес у исследователей, поскольку она касается каждого. Несмотря на это, она далека от своего решения. Более того, пока не существует даже единого общепризнанного определения этого процесса [8, 17, 18]. Большинство трактовок этого общебиологического явления сводится к тому, что это дегенеративный процесс, который определяется потерей надежности функционирования биологических систем и, как следствие, повышением «уязвимости» от многообразных экзогенных факторов [1, 22].

Действительно, на поздних этапах онтогенеза мы легко фиксируем увеличение «неадекватных» адаптивных реакций на многообразные экзогенные факторы среды. Это проявляется в увеличении вероятности онкозаболеваний, сердечно-сосудистой патологии, нейроэндокринных изменений, развитии воспалительных реакций, то есть так называемых возрастзависимых нарушений [21].

Возможные механизмы старения пытались объяснить «сбоем» или нарушением функционирования какого-либо одного метаболического звена или структурного изменения генома. Примером могут служить теломеразная, свободнорадикальная гипотезы и др. [7]. Все многообразие мономеханистических гипотез может быть объединено в две концепции — генетическую и средовую, а точнее — в единую эпигенетическую концепцию. Мы полагаем, что последняя объясняет механизм старения как результат темпоральных взаимодействий метаболической системы с быстро меняющимися факторами микроокружения. Однако исследовать многофакторное влияние среды на биологические системы — крайне сложная задача.

Существующие генетические и молекулярно-биологические методы исследования не всегда позволяют объяснить физиологические проявления адаптивных или патологических реакций. Это связано с многоуровневостью регуляции биологических процессов, наличием альтернативных вариантов формирования биологического ответа и пока малоизученными механизмами интегративных взаимодействий метаболических процессов в единый физиологический ответ.

Как известно, наиболее эффективным методологическим приемом познания является разработка и создание экспериментальных моделей. Они позволяют не только исследовать явления, но и проверять истинность высказанных гипотез и давать прогноз поведения систем в заданных условиях [2]. В связи с этим, разработка экспериментальных моделей, позволяющих исследовать механизмы взаимодействия метаболизма с комплексом факторов микроокружения, может быть полезной в решении глобальной проблемы старения. Учитывая многоуровневость регуляции и наличие альтернативных путей метаболизма для решения задач геронтологии на настоящем уровне исследований, наиболее адекватными могут быть клеточные модели.

Мы полагаем, что удачной клеточной моделью возрастзависимых механизмов отклика метаболической системы на факторы микроокружения могут служить клетки костного мозга (ККМ). Во-первых, костный мозг представлен разными типами клеток — стволовыми, с высоким пролиферативным и дифференцированным потенциалом; бипотентными клетками-предшественниками (комментированными клетками); унипотентными клетками-предшественниками и зрелыми клетками лимфоидной и кроветворной систем [13]. Во-вторых, функциональная активность (интенсивность пролиферации и направленность дифференцировки) ККМ изменяется в ответ на патологические и адаптивные сдвиги других систем организма, то есть они активно реагируют на микроокружение, формирующееся в самом организме. В-третьих, ККМ легко и без повреждений выделяются и культивируются в системе *in vitro*. И наконец, показано, что в ККМ у старых животных выявляются генетические и эпигенетические изменения, которые ведут к снижению скорости пролиферации, укорочению теломер, повышению уровня продуктов свободнорадикальных реакций и другому, то есть имеют место возрастзависимые нарушения на клеточном уровне [6, 16].

Мы полагаем, что изменение функциональной активности ККМ у старых животных связано не с уменьшением пула стволовых клеток или генетическими нарушениями у них, а с изменением характеристик микроокружения ККМ у старых животных, что и проявляется в смене функциональных характеристик организма в онтогенезе. Следовательно, изменяя микроокружение, можно регулировать как интенсивность пролиферации, так и направленность дифференцировки ККМ.

Для проверки этой гипотезы в настоящей работе использовали два приема смены микроокружения — *in vivo* и *in vitro*. Для смены микроокружения в системе *in vivo* было использовано три модели — животные контрольных групп, животные с $CuSO_4$-индуцированным ($CuSO_4$-ифп) и CCl_4-индуцированным фиброзом печени (CCl_4-ифп) соответственно у молодых и старых животных.

Известно, что развитие фиброза сопровождается системными нарушениями в организме, которые изменяют и характеристики микроокружения ККМ [24]. Мы полагаем, что разные индукторы фиброза будут создавать и разные характеристики микроокружения и, как следствие, изменять «поведение» клеток. Каков будет ответ ККМ у молодых и старых животных в таких условиях? Вместе с тем, ответ на этот вопрос является базовым в понимании механизмов возрастзависимых особенностей формирования адаптивного ответа на клеточном уровне.

Глобальную смену микроокружения ККМ можно осуществить, переведя ККМ в систему *in vitro* (вторая экспериментальная модель). В том случае, если клетки молодых и старых животных, полученные у животных контрольных групп и животных с разными формами фиброза, будут переведены в одинаковые условия *in vitro*, то можно оценить влияние микроокружения на их пролиферативный и функциональный потенциал.

В настоящей работе определяли количество морфотипов ККМ у молодых и старых крыс контрольных групп и у крыс с $CuSO_4$-ифп и CCl_4-ифп, а также способность клеток к пролиферации *in vitro*, которые были получены у этих животных.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на половозрелых трехмесячных (молодых) и 20-месячных (старых) самцах крыс линии *Wistar*. Все процедуры с животными выполняли с соблюдением биоэтических правил [12] и с учетом циркадных ритмов формирования биологических ответов. Для этого животные всегда получали пищу в одно и то же время суток, их содержали в стандартных условиях и все манипуляции (введение токсических или других препаратов) осуществляли в одно и то же время суток до приема пищи. За 24 ч до выделения ККМ животные не получали пищу. Выведение животных из эксперимента всегда осуществляли с 8 до 10 ч утра по местному времени.

Животные каждой возрастной группы были разделены на контрольную (n=8), группу с $CuSO_4$-ифп (n=8) и группу с CCl_4-ифп (n=8). Всего в эксперименте было использовано 48 особей. $CuSO_4$-ифп индуцировали шестикратным последовательным внутрибрюшинным введением водного раствора разных доз сульфата меди (*рис. 1*), схема индукции описана в работе [10]. CCl_4-ифп индуцировали шестикратным последовательным введением тетрахлорметана (см. рис. 1), схема индукции описана в работе [15]. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор по той же схеме (см. рис. 1). Остановку экспериментальных процедур осуществляли погружением животных в эфирный наркоз с последующим выделением у них ККМ и определением паттерна морфотипов клеток в системе *in vivo*, пролиферативной активности ККМ в системе *in vitro*, «продолжительности жизни» лимфоцитов, нейтрофилов, а также паттерна морфотипов через 48 и 96 ч культивирования.

ККМ выделяли из двух бедренных костей крысы по методу, описанному в [4], и культивировали в среде *DMEM* и антибиотиков (1% гентамицина и 1% стрептомицина) и 20% инактивированной фетальной телячьей сывороткой. Культивирование в стандартных условиях проводили при 37 °С в атмосфере 5% CO_2. Количество клеток и их морфотипы определяли ежедневно с 1-х по 4-е сутки культивирования. Среду культуры клеток при этом не меняли. Начальная концентрация ККМ при культивировании всегда составляла 2 млн кл/мл.

Подсчёт и оценка жизнеспособности ККМ животных описаны в работе [9]. Определение морфотипов ККМ проводили сразу после получения их суспензии, а также на 2-е и 4-е сутки культивирования, как описано в работе [20]. Цитологические препараты окрашивали по Романовскому—Гимзе, анализировали их при ув. 100 на микроскопе «Zeiss Primo Stari LED» (Германия).

С помощью световой микроскопии определяли поглотительную способность нейтрофилов после 30-минутной инкубации при 37 °С с микробной тест-культурой (*Saccharomyces cerevisiae*). Через 30 мин подсчитывали количество клеток, поглотивших микробную тест-культуру на 250 клеток, выраженное в процентах, и количество нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз из общего числа нейтрофилов (фагоцитарный индекс — ФИ). 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.

Активности нейтрофилов определяли в НСТ-тесте. Метод основан на способности нейтрофилов поглощать нитросиний тетразолий (НСТ-тест). В результате реакции окисления *NADFH* в клетках образуется диформазан, который формирует гранулы синего цвета. Определяли количество окрашенных гранул в 100 клетках с использованием световой микроскопии при ув. 10×90 [14]. Оценивали спонтанный уровень (без индукции) и индуцированный зимозаном уровень нейтрофилоксидазной системы, как описано в работе [3].

Для получения сыворотки кровь собирали в сухие центрифужные пробирки, инкубировали 30 мин при 20 °С и центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g. Альбумин (г/л), активность АЛТ (у. е.), АСТ (у. е.) и активность γ-глутамилтрансферазы (у. е.) определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Beckman Coulter AU480» (Германия). Содержание гидропероксида липидов

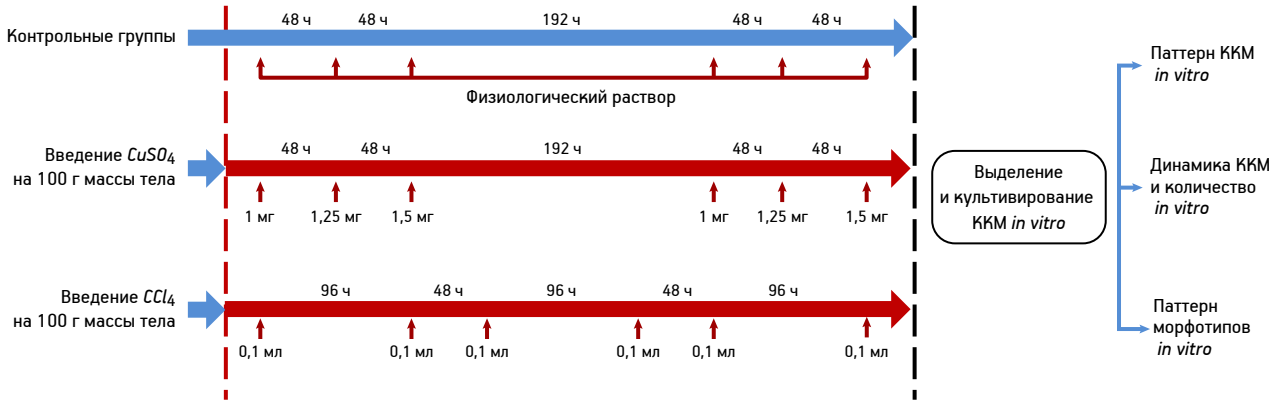


Рис. 1. Схема эксперимента (ККМ — клетки костного мозга)

определяли в сыворотке крови, по методу, описанному в работе [5].

В качестве характеристик полученных выборок использовали среднее, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего, объём выборки. Статистическую достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы OpenOffice and Origin. Различия между данными у контрольных и опытных групп считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Некоторые особенности CCl_4-индуцированного и $CuSO_4$-индуцированного фиброза печени

Известно, что многократное последовательное введение экспериментальным животным CCl_4 индуцирует фиброз печени [15]. Нами было обнаружено, что спустя 24 ч после введения CCl_4 в дозе 0,1 мл на 100 г массы тела животного, активность АЛТ в сыворотке крови была увеличена на 200 % по сравнению с контрольной группой, а АСТ — на 50 % соответственно (*рис. 2*). Содержание альбумина оставалось неизменным по сравнению с контрольным показателем. Эти изменения в печени происходили на фоне 56 % увеличения содержания гидропероксида липидов в сыворотке крови.

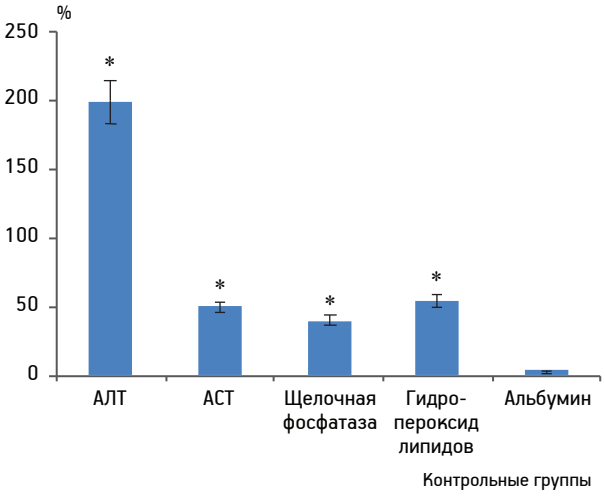


Рис. 2. Показатели сыворотки крови у молодых и старых животных CCl_4-ифп групп по отношению к показателям у контрольных групп, $M\pm m$.

*Здесь и на рис. 3, 6, 7: * при $p\leqslant 0,05$ по сравнению со старыми животными по тесту Манна—Уитни*

На фоне CCl_4-ифп были выявлены возрастзависимые изменения фагоцитарной активности. Так, ФИ у молодых животных был снижен на 25 % по сравнению с контрольной группой, а ФЧ не изменялось (*таблица*). В то же время, у старых животных ФИ и ФЧ были снижены по сравнению с соответствующей возрастной контрольной группой на 36 и 37 % соответственно.

Исходный уровень (определялся как спонтанный) ферментативной активности нейтрофилов в НСТ-тесте у молодых животных не отличался от контрольной группы, а стимулированный зимозаном был снижен на 24 % (см. рис. 2). В то же время, у старых животных исходный уровень ферментативной активности был выше показателей контрольной группы на 60 %, а стимулированный — на 35 % ниже ее показателей (см. таблицу).

Развитие CCl_4-ифп сопровождалось генерализованными изменениями, которые затрагивали функции печени, активность иммунной системы и, как следствие, изменение состава крови и редокс-системы организма. Эти изменения также сопровождаются выраженными скачкообразными изменениями микроокружения ККМ. Так как дать полную характеристику микроокружения последних в системе *in vitro* невозможно, была выбрана другая стратегия решения этого вопроса. В следующей серии экспериментов индуцировали фиброз печени введением другого гепатотропного токси-

Показатели активности фагоцитоза и нейтрофилов у молодых и старых животных контрольных и CCL_4-ифн-групп, $M\pm m$

Возраст крыс	Группа	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарное число	Активность нейрофилов	
				спонтанная	индуцированная зимозаном
Трехмесячные	Контрольная, n=8	32,1±0,8	2,1±0,2	44,1±1,9	58,0±2,1
	CCl_4-ифп, n=8	25,8±1,8*	1,8±0,1*	48,0±3,1	44,2±2,4*
20-месячные	Контрольная, n=8	41,1±1,7	2,6±0,1	40,2±2	47,8±2,4
	CCl_4-ифп, n=8	26,5±2,0*	1,9±0,12*	64,6±4,1*	31,5±2,4*

* При $p\leq 0,05$ по сравнению со старыми животными по тесту Манна—Уитни.

канта — $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. Можно полагать, что при этом в костном мозгу будет формироваться иное, отличное от CCl_4-ифп, микроокружение для ККМ.

Шестикратное последовательное введение сульфата меди животным в дозе 1 мг на 100 г массы тела с интервалами 48 ч между введениями вызывало как сходные, так и отличные изменения в функциональных и морфологических показателях у животных по сравнению с введением CCl_4. Так, активность АЛТ и АСТ, а также содержание альбумина у животных с $CuSO_4$-ифп не изменялись по сравнению с контрольной группой. Однако активность γ-глутамилтрасферазы, которая является показателем токсических воздействий на печень, увеличивалась на 200 % по сравнению с контрольным уровнем (*рис. 3*). При этом содержание гидропероксида липидов в сыворотке было также увеличено на 50 %. Фагоцитарная активность, которую характеризовали по ФИ и ФЧ, была снижена по сравнению с контрольным вариантом на 50 %.

Ранее нами было показано, что содержание коллагена в паренхиме печени животных, получавших $CuSO_4$ было увеличено [11]. Это сопровождалось срастанием лопастей печени в единую структуру, что не проявлялось при CCl_4-ифп. Гистологический анализ показал, что у таких животных была существенно изменена организация капсулы печени в отличие от контрольного варианта (*рис. 4*). В капсуле присутствуют фагоцитарные клетки, что свидетельствует о воспалительном процессе в печени. Следовательно, многократное последовательное введение $CuSO_4$ экспериментальным животным сопровождалось формированием фиброза печени, который имел существенные различия с CCl_4-ифп.

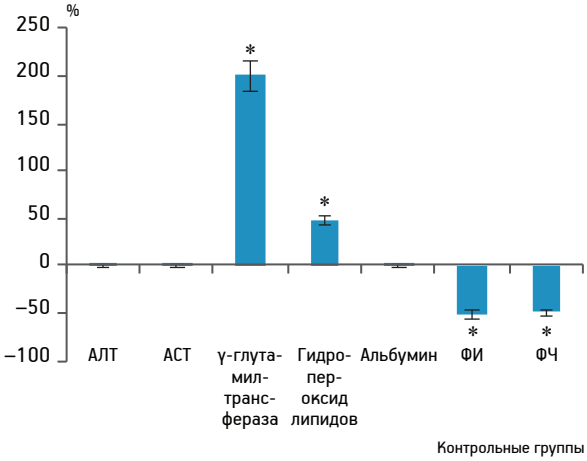


Рис. 3. Показатели сыворотки крови, фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) у молодых и старых животных $CuSO_4$-ифп-групп по отношению к показателям у контрольных групп (приняты за 0), $M \pm m$

Можно полагать, что фиброз печени при $CuSO_4$-ифп также приводит к изменению физико-химических характеристик крови и они отличаются от таковых при CCl_4-ифп.

Паттерн морфотипов клеток костного мозга в системе in vivo

В настоящей работе был использован классический визуальный микроскопический анализ морфотипов ККМ (*рис. 5*) [19]. При этом определяли морфологически идентифицируемые клетки: клетки-предшественники — миелоциты, метамиелоциты, а также палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы и моноциты.

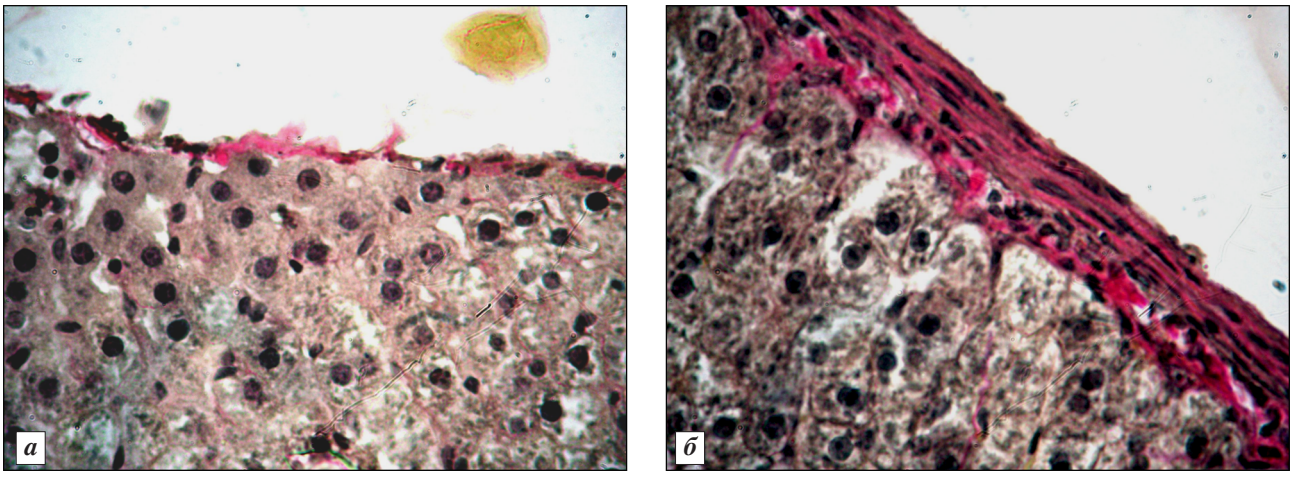


Рис. 4. Микрофотографии препаратов печени животных контрольной (а) и опытной $CuSO_4$-ифп (б) групп. Окраска по Ван-Гизону, ув. 100

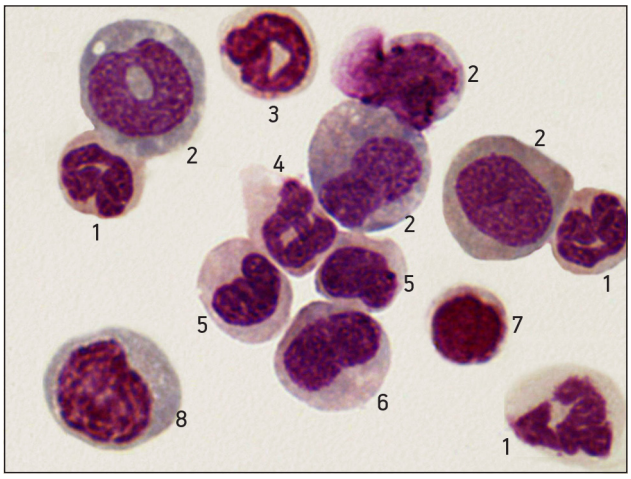


Рис. 5. Некоторые морфологические типы клеток костного мозга крыс контрольных групп:
1 — сегментоядерный нейтрофил; 2 — недифференцированная клетка; 3 — палочкоядерный нейтрофил; 4 — сегментоядерный гранулоцит; 5 — метамиелоцит; 6 — миелоцит; 7 — лимфоцит; 8 — моноцит.
Окраска по Романовскому—Гимзе, ув. 100

Все ККМ нами были представлены как две группы: морфологически идентифицируемыми (сумма восьми указанных морфотипов) и морфологически неидентифицируемыми морфотипами (сумма стволовых и комитированных клеток). Было обнаружено следующее: 1) у старых животных контрольной группы на долю морфологически идентифицируемых морфотипов ККМ приходилось более 80 % от всех ККМ, тогда как у молодых эта доля составляла 60 % (*рис. 6*); соотношение идентифицируемых/неидентифицируемых (и/н) морфотипов у молодых животных составляло 1,5, у старых — 3,8 (*рис. 7*); 2) наличие фиброза печени у молодых животных независимо от типа индуктора ($CuSO_4$ или CCl_4) сопровождалось уменьшением количества идентифицируемых и увеличением неидентифицируемых морфотипов ККМ (см. рис. 6), что приводило к достоверному уменьшению соотношения и/н типов у молодых животных до 0,96–0,92 (см. рис. 7; см. рис. 3); ККМ старых животных иначе реагировали на индукцию фиброза, и эта ответная реакция была различной в случае $CuSO_4$-ифп и CCl_4-ифп: при $CuSO_4$-ифп увеличивалось количество идентифицируемых морфотипов клеток (см. рис. 6), а соотношение и/н типов доходило до 6,5 (см. рис. 7); в то же время при CCl_4-ифп количество идентифицируемых и неидентифицируемых клеток не отличалось от показателя у старых животных контрольной группы (см. рис. 6). Следовательно, ККМ молодых и старых животных по-разному реагировали на фиброз печени, то есть был выявлен возрастзависимый ответ ККМ на смену микроокружения.

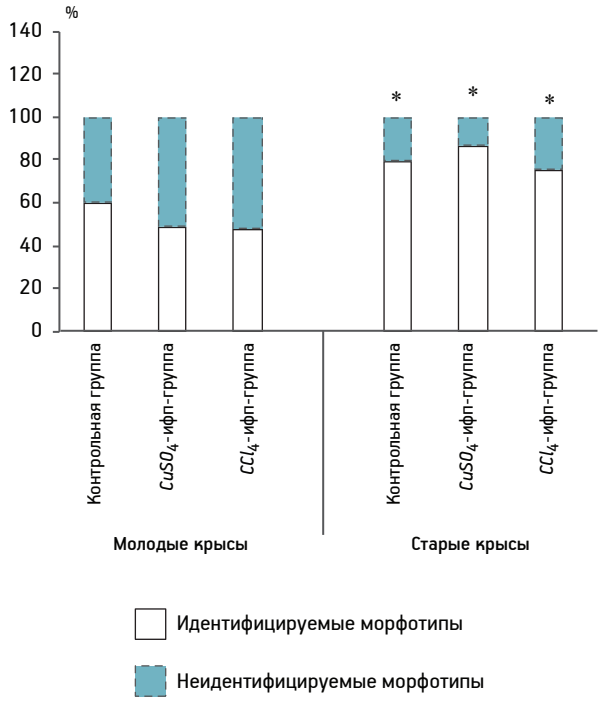


Рис. 6. Количество морфологически идентифицируемых и неидентифицируемых морфотипов у молодых и старых животных контрольных и опытных групп, $M \pm m$

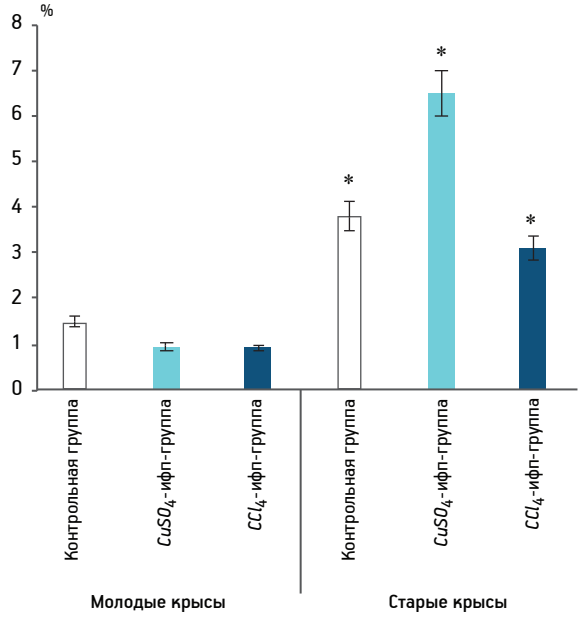


Рис. 7. Соотношение идентифицируемых и неидентифицируемых типов клеток у молодых и старых животных контрольных и опытных групп, $M \pm m$

Оказалось, что у старых животных незначительно увеличено содержание палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, а количество лимфоцитов было на 167 % больше, чем у молодых животных, тогда как количество сегментоядерных нейтрофилов было меньше на 32 % (*рис. 8, а*). Эти результаты указывают, что направленность и «скорость» дифференцировки и/или скорость транспорта клеток в кровоток у старых животных отличается от молодых.

В следующей серии экспериментов определяли количество морфологически идентифицируемых морфотипов у молодых и старых животных с $CuSO_4$-ифп (см. рис. 8, *б*) и с CCl_4-ифп (см. рис. 8, *в*). Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: 1) разные индукторы фиброза печени вызывают разные изменения физико-химических характеристик крови и, следовательно, микроокружение ККМ изменяло количество морфологических типов в костном мозгу по-разному (см. рис. 8, б, в); 2) эти изменения, по сравнению с контрольными животными, были в большей степени выражены при $CuSO_4$-ифп, чем при CCl_4-ифп (см. рис. 8, б, в); 3) при $CuSO_4$-ифп имела место разнонаправленность ответа ККМ у молодых и старых животных (см. рис. 8, б, в).

Имеются данные о том, что с возрастом уменьшается («исчерпывается») пул стволовых клеток [23]. Полученные результаты об относительном уменьшении количества (до 10 %) недифференцированных ККМ у старых животных, в состав которых входят мезенхимальные стволовые клетки, могут косвенно подтверждать эти данные. В связи с этим, важным является оценка пролиферативной активности ККМ, полученных у молодых и старых животных в системе *in vitro*. Кроме того, культивирование клеток *in vitro*, полученных у животных разного возраста, позволяет

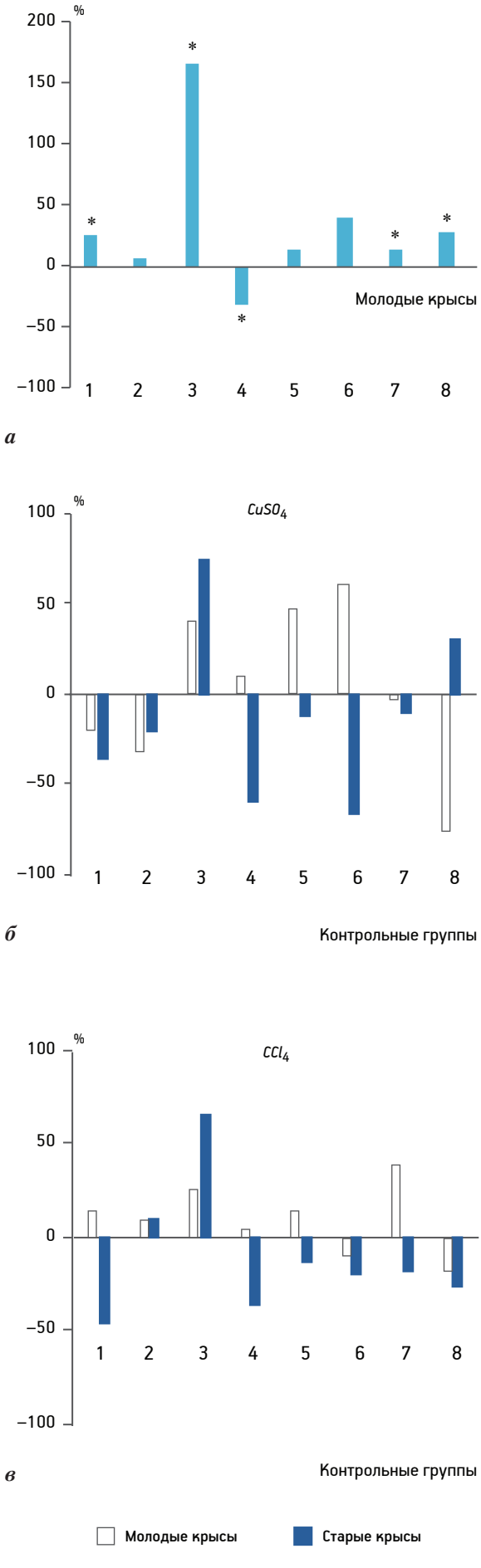


Рис. 8. Количество палочкоядерных нейтрофилов (1), метамиелоцитов (2), лимфоцитов (3), сегментоядерных нейтрофилов (4), миелоцитов (5), эозинофилов (6), базофилов (7), моноцитов (8) у старых животных контрольной группы по сравнению с показателями у молодых (приняты за 0) — а; изменение количества этих типов клеток у молодых животных и у старых животных при $CuSO_4$-ифп (б) и CCl_4-ифп (в) по отношению к показателям у животных контрольных групп (приняты за 0), M±m;
**при $p \leqslant 0{,}05$ по сравнению с молодыми животными по тесту Манна—Уитни*

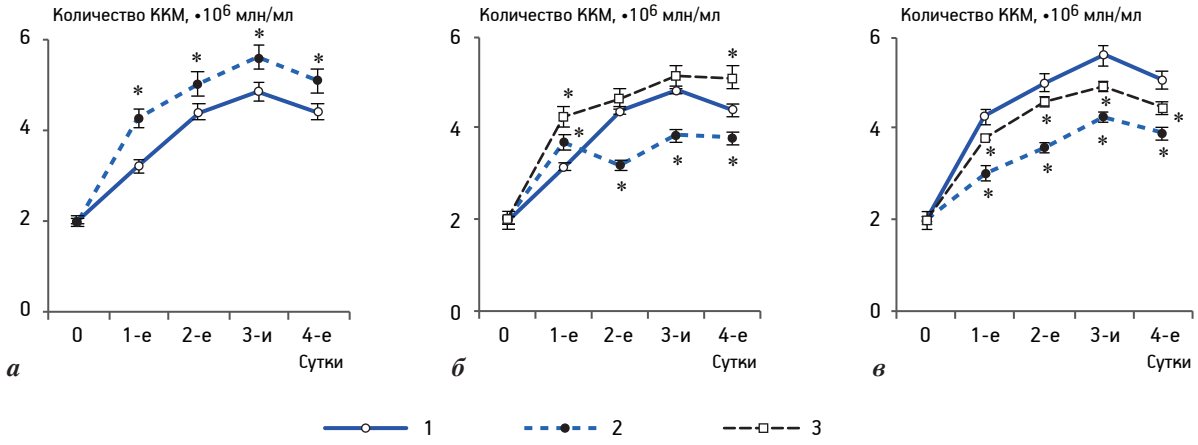


Рис. 9. Изменение количества клеток костного мозга (ККМ) с 1-х по 4-е сутки культивирования in vitro:

*а — полученных у молодых (1) и старых (2) крыс контрольных групп; б — полученных у молодых крыс контрольной группы (1), крыс с $CuSO_4$-ифп (2) и у крыс с CCl_4-ифп (3); в — полученных у старых крыс контрольной группы (1), у крыс с $CuSO_4$-ифп (2) и у крыс с CCl_4-ифп (3), $M \pm m$; *при $p \leqslant 0{,}05$ по сравнению со контрольными животными по тесту Манна—Уитни*

устранить микроокружение клеток, сформировавшееся с возрастом.

Влияние $CuSO_4$-индуцированного фиброза печени на динамику количества клеток костного мозга, полученных у молодых и старых животных, в системе in vitro

Для определения пролиферативной активности ККМ, полученных у молодых и старых животных, готовили их суспензию так, чтобы в 1 мл среды культуры клеток всегда содержалось по 2 млн клеток. Количество клеток определяли на протяжении 4 сут культивирования. Обнаружили, что за первые сутки количество ККМ, полученное у молодых животных, увеличилось на 60 %, а у старых за это же время — на 112 % (*рис. 9, а*). В дальнейшем прирост клеток у молодых и старых животных в системе *in vitro* был одинаков, и к 3-м суткам культивирования они выходили на стационарную фазу роста. Следовательно, пролиферативный потенциал ККМ у старых животных превосходил таковой у молодых в системе *in vitro*.

Если ККМ были получены у молодых животных с $CuSO_4$-ифп, то они активно пролиферировали в течение 1-х суток культивирования, и их количество даже превышало контрольный уровень в это время (см. рис. 9, *б*). После этого их количество оставалось неизменным на протяжении 4 сут культивирования.

В том случае, если ККМ были получены у молодых животных с CCl_4-ифп, то их количество увеличивалось быстрее, чем в контрольном варианте и у животных с $CuSO_4$-ифп (см. рис. 9, *в*). Следовательно, развитие $CuSO_4$-ифп у молодых животных сопровождалось такими эпигенетическими и метаболическими изменениями в ККМ, которые приводили к угнетению их пролиферативной активности, а при CCl_4-ифп, напротив, к увеличению их пролиферативной активности в системе *in vitro*.

В том случае, если ККМ были получены у старых животных с $CuSO_4$-ифп, то они сохраняли способность к пролиферации в системе *in vitro* на протяжении 4 сут культивирования, хотя она и уступала контрольному варианту (см. рис. 9, в). Если у старых животных был индуцирован фиброз печени введением CCl_4-ифп, то пролиферативная активность мало отличалась от контрольного уровня. Следовательно, $CuSO_4$-ифп оказывал более выраженный эффект угнетения пролиферативной активности ККМ в культуре *in vitro* по сравнению с CCl_4-ифп, и она имела выраженный возрастзависимый характер.

Таким образом, после переноса ККМ, полученных у животных контрольных групп и животных с фиброзом печени, индуцированным различными агентами, в одинаковую систему культивирования пролиферативная активность была разной. Характер последней зависел от возраста животных. Наличие фиброза печени вызывало разные ответы в ККМ в зависимости от индуктора и возраста животных.

Выводы

Фиброз печени, индуцированный введением $CuSO_4$ или CCl_4, оказывал возрастзависимые эффекты на соотношение типов клеток в костном моз-

гу и их пролиферативную активность в культуре *in vitro*:

• у молодых животных, независимо от типа индуктора фиброза, уменьшалось количество морфологически идентифицируемых типов клеток, а у старых животных, напротив, увеличивалось их количество на фоне $CuSO_4$-индуцированного фиброза печени и не изменялось соотношение идентифицируемых/неидентифицируемых типов клеток на фоне CCl_4-индуцированного фиброза печени;

• у молодых животных при CCl_4-индуцированном фиброзе печени клетки костного мозга не отличались по пролиферативной активности от контрольного уровня; при $CuSO_4$-индуцированном фиброзе они не пролиферировали в культуре после 24 ч инкубации; в то же время, если клетки костного мозга были выделены у старых животных с CCl_4-индуцированным фиброзом, то их пролиферативная активность не отличалась от контрольного уровня; если они были выделены у старых животных с $CuSO_4$-индуцированным фиброзом, то они сохраняли пролиферативную активность, в отличие от молодых животных, но меньшую по сравнению с контрольным уровнем.

Пролиферативная активность клеток костного мозга, выделенных у старых животных контрольной группы и переведенных в культуру *in vitro*, превосходила таковую у молодых животных. Это можно объяснить:

• большим, по сравнению с молодыми животными, на 167 % количеством лимфоцитов в составе клеток костного мозга;

• сменой микроокружения клеток костного мозга, полученных у старых животных, то есть низкий пролиферативный потенциал таких клеток в системе *in vivo* можно объяснить их специфическим микроокружением у старых животных.

Индукция фиброза печени сопровождалась ингибированием клеточного звена (фагоцитарной и ферментативной активности нейтрофилов) иммунитета, в большей степени у старых животных и на фоне $CuSO_4$-индуцированного фиброза печени, по сравнению с CCl_4-индуцированным фиброзом.

Литература

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

2. *Божков А.И.* Низкокалорийная диета как модель увеличения продолжительности жизни и исследования механизмов старения // Успехи геронтол. 2001. № 7. С. 89–99.

3. *Almeidaa B.F., Narcisoa L.G., Boscoa A.M. et al.* Neutrophil Dysfunction Varies with the Stage of Canine Visceral Leishmaniosis // Veterinary Parasitol. 2013. Vol. 196. P. 6–12. doi. org/10.1016/j.vetpar.2013.02.016.

4. *Amend S., Valkenburg K., Pienta K.* Murine hind limb long bone dissection and bone marrow isolation // J. Visualized Exp. 2016. Vol. 2016. P. 12–22. doi: 10.3791/53936.

5. *Asakawa T., Matsushita S.* Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. 1980. *Vol.* 15. P. 137–140. doi:10.1007/BF02540959.

6. *Bara J.J., Richards R.G., Alini M., Stoddart M.J.* Concise review: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: implications for basic research and the clinic // Stem cells. 2014. Vol. 32. P. 1713–1723. doi: 10.1002/stem.1649.

7. *Bersani F.S., Lindqvist D., Mellon S.H. et al.* Telomerase activation as a possible mechanism of action for psychopharmacological interventions // Drug discovery today. 2015. Vol. 20. P. 1305–1309. doi: 10.1016/j.drudis.2015.06.016.

8. *Botwinick J.* Aging and behavior: A comprehensive integration of research findings. New York: Springer, 2013.

9. *Bozhkov A.I., Klimova O.M., Nikitchenko Y.V. et al.* Ontogenetic Approach to the Study of Mechanisms of Copper-Induced Liver Fibrosis // Adv. Aging Res. 2017. Vol. 6. P. 39.

10. *Bozhkov A.I., Nikitchenko Y.V., Klimova E.M. et al.* Young and old rats have different strategies of metabolic adaptation to Cu-induced liver fibrosis // Adv. Geront. 2017. Vol. 7. P. 41–50.

11. *Bozhkov A.I., Kabachnyy V.I., Bondar A.Y. et al.* Hormesise ffect and the influence of ultra-low glycosides doses on the bone marrow cells proliferative activity in culture // J. Harmonized Res. Pharm. 2014. Vol. 3. P. 154–166.

12. *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. Vol. 358. P. 0001–0028.

13. *Ding L., Morrison S.J.* Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches // Nature. 2013. Vol. 495. P. 231. doi:10.1038/nature11885.

14. *Freeman R. King B.* Technique for the Performance of the Nitro-Blue Tetrazolium (NBT) Test // J. clin. Pathol. 1972. Vol. 25. P. 912–914. doi.org/10.1136/jcp.25.10.912.

15. *Fujii T., Fuchs B.C., Yamada S. et al.* Mouse model of carbon tetrachloride induced liver fibrosis: Histopathological changes and expression of CD133 and epidermal growth factor // BMC gastroenterol. 2010. Vol. 10. P. 79.

16. *Gallagher K.A., Joshi A., Carson W.F. et al.* Epigenetic changes in bone marrow progenitor cells influence the inflammatory phenotype and alter wound healing in type 2 diabetes // Diabetes. 2015. Vol. 64. P. 1420–1430. doi: db14–0872.

17. *Gladyshev V.N.* The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! // Antioxidants & Redox signal. 2014. Vol. 20. P. 727–731. doi: ars.2013.5228.

18. *Gravina S., Vijg J.* Epigenetic factors in aging and longevity // Europ. J. Physiol. 2010. Vol. 459. P. 247–258. doi: 10.1007/s00424–009–0730–7.

19. *Kern S., Eichler H., Stoeve J. et al.* Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue // Stem cells. 2006. Vol. 24. P. 1294–1301. doi: 10.1634/stemcells.2005–0342.

20. *Lewandowski K., Kowalik M., Pawlaczyk R.* Microscopic examination of bone marrow aspirate in healthy adults - comparison of two techniques of slide preparation // Int. J. Lab. Hemat. 2012. Vol. 34. P. 254–261. doi: 10.1111/j.1751–553X.2011.01387.

21. *Lilja A. M., Röjdner J., Mustafiz T. et al.* Age-dependent neuroplasticity mechanisms in Alzheimer Tg2576 mice following modulation of brain amyloid-β levels // PloS one. 2013. Vol. 8.3. P. e58752. doi: 10.1371/journal.pone.0058752.

22. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* The hallmarks of aging // Cell. 2013. Vol. 153. P. 1194–1217. doi: j.cell.2013.05.039.

23. *Oh J., Lee Y.D., & Wagers A.J.* Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities // Nat. med. 2014. Vol. 20. P. 870.

24. *Xu J., Cong M., Park T.J. et al.* Contribution of bone marrow-derived fibrocytes to liver fibrosis // Hepatobiliary surg. nutr. 2015. Vol. 4. P. 34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.01.

Поступила в редакцию 05.12.2018
После доработки 10.12.2018
Принята к публикации 12.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 45–54

A. I. Bozhkov, S. L. Ohiienko, A. Yu. Bondar, E. M. Klimova, E. G. Ivanov

LIVER-INDUCED FIBROSIS IN YOUNG AND OLD ANIMALS IS ACCOMPANIED BY AGE-DEPENDENT CHANGES IN BONE MARROW CELLS

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

The hypothesis of dependence of the functional characterizations of bone marrow cells (BMC) — proliferation rate, direction proliferation, etc. — not only by the age of animals, but also on features of BMC microenvironment was verified. Two methods of changing the microenvironment were used. There were *in vivo* (induction of liver fibrosis in young and old animals) and *in vitro* (transfer of young and old animals BMC obtained in intact animals and animals with fibrosis into the same standard culture system). $CuSO_4$-induced liver fibrosis and CCl_4-induced liver fibrosis had a different effect on the ratio of cell types in the bone marrow in young and old animals. Thus, in young animals, regardless of the type of liver fibrosis inducer, the relative number of morphologically identifiable cell types decreased. This was accompanied by an increase in the number of identified cell types against the background of $CuSO_4$-induced liver fibrosis and did not change against the background of CCl_4-induced liver fibrosis in old animals. The proliferative activity of BMC isolated from old animals and transferred to an *in vitro* culture was superior to that of young animals. This is due to the large number of lymphocytes in the bone marrow of old animals by 167% and the specific composition and characteristics of the BMC microenvironment in old animals.

Key words: *age, culture of bone marrow cells, $CuSO_4$-induced liver fibrosis, CCl_4-induced liver fibrosis*

© В. В. Ломако, А. В. Шило, 2019
УДК 611.018.51:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 55–59

В. В. Ломако, А. В. Шило

ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61016, Харьков, ул. Переяславская, 23, Украина,
e-mail: victoria0regia@gmail.com

Изучали динамику трансформации и осмотической хрупкости (ОХ) эритроцитов в крови крыс разного возраста (6, 12 и 24 мес), рассчитывали индексы трансформации эритроцитов. С возрастом увеличивалась гетерогенность популяция эритроцитов в крови — снижалась доля и нормальных, и высокорезистентных уплощенных дискоцитов. Количество уплощенных дискоцитов наименьшим было у 12-месячных крыс. Соответственно, часть измененных форм эритроцитов, как обратимых (стоматоциты), так и необратимых (сфероциты), увеличивалась с возрастом. Трансформация эритроцитов происходит по стоматоцитарному пути. Уровень ОХ эритроцитов у крыс разного возраста статистически значимо не отличался, но отмечена тенденция к увеличению хрупкости. Индексы трансформации, обратимой и необратимой, с возрастом повышались, кроме индекса обратимости, который у крыс шестимесячного возраста имел самые высокие значения, у 12-месячных — достоверно не изменялся, а у 24-месячных — снижался почти в 3,5 раза по сравнению с шестимесячными. У крыс шестимесячного возраста отмечался более низкий индекс трансформации на фоне более высокого индекса обратимости по сравнению с остальными возрастными группами.

Ключевые слова: эритроциты, возраст, старение, крысы

Старение — это сложный постепенный процесс, при котором клетки, ткани, органы и весь организм в целом претерпевает необратимые изменения, в большинстве случаев патологические, влияющие на качество жизни. Несмотря на существование более трехсот теорий старения, теория окислительного стресса является одной из наиболее признанных для объяснения нарушений, связанных со старением и возрастом [15]. Протеомические исследования, проведенные на разных тканях и организмах, подтвердили широкое участие АФК и окислительного стресса в процессах старения [17].

При изучении процессов старения особенное внимание уделяется постмитотическим клеткам, таким как нейроны, кардиомиоциты и эритроциты [17]. Эритроцит и его мембрана — уникальная модель для изучения механизмов старения, они имеют определенную продолжительность жизни и систему антиоксидантной защиты.

Эритроциты являются высокоспециализированными клетками крови и чувствительными индикаторами изменений нормального протекания физиологических и биохимических процессов в организме. Под действием эндо- и экзогенных факторов эритроциты могут подвергаться обратимым и необратимым трансформациям, что определяется состоянием клеточной мембраны. Факторы, влияющие на трансформацию эритроцита, и механизмы, задействованные в этих процессах, подробно обсуждены в ряде работ [4–6, 13, 16]. При этом, если изучению процессов старения самого эритроцита посвящено большое число работ, то возраст и старение организма в целом являются одними из малоизученных факторов, влияющих на трансформацию эритроцита. Имеющиеся по этому вопросу данные иногда противоречивы, что может быть связано с видовыми особенностями объекта, различиями в методических и экспериментальных подходах. Кроме того, изменения, связанные с нормальным физиологическим старением, могут играть существенную роль в развитии определенной патологии [1].

Цель работы — сравнительное изучение особенностей динамики трансформации и осмотической хрупкости (ОХ) эритроцитов в крови крыс разного возраста.

Материалы и методы

Работу выполняли на 6-, 12- и 24-месячных самцах белых беспородных крыс (*Rattus norvegicus*), по пять в каждой группе, которых содержали в условиях вивария при естественном световом режиме на стандартном рационе *ad libitum*. Эксперименты были проведены в соответствии с законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 3447–IV от 21.02.2006) при соблюдении требований комитета по биоэтике Института проблем криобиологии и криомедицины

(ИПКиК) НАН Украины, согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Трансформацию эритроцитов исследовали методом малоуглового рассеяния света на приборе, разработанном в ИПКиК НАН Украины. Изучали зависимость интенсивности рассеяния света суспензией эритроцитов (под углом 9° по направлению к падающему лучу) от числа клеток в этой суспензии. В измерительную ячейку, содержащую 3 мл раствора *NaCl* различной концентрации (от 0,15 до 0,05 Моль/л), вносили 30 мкл эритромассы, полученной после отстаивания крови и аспирации плазмы. Все исследования проводили при температуре 20 °С. Определяли долю сохранных клеток. Распределение эритроцитов по индексу сферичности (ИС) вычисляли из зависимостей ОХ, используя физико-математическую модель гипотонического гемолиза эритроцитов в растворе непроникающего вещества [12].

Значения ИС прямо пропорциональны поверхностно-объемному соотношению (S/V) и характеризуют форму клеток. Преобладающие формы эритроцитов соответствовали следующим интервалам ИС: сфероциты (1÷1,3) — необратимая форма, стоматоциты (1,3÷1,7) — обратимая форма, нормальные (1,7÷2,1) и уплощенные (2,1÷3) дискоциты.

Используя полученные значения обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов, рассчитывали следующие индексы: индекс трансформации = (ОД+НД)/Д, индекс обратимой трансформации = ОД/Д, индекс необратимой трансформации = НД/Д, индекс обратимости = ОД/НД, где Д — количество дискоцитов, %; ОД — количество обратимо деформированных эритроцитов, %; НД — количество необратимо деформированных эритроцитов, %.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом однофакторного дисперсионного анализа Anova с использованием программного обеспечения Excel (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

Плотность распределения эритроцитов по ИС является важной объективной характеристикой крови. В норме популяция эритроцитов в крови характеризуется физиологическим пойкилоцитозом: преобладают дискоциты (нормоциты) правильной формы (до 87 %), до 13 % составляют обратимо и необратимо измененные формы эритроцитов. На долю деструктивных форм приходится до 1,8 %, но при патологии их доля может возрастать до 11–26 % [5, 6].

Анализ полученных нами данных показал, что с возрастом уменьшалось количество как нормальных (на 28,4 и 37 %), так и высокорезистентных уплощенных дискоцитов (на 75 и 41,6 %) у 12- и 24-месячных крыс соответственно по сравнению с шестимесячными (*таблица*). Доля уплощенных дискоцитов была самой низкой у 12-месячных крыс по сравнению с другими возрастными группами. Соответственно, часть измененных форм эритроцитов (как обратимых, так и необратимых) была больше у старых крыс по сравнению с 6-месячными. Доля измененных форм между группами 12- и 24-месячных крыс статистически значимо не отличалась.

При сравнении уровня ОХ эритроцитов в крови между изученными возрастными группами крыс статистически значимых различий не отмечено, но наблюдали тенденцию к его увеличению (см. таблицу).

В работах A. K. Singh и соавт. [19, 20] отмечено повышение ОХ эритроцитов с возрастом. Показана корреляция уровня ПОЛ, текучести мембраны и ОХ. Предполагается, что одной из возможных причин увеличения ОХ при старении является снижение концентрации *SH*-групп в мембране вследствие их окисления, что в свою очередь приводит к уменьшению микровязкости мембраны эритроцита.

Соотношение количества дискоцитов, переходных (сфероиды, сфероциты, эхиноциты, ямочные) и дегенеративных (сфероциты, шизоциты, пойкилоциты) форм, является основным показателем трансформации эритроцитов [5].

Характерная для эритроцитов способность к трансформации имеет адаптивное значение и определяет уровень их функциональной активности. Расчет индексов трансформации эритроцитов позволяет расширить представление о процессах их трансформации. На основе соотношений нормальных, обратимых и необратимых форм эритроцитов в крови были рассчитаны индексы трансформации эритроцитов (см. таблицу).

Так, показано, что индексы трансформации, обратимой и необратимой трансформации с возрастом повышались, кроме индекса обратимости, который у крыс 6-месячного возраста имел самые

Эритроцитарные показатели у крыс разного возраста, *M±SE*

Характеристика эритроцитов	Возраст, мес		
	6	12	24
Форма, %			
Нормальные дискоциты	54,9±2,51[2)*,3)*]	39,43±3,26[1)*]	34,73±4,47[1)*]
Уплощенные дискоциты	5,32±0,93[2)*,3)*]	1,33±0,07[1)*,3)*]	2,57±0,29[1)*,2)*]
Дискоциты, всего	57,95±2,03[2)*,3)*]	40,77±3,31[1)*]	37,3±4,35[1)*]
Стоматоциты, обратимая форма	40,82±2,84[2)*,3)*]	52,87±4,01[1)*]	55,03±3,1[1)*]
Сфероциты, необратимая форма	1,22±0,5[2)*,3)*]	6,37±3,39[1)*]	7,67±2,42[1)*]
Измененные формы, всего	42,05±2,3[2)*,3)*]	62,57±4,43[1)*]	62,7±4,35[1)*]
Осмотическая хрупкость			
Концентрация *NaCl*, %	0,48±0,03	0,49±0,01	0,5±0,02
Индексы трансформации			
Трансформации	0,73±0,07[2)*,3)*]	1,57±0,21[1)*]	1,75±0,3[1)*]
Обратимой	0,71±0,06[2)*,3)*]	1,33±0,2[1)*]	1,53±0,24[1)*]
Необратимой	0,021±0,008[2)*,3)*]	0,16±0,08[1)*]	0,22±0,08[1)*]
Обратимости	28,29±6,05[3)*]	20,98±13,69	8,9±2,9[1)*]

[1)*] Различия статистически значимы по сравнению с возрастом 6 мес; [2)*] по сравнению с возрастом 12 мес; [3)*] по сравнению с возрастом 24 мес, $p<0,05$.

высокие значения, у 12-месячных — достоверно не изменялся, а у 24-месячных — снижался почти в 3,5 раза по сравнению с 6-месячными крысами (см. таблицу).

Соотношение переходных (обратимых) и деструктивных (необратимых) форм отражает возможности адаптации клеточной мембраны без ее «гибели» и является интегральным критерием восстановления. Снижение такого показателя компенсаторной трансформации наблюдается, в частности, при бронхиальной астме [7].

Снижение индекса трансформации и увеличение индекса обратимой трансформации, согласно Е. В. Верещак и Т. П. Бондарь [2], указывают на ригидность эритроцитарной системы и свидетельствуют об адаптивных возможностях системы эритрона. У крыс 6-месячного возраста отмечен более низкий индекс трансформации на фоне более высокого индекса обратимости по сравнению с остальными возрастными группами.

Форма эритроцитов может подвергаться обратимым и необратимым трансформациям и быть следствием повреждений клеточной мембраны. Трансформации эритроцитов могут происходить по стоматоцитарному и эхиноцитарному пути. Стоматоцитарный путь обусловлен снижением трансмембранного градиента ρH, что может способствовать ингибированию кальциевого насоса и вызывать изменения формы эритроцитов по кальцийзависимому механизму, а снижение способности эхиноцитов к деформации происходит параллельно со снижением АТФ и накоплением кальция [7].

S. Singh и соавт. [19] установили снижение активности Na^+/K^+-АТФазы в старых эритроцитах по сравнению с молодыми клетками как у 4-, так и 24-месячных крыс, что отражает зависимые от времени нарушения клеточного гомеостаза и может быть связано с уровнем ПОЛ в мембране при старении клеток. При этом снижение активности Na^+/H^+-обменника, наблюдаемое в этом же исследовании в старых эритроцитах у крыс обеих возрастных групп, может быть связано с повышенной денатурацией белков цитоскелета при старении эритроцита и с тем, что старые эритроциты подвергаются более высокому уровню ацидоза.

На основании анализа большого массива данных состояния кислотно-основного баланса в крови у здоровых людей установлено, что с возрастом происходит значительное увеличение концентрации H^+ крови и снижение уровня HCO_3 плазмы, развитие метаболического ацидоза; уровень ρCO_2 крови уменьшается в соответствии с адаптацией дыхания к метаболическому ацидозу. Повышенный уровень метаболического ацидоза может частично отражать естественное снижение функции почек с возрастом и играть определенную роль в патогенезе дегенеративных заболеваний при старении [11].

Исследования, проведенные на молодых (6 мес) и старых (24 мес) крысах [8], позволили установить, что в онтогенезе соотношение форм эритроцитов меняется не за счет изменений основной их формы (дискоцитов), а за счет вариаций аномальных предгемолитических форм, что свидетельствует об ухудшении микроокружения эритроцитов при старении, в частности активации свободнорадикальных процессов. При этом у старых крыс отмечается вдвое больше сфероцитов, появление которых связано с изменением содержания спектрина, приводящего к нарушению устойчивости эритроцитарных мембран [4].

В. П. Войтенко [3] показал, что старение организма, существенно не влияя на молодые эритроциты, дифференцирующиеся из стволовых клеток в костном мозге, способствует более выраженному их старению в русле крови.

Несмотря на то, что эритроциты обладают мощной антиоксидантной защитой, состоящей из ферментативных и неферментативных путей, противодействующих АФК, старение эритроцитов сопровождается высоким уровнем окислительного стресса [14], причем он более выражен у 24-месячных крыс по сравнению с 4-месячными, что позволяет подтвердить роль окислительного стресса при старении не только организма, но и клетки. Известно, что глутатион (*GSH*) в эритроцитах является основным антиоксидантом, защищающим ключевые белки, такие как спектрин, окисление которых может привести к изменению текучести мембраны [10]. Белки с *SH*-группой играют определенную роль в поддержании баланса окислительно-восстановительных процессов, при старении наблюдается снижение их уровня [18].

Для людей пожилого возраста характерны нарушения кровообращения, включая повышение вязкости плазмы и крови, нарушение деформируемости эритроцитов и усиление их агрегации. Повышенная концентрация фибриногена в плазме объясняет повышение вязкости плазмы и агрегацию эритроцитов у пожилых людей, как и окислительный стресс, причем способность эритроцитов к деформации является фактором, во многом определяющим вязкость крови [21].

Установлено, что вязкость крови повышается с возрастом независимо от классических факторов риска (ИБС и других), гематокритного числа и вязкости плазмы, что указывает на возможное прямое воздействие системных процессов старения на эритроциты [9].

Мы предполагаем, что трансформация эритроцитов при старении осуществляется по стоматоцитарному пути, поскольку такая направленность изменения их формы происходит по кальций-зависимому механизму и определяется снижением ρH и ингибированием кальциевого насоса. Такое заключение в определенной степени подтверждается результатами исследований, представленных в работе L. Frassetto и соавт. [11], где приведены данные об увеличении H^+ крови с возрастом и развитии метаболического ацидоза.

Основываясь на полученных результатах (соотношение форм эритроцитов, уровень ОХ, индексы трансформации), мы не может определить, связаны ли обнаруженные изменения только с нормальным физиологическим старением или с развитием патологий, сопутствующих возрастным изменениям. Выявление и различение таких изменений является общепринятой тенденцией современной геронтологии [1] и имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

Выводы

С возрастом у крыс в крови увеличивается количество измененных форм эритроцитов, как обратимых (стоматоциты), так и необратимых, доля дискоцитов (нормальных и высокорезистентных уплощенных) снижается. Осмотическая хрупкость эритроцитов с возрастом значимо не изменяется, но наблюдается тенденция к ее увеличению.

Индексы обратимой и необратимой трансформации повышались с возрастом, кроме индекса обратимости, который у крыс 6-месячного возраста имел самые высокие значения, у 12-месячных — достоверно не изменялся, а у 24-месячных — снижался почти в 3,5 раза.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т. 1. СПб.: Наука, 2008.

2. Верещак Е.В., Бондарь Т.П. Трансформация эритроцитов как показатель адаптации у работников газовой промышленности. Биоразнообразие, биоресурсы, новые материалы и здоровье человека // В сб.: Материалы LV Науч.-практич. конф. Ставрополь: Изд-во Ставропольского ГУ, 2010. С. 117–121.

3. Войтенко В.П. Эритроцит: старение клетки и старение организма // Цитол. генетика. 1984. № 6. С. 442–447.

4. Зинчук В.В. Дифференцируемость эритроцитов: физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. 2001. Т. 32. № 3. С. 66–78.

5. Козинец И.Г. Клетки крови и костного мозга. М.: МИА, 2004.

6. Новодержкина Ю.К., Шишканова З.Г., Козинец И.Г. Конфигурация и поверхность клеток крови в норме и патологии. М.: Триада-фарм, 2004.

7. Супрун Е.Н., Супрун С.В., Гусева О.Е. и др. Особенности трансформации эритроцитов у детей, страдающих бронхиальной астмой // Мед. иммунол. 2017. Т. 19. № 6. С. 797–802. doi: 10.15789/1563-0625.

8. Теплый Д.Д., Нестеров Ю.В. Особенности морфологических показателей эритроцитов белых крыс на раннем и позднем этапах онтогенеза // Естеств. науки. 2011. Т. 34. № 1. С. 139–143.

9. Carallo C., Irace C., De Franceschi M.S. et al. The effect of aging on blood and plasma viscosity. An 11.6 years follow-up study // Clin. Hemorheol. Microcircul. 2011. Vol. 47. № 1. P. 67–74. doi: 10.3233/CH-2010-1367.

10. Carroll J., Raththagala M., Subasinghe W. et al. An altered oxidant defense system in red blood cells affects their ability to release nitric oxide-stimulating ATP // Molec. Biosyst. 2006. Vol. 2. № 6–7. P. 305–311. doi:10.1039/b604362n.

11. Frassetto L., Sebastian A. Age and Systemic Acid-Base Equilibrium: Analysis of Published Data // J. Geront. Biol. Sci. 1996. Vol. 51A. № 1. P. B91–B99.

12. Gordiyenko O.I., Gordiyenko Yu.E., Makedonska V.O. Estimation of erythrocyte population state by the spherical index distribution // Bioelectrochemistry. 2004. Vol. 62. P. 119–122.

13. Harvey J.W. The Erythrocyte: Physiology, Metabolism and Biochemical Disorders. Clinical Biochemistry of Domestic Animals (6th Ed.). Burlington, San Diego, California: Elsevier, 2008. Ch. 7. P. 173–240.

14. Kumar D., Rizvi S.I. Markers of oxidative stress in senescent erythrocytes obtained from young and old age rats // Rejuvenation Res. 2014. Vol. 17. № 5. P. 446–452. doi: 10.1089/rej.2014.1573.

15. Maurya P.K., Kumar P., Chandra P. Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age // Wld J. Methodol. 2015. Vol. 5. № 4. P. 216–222. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.216. eCollection 2015 Dec 26.

16. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future // Blood. 2008. Vol. 112. № 10. P. 3939–3948.

17. *Ortuño-Sahagún D.*, *Pallàs M.*, *Rojas-Mayorquín A.E.* Oxidative stress in aging: advances in proteomic approaches // Oxid. Med. Cell Longev. 2014. Vol. 2014. Article ID 573208. 18 p. doi: 10.1155/2014/573208. Epub 2014 Feb 13.

18. Rizvi S.I., Maurya P.K. Markers of oxidative stress in erythrocytes during aging in humans // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1100. P. 373–382. doi:10.1196/annals.1395.041.

19. Singh S., Pandey K.B., Rizvi S.I. Erythrocyte senescence and membrane transporters in young and old rats // Arch. Physiol. Biochem. 2016. Vol. 122. № 4. P. 228–234.

20. Singh A.K., Singh S., Garg G., Rizvi S.I. Rapamycin mitigates erythrocyte membrane transport functions and oxidative stress during aging in rats // Arch. Physiol. Biochem. 2018. Vol. 124. № 1. P. 45–53. doi: 10.1080/13813455.2017.1359629.

21. Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging // J. Geriat. Cardiol. 2013. Vol. 10. 291–301. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.010.

Поступила в редакцию 04.09.2018
После доработки 12.09.2018
Принята к публикации 17.09.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 55–59

V. V. Lomako, O. V. Shylo

TRANSFORMATION OF ERYTHROCYTES IN RATS OF DIFFERENT AGES

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAS of Ukraine, 23 Pereyaslavskaya str., Kharkov 61016, Ukraine, e-mail: victoria0regia@gmail.com

The dynamics of transformation and osmotic fragility (OF) of erythrocytes in the blood of rats of different ages (6, 12 and 24 months) were studied using small-angle light scattering method and the indices of erythrocytes transformation were calculated. The heterogeneity of the erythrocytes population in the blood increased with age: the proportion of normal and highly resistant flattened discocytes decreased. The proportion of flattened discocytes was the lowest in 12 months of aged rats. Correspondently, the proportion of the erythrocytes altered shapes, both reversible (stomatocytes) and irreversible (spherocytes), increased with age. It is speculated that the erythrocytes transformation developed via the stomatocytic pathway. The tendency to an increase in the level of erythrocytes OF between the rat ages was only found. The indices of transformation, reversible and irreversible transformation increased with age, except for the reversibility index, which was the highest in 6 months of age rats, significantly unchanged in 12 months of age rats, and decreased almost in 3,5 times in 24 months compared to 6 months of aged rats. In 6 months` aged rats, a lower index of transformation was observed against a background of a higher index of reversibility compared to the other age groups of rats.

Key words*: erythrocytes, age, aging, rats*

© М. В. Иванов, К. А. Кутукова, Р. М. Худоерков, 2019
УДК 611.813.2:612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 60–65

М. В. Иванов, К. А. Кутукова, Р. М. Худоерков

МОРФОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЛОСАТОМ ТЕЛЕ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Научный центр неврологии, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80, e-mail: kitazatot@yandex.ru

Возрастзависимые нейродегенеративные заболевания, в том числе болезнь Паркинсона, характеризуются рядом патоморфологических признаков, таких как гибель нейронов в определённых структурах головного мозга, глиоз, накопление железа. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что эти признаки могут наблюдаться и при нормальном (физиологическом) старении. Цель работы — оценка качественных и количественных морфохимических изменений нейронов и нейроглии в полосатом теле (стриатуме) мозга человека, а также изменений локализации соединений железа (II) при физиологическом старении. Обнаружено, что в старческом возрасте, по сравнению со зрелым, размеры тел нейронов достоверно меньше при одинаковой плотности их распределения, но больше плотность распределения общей нейроглии и астроцитов. При этом вдоль стенок сосудов, внутри цитоплазмы нейронов и глиальных клеток выявлены накопления соединений железа (II). Показатели, полученные при физиологическом старении, могут служить основой для сравнительного изучения нейродегенеративного процесса при нормальном и патологическом старении и для патоморфологической диагностики нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных со старением, в том числе болезни Паркинсона.

Ключевые слова: физиологическое старение, мозг человека, стриатум, нейроны, астроциты, отложения железа

Старение сопряжено со значительными нарушениями структуры и функций различных отделов головного мозга и является главным фактором риска развития таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера. Нормальное (физиологическое) старение и БП имеют ряд сходных функциональных и нейроанатомических изменений [9]. С нарушением дофаминергической регуляции в нигростриатной системе при БП и при нормальном старении связывают изменение моторных функций, в том числе развитие брадикинезии, «шаркающей» походки, непроизвольной двигательной активности, нарушение координации движений [3, 10]. Патоморфологические изменения, общие для физиологического (нормального) старения и старения, ассоциированного с различными нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БП, включают нейродегенерацию в нигростриатной системе, патологическую агрегацию белка, накопление железа и липофусцина [14, 19, 24]. Значительную, но до конца не выясненную роль в патогенезе БП, как и в нормальном старении, играет изменение количества и морфологии глиальных элементов [17]. Так, астроциты выполняют не только трофическую функцию и являются одним из элементов гематоэнцефалического барьера, но и активно участвуют в образовании и поддержании функционирования синапсов [8]. По разным данным, они могут либо способствовать [12], либо препятствовать [6, 16] повреждению нейронов при нейродегенеративном процессе. В последнее время в литературе значительное внимание уделяется изучению влияния накопления соединений железа при нейродегенеративном процессе в базальных ядрах. Ионы железа принимают участие во множестве реакций, и нарушение их метаболизма приводит к оксидативному стрессу, воспалению и как следствие — нейродегенерации [13, 24]. По данным МРТ, содержание железа увеличивается в полосатом теле мозга (стриатуме) при БП [13, 24] и при нормальном старении [11, 22], однако его локализация в ткани стриатума человека на клеточном уровне не описана. Несмотря на обилие работ, посвящённых изучению патоморфологических изменений в черной субстанции и в стриатуме у больных БП и на моделях паркинсонизма, остается неясным, являются ли эти изменения признаками именно патологического старения. В связи с этим особый интерес представляет изучение закономерностей процессов, происходящих при нормальном старении мозга.

Цель исследования — качественная и количественная оценка морфохимических изменений нейронов и нейроглии, а также определение лока-

лизации соединений железа (II) в стриатуме мозга человека при физиологическом старении.

Материалы и методы

Исследовали аутопсийный мозг людей зрелого возраста 34—57 лет (3 мужчины и 2 женщины) и старческого возраста 76—89 лет (2 мужчины и 3 женщины), умерших от заболеваний, не связанных с неврологическими и психическими нарушениями. Аутопсийный материал для фиксации брали в течение 5—11 ч после смерти и фиксировали 4 % формалином на фосфатном буфере (*pH* 7,2—7,4).

Образцы аутопсийного мозга толщиной 0,5 см, содержащие хвостатое ядро и скорлупу, раскладывали на фронтальные срезы толщиной 40 мкм с помощью вибратома («Series 1000», USA). Часть срезов монтировали на предметные стёкла и окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля, либо люксолевым синим по методу Клювера—Баррера. Другую часть срезов помещали в фосфатный буфер (*pH* 7,2—7,4) и использовали для проведения гистохимических, иммуногистохимических и иммунофлюоресцентных реакций. Соединения железа (II) выявляли на плавающих срезах методом Перльса, а ядра клеток докрашивали крезиловым фиолетовым или кармином. Астроциты локализовали иммуногистохимически на кислый глиофибриллярный белок — *GFAP* (мышиные моноклональные антитела фирмы «Sigma» в разведении 1:200). В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидин с хлоридом кобальта. Для морфометрии отбирали не менее трех срезов от каждого случая и изучали 10 случайно выбранных полей зрения на каждом срезе с помощью светового микроскопа «Leica DMLB», оснащенного цифровой фотокамерой и программой анализа изображений Leica Qwin. Для оценки иммунофлюоресцентной реакции использовали люминесцентный микроскоп «NikonEclipse NiU» с цифровой камерой «Nikon DS-Qi». На срезах, окрашенных по методу Ниссля, в поле зрения микроскопа при ув. 40 подсчитывали число нейронов и число общей нейроглии (общее число астроцитов и олигодендроцитов) и измеряли площадь тел нейронов. Глионейрональный индекс определяли как отношение общего числа глиоцитов к числу нейронов. На препаратах, окрашенных на *GFAP*, при ув. 25 измеряли плотность распределения *GFAP*-позитивной астроглии и при ув. 40 — площадь тел астроцитов. Достоверность различий между сравниваемыми параметрами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

В стриатуме у исследованных возрастных групп преобладали (95 %) нейроны с площадью тела менее 200 мкм^2, и в старческом возрасте их размеры были достоверно меньше, чем в зрелом: 129±0,9 и 140,5±1 мкм^2 соответственно (*рис. 1, а*). Различий в плотности распределения нейронов в стриатуме у обследованных возрастных групп не выявили (см. рис. 1, *б*), но плотность распределения нейроглии в старческом возрасте была почти на $^1/_3$ выше, чем в зрелом (см. рис. 1, *в*), что отражалось на соотношении нейроглии и нейронов. Так, показатели глионейронального индекса в зрелом и старческом возрасте составляли соответственно 2,2 и 2,8 (см. рис. 1, *г*). *GFAP*-позитивные астроциты локализовались преимущественно вблизи пучков волокон, в области внутренней капсулы и вокруг крупных сосудов. Внутри пучков волокон выявляли фиброзные астроциты, а в сером веществе стриатума — протоплазматические. Интенсивность окрашивания фиброзных астроцитов, особенно в старческом возрасте, была выше, чем протоплазматических. В старческом возрасте на участках срезов, не содержащих пучки нервных волокон, плотность распределения *GFAP*-позитивной протоплазматической астроглии была достоверно выше, чем в зрелом (*рис. 2, а*). Взаимное расположение астроцитов сохраняло доменный характер, и их отростки практически не перекрывались (см. рис. 2, *б*). Выделили три морфотипа астроцитов: с небольшой сомой и многочисленными длинными тонкими отростками (см. рис. 2, б, длинная стрелка), с крупной сомой и короткими толстыми отростками (см. рис. 2, б, треугольная стрелка) и переходный тип (см. рис. 2, б, короткая стрелка). Все типы астроцитов выявляли и в старческом, и в зрелом возрасте, но в старческом — активированные астроциты с гипертрофированной сомой встречались чаще (см. рис. 2, *в*). В старческом возрасте в цитоплазме нейронов (см. рис. 1, *з*) и некоторых клеток астроглии (см. рис. 2, *д*) скоплений липофусцина было больше, чем в зрелом. В старческом возрасте было больше, чем в зрелом, и содержание соединений железа (II), *рис. 3, а, б*, которые обнаруживали вдоль стенок сосудов (см. рис. 3, б) и иногда выявляли в цитоплазме нейронов (см. рис. 3, *в*) и глиальных элементов (см. рис. 3, *г, д, е, ж*).

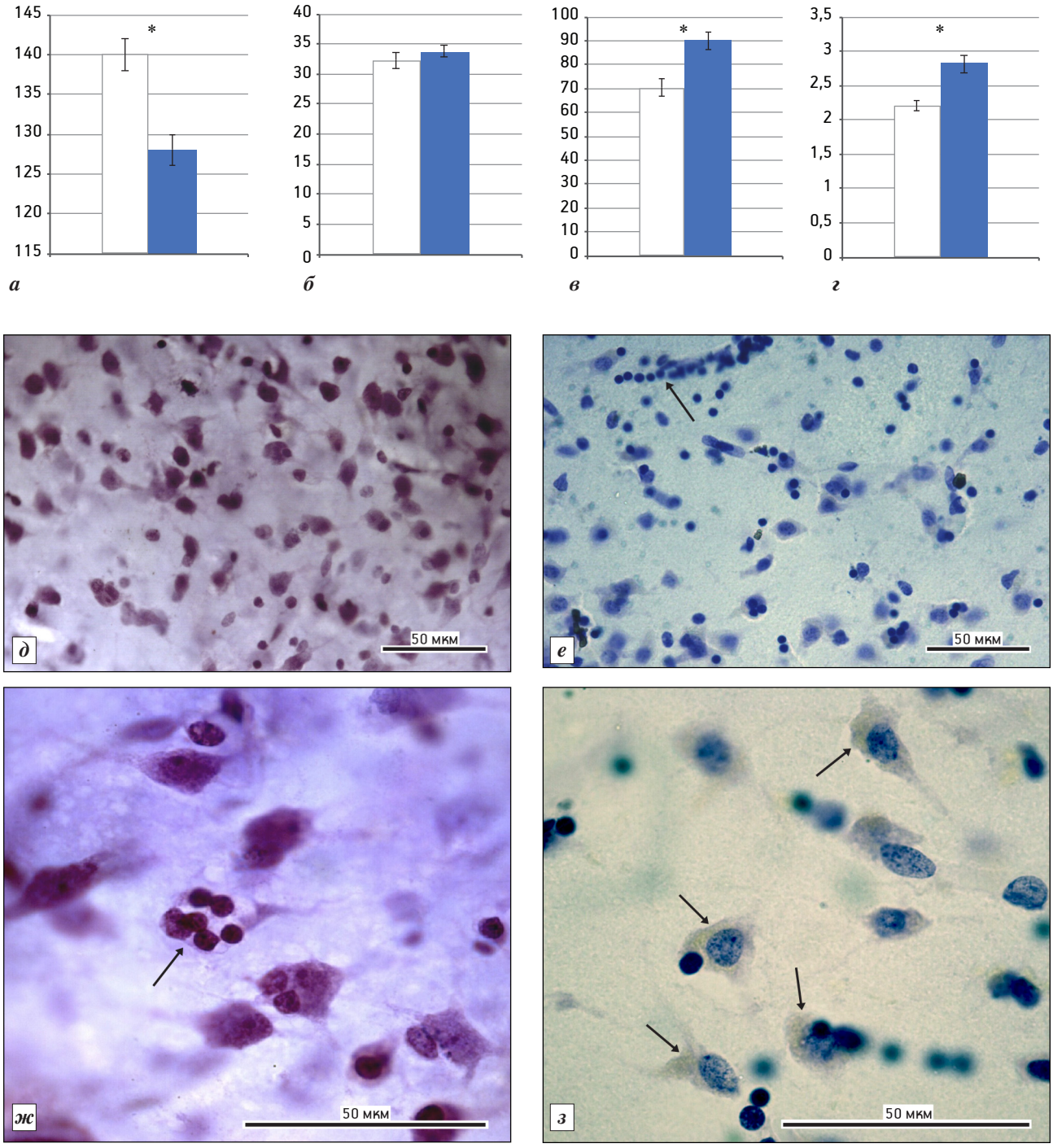


Рис. 1. Морфометрические изменения в стриатуме мозга человека при старении.

*Размер тела нейронов (а); плотность распределения нейронов (б); плотность распределения общей глии (в); глионейрональный индекс (г) в зрелом (белые столбики) и старческом (темные столбики) возрасте; скопление глиальных клеток вокруг погибшего нейрона (ж) и липофусцин в цитоплазме нейронов (з) у человека старческого возраста; нейроны и глия у человека зрелого (д) и старческого (е) возраста, стрелкой показано скопление олигодендроцитов вдоль сосуда; по методу Ниссля; *$p<0,05$, тест Манна—Уитни*

Морфометрическое исследование выявило достоверное уменьшение среднего размера тел нейронов в старческом возрасте по сравнению со зрелым, что свидетельствует об атрофии клеток и характерно не только для базальных ядер, но и корковых структур мозга при старении [1, 23]. Плотность распределения нейронов в стриатуме человека в зрелом и старческом возрасте, однако, не различалась. Аналогичные результаты были получены и на животных [4]. У человека одни ав-

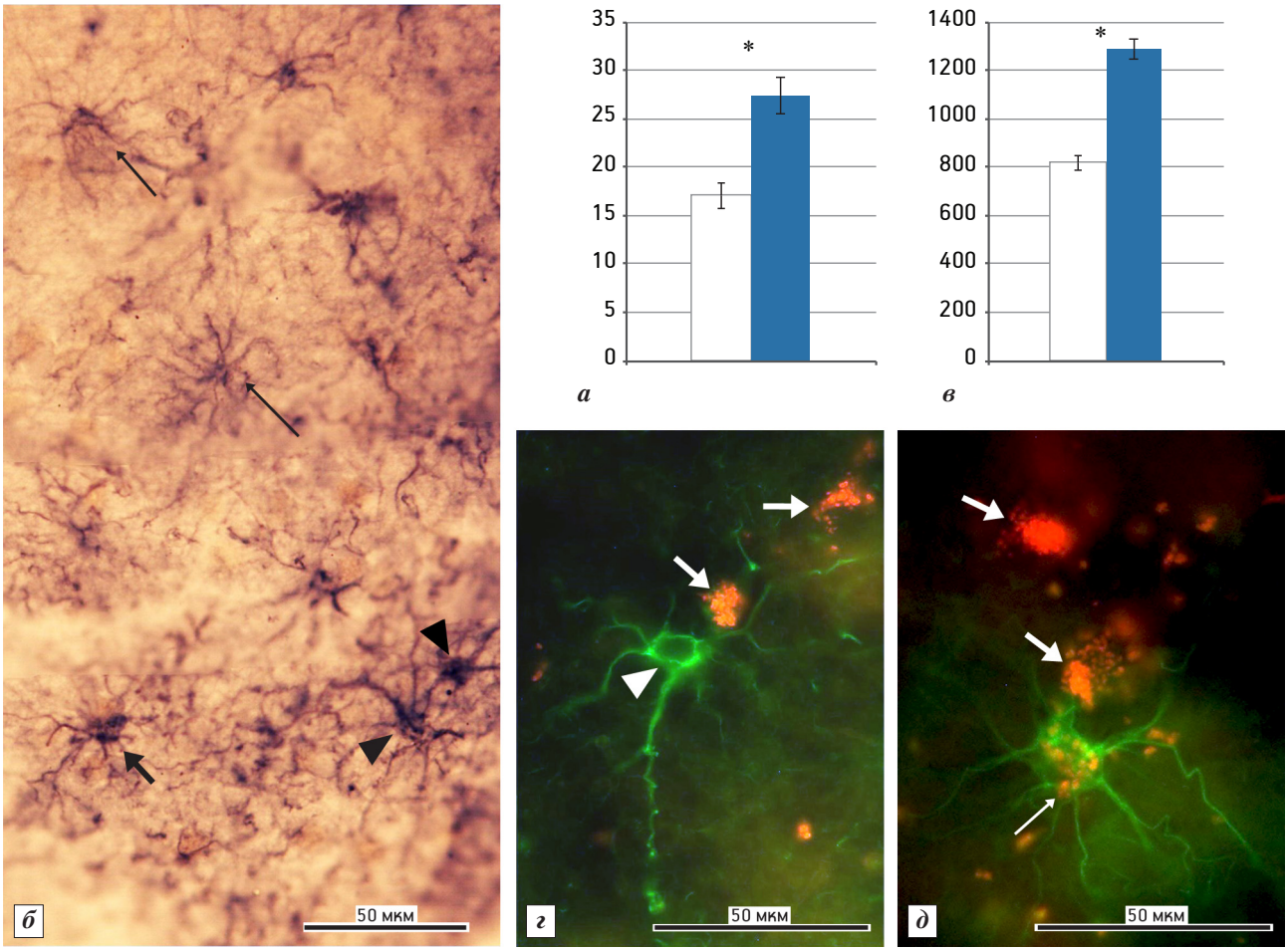


Рис. 2. GFAP-позитивные астроциты в стриатуме мозга человека старческого возраста.

*а — плотность распределения и размер тела (в) GFAP-позитивных астроцитов в стриатуме человека зрелого (белые столбики) и старческого (темные столбики) возраста, *p<0,05, тест Манна—Уитни; б — распределение GFAP-позитивных протоплазматических астроцитов в ткани стриатума: длинные стрелки — астроциты первого (покоящегося) морфотипа с неярко окрашенной сомой и тонкими длинными отростками; треугольные стрелки — астроциты второго (активированного) морфотипа с интенсивно окрашенным крупным телом и толстыми короткими отростками; короткая стрелка — астроцит переходного морфотипа, иммуногистохимическое окрашивание на GFAP; г — GFAP-позитивный астроцит покоящегося морфотипа, не содержащий липофусцина в цитоплазме (треугольная стрелка), автофлюоресценция липофусцина в телах нейронов (толстые стрелки); д — GFAP-позитивный астроцит активированного морфотипа с гипертрофированной сомой и скоплением гранул липофусцина в цитоплазме (тонкая стрелка), автофлюоресценция липофусцина в телах нейронов (толстые стрелки); иммунофлюоресценция*

торы обнаружили снижение плотности нейронов в стриатуме при старении, другие — увеличение этого показателя с возрастом, что связано, по-видимому, с уменьшением общего объёма стриатума при старении [18]. Данные о нейродегенерации в стриатуме при паркинсонизме также противоречивы [5].

Проведенная работа выявила в стриатуме человека старческого возраста глиоз, выражающийся в увеличении плотности как общей глии, так и GFAP-позитивных астроцитов. Астроглиоз, в свою очередь, проявлялся повышением плотности распределения GFAP-позитивных астроцитов, увеличением интенсивности окрашивания их тел и отростков, изменением морфологии астроцитов. Большее количество GFAP-позитивных астроцитов, выявленное нами в старческом возрасте по сравнению со зрелым, свидетельствует, вероятно, об увеличении экспрессии этого белка в клетках, которое делает их видимыми на иммуногистохимически окрашенных препаратах, а не об увеличении числа самих клеток [20]. Среди астроцитов, содержащих GFAP, мы выделили три морфотипа клеток. Первый тип выявленных нами клеток соответствует описанной в литературе покоящейся астроглии, второй — активированной [15]. Активация астроглии характерна как для нормального старения [8, 15], так и для различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП [7, 16]. При этом большое число исследований сви-

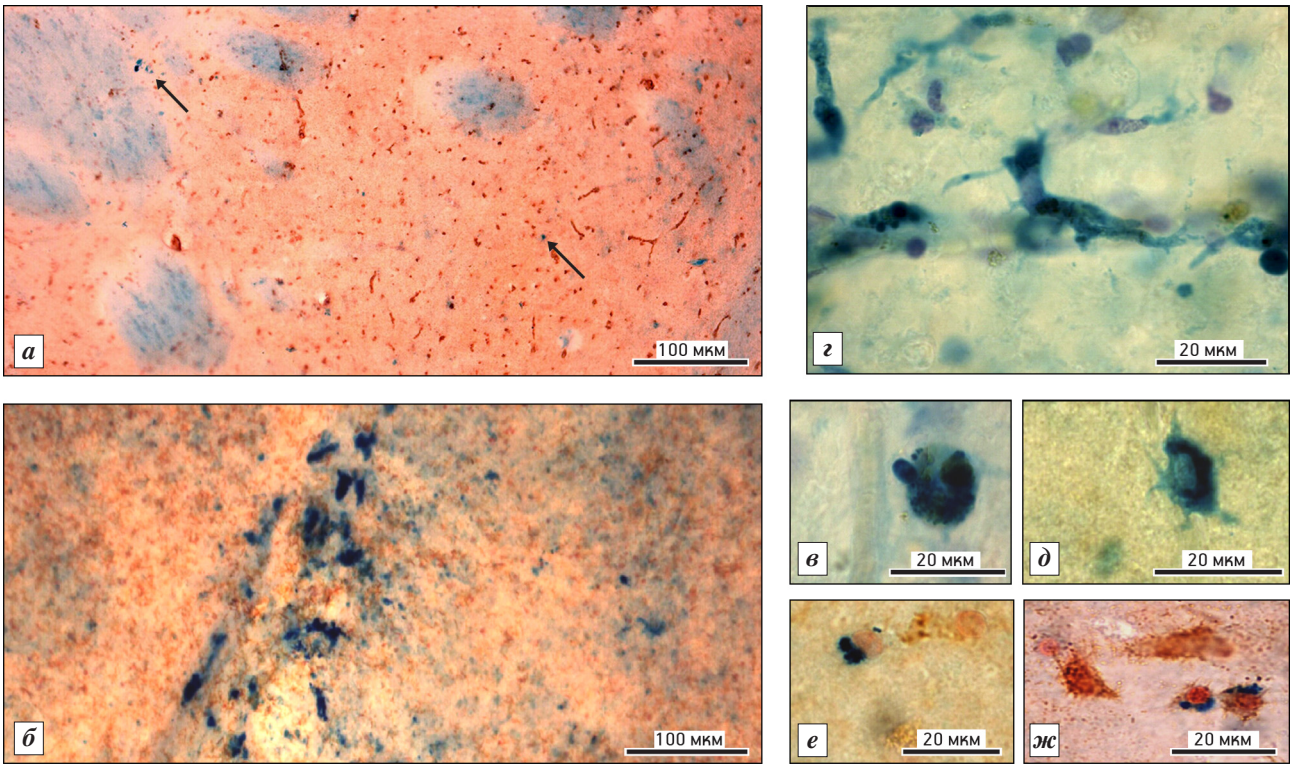


Рис. 3. Локализация соединений железа (II) в стриатуме мозга человека зрелого (а) и старческого (б—ж) возраста.

а — редкие отдельные скопления железа в зрелом возрасте; б — скопления соединений железа (II) вдоль крупного сосуда в старческом возрасте; в — железо (II) в цитоплазме нейрона вместе с липофусцином; г — в клетках микроглии; д — в активированном астроците; е, ж — в олигодендроцитах; окраска по методу Перльса с докраской по Нисслю (в, г, д) либо кармином красным (а, б, е, ж)

детельствуют, что реактивные астроциты могут выполнять как воспалительные, так и противовоспалительные функции [21]. Отсутствие снижения плотности распределения нейронов и усиление экспрессии *GFAP*, выявленные в настоящем исследовании, соответствуют предположению, что астроглиоз может быть фактором, предохраняющим нейроны от гибели при развитии нейродегенеративного процесса [6]. Наши данные соответствуют современным представлениям о том, что уменьшение объёма структур головного мозга связано в большей степени с инволютивными изменениями нейропиля и сжатием тел нейронов, чем с гибелью нейронов [2, 23].

В старческом возрасте липофусцин выявляли не только в нейронах, где он занимал значительную часть цитоплазмы, но и в клетках астроглии. Перегруженность липофусцином свидетельствует о нарушении процессов липидной деградации [19].

Заключение

Нами было гистохимически показано накопление железа в ткани полосатого тела мозга в старческом возрасте, что согласуется с данными МРТ-исследований [11, 22]. Железосодержащие включения располагались, в основном, вдоль стенок сосудов, а также внутри цитоплазмы нейронов и глиальных клеток, что было продемонстрировано впервые на клеточном уровне. Накопление железа в ткани стриатума характерно как для нормального старения [11, 22], так и для нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона [13, 24].

Таким образом, полученные данные о морфохимических изменениях стриатума при нормальном старении дают основу для изучения нейродегенеративного процесса и уточнения диагностики нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных со старением, в том числе болезни Паркинсона.

Литература

1. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение размера нейронов и плотности нейронов и глии поля 7 коры мозга женщин в процессе старения // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2017. Т. 5. № 2. С. 274–280.

2. Пальцын А.А., Комиссарова С.В. Возрастные изменения мозга // Пат. физиол. экспер. тер. 2015. Т. 59. № 4. С. 108–116.

3. Błaszczyk J.W. Nigrostriatal interaction in the aging brain: new therapeutic target for Parkinson's disease // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2017. Vol. 77. № 1. P. 106–112.

4. Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W.M., Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: Molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases // DNA Repair (Amst.). 2008. Vol. 7. № 7. P. 1087–1097.

5. Bugiani O., Perdelli F., Salvarani S. et al. Loss of striatal neurons in Parkinson's disease: a cytometric study // Eurpop. Neurol. 1980. Vol. 19. № 5. P. 339–344.

6. Bylicky M.A., Mueller G.P., Day R.M. Mechanisms of endogenous neuroprotective effects of astrocytes in brain injury // Oxid Med. Cell Longev. 2018. Vol. 2018. P. 16.

7. Charron G., Doudnikoff E., Canron M.-H. et al. Astrocytosis in parkinsonism: considering tripartite striatal synapses in physiopathology? // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. P. 258.

8. Clarke L.E., Liddelow S.A., Chakraborty C. et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115. № 8. P. E1896–E1905.

9. Collier T.J., Kanaan N.M., Kordower J.H. Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? // Mov. Disord. 2017. Vol. 32. № 7. P. 983–990.

10. Costa K.M. The effects of aging on substantia nigra dopamine neurons // J. Neurosci. 2014. Vol. 34. № 46. P. 15133–15134.

11. Daugherty A.M., Raz N. Accumulation of iron in the putamen predicts its shrinkage in healthy older adults: A multi-occasion longitudinal study // Neuroimage. 2016. Vol. 128. P. 11–20.

12. Halliday G.M., Stevens C.H. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2011. Vol. 26. № 1. P. 6–17.

13. Hare D., Ayton S., Bush A., Lei P. A delicate balance: iron metabolism and diseases of the brain // Front. Aging Neurosci. 2013. Vol. 5. P. 34.

14. Hirsch E.C., Vyas S., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. Vol. 18. Suppl. 1:S. P. 210–212.

15. Jyothi H.J., Vidyadhara D.J., Mahadevan A. et al. Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta // Neurobiol Aging. 2015. Vol. 36. № 12. P. 3321–3333.

16. Liu B., Teschemacher A.G., Kasparov S. Neuroprotective potential of astroglia // J. Neurosci. Res. 2017. Vol. 95. № 11. P. 2126–2139.

17. Lynch A.M., Murphy K.J., Deighan B.F. et al. The impact of glial activation in the aging brain // Aging Dis. 2010. Vol. 1. № 3. P. 262–278.

18. Mann D. Sense and Senility: The neuropathology of the aged human brain (Neuroscience intelligence unit series). Ch. 2. Pathological changes in the elderly human brain. Boston: Springer, 1997.

19. Moreno-García A., Kun A., Calero O. et al. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration // Front. Neurosci. 2018. Vol. 12. P. 464.

20. Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation // Trends Neurosci. 2009. Vol. 32. P. 638–647.

21. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology // Acta Neuropathol. 2010. Vol. 119. P. 7–35.

22. Steiger T.K., Weiskopf N., Bunzeck N. Iron level and myelin content in the ventral striatum predict memory performance in the aging brain // J. Neurosci. 2016. Vol. 36. № 12. P. 3552–3558.

23. Thulborn K., Lui E., Guntin J. et al. Quantitative sodium MR Imaging of the human brain at 9.4 tesla provides assessment of tissue sodium concentration and cell volume fraction during normal ageing // NMR Biomed. 2016. Vol. 29. № 2. P. 137–143.

24. Zecca L., Youdim M.B., Riederer P. et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2004. Vol. 5. P. 863–873.

Поступила в редакцию 21.09.2018
После доработки 26.10.2018
Принята к публикации 29.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 60–65

M. V. Ivanov, K. A. Kutukova, R. M. Khudoerkov

MORPHOCHEMICAL CHANGES IN HUMAN STRIATUM DURING AGING

Research center of neurology, 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, e-mail: kitazatot@yandex.ru

Age-related neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease, are characterized by a number of pathomorphological signs, such as neuron loss in certain brain structures, gliosis, iron accumulation. However, the literature indicates that these signs can also be observed during normal (physiological) aging. The aim of our work was to evaluate qualitative and quantitative morphochemical changes in neurons and neuroglia, and also to localize iron (II) compounds in the human striatum during physiological aging. In the old age group, compared with the mature one, the size of the neuron bodies was significantly smaller, the neuronal distribution density did not differ, but the distribution density of both the overall glia and astrocytes was significantly higher. In the old age group, the accumulation of iron (II) compounds were seen along the walls of the vessels, as well as inside the cytoplasm of neurons and glial cells. We conclude that the results obtained may serve as a basis for the comparative study of the neurodegenerative process and for the earlier and more accurate diagnosis of neurodegenerative diseases associated with aging, including Parkinson's disease.

***Key words**: aging, human brain, striatum, neurons, astrocytes, iron*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 66–75
УДК 613.165:612.018:612.67:616-006-055:599.323.4

М. Н. Юрова, М. Л. Тындык, И. Г. Попович, А. Г. Голубев, В. Н. Анисимов

ГЕНДЕРНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВЛИЯНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И АССОЦИИРОВАННУЮ С ВОЗРАСТОМ ПАТОЛОГИЮ У МЫШЕЙ ЛИНИИ 129/*SV**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: aging@mail.ru

Мелатонин вводили подкожно в разовой дозе 1,2 мкг в 3-, 5-й и 7-й дни после рождения мышам линии 129/*Sv* и наблюдали их до естественной смерти. У взрослых самцов выявлено снижение массы тела и уменьшение вклада в смертность поражений легких, обнаруживаемых при посмертном вскрытии. У самок при отсутствии влияния мелатонина на массу тела наблюдали увеличение доли мышей с нарушениями эстрального цикла на поздних сроках жизни и ускорение смертности, связанной с гемангиомой матки. Изменения частоты обнаружения прочих опухолей были разнонаправленными: у самцов — снижение, у самок — повышение. Возраст смерти у последних 25% и 10% самцов увеличивался, а у самок снижался. Анализ полных кривых дожития в рамках модели Гомпертца не выявил изменений скорости старения и исходной смертности, достаточных для выхода за пределы, определяемые артефактным компонентом корреляции Стрелера—Милдвана между этими параметрами. В целом отмеченные тенденции оказались у самцов и самок разнонаправленными — благоприятными и неблагоприятными соответственно. Мелатонин противопоказан беременным, кормящим и детям до 18 лет. Гендерную специфичность эффектов мелатонина, по всей видимости, следует учитывать при оценке целесообразности его назначения указанным категориям.

Ключевые слова: мелатонин, неонатальное введение, продолжительность жизни, старение, закон Гомпертца, корреляция Стрелера—Милдвана, эстральные циклы, опухоли, гендерные эффекты

В публикациях о потенциальных геропротекторах (фармакологических средствах продления жизни и/или замедления старения) *неизменно* упоминается мелатонин [15, 22, 37, 58]. Такое отношение к этому индоламину, который в организме секретируется эпифизом, основано в первую очередь на данных о его антиоксидантной активности [46, 47] и о том, что возрастные нарушения циркадных ритмов секреции мелатонина участвуют в развитии целого ряда заболеваний [29]. Найдены режимы введения мелатонина, способные корректировать свойственные позднему возрасту расстройства, в том числе метаболические, сердечно-сосудистые, неврологические, иммунные [23, 39, 43, 48, 53]. Однако сведения о влиянии экзогенного мелатонина на продолжительность жизни лабораторных животных остаются немногочисленными и противоречивыми [1–4, 42, 46].

В последние годы влияние воздействий, оказываемых в период развития, на продолжительность всей предстоящей жизни привлекает все больше внимания в связи с так называемым ранним программированием (developmental programming) хронических неинфекционных заболеваний взрослых, в том числе сердечно-сосудистых, воспалительных, опухолевых, метаболических [20, 44, 54]. Эта тема обсуждается, в частности, и в связи с возможным участием мелатонина [55].

Препараты мелатонина во всем мире относятся к числу наиболее продаваемых безрецептурных средств [28, 32]. Считается, что экзогенный мелатонин в средних терапевтических дозах безвреден [30, 43]. Однако назначение мелатонина противопоказано при беременности, грудном вскармливании и детям до 18 лет [32, 40]. Нежелательными для беременных и детей считают дефицит мелатонина или нарушения ритма его эндогенного образования. Что касается долговременных эффектов кратковременного избытка мелатонина, возможного при приеме его препаратов, то данные на этот счет отсутствуют [59].

В настоящей статье сообщается о гендерной специфичности долговременных эффектов мелатонина после его кратковременного введения новорожденным мышам линии 129/*Sv*.

* Работа частично поддержана стипендией президента РФ СП-1252.2016.4. и грантом РФФИ № 17-304-50013\17.

Материалы и методы

Линия инбредных мышей 129/*Sv*, происходящая из Jackson Laboratories (Hollister, Калифорния, США), поддерживается в условиях вивария НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова с соблюдением условий, предусмотренных Европейской конвенцией по защите позвоночных, используемых в экспериментальных и других научных целях (CETS No. 123). Мыши находились под постоянным ветеринарным надзором для выявления болезненных признаков и принятия надлежащих мер, включая эвтаназию.

В разводке принимали участие 30 самок и 30 самцов. Всего от одной даты было отобрано 160 новорожденных. Так как введение препарата начинали до проявления признаков полового диморфизма, в результате в контрольной группе оказалось 50 самцов и 35 самок, в группе, получавшей мелатонин, — 39 самцов и 36 самок.

Для спаривания подсаживали самца в клетку к самке на ночь и отсаживали утром. На 3-, 5- и 7-й дни после рождения мышатам вводили подкожно по 1,2 мкг мелатонина («Sigma», США) в 0,05 мкл стерильной бидистиллированной воды («ДальХимФарм», Россия), что соответствует дозе 3–4 мг для новорожденных. Возраст, в котором вводили мелатонин, совпадает с периодом нечувствительности новорожденных мышей к стрессу [49]. Мышатам контрольной группы вводили стерильную бидистиллированную воду. Мышат-самцов отсаживали отдельно от самок в возрасте 1 мес в полипропиленовые клетки 30×21×10 см («Techniplast», Италия) по 5–7 в каждую и содержали в стандартных условиях освещения (с 8 до 20 ч — свет, с 20 до 8 ч — темнота,) при 22 °С без ограничений корма («ЛабораторКорм», Россия) и воды.

Раз в месяц мышей взвешивали и измеряли температуру тела с помощью ректального термометра, а также определяли количество корма в клетках сразу и через сутки после добавления, как описано ранее [10]. Каждые 3 мес брали у самок вагинальные мазки в течение 2 нед для оценки эстральной функции по результатам цитологического анализа [10].

Павших животных в день их обнаружения подвергали аутопсии. Все опухоли и органы с подозрением на наличие опухоли вырезали и фиксировали в 10 % формалине. После стандартной гистологической обработки заливали ткани парафином. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали под микроскопом. Опухоли классифицировали в соответствии с рекомендациями Международного агентства по изучению рака, как описано ранее в работе [10].

Поскольку время от смерти до аутопсии могло составлять до 24 ч, учитывали макроскопические изменения только в органах, наименее подверженных разложению. Самыми распространенными и узнаваемыми среди них были поражения легких. Эти поражения, квалифицированные как пневмонические макрофагальные инфильтраты, относительно часто, по сравнению с другими линиями, выявляли у мышей линии 129S4/*SvJae*, производной от 129/*Sv*, равно как и сосудистые новообразования [16]. У самок сравнительно часто выявляли поражение матки, квалифицируемое как гемангиома (*рис. 1*). Ее учитывали отдельно от других новообразований.



Рис. 1. Опухоли матки у мышей линии 129/Sv.

а — макрофото; б — микрофото гемангиомы матки (ув. 80), окраска гемотоксилином и эозином

Данные по дожитию аппроксимировали непрерывной параметрической моделью (1), основанной на законе Гомпертца в его минимальной форме, не учитывающей гетерогенность выборок и независимую от возраста смертность:

$$n(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{N(t) - N(t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{dN(t)}{dt};$$
$$\mu = n(t) \times \frac{1}{N(t)} = \lambda \cdot e^{\gamma}, \quad (1)$$

где $N(t)$ — число доживших до возраста t; Δt — инкремент t; $n(t)$ — уменьшение $N(t)$в течение Δt; $\mu(t)$ — сила смертности, то есть уменьшение $N(t)$ в течение Δt, отнесенное к числу доживших до возраста t; λ — m при t=0 (λ можно интерпретировать как обратный показатель исходной жизнеспособности); γ — скорость старения. При этом

$$N(t) = N_0 - e^{-\frac{\lambda}{\gamma}(e^{\gamma \cdot t} - 1)}, \quad (2)$$

где N_0 — число мышей.

Показано [21, 27, 62], что для малых выборок минимальная модель Гомпертца наиболее адекватна. Параметры уравнения (2) определяли по нормированным к единице данным о дожитии, используя метод максимального правдоподобия, реализованный в программе TableCurve2D 5.1 («Systat Software Inc., San Jose», CA, США), полностью функциональная пробная версия доступна на сайте http://www.sigmaplot.co.uk/products/tablecurve2d/tablecurve2d.php.

Значимость различий между оценками этих параметров определяли по перекрыванию 95 % доверительных интервалов (ДИ) этих оценок. Значимость различий между исходными данными о дожитии оценивали по логарифмическому ранговому критерию. Различия между рядами данных о дожитии в малых возрастных интервалах оценивали по критерию Манна—Уитни. Риск конкретных патологий в зависимости от возраста оценивали методом Каплана—Майера, цензурируя данные о дожитии по случаям, не ассоциированным с данной патологий. Различия между долями оценивали по точному критерию Фишера. Для этих тестов использовали GraphPad Prism v. 7.0. («GraphPad Sofrware, La Jolla», CA 92037, США). В таблицах представлены средние ± стандартные ошибки средних и 95 % ДИ.

Результаты и обсуждение

Использованный режим введения мелатонина не вызывал глубоких физиологических изменений. У самок различия массы тела отсутствовали (*рис. 2*, справа). У самцов обеих групп возрастная динамика массы тела была одинаковой, но после воздействия мелатонином у мышей опытной группы она стала несколько ниже, чем в контрольной. Этот эффект был более выражен ближе ко времени воздействия — в молодом возрасте, когда разница, составляющая 7 % от контрольных значений, достоверна. Различия между опытной и контрольной группой по потреблению корма и воды и температуре тела на протяжении жизни отсутствовали

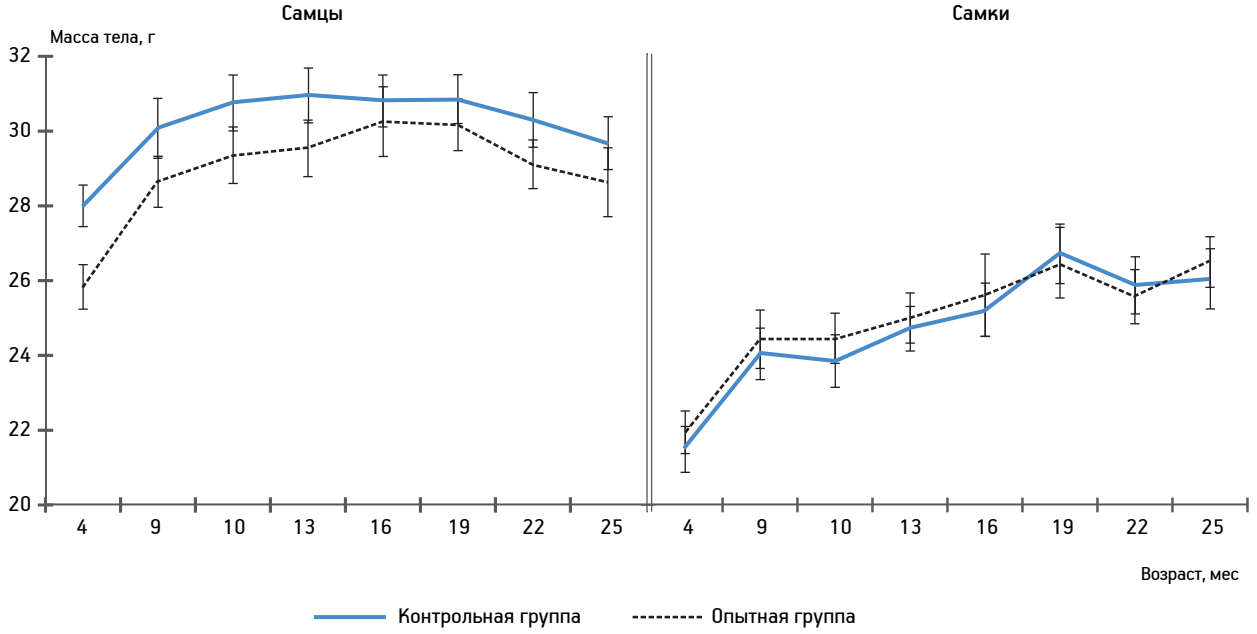


Рис. 2. Масса тела мышей линии 129/Sv после введения мелатонина новорожденным (опытная группа) и в контрольной группе («усы» — 95 % ДИ)

как у самцов, так и у самок, также отсутствовали изменения исследованных в возрасте 3 мес биохимических показателях (данные не приведены).

Сведения о частоте посмертного выявления различных патологических состояний приведены в *табл. 1–3*.

У самцов отмечали достоверное снижение вклада поражений легких в смертность и тенденцию к снижению частоты выявления опухолей. У самок эти тренды имели противоположную направленность. Что касается гемангиомы матки, то в обеих группах ее частота не различалась. Однако результаты анализа по Каплану—Майеру (*рис. 3*) показывают, что в опытной группе риск гемангиомы матки начинает нарастать достоверно раньше, чем в контрольной. Возможно, что этот эффект вносит вклад в те последствия неонатального введения мелатонина самкам, которые выражаются в повышении доли мышей с нарушениями эстральной функции в среднем и позднем возрасте (*табл. 4*).

Полные кривые дожития в опытной и контрольной группах сопоставлены на *рис. 4, а* для самцов и на рис. 4, *б* — для самок. Численные оценки параметров дожития приведены в табл. 1, 2.

У самцов при увеличении общей средней продолжительности жизни на грани достоверности можно отметить еще небольшие, но достоверные приращения средней продолжительности жизни последних 25 % и 10 % выживших животных. У самок 129/*Sv* опытной группы средняя

Таблица 1

Количественная оценка паттернов патологических изменений и дожития самцов мышей линии 129/*Sv* после неонатального введения мелатонина

Параметр		Контрольная группа, N_0=50	Опытная группа, N_0=39	Различие	p	Критерий
Частота опухолей, *n* (%)		7 (14 %)	3 (7,6)	•0,54	>0,05	Точный Фишера
Частота поражений легких, *n* (%)		27 (54)	10 (26)	•0,48	<0,01	
Средняя продолжительность жизни, сут	все	709±30 (651–767)	793±34 (726–860)	+12 %	>0,05	Лог-ранговый
					<0,05	Манна—Уитни
	последние 25 %	958±11 (936–980)	1017±8 (1001–1033)	+6 %	<0,0005	Манна—Уитни
	последние 10 %	989±13 (973–1005)	1034±9 (1019–1049)	+4,6 %	<0,02	
Максимальная продолжительность жизни, сут		1007	1042	+3,5 %	–	–
Скорость старения, сут$^{-1}$·10^5 (95 % ДИ)		434 (389–479)	530 (481–580)	+22 %	<0,05	ДИ не перекрываются
Начальная смертность, сут$^{-1}$·10^6 (95 % ДИ)		135 (99–171)	46 (30–62)	–66 %	<0,05	

Таблица 2

Количественная оценка паттернов патологических изменений и дожития самок мышей линии 129/*Sv* после неонатального введения мелатонина

Параметр		Контрольная группа, N_0=35	Опытная группа, N_0=36	Δ	*p*	Критерий
Частота гемангиомы матки, *n* (%)		23 (66)	21 (58)	•0,88	>0,05	Точный Фишера
Частота прочих опухолей, *n* (%)		2 (5,7)	7 (19)	•3,4	>0,15	
Частота поражений легких, *n* (%)		7 (20)	10 (28)	•1,4	>0,05	
Средняя продолжительность жизни, сут	все	758±32 (695–821)	719±27 (666–772)	–5,2 %	>0,05	Лог-ранговый
					>0,05	Манна—Уитни
	последние 25 %	937±11 (915–959)	893±9 (873–913)	–4,8 %	<0,01	Манна—Уитни
	последние 10 %	959±22 (916–1002)	912±11 (899–934)	–4,1 %	<0,05	
Максимальная продолжительность жизни, сут		989	930	–6 %	–	–
Скорость старения, сут$^{-1}$•10^5 (95 % ДИ)		691 (615–766)	652 (578–725)	–5,6 %	>0,05	ДИ перекрываются
Начальная смертность, сут$^{-1}$•10^6 (95 % ДИ)		20,2 (9,4–30,9)	35,6 (18,6–52,5)	+80 %	>0,05	

Таблица 3

Частота и локализация опухолей у мышей линии 129/*Sv*, подвергнутых неонатальному воздействию мелатонина

Показатель	Самцы		Самки	
	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа
Возраст обнаружения 1-й опухоли, сут	472	458	699	275
Эффективное число мышей (число мышей, доживших до срока обнаружения 1-й опухоли в сравниваемых группах)	46	35	35	36
Количество мышей с опухолями, *n* (%)	7 (15,2 %)	3 (8,6 %)	24 (68,6 %)	25 (69,4 %)
Количество мышей со злокачественными опухолями, *n* (%)	3 (6,5 %)	0	2 (5,7 %)	4 (11,1 %)
Общее число опухолей	7	3	25	32
Средняя продолжительность жизни мышей с опухолями, сут	816±62	840±97	864±16	751±33* (–13 %)
Количество мышей без опухолей, *n* (%)	39 (84,8 %)	32 (91,4 %)	11 (31,4 %)	11 (30,6 %)
Средняя продолжительность жизни мышей без опухолей, сут	688±32	853±26* (+24 %)	527±43	514±12
Локализация и тип опухоли, n				
Легкие				
аденома	2	3	1	3
аденокарцинома	1	1	0	1
Печень				
гемангиома	1	0	0	0
ангиосаркома	1	0	0	0
гепатокарцинома	1	0	1	1
Толстая кишка — аденокарцинома	0	0	0	0
Тимус — злокачественная лимфома	0	0	1	0
Эпидидимис — гемангиома	1	0	0	2
Почка — гемангиома	0	0	0	1
Яичник — гранулезоклеточная опухоль	0	0	0	1
Матка				
гемангиома	0	0	22	22
саркома	0	0	0	1

* $p<0,05$ — разница с контрольной группой того же пола достоверна.

продолжительность жизни не увеличилась, а у последних 25 % и 10 % выживших особей она достоверно уменьшилась.

У самцов при увеличении общей средней продолжительности жизни на грани достоверности можно отметить еще небольшие, но достоверные приращения средней продолжительности жизни последних 25 % и 10 % выживших животных.

В соответствии с моделью Гомпертца, изменения паттерна дожития самцов можно было бы интерпретировать как снижение исходной смертности (повышение исходной жизнеспособности), которое не полностью компенсировано увеличением скорости старения. Обратная связь между этими двумя параметрами известна как корреляция Стрелера—Милдвана. Однако последняя зависит не только от возможной реальной связи скорости старения и интенсивности выполнения функций, обеспечивающих жизнеспособность (компенсационный эффект смертности [25—27]), но и от неизбежного артефакта аппроксимации любых дискретных данных любой нелинейной многопараметрической моделью. Для данных о дожитии это было продемонстрировано в работах [17, 27, 56]. Ранее мы определили параметры артефактного компонента корреляции Стрелера—Милдвана у самок мышей линии 129/*Sv* [27].

Реальные изменения параметров дожития должны отражаться в достоверных отклонениях соответствующих точек в координатах (γ, $\ln\lambda$) от артефактной регрессии $\ln\lambda$ на γ. Таким способом было показано [27], что при введении метформина и рапамицина взрослым мышам увеличение про-

должительности жизни связано с достоверными отклонениями оценок параметров модели Гомпертца от артефактной регрессии по оси lnλ, а при ограничении энергетической ценности питания — по оси γ. Таким образом, фармакологические воздействия повышают исходную жизнеспособность, а ограничение энергетической ценности питания снижает скорость старения [14]. При неонатальном введении мелатонина, как показано на *рис. 5*, все оценки lnλ и γ, относящиеся как к опытным, так и к контрольным животным, не отклонялись значимо от контрольной артефактной регрессии. Это значит, что все они лежат в диапазоне величин, которые можно получить с разными малыми выборками из одной контрольной популяции.

Таким образом, тенденции к увеличению жизнеспособности и продолжительности жизни у самцов и к уменьшению у самок после введения мелатонина новорожденным слабы и недостоверны, но по направленности они соответствуют совокупности других эффектов, которые можно считать благоприятными для самцов и неблагоприятными для самок.

Полученные результаты можно рассматривать с нескольких позиций, сопоставляя: 1) эффекты кратковременного введения мелатонина новорожденным самцам и самкам; 2) эффекты кратковременного введения новорожденным и длительного — взрослым (литературные данные); 3) эффекты кратковременного введения мелатонина и других препаратов новорожденным. Другим препаратом, исследованным в этом отношении, является метформин, который вводили как в течение жизни взрослым [7, 9], так и кратковременно новорожденным мышам [12]. Результаты по мелатонину и метформину даны в *табл. 5*.

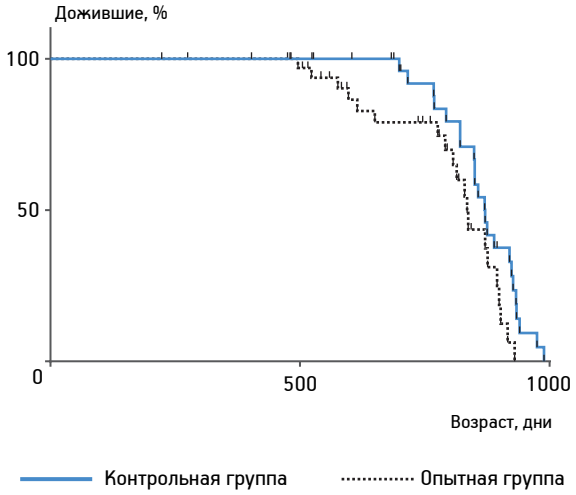


Рис. 3. Графики Каплана—Майера, показывающие вероятность дожития до указанного возраста без патологии, отличной от гемангиомы матки.

Штрихами показаны цензурированные случаи смерти, ассоциированные с такой патологией. Достоверность отличия опытной группы от контрольной по лог-ранговому тесту соответствует p=0,033

Первый вывод из табл. 5 состоит в том, что мелатонин, как и метформин, по-разному влияет на продолжительность жизни при кратковременном введении новорожденным и при длительном — взрослым. Второй вывод: эффекты раннего введения благоприятны для самцов и неблагоприятны для самок. Кратковременное введение мелатонина новорожденным проявляется в тенденции к снижению частоты развития опухолей различных локализаций и поражений легких у самцов и в противоположных тенденциях у самок (ранее повышение частоты опухолей было описано при введении мелатонина взрослым мышам [13]). Каждая из этих тенденций сама по себе статистически недостоверна, но в совокупности они вписы-

Таблица 4

Соотношение числа самок мышей линии 129/*Sv* с нормальными или нерегулярными эстральными циклами в разных возрастных группах после введения мелатонина новорожденным (М) и в контрольной группе (К)

Возраст, мес	Число мышей с нормальными/нерегулярными циклами		*p* между опытной (М) и контрольной группой по соотношению имеющих нормальные и нерегулярные эстральные циклы		Увеличение доли опытных (М) мышей с нерегулярными эстральными циклами относительно доли в контрольной группе, %
	К	М	критерий χ^2	точный критерий Фишера	
4	35/0	37/1	0,334	1,000	3
7	28/7	28/10	0,525	0,588	6
10	34/0	32/5	**0,026**	0,055	13
13	32/2	26/11	**0,009**	**0,013**	16
16	27/3	26/7	0,224	0,308	11
19	27/1	21/6	**0,038**	0,051	12

Примечание. Величины *p*, выделенные жирным шрифтом, соответствуют достоверным различиям.

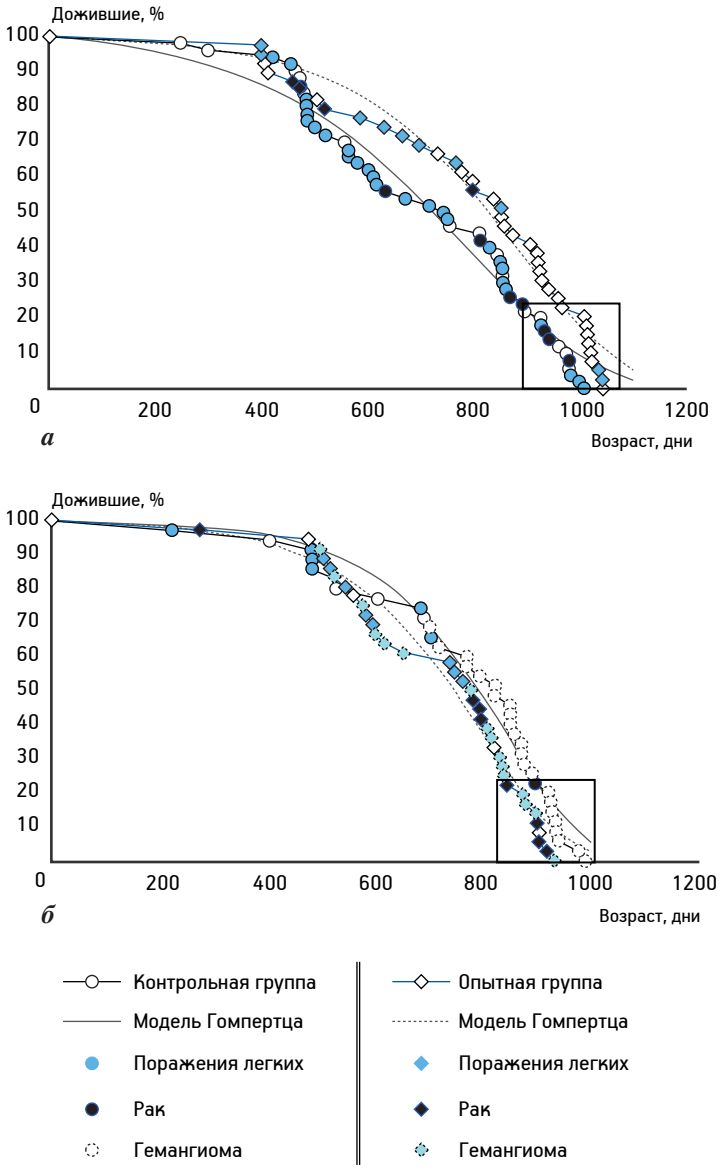


Рис. 4. Графики дожития самцов (а) и самок (б) мышей линии 129/Sv после введения мелатонина новорожденным (опытная группа) и в контрольной группе.

Ассоциированные с конкретными случаями смерти патологические состояния обозначены градациями серого. Рамкой справа выделены последние 25% выживших

ваются в общую картину вместе с другими выявленными эффектами.

Масса тела после кратковременного введения мелатонина новорожденным снижалась у самцов и не менялась у самок (при введении метформина — снижается и растет соответственно). Неограниченная доступность еды в лабораторных условиях приводит мышей к фактическому перееданию и избытку массы тела [51], что принято считать неблагоприятным для продолжительности жизни и подверженности опухолям. Поэтому снижение массы тела можно считать благоприятным эффектом, который в данном случае оказывается специфическим для самцов. Изменения массы тела определяются балансом потребления пищи и расходования энергии на термогенез и локомоцию. На первые два фактора введение мелатонина новорожденным не влияло (данные не приведены). Все опубликованные данные по влиянию мелатонина на расход энергии относятся к взрослым животным. Из наших результатов следует, что перенесение таких выводов на эффекты воздействия мелатонином на новорожденных требует осторожности.

В целом влияние мелатонина на энергетический баланс взрослых животных проявляется в увеличении расхода энергии и в снижении массы тела [18]. В частности, у взрослых самцов крыс мелатонин повышает двигательную активность ночью без изменений потребления пищи [57]. Также описана способность мелатонина снижать потребление пищи и массу тела [36], но при этом половые различия отмечены не были. В общем эти эффекты соответствуют опи-

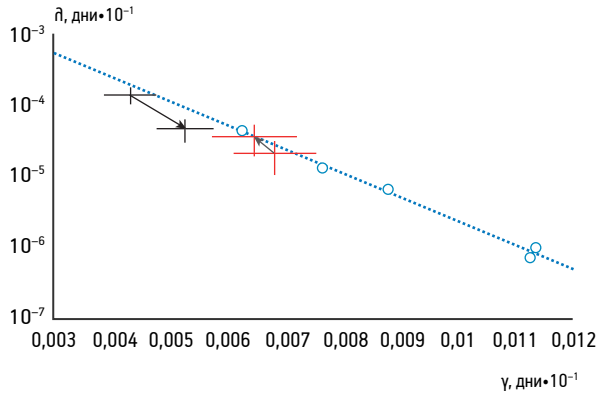


Рис. 5. Оценки изменений параметров дожития по модели Гомпертца (скорость старения γ по линейной абсциссе и начальная смертность λ по логарифмической ординате) после введения мелатонина новорожденным самцам (черная стрелка) и самкам мышей (серая стрелка) в сравнении с артефактным компонентом корреляции Стрелера—Милдвана (пунктир).

«Усы» — 95% ДИ оценок γ и λ (точек на перекрещениях усов). Кружками обозначены данные пяти контрольных выборок, использованные в разных экспериментах и проанализированные ранее в [27]

Таблица 5

Сравнительный результат введения мелатонина/метформина новорожденным в течение короткого времени и взрослым в течение жизни

Показатель	Кратковременное новорожденным		Длительное взрослым	
	самцы	самки	самцы	самки
Масса тела	$\downarrow^{1}$ / $\downarrow^{2}$	$–^{1}$ / $\uparrow^{2}$	? / $–^{3}$	$\uparrow^{7}$ /$–^{3}$
Продолжительность жизни	$\uparrow^{1}$ / $\uparrow^{2}$	$\downarrow^{1}$ / $\downarrow^{2}$	? / $\downarrow^{3}$ $\uparrow^{4,\,8}$	$\uparrow^{7}$ / $\uparrow^{3,\,5,\,6–8}$
Опухоли	$\downarrow^{1}$ / $\downarrow^{2}$	$\uparrow^{1}$ / $–^{2}$	? / $\downarrow^{3}$	$\uparrow^{7}$ / $\downarrow$ $–^{6}$
Эстральные нарушения	НП	$\uparrow^{1}$ / $\uparrow^{2}$	НП	$–^{7}$/$–^{3}$

Примечание. ↓ снижение; ↑ повышение; – нет эффекта; ? — нет данных; НП — не применимо; надстрочные индексы соответствуют ссылкам (линия мышей, источник): (1) 129/*Sv* (данная работа); (2) 129/*Sv* [12]; (3) 129/*Sv* [9]; (4) *C*57*BL*/6 [34]; (5) *SHR* [8]; (6) *SHR* [7]; (7) *CBA* [13]; (8) *UM-HET*3 [52].

санным в настоящей статье (при всех оговорках относительно возрастных, половых и видовых особенностей [5, 6]). Отмечены параллели между эффектами мелатонина и ограничения энергетической ценности питания на молекулярном уровне [31, 35, 45].

Еще одним потенциальным геропротектором, способным вызывать долговременные эффекты при кратковременном воздействии на новорожденных, является метформин [8, 12]. Этот антидиабетический бигуанид влияет на сигнальные пути, включающие *mTOR*, AMPK и другие узловые точки молекулярных механизмов, которые определяют зависимость между продолжительностью жизни и энергетическим балансом организма [60].

Черты близкого сходства между молекулярными механизмами действия мелатонина и метформина не просматриваются. Эффекты мелатонина могут быть опосредованы его антиоксидантной активностью [11, 46, 47], но она может быть повышена так долго, как долго повышен уровень мелатонина в организме. Поскольку сигнальные функции АФК вовлечены в эпигенетические механизмы [24, 50], антиоксидантная активность может, в принципе, иметь долговременные последствия. Эпигенетические изменения могут быть также опосредованы мембранными рецепторами мелатонина. Их наличие в головном мозге, в том числе в областях, участвующих в нейроэндокринной регуляции [61], может быть причиной гендерной специфичности эффектов раннего кратковременного введения мелатонина. Также описаны ядерные рецепторы мелатонина, участвующие в морфогенетических процессах, в том числе в головном мозге [38, 41]. Отмечены различия, связанные с полом и длительностью введения мелатонина, в его влиянии на экспрессию одного из нейротрофических факторов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в головном мозгу крыс [33]. В этом плане важно, что у грызунов нейрогенез продолжается до 10 дней после рождения [19], поэтому даже небольшие изменения в этот период могут приводить к значительным последствиям.

Заключение

В более общей перспективе получено еще одно свидетельство того, что на подверженность заболеваниям позднего возраста могут нежелательным образом повлиять кратковременные воздействия в раннем возрасте, даже если их непосредственные эффекты могут расцениваться как полезные.

Литература

1. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 40–47.

2. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов крыс // Вопр. онкол. 2008. Т. 54. № 1. С. 70–77.

3. Anisimov V.N. Effects of melatonin on longevity / Ed. by S. Rattan // Modulat. Aging Longevity. 2003. Vol. 5. P. 239–260.

4. Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A. et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103. P. 300–305. doi:10.1002/ijc.10827.

5. Anisimov V.N., Arbeev K.G., Popovich I.G. et al. Is early life body weight a predictor of longevity and tumor risk in rats? // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 807–816. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.02.004.

6. Anisimov V.N., Arbeev K.G., Popovich I.G. et al. Body weight is not always a good predictor of longevity in mice // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 305–319. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.12.007.

7. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. P. 2769–2773. doi:10.4161/cc.7.17.6625.

8. Anisimov V.N., Berstein L.M., Popovich I.G. et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice // Aging. 2011. Vol. 3. P. 148–157.

9. Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. et al. Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice // Aging. 2010. Vol. 2. P. 945–958.

10. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Methods of testing pharmacological drugs effects on aging and life span in mice // Meth. molec. Biol. 2013. Vol. 1048. P. 145–160. doi:10.1007/978–1-62703–556–9_12.

11. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta Bioenergetics. 2006. Vol. 1757. P. 573–589. doi: 10.1016/j.bbabio.2006.03.012.

12. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice neonatally exposed to metformin // Cell Cycle. 2015. Vol. 14. P. 46–45. doi:10.4161/15384101.2014.973308.

13. Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // J. Geront. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56. P. B311–B323.

14. Anversa P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma // Circ. Res. 2005. Vol. 97. P. 411–414. doi:10.1161/01.res.0000182212.09147.56.

15. Barardo D., Thornton D., Thoppil H. et al. The DrugAge database of aging-related drugs // Aging Cell. 2017. Vol. 16. P. 594–597. doi:10.1111/acel.12585.

16. Brayton C.F., Treuting P.M., Ward J.M. Pathobiology of aging mice and GEM: background strains and experimental design // Vet. Pathol. 2012. Vol. 49. P. 85–105. doi:10.1177/0300985811430696.

17. Burger O., Missov T.I. Evolutionary theory of ageing and the problem of correlated Gompertz parameters // J. Theor. Biol. 2016. Vol. 408. P. 34–41. doi:10.1016/j.jtbi.2016.08.002.

18. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // J. Pineal Res. 2014. Vol. 56. P. 371–381. doi:10.1111/jpi.12137.

19. Clancy B., Finlay B.L., Darlington R.B., Anand K.J. Extrapolating brain development from experimental species to humans // Neurotoxicology. 2007. Vol. 28. P. 931–937. doi:10.1016/j.neuro.2007.01.014.

20. Davis K., Chamseddine D., Harper J.M. Nutritional limitation in early postnatal life and its effect on aging and longevity in rodents // Exp. Geront. 2016. Vol. 86. P. 84–89. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.001.

21. De Magalhaes J.P., Cabral J.A., Magalhaes D. The influence of genes on the aging process of mice: a statistical assessment of the genetics of aging // Genetics. 2005. Vol. 169. P.265–274. doi:10.1534/genetics.104.032292.

22. Ding A.-J., Zheng S.-Q., Huang X.-B. et al. Current perspective in the discovery of anti-aging agents from natural products // Nat. Prod. Bioprospect. 2017. doi:10.1007/s13659–017–0135–9.

23. Favero G., Franceschetti L., Buffoli B. et al. Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology // Ageing Res. Rev. 2017. Vol. 35. P. 336–349. doi: 10.1016/j.arr.2016.11.007.

24. Forman H.J. Redox signaling: An evolution from free radicals to aging // Free Rad. Biol. Med. 2016. Vol. 97. P. 398–407. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.003.

25. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. The Biology of Life Span: A Quantitative Approach. New York: Harwood Academic Publisher, 1991.

26. Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. A tale of two concepts: Harmonizing the free radical and antagonistic pleiotropy theories of aging // Antioxidants Redox Signaling. 2017. doi:10.1089/ars.2017.7105.

27. Golubev A., Panchenko A., Anisimov V. Applying parametric models to survival data: tradeoffs between statistical significance, biological plausibility, and common sense // Biogerontology. 2018. Vol. 19. P. 341–365. doi:10.1007/s10522–018–9759–3.

28. Grigg-Damberger M.M., Ianakieva D. Poor quality control of over-the-counter melatonin: What they say is often not what you get // J. clin. Sleep Med. 2017. Vol. 13. P. 163–165. doi:10.5664/jcsm.6434.

29. Hardeland R. Melatonin in healthy aging and longevity // In: Rattan S., Sharma R. (Ed.). Hormones in Ageing and Longevity. New York: Springer, 2017. P. 209–242. doi:10.1007/978–3-319–63001–4_10.

30. Hassell K.J., Reiter R.J., Robertson N.J. Melatonin and its role in neurodevelopment during the perinatal period: a review // Fetal Maternal Med. Rev. 2013. Vol. 24. P. 76–107. doi:10.1017/S0965539513000089.

31. Jenwitheesuk A., Park S., Wongchitrat P. et al. Comparing the effects of melatonin with caloric restriction in the hippocampus of aging mice: Involvement of sirtuin1 and the FOXOs pathway // Neurochem. Res. 2018. Vol. 43. P. 144–152. doi:10.1007/s11064–017–2369–7.

32. Kennaway D.J. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics // J. Paediat. Child Hlth. 2015. Vol. 51. P. 584–589. doi:10.1111/jpc.12840.

33. Laste G., Ripoll Rozisky J., Caumo W., Lucena da Silva Torres I. Short- but not long-term melatonin administration reduces central levels of brain-derived neurotrophic factor in rats with inflammatory pain // Neuroimmunomodulation. 2015. Vol. 22. P. 358–364.

34. Martin-Montalvo A., Mercken E.M., Mitchell S.J. et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice // Nat. Commun. 2013. Vol. 4. doi:10.1038/ncomms3192.

35. Mayo J. C., Sainz R. M., Menéndez P. G. et al. Melatonin and sirtuins: A «not-so unexpected» relationship // J. Pineal Res. 2017. Vol. 62. doi:10.1111/jpi.12391.

36. Montano M.E., Molpeceres V., Mauriz J.L.et al. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male Wistar rats // Nutr. Hosp. 2010. Vol. 25. P. 931–938. doi:0.3305/nh.2010.25.6.4803.

37. Moskalev A., Chernyagina E., De Magalhaes J.P. et al. Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease // Aging. 2015. Vol. 7. P. 616–628.

38. Naji L., Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Calvo J.R. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs // Life Sci. 2004. Vol. 74. P. 2227–2236. doi:10.1016/j.lfs.2003.08.046.

39. Nooshinfar E., Safaroghli-Azar A., Bashash D., Akbari M.E. Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer // Breast Cancer. 2017. Vol. 24. P. 42–51. doi:10.1007/s12282-016-0690-7.

40. Onaolapo O.J., Onaolapo A.Y. Melatonin, adolescence, and the brain: An insight into the period-specific influences of a multifunctional signaling molecule // Birth Defects Res. 2017. Vol. 109. P. 1659–1671. doi:10.1002/bdr2.1171.

41. Park H.T., Baek S.Y., Kim B.S. et al. Developmental expression of 'RZR beta, a putative nuclear-melatonin receptor' mRNA in the suprachiasmatic nucleus of the rat // Neurosci. Lett. 1996. Vol. 217. P. 17–20.

42. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases // Endocrine. 2005. Vol. 27. P. 201–212. doi:10.1385/endo:27:2:201.

43. Posadzki P.P., Bajpai R., Kyaw B.M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action // BMC Med. 2018. Vol. 16. doi:10.1186/s12916–017–1000–8.

44. Preston J.D., Reynolds L.J., Pearson K.J. Developmental origins of health span and life span: A mini-review // Gerontology. 2018. Vol. 64. P. 237–245.

45. Ramis M.R., Esteban S., Miralles A. et al. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases // Mech. Ageing Dev. 2015. Vol. 146–148. P. 28–41. doi:10.1016/j.mad.2015.03.008.

46. Reiter R., Tan D., Rosales-Corral S. et al. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions // Molecules. 2018. Vol. 23. P. 509.

47. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // J. Pineal Res. 2016. Vol. 61. P. 253–278. doi:doi:10.1111/jpi.12360.

48. Rodriguez M.I., Escames G., Lopez L.C. et al. Improved mitochondrial function and increased life span after chronic melatonin treatment in senescent prone mice // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 749–756. doi:10.1016/j.exger.2008.04.003.

49. Schmidt M., Enthoven L., Van der Mark M. et al. The postnatal development of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the mouse // Int. J. Develop. Neurosci. 2003 Vol. 21. P. 125–132. doi:10.1016/S0736–5748(03)00030–3.

50. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress // Redox. Biol. 2017. Vol. 11. P. 613–619. doi:10.1016/j.redox.2016.12.035.

51. Sohal R.S., Forster M.J. Caloric restriction and the aging process: a critique // Free Rad. Biol. Med. 2014. Vol. 73. P. 366–382. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.015.

52. Strong R., Miller R.A., Antebi A. et al. Longer lifespan in male mice treated with a weakly estrogenic agonist, an antioxidant, an α-glucosidase inhibitor or a Nrf2-inducer // Aging Cell. 2016. Vol. 15. P. 872–884. doi:10.1111/acel.12496.

53. Sun H., Gusdon A.M., Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year // Curr. Opin. Lipidol. 2016. Vol. 27. P. 408–413. doi:10.1097/MOL.0000000000000314

54. Sun L.Y., Fang Y., Patki A. et al. Longevity is impacted by growth hormone action during early postnatal period // eLife. 2017. Vol. 6. doi:10.7554/eLife.24059

55. Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N. Developmental programming of adult disease: Reprogramming by Melatonin? // Int. J. molec. Sci. 2017. Vol. 18. doi:10.3390/ijms18020426.

56. Tarkhov A.E., Menshikov L.I., Fedichev P.O. Strehler-Mildvan correlation is a degenerate manifold of Gompertz fit // J. Theor. Biol. 2017. Vol. 416. P. 180–189. doi:10.1016/j.jtbi.2017.01.017.

57. Terrón M.P., Delgado-Adámez J., Pariente J.A. et al. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats // Physiol. Behav. 2013. Vol. 118. P. 8–13. doi:10.1016/j.physbeh.2013.04.006.

58. Vaiserman A., Lushchak O. Implementation of longevity-promoting supplements and medications in public health practice: achievements, challenges and future perspectives // J. Translat. Med. 2017. Vol. 15. doi:10.1186/s12967–017–1259–8.

59. Wilkinson D., Shepherd E., Wallace E.M. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus // Cochrane Database Systematic Rev. 2016. Vol. 3. doi:10.1002/14651858.CD010527.pub2.

60. Wu L., Zhou B., Oshiro-Rapley N. et al. An ancient, unified mechanism for metformin growth inhibition in C. elegans and cancer // Cell. 2016. Vol. 167. P. 1705–1718. doi:10.1016/j.cell.2016.11.055.

61. Wu Y.H., Zhou J.N., Balesar R. et al. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone // J. Compar. Neurol. 2006. Vol. 499. P. 897–910. doi:10.1002/cne.21152.

62. Yen K., Steinsaltz D., Mobbs C.V. Validated analysis of mortality rates demonstrates distinct genetic mechanisms that influence lifespan // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 1044–1051. doi:10.1016/j.exger.2008.09.006.

Поступила в редакцию 03.12.2018
После доработки 25.12.2018
Принята к публикации 27.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 66–75

M. N. Yurova, M. L. Tyndyk, I. G. Popovich, A. G. Golubev, V. N. Anisimov

GENDER-SPECIFIC EFFECTS OF NEONATAL ADMINISTRATION OF MELATONIN ON LIFESPAN AND AGE-ASSOCIATED PATHOLGY IN 129/*SV* MICE

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: aging@mail.ru

Melatonin was administered at the dose of 1,2 mcg per capita (an equivalent to pediatric dosages) at days 1, 3 and 5 postpartum to 129/*Sv* mice, which were followed thereafter till their natural deaths. In adult males, findings included a decrease in body weight and an increase in the contribution of pulmonary lesions, which were revealed upon postmortem examinations, to the overall mortality. In adult females, no changes in body weight occurred, the proportion of middle- and late-age mice having irregular estrous cycles increased, and mortality associated with uterine hemangiomas was accelerated. Trends in malignant tumor yields were different: a decrease in males and an increase in females. Tends in survival patterns were expressed as significant increases or decreases in the lifespans of the last 25% and 10% of male or female survivors respectively. An analysis of the complete survivorships curves in terms of the Gompertz model showed that changes in the initial mortality and aging rate were within the limits determined by the artifactual component of the Strehler—Mildvan correlation between these parameters. On a whole, the trends found in the present work were opposite in males and females being mostly favorable for the former and adverse for the latter. Gender specificity should be kept in mind upon considering the use of melatonin by children and their mothers.

***Key words**: melatonin, lifespan, aging, development, Gomperz law, Strehler—Mildvan correlation, estrous cycles, tumor incidence, gender-specific effects*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 76–84
УДК 612.014.44:612.018:612.1-053:599.323.4+577.31

М. Г. Плисс[1, 2], Н. В. Кузьменко[1, 2], Н. С. Рубанова[2], В. А. Цырлин[1]

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И НА ПОВЕДЕНИЕ НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru; [2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Цель работы — изучение на нормотензивных крысах разных возрастных групп (3, 15 и 22 мес) синхронности функционирования сердечно-сосудистой системы и локомоторной активности животных в тесте «открытое поле» путем однократного введения экзогенного мелатонина в разных дозах (1 и 10 мг/кг). Исследования выявили однонаправленный дозозависимый эффект экзогенного мелатонина на локомоторную активность крыс различного возраста и зависимый от возраста эффект мелатонина на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы. Это свидетельствует о возможной десинхронизации с возрастом циркадных ритмов локомоторной активности и функционирования сердечно-сосудистой системы, что может приводить к несоответствию параметров гемодинамики уровню локомоторной активности.

Ключевые слова: мелатонин, циркадный ритм, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, тест «открытое поле»

Известно, что функционирование организма подвержено суточной и сезонной динамике. Основным регулятором физиологических и поведенческих циркадных ритмов является супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, имеющее нервные связи с эпифизом и другими отделами головного мозга. Самым сильным сигналом для синхронизации биологических часов является чередование светлого и темного времени суток, которое через СХЯ посредством транскрипционной/трансляционной обратной связи, состоящей из часовых генов и их белковых продуктов, регулирует выработку мелатонина пинеальной железой и синхронизирует работу всего организма [1, 2, 6, 36]. Кроме того, каждый орган имеет свою систему биологических часов. Так, ритмическая экспрессия часовых генов показана в сердце, аорте, а также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов [6].

Циркадные и цирканнуальные циклы ассоциированы с изменением в организме уровня мелатонина — гормона, который вырабатывается в эпифизе в темное время суток [10]. После биосинтеза пинеальный мелатонин высвобождается в систему кровообращения и достигает всех биологических жидкостей, включая цереброспинальную жидкость, желчь, слюну, синовиальную жидкость, сперму, фолликулярную жидкость, амниотическую жидкость, грудное молоко и слезы. Также мелатонин продуцируется экстрапинеально кожей, сетчаткой глаза, тимусом, селезенкой, сердцем, мышцами, печенью, желудком, поджелудочной железой, кишечником, плацентой, яичками, яичником, костным мозгом, корой головного мозга и стриатумом [8, 29]. Эндогенный мелатонин вызывает множественные физиологические реакции, включая синхронизацию циркадных ритмов организма, регуляцию цикла сна—бодрствования, антиоксидантную способность, модуляцию иммунной и сердечно-сосудистой систем. Свое действие мелатонин в организме млекопитающих реализует через *MT*1 и *MT*2 мембранные рецепторы, связанные с *G* белками. *MT*-рецепторы, чувствительные к мелатонину, были найдены в различных отделах ЦНС — коре головного мозга, гиппокампе, таламусе, эпифизе, гипофизе, среднем мозге, мозжечке, СХЯ [2, 37]. Помимо головного мозга и сетчатки глаза, *MT*1 и *MT*2 обнаружены практически во всех системах органов, в том числе и сердечно-сосудистой системе. *MT*1- и *MT*2-рецепторы были найдены в желудочках сердца, аорте и артериях [18, 19, 40].

*MT*1- и *MT*2-рецепторы отличаются по молекулярной структуре. *MT*1-рецепторы свя-

заны, в основном, с *Gαi*- и *Gαq*-белками, а *MT2*-рецепторы — с *Gαi*-белком. Стимуляция *Gαi*-белка снижает уровень цАМФ в клетке и сопровождается активацией калиевых каналов [40]. *Gαq*-стимуляция приводит к активации фосфолипазы *C*, стимулирует продукцию диацилглицерола и инозитол-3-фосфата, а также увеличивает уровень внутриклеточного Ca^{2+} [40]. Чувствительность к мелатонину *MT*1-рецепторов выше, чем *MT2* [19, 34]. Вероятно, последовательная активация *Gαi* и *Gαq* субъединиц мелатонином обеспечивает переключение фаз циркадного цикла [10]. *Gαq*-стимуляция мелатонинергических рецепторов сердечно-сосудистой системы вызывает вазоконстрикцию, а возбуждение *Gαi*-белка — вазодилатацию [40]. В исследованиях *in vitro* на фрагменте хвостовой артерии взрослой крысы наблюдали увеличение вазоконстрикторного эффекта норадреналина и вазопрессина под действием мелатонина [32, 48], а на фрагментах аорты и брыжеечной артерии был показан вазодилататорный эффект мелатонина [51, 55]. Эффект мелатонина на сосуды во многом зависит от плотности в них *MT*1- и *MT*2-рецепторов. Действие мелатонина на параметры гемодинамики связывают с активацией *MT*-рецепторов, локализованных в сердечно-сосудистой системе, а также с модуляцией тонуса вегетативной нервной системы [40], что в итоге обеспечивает синхронизацию функционирования сердечно-сосудистой системы и других систем организма, а также поведенческой активности.

В экспериментальных исследованиях установлено, что с возрастом экспрессия *MT*1- и *MT*2-рецепторов изменяется как в периферических тканях [46], так и в ЦНС [28, 52], в том числе из-за снижения уровня эндогенного мелатонина [28, 31]. Очевидно, что эффект экзогенного мелатонина на параметры гемодинамики и на поведение будет зависеть от его дозы, а также от возраста субъекта.

Цель работы — изучение на нормотензивных крысах разных возрастных групп влияния однократного введения экзогенного мелатонина в разных дозах на параметры гемодинамики и компоненты вариабельности сердечного ритма, а также на поведение животных в тесте «открытое поле». На основе полученных данных сделать вывод о синхронности функционирования сердечно-сосудистой системы и локомоторной активности животных разных возрастных групп.

Материалы и методы

Условия проведения исследований соответствовали требованиям этического комитета НМИЦ им. В. А. Алмазова, European Communities Council Directive 1986 (86/609/ EEC) и правилам, изложенным в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Эксперименты были поставлены на конвенциональных крысах-самцах линии *Wistar* возраста 3, 15 и 22 мес (питомник «Рапполово»). Животные были разделены на три группы (1-я — 3-месячные, 2-я — 15-месячные, 3-я — 22-месячные) по 24 в каждой. Крыс содержали в условиях естественного освещения, при *t* 20 °C, свободном доступе к пище и воде.

Все эксперименты были проведены с 10 до 15 ч (при длине светлого времени суток 11–13 ч), когда уровень эндогенного мелатонина минимален. На молодых и возрастных половозрелых крысах исследовали воздействие однократного введения экзогенного мелатонина в разных дозах на параметры гемодинамики и компоненты вариабельности сердечного ритма (ВСР), а также влияние мелатонина на поведение крыс в тесте «открытое поле».

Для данных экспериментов был использован мелатонин («Purtan's Pride», США). Каждая группа крыс была разделена на три подгруппы — контрольную и две опытные — по 8 животных в каждой. Крысам опытных подгрупп вводили внутрибрюшинно раствор мелатонина в физиологическом растворе в дозе 1 и 10 мг/кг объемом 3 мл. Животным контрольных подгрупп внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в объеме 3 мл. Через 30 мин после введения растворов проводили тест «открытое поле», затем регистрировали параметры гемодинамики.

Влияние экзогенного мелатонина на поведение крыс было исследовано с помощью теста «открытое поле» [24]. Для теста использовали квадратный открытый манеж из белого пластика с размером стороны 76 см и с высотой бортов 27 см, поделенный на квадраты со стороной 19 см, с круглыми отверстиями диаметром 2 см в вершинах квадратов. Для наблюдения за поведением крыс в «открытом поле» была использована камера (автомобильный регистратор), размещенная таким образом, чтобы полностью обозревать манеж. Манеж располагался на полу манипуляционной зоны вивария, микроклимат (температура, влажность) которой не отличался от комнаты содержа-

ния животных. Освещенность в манипуляционной зоне была 487 люкс (искусственное освещение).

При проведении теста крысу помещали в центр манежа и затем в течение 5 мин вели наблюдение за ее поведением. Оценивали следующие показатели: латентный период в секундах (от помещения животного в манеж до начала двигательной активности), горизонтальная активность (число пересеченных секторов-квадратов), вертикальная активность (число вертикальных стоек с отрывом передних лап от пола), число прохождений через центр «открытого поля», число обследованных отверстий, уринации (число актов), дефекации (число болюсов), груминг. Также рассчитывали общую локомоторную активность как сумму горизонтальной, вертикальной активности и актов груминга. После тестирования каждого животного для ликвидации органических меток манеж протирали салфетками, пропитанными слабым раствором пероксида водорода.

Параметры гемодинамики измеряли у бодрствующих животных, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart на системе неинвазивного измерения кровяного давления («ADInstruments», Австралия), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет регистрировать САД и межсистольный интервал (МСИ) на хвосте крысы. При измерении параметров производили 5–6 тестирований, затем вычисляли среднее арифметическое значение.

Одновременно с регистрацией параметров гемодинамики с помощью программы Chart проводили спектральный анализ ВСР. Для анализа брали короткие участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии, рассчитывали в $мс^2$/Гц низкочастотный компонент спектра (НЧ 0,15–0,8 ГЦ), используемый как маркер активности симпатической нервной системы, и высокочастотный компонент спектра (ВЧ 0,8–2,5 Гц), характеризующий парасимпатическую активность [7]. По соотношению НЧ/ВЧ делали вывод о симпатовагусном балансе в регуляции работы сердца, сумма НЧ+ВЧ отражала общую ВСР.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0. Поскольку обследуемые подгруппы включали небольшое число животных, использовали методы непараметрической статистики. Две независимые подгруппы сравнивали с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия данных при $\rho<0,05$. Результаты измерений представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Выраженность эффекта мелатонина на исследуемые параметры также была рассчитана в процентах. При расчете были использованы медианы параметров для каждой подгруппы, за 100 % принимали медиану контрольной подгруппы.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании сравнение контрольных подгрупп животных разного возраста не выявило существенных различий в параметрах гемодинамики и компонентах спектра ВСР, а также в поведении в тесте «открытое поле», за исключением существенного уменьшения вертикальных стоек у 22-месячных крыс по сравнению с 3-месячными ($\rho=0,04$), которое, вероятно, объясняется возрастными изменениями в опорно-двигательном аппарате животных.

Снижение АД было показано в опытах на крысах при длительном введении мелатонина в дозе 10 мг/кг [26, 39]. В то же время, однократное внутривенное введение мелатонина в дозе 5 и 15 мг/кг не вызывало существенных изменений АД и ЧСС у крыс [15]. В настоящей работе однократное внутрибрюшинное введение мелатонина в дозе 1 мг/кг не вызывало существенных изменений параметров гемодинамики и компонентов спектра ВСР у 15- и 22-месячных нормотензивных бодрствующих крыс, только у 3-месячных крыс наблюдали тенденцию повышения САД ($\rho=0,2$ по сравнению с контрольной подгруппой) и увеличение общей мощности ВСР ($\rho=0,03$ по сравнению с контрольной подгруппой), *табл. 1*. В то же время, после однократного введения мелатонина в дозе 10 мг/кг мы наблюдали увеличение САД у 15-месячных крыс ($\rho=0,006$ по сравнению с контрольной подгруппой). У 22-месячных животных введение мелатонина в дозе 10 мг/кг вызывало некоторую тахикардию ($\rho=0,15$ по сравнению с контрольной подгруппой) и изменение компонентов спектра ВСР по сравнению с контрольной подгруппой: угнетение НЧ ($\rho=0,02$), тенденцию угнетения ВЧ ($\rho=0,09$), уменьшение НЧ+ВЧ ($\rho=0,03$), см. табл. 1. Разный эффект мелатонина на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы у молодых

Таблица 1

Параметры гемодинамики и компоненты спектра вариабельности сердечного ритма у крыс разного возраста после введения мелатонина

Подгруппа	САД, мм рт. ст.	МСИ, мс	НЧ, мс²/Гц	ВЧ, мс²/Гц	НЧ/ВЧ	НЧ+ВЧ, мс²/Гц
Возраст 3 мес (n=8 в каждой подгруппе)						
Контрольная	107,1 (103,3; 116,5)	186,5 (173,4; 189)	47,2 (31,0; 91,5)	140,9 (126,2; 148,7)	0,42 (0,27; 0,61)	170,6 (166,1; 219,8)
Мелатонин, 1 мг/кг	116,1 (108,6; 122,4)	183,7 (168,1; 188,7)	80 (71,6; 104,5)	240,8 (143,0; 272,6)	0,46 (0,34; 0,53)	320,8* (214,5; 400,8)
Мелатонин, 10 мг/кг	110,5 (106,7; 115)	189,5 (169,2; 197)	48 (37,7; 92,5)	148,6 (120; 235,3)	0,33 (0,29; 0,38)	198,5 (155,6; 327,9)
Возраст 15 мес (n=8 в каждой подгруппе)						
Контрольная	100,5 (100,1; 102)	166 (164,4; 178,9)	19 (17,1; 136,3)	196,3 (146,2; 266,1)	0,16 (0,13; 0,54)	205,7 (163,3; 402,4)
Мелатонин, 1 мг/кг	103,5 (100,1; 110,9)	167,6 (160,9; 170,8)	58,2 (22,9; 78)	221,7 (160,2; 258,2)	0,23 (0,16; 0,33)	291 (181,9; 324,3)
Мелатонин, 10 мг/кг	112,5** (109,3; 121,2)	169,4 (162,4; 172,6)	43,9 (36,7; 125,5)	197,8 (180,8; 292,2)	0,26 (0,21; 0,59)	295,8 (219,2; 400,9)
Возраст 22 мес (n=8 в каждой подгруппе)						
Контрольная	94,8 (92,3; 106)	171,4 (166,6; 176,7)	46,0 (30,4; 52,3)	184,6 (143,6; 271)	0,26 (0,13; 0,38)	231,3 (189,6; 312,3)
Мелатонин, 1 мг/кг	97,6 (93,4; 101)	170,3 (152,8; 191,7)	30 (21,4; 37)	131,5 (108,1; 188,9)	0,22 (0,16; 0,35)	161,5 (134,7; 211,9)
Мелатонин, 10 мг/кг	98,4 (96,3; 98,2)	156,9 (143,7; 177,8)	17,2* (9,4; 26,9)	108,8 (98,4; 154,7)	0,11 (0,08; 0,18)	131* (110,8; 172,2)

Примечание. МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; * $p<0,05$, ** $p<0,01$ — значимость различий относительно контрольной подгруппы.

и возрастных крыс может быть связан с изменением при старении экспрессии *MT*1- и *MT*2-рецепторов в сердце и сосудах. Так, эксперименты M. Sanchez-Hidalgo и соавт. [46] показали, что к 12-месячному возрасту у нормотензивных крыс существенно снижается количество *MT*1- и *MT*2-рецепторов в сердце и других периферических тканях по сравнению с 3-месячными животными. В опытах *in vitro* при воздействии мелатонина на сегменты дистальной каудальной артерии, взятые от крыс подросткового возраста, наблюдали больший вазоконстрикторный ответ, чем на образцах, полученных от взрослых животных [20].

M. Laudon и соавт. выявили существенное снижение у старых крыс плотности *MT*-рецепторов в различных отделах головного мозга [31]. Вместе с тем, результаты исследований на мышах свидетельствуют о том, что уменьшение экспрессии *MT*-рецепторов в ЦНС мало влияет на индуцированные мелатонином фазовые сдвиги ритмов циркадной активности, и чувствительность к мелатонину не уменьшается с возрастом [12]. В настоящей работе, исследуя влияние мелатонина на поведение животных в тесте «открытое поле», мы наблюдали увеличение локомоторной активности у крыс всех возрастных групп после однократного введения мелатонина в дозе 1 мг/кг (*табл. 2*). Эффект был максимален у молодых животных. У 3-месячных крыс после введения мелатонина в дозе 1 мг/кг наиболее четко было выражено увеличение двигательной активности (как вертикальной, так и горизонтальной), увеличение числа обследованных отверстий и актов груминга. У 15-месячных животных мелатонин в дозе 1 мг/кг вызывал существенное сокращение латентного периода и увеличение актов груминга (см. табл. 2). У 22-месячных крыс отмечали увеличение горизонтальной двигательной активности после введения мелатонина в дозе 1 мг/кг. Мелатонин в дозе 10 мг/кг не оказывал влияния на поведение крыс в тесте «открытое поле» (см. табл. 2).

Усиление локомоторной активности после введения низких доз мелатонина было установлено и другими исследователями. Повышенную локомоторную активность наблюдали в опытах на мышах после введения мелатонина в дозе 1,2 мг/кг [27]. В экспериментах Э. В. Бейера и соавт. [4] мелатонин, введенный внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг крысам, увеличивал горизонтальную и вертикальную активность, а также число актов груминга. Напротив, введение мелатонина в дозе 60 мг/кг

Таблица 2

Показатели теста «открытое поле» у крыс разного возраста после введения мелатонина

Подгруппа	ЛП, с	ГА, квадраты	ВА, стойки	Груминг, раз	ОПА, ГА+ВА+Груминг	ОО, раз	ПЦМ, раз	Уринации, раз	Дефекации, болюсы (шт.)
Возраст 3 мес (n=8 в каждой подгруппе)									
Контрольная	0 (0; 2)	30 (21; 46,5)	13 (6; 16)	4 (1,5; 4)	49 (31,5; 73)	3 (0,5; 3)	2 (1; 3)	1 (0; 1)	2 (0,5; 4)
Мелатонин, 1 мг/кг	1 (0,5; 2)	57*,** (54,5; 59)	20* (17; 25)	5** (3,5; 7,5)	83*,** (78; 88)	4** (2,5; 5)	2 (1,5; 4,5)	1 (0,5; 1)	3 (1,5; 5,5)
Мелатонин, 10 мг/кг	0 (0; 5,5)	30 (13,5; 43,5)	10 (6; 19,5)	1 (0; 2)	44 (20,5; 64)	2 (0; 2)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	2 (0,5; 3,5)
Возраст 15 мес(n=8 в каждой подгруппе)									
Контрольная	4 (2; 5,5)	20 (7; 27)	11 (5; 14)	4 (1,5; 5)	39 (12; 44,5)	0 (0; 1,5)	0 (0; 1)	1 (0,5; 1)	3 (1; 4,5)
Мелатонин, 1 мг/кг	0* (0; 0)	36 (25,5; 44,3)	16,5 (7,5; 18,8)	7,5* (4,5; 9)	57 (34,5; 65)	1,5 (0,3; 3,5)	1 (0,3; 1)	1 (0,3; 1)	0,5 (0; 1)
Мелатонин, 10 мг/кг	1,5 (0,3; 4,3)	31 (24,8; 35,8)	11,5 (10,3; 15)	4 (3; 5,8)	47,5 (39,3; 50,5)	0,5 (0; 1)	2 (2; 3,5)	1 (0,3; 1)	3 (3; 4,5)
Возраст 22 мес (n=8 в каждой подгруппе)									
Контрольная	3 (2; 3)	21 (20; 22,3)	4 (2; 6)	5 (3; 7)	33,5 (31; 34)	1 (1; 3)	1 (1; 3)	1 (1; 1)	2 (1; 2)
Мелатонин, 1 мг/кг	1,4 (0; 2)	42,5* (37; 45,8)	8 (8; 10)	4 (3; 8)	58* (54; 62,3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	1 (1; 1)	3 (2; 4)
Мелатонин, 10 мг/кг	3 (0; 16)	23 (22; 27,5)	2 (0; 9)	6 (3; 7)	32,5 (29,8; 40,5)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	1 (0; 1)	1 (0; 2)

Примечание. ЛП — латентный период; ГА — горизонтальная активность; ВА — вертикальная активность; ОПА — общая локомоторная активность; ОО — обследование отверстий; ПЦМ — прохождение через центр манежа; * $p<0,05$ — значимость различий относительно контрольной подгруппы; ** $p<0,05$ — значимость различий относительно данных при введении мелатонина 10 мг/кг.

вызывало уменьшение подвижности крыс [16], а мелатонин в дозе 10 мг/кг не оказывал существенного влияния на поведение животных [3]. Факт увеличения локомоторной активности животных после введения низких доз мелатонина и противоположный эффект (или отсутствие эффекта) после введения высоких доз препарата подтверждает дозозависимое действие мелатонина, реализующееся при активации разных белковых субъединиц *MT*-рецепторов. Данный дозозависимый эффект мелатонина, возможно, и обеспечивает переключение фаз циркадного цикла. Эксперименты на мышах с делецией *MT*1- и *MT*2-рецепторов показали, что отсутствие *MT*-рецепторов не оказывает существенного влияния на локомоторную активность животных в течение суток, но снижает точность воспроизведения суточных двигательных ритмов по сравнению с мышами с интактной мелатонинергической системой [41].

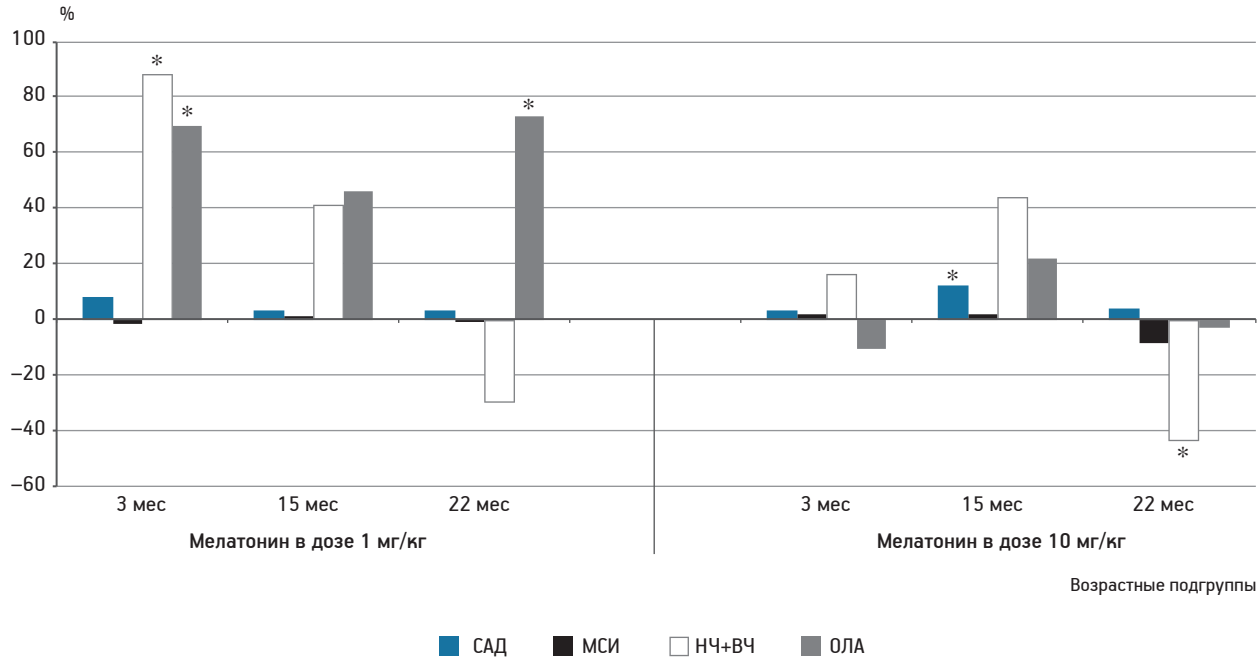
В естественных условиях суточный пик эндогенного мелатонина приходится на ночь, а сезонный — на зиму [9, 10, 43]. При этом у людей суточный минимум АД наблюдают ночью [17, 22], а сезонный минимум АД — летом [44]. Это ставит под сомнение наличие выраженного гипотензивного эффекта у эндогенного мелатонина. Циркадная динамика, аналогичная динамике АД, показана также и для ЧСС [22]. Кроме того, установлены суточные изменения компонентов ВСР [13, 30]. У людей ночью наблюдают максимальную мощность спектра ВСР и минимальное значение НЧ/ВЧ, днем — минимальную мощность спектра ВСР и максимальное значение НЧ/ВЧ. В исследованиях на здоровых добровольцах было установлено, что экзогенный мелатонин усиливает тонус вагуса и ослабляет симпатические влияния на сердце [38]. Крысы, в отличие от людей, являются животными с ночной активностью, и для них характерен обратный циркадный профиль САД, ЧСС и компонентов спектра ВСР [25, 49]. При этом суточный профиль мелатонина у всех млекопитающих, независимо от их образа жизни, имеет ночной максимум, однако исследования показали, что клиренс мелатонина у крыс выше, чем у людей [53].

Известно, что с возрастом происходит снижение уровня эндогенного мелатонина [1, 5, 52]. Исследования на мужчинах показали,

что концентрация мелатонина в моче максимальна в 19–29 лет, достигает минимальных значений в 40–49 лет и снова немного повышается после 60 лет [5]. Помимо этого, при старении уменьшается плотность *MT*1- и *MT*2-рецепторов [12, 28, 31, 46], а также нарушаются фоторецепция, структура пинеальной железы и иннервация между СХЯ и пинеальной железой [1, 14]. Кроме того, эксперименты, поставленные на самцах крыс линии *Wistar*, показали, что у 12- и 24-месячных животных экспрессия часовых генов *(Per1, Per2, Cry1, Cry2 и Bmal1)* в СХЯ существенно изменяется по сравнению с 3-месячными животными, с отменой у 24-месячных крыс суточных ритмов *Cry1, Cry2 и Bmal1* [36]. Это явление связывают с возрастным укорочением теломеров и снижением активности протеинов, связывающих цАМФ-чувствительные элементы [6]. Все это приводит к изменению циркадных ритмов. В исследованиях на людях было установлено, что с возрастом амплитуда циркадных колебаний АД и ЧСС уменьшается, а также происходит сдвиг акрофазы циркадного цикла [11, 14, 50].

В экспериментах [47, 54] было установлено, что между локомоторной активностью крыс в течение суток и параметрами гемодинамики существует сильная взаимосвязь — повышенной локомоторной активности соответствуют более высокие значения АД и ЧСС, чем состоянию покоя. С возрастом это соотношение может изменяться. Так, в опытах на нормотензивных крысах наблюдали у 23–24-месячных животных в ночное время более высокий уровень АД и более низкую двигательную активность по сравнению с 3-месячными крысами [47]. Обнаруженные в наших исследованиях однонаправленный дозозависимый эффект экзогенного мелатонина на локомоторную активность крыс различного возраста и зависимый от возраста эффект мелатонина на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы свидетельствуют о возможной десинхронизации с возрастом циркадных ритмов локомоторной активности и функционирования сердечно-сосудистой системы. Это может приводить к несоответствию параметров гемодинамики уровню локомоторной активности.

Так, в наших экспериментах после введения мелатонина в дозе 1 мг/кг увеличение локомоторной активности сопровождалось тенденцией к повышению САД только у 3-месячных крыс (см. табл. 1, 2; *рисунок*). У 15-месячных крыс максимальный уровень САД был зарегистрирован после введения мелатонина в дозе 10 мг/кг, при этом локомоторная активность не была существенно по-



Относительные параметры гемодинамики, вариабельности сердечного ритма и общей локомоторной активности у крыс разного возраста после введения мелатонина.

МСИ — межсистольный интервал; НЧ+ВЧ — общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма; ОЛА — общая локомоторная активность.

** $p<0,05$ — значимость изменений относительно контрольной подгруппы*

вышена (см. табл. 1, 2, рисунок). У 22-месячных крыс отмечали тенденцию к тахикардии после введения мелатонина в дозе 10 мг/кг, в то же время локомоторная активность не отличалась от активности животных в контрольной подгруппе (см. табл. 1, 2, рисунок). Увеличение ВСР после введения мелатонина, наблюдаемое у 3-месячных крыс, сменялось уменьшением ВСР у 22-месячных животных (см. табл. 1, рисунок).

Несоответствие функционирования сердечно-сосудистой системы уровню локомоторной активности после введения мелатонина у возрастных животных может быть связано с тем, что экспрессия *MT*-рецепторов в большей степени изменяется при старении в сердечно-сосудистой системе, чем в ЦНС, по причине, например, более выраженного снижения уровня эндогенного мелатонина в периферических тканях, чем в головном мозгу. Десинхронизация в функционировании систем организма может происходить также и при возрастных изменениях в ЦНС [14, 36]. Кроме того, вероятно влияние возрастного ремоделирования сердца и сосудов (отложение коллагена в миокарде, изменение проводящей системы сердца, атеросклероз, артериальная ригидность и так далее) [33, 45], а также угнетение при старении вегетативных механизмов регуляции гемодинамических констант (например, барорецепторного рефлекса) [21, 42, 47], что, в итоге, приводит к ослаблению адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы. Об ослаблении адаптационных возможностей последней косвенно свидетельствует и уменьшение ВСР у 22-месячных крыс после введения мелатонина, зарегистрированное в нашей работе. Известно, что ВСР указывает на способность сердца реагировать на многочисленные физиологические и экологические стимулы, такие как дыхание, физическая нагрузка, психологический стресс, гемодинамические и метаболические изменения, сон и ортостаз, а также нарушения, вызванные заболеваниями [42].

К настоящему времени проведены многочисленные работы по изучению влияния экзогенного мелатонина на корректировку циркадных дисфункций и возрастных изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы. В экспериментах на мышах было установлено, что ежедневная 6-месячная терапия мелатонином в дозе 10 мг/кг, начатая с 16-месячного возраста, ослабляла возрастное подавление экспрессии *MT*-рецепторов [28]. Также мелатонин восстанавливал экспрессию циркадных генов в СХЯ у 12- и 24-месячных крыс [36]. Кроме того, многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали кардиопротективный и слабый гипотензивный эффекты длительного приема мелатонина, которые связывают не только с активацией мембранных *MT*-рецепторов, но и с антиоксидантным действием мелатонина, а также с его способностью обеспечивать накопление в стенках сосудов естественных вазодилататоров, подобных оксиду азота [29, 40]. Метаанализ результатов клинических исследований выявил, что для корректировки циркадных ритмов АД наиболее эффективен мелатонин пролонгированного действия [23]. Однако при приеме мелатонина следует учитывать возможный слабый гипертензивный эффект препарата, который наблюдали не только мы, но и некоторые другие исследователи [35].

Заключение

Факт увеличения локомоторной активности животных после введения низких доз мелатонина и отсутствие эффекта после введения высоких доз препарата подтверждает дозозависимое действие мелатонина, реализующееся при активации разных белковых субъединиц *MT*-рецепторов.

Обнаруженные нами однонаправленный дозозависимый эффект экзогенного мелатонина на локомоторную активность крыс различного возраста и зависимый от возраста эффект мелатонина на показатели функционирования сердечно-сосудистой системы свидетельствуют о возможной десинхронизации с возрастом циркадных ритмов локомоторной активности и деятельности сердечно-сосудистой системы. Это может приводить к несоответствию параметров гемодинамики уровню локомоторной активности.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40–65.

2. *Арушанян Э.Б., Попов А.В.* Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 4. С. 39–58.

3. *Бейер Э.В., Скорняков А.А.* Сравнительная оценка психотропной активности мелатонина на различных поведенческих моделях // В сб.: Труды X Междунар. конгресса «Здоровье и образование XXI века». М., 2011. Т. 13. № 7. С. 319.

4. *Бейер Э.В., Скорняков А.А., Арушанян Э.Б.* Влияние удаления эпифиза на психотропную активность адаптоген-

ных средств у крыс // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2014. Т. 9. № 3. С. 254–258.

5. *Ким Л. Б., Путятина А. Н., Русских Г. С. и др.* Мелатонин и старение мужчин в Европейской части арктической зоны Российской Федерации // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 4. С. 490–497.

6. *Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Немов Н.Н.* Циркадные гены и сердечно-сосудистые патологии // Труды Карельского НЦ РАН. 2014. № 5. С. 3–17.

7. *American Heart Association.* Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. № 5. P. 1043–1065.

8. *Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // Cell Molec. Life Sci. 2014. Vol. 71. № 16. P. 2997–3025.

9. *Adamsson M., Laike T., Morita T.* Annual variation in daily light exposure and circadian change of melatonin and cortisol concentrations at a northern latitude with large seasonal differences in photoperiod length // J. Physiol. Anthropol. 2016. Vol. 36. № 1. P. 6. doi: 10.1186/s40101–016–0103–9.

10. *Arendt J.* Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology // Rev. Reprod. 1998. Vol. 3. P. 13–22.

11. *Atkinson G., Witte K., Nold G. et al.* Effects of age on circadian blood pressure and heart rate rhythms in patients with primary hypertension // Chronobiol. Int. 1994. Vol. 11. № 1. P. 35–44.

12. *Benloucif S., Masana M.I., Dubocovich M.L.* Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice // Amer. J. Physiol. 1997. Vol. 273. № 6 (Pt. 2). P. R1855– R1860.

13. *Bilan A., Witczak A., Palusiński R. et al. C*ircadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects // J. Electrocardiol. 2005. Vol. 38. № 3. P. 239–243.

14. *Campos Costa I., Nogueira Carvalho H., Fernandes L.* Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review // Amer. J. Neurodegener. Dis. 2013. Vol. 2. № 4. P. 228–246.

15. *Cheung R.T., Tipoe G.L., Tam S. et al.* Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration // J. Pineal Res. 2006. Vol. 41. № 4. P. 337–343.

16. *Chuang J.I., Lin M.T.* Pharmacological effects of melatonin treatment on both locomotor activity and brain serotonin release in rats // J. Pineal Res. 1994. Vol. 17. № 1. P. 11–16.

17. *Douma L.G., Gumz M.L.* Circadian clock-mediated regulation of blood pressure // Free Radic. Biol. Med. 2018. Vol. 119. P. 108–114.

18. *Dubocovich M.L.* Melatonin receptors: Are there multiple subtypes? // Trends Pharmacol. Sci. 1995. Vol. 16. P. 50–56.

19. *Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al.* A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs // Eurasian. J. Med. 2016. Vol. 48. № 2. P. 135–141.

20. *Evans B.K., Mason R., Wilson V.G.* Evidence for direct vasoconstrictor activity of melatonin in «pressurized» segments of isolated caudal artery from juvenile rats // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1992. Vol. 346. № 3. P. 362–365.

21. *Franchini K., Moreira E.D., Ida F., Krieger E.M.* Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats // Amer. J. Physiol. Regulat. Integrative Comp. Physiol. 1996. Vol. 270. P. R310–R313.

22. *Gupta A.K., Cornelissen G., Greenway F.L. et al.* Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function: pragmatic markersfor adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obeseadults // Cardiovasc. Diabetol. 2010. Vol. 9. P. 58. doi: 10.1186/1475–2840–9-58.

23. *Grossman E., Laudon M., Zisapel N.* Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // Vasc. Hlth Risk Manag. 2011. Vol. 7. P. 577–584.

24. *Hall C.S.* Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity // J. comp. physiol. Psychol. 1936. Vol. 22. P. 345–352.

25. *Hashimoto M., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S.* Diurnal variation of autonomic nervous activity in the rat: investigation by power spectral analysis of heart rate variability // J. Electrocardiol. 1999. Vol. 32. № 2. P. 167–171.

26. *Huang L., Zhang C., Hou Y. et al.* Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensiverats // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17. № 18. P. 2449–2456.

27. *Hutchinson A.J., Hudson R.L., Dubocovich M.L.* Genetic deletion of MT(1) and MT(2) melatonin receptors differentially abrogates the development and expression of methamphetamine-induced locomotor sensitization during the day and the night in C3H/HeN mice // J. Pineal Res. 2012. Vol. 53. № 4. P. 399–409.

28. *Jenwitheesuk A., Boontem P., Wongchitrat P. et al.* Melatonin regulates the aging mouse hippocampal homeostasis via the sirtuin1-FOXO1 pathway // EXCLI J. 2017. Vol. 16. P. 340–353.

29. *Jiki Z., Lecour S., Nduhirabandi F.* Cardiovascular Benefits of Dietary Melatonin: A Myth or a Reality? // Front. Physiol. 2018. Vol. 17. № 9. P. 528. doi: 10.3389/fphys.2018.00528.

30. *Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V., Myllylä V.V.* Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke // Stroke. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2150–2154.

31. *Laudon M., Nir I., Zisapel N.* Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity // Neuroendocrinology. 1988. Vol. 48. № 6. P. 577–583.

32. *Lew M.J., Flanders S.* Mechanisms of melatonin-induced vasoconstriction in the rat tail artery: a paradigm of weak vasoconstriction // Brit. J. Pharmacol. 1999. Vol. 126. № 6. P. 1408–1418.

33. *Lindesay G., Ragonnet C., Chimenti S. et al.* Age and hypertension strongly induce aortic stiffening in rats at basal and matched blood pressure levels // Physiol. Rep. 2016. Vol. 4. № 10. P. e12805. doi: 10.14814/phy2.12805.

34. *Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J. et al.* Mt1 and Mt2 melatonin receptors: a therapeutic perspective // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2016. Vol. 56. P. 361–383.

35. *Lusardi P., Piazza E., Fogari R.* Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study // Brit. J. clin. Pharmacol. 2000. Vol. 49. P. 423– 427.

36. *Mattam U., Jagota A.* Differential role of melatonin in restoration of age-induced alterations in daily rhythms of expression of various clock genes in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rats // Biogerontology. 2014. Vol. 15. № 3. P. 257–268.

37. *Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G.* Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions // Brain. Struct. Funct. 2017. Vol. 222. № 7. P. 2921–2939.

38. *Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y. et al.* Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men // Amer. Heart. J. 2001. Vol. 141. № 5. P. E9. doi:10.1067/mhj.2001.114368.

39. *Pechanova O., Zicha J., Paulis L. et al.* The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension // Europ. J. Pharmacol. 2007. Vol. 561. № 1–3. P. 129–136.

40. *Pechanova O., Paulis L., Simko F.* Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation // Int. J. molec. Sci. 2014. Vol. 15. № 10. P. 17920–17937.

41. *Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H.* The Role of the Melatoninergic System in Light-Entrained Behavior of Mice // Int. J. molec. Sci. 2017. Vol. 18. №.3. P. E530.

42. *Rajendra A.U., Paul J.K., Kannathal N. et al.* Heart rate variability: a review // Med. Bio Eng. Comput. 2006. Vol. 44. № 12. P. 1031–1051.

43. *Romerowicz-Misielak M., Oren D.A., Sowa-Kucma M. et al.* Changes in melatonin synthesis parameters after carbon monoxide concentration increase in the cavernous sinus // J. Physiol. Pharmacol. 2015. Vol. 66. № 4. P. 505–514.

44. *Rosenthal T.* Seasonal variations in blood pressure // Amer. J. Geriat. Cardiol. 2004. Vol. 13. № 5. P. 267–272.

45. *Rossi S., Fortunati I., Carnevali L. et al.* The effect of aging on the specialized conducting system: a telemetry ECG study in rats over a 6month period // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 11. P. e112697. doi: 10.1371/journal.pone.0112697.

46. *Sanchez-Hidalgo M., Guerrero Montavez J.M., Carrascosa-Salmoral Mdel P. et al.* Decreased MT1 and MT2 melatonin receptor expression in extrapineal tissues of the rat during physiological aging // J. Pineal. Res. 2009. Vol. 46. № 1. P. 29–35.

47. *Sei H., Sano A., Ohno H. et al.* Age-related changes in control of blood pressure and heart rate during sleep in the rat // Sleep. 2002. Vol. 25. № 3. P. 279–285.

48. *Vandeputte C., Giummelly P., Atkinson J. et al.* Melatonin potentiates NE-induced vasoconstriction without augmenting cytosolic calcium concentration // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001. Vol. 280. № 1. P. H420–H425.

49. *Waki H., Katahira K., Polson J.W. et al.* Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats // Exp. Physiol. 2006. Vol. 91. № 1. P. 201–213.

50. *Watanabe Y., Toyoshima T., Otsuka K. et al.* Circadian profiles of blood pressure with respect to age // Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 1994. Vol. 31. № 3. P. 219–225.

51. *Weekley L.B.* Melatonin-induced relaxation of rat aorta: interaction with adrenergic agonists // J. Pineal. Res. 1991. Vol. 11. № 1. P. 28–34.

52. *Wu Y.H., Swaab D.F.* The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease // Pineal. Res. 2005. Vol. 38. № 3. P. 145–152.

53. *Yeleswaram K., McLaughlin L.G., Knipe J.O., Schabdach D.* Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications // J. Pineal. Res. 1997. Vol. 22. № 1. P. 45–51.

54. *Zaretsky D.V., Zaretskaia M.V., DiMicco J.A.* Characterization of the relationship between spontaneous locomotor activity and cardiovascular parameters in conscious freely moving rats // Physiol. Behav. 2016. Vol. 154. P. 60–67.

55. *Zhao T., Zhang H., Jin C. et al.* Melatonin mediates vasodilation through both direct and indirect activation of BK_C channels // J. molec. Endocr. 2017. Vol. 59. № 3. P. 219–233.

Поступила в редакцию 06.12.2018
После доработки 06.12.2018
Принята к публикации 24.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 76–84

M. G. Pliss[1, 2], N. V. Kuzmenko[1, 2], N. S. Rubanova[2], V. A. Tsyrlin[1]

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF MELATONIN ON THE FUNCTIONING OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ON THE BEHAVIOR OF NORMOTENSIVE RATS OF DIFFERENT AGES

[1] V. A. Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., St. Petersburg 197341,
e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru; [2] I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,
6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022

The purpose of the work on normotensive rats of different age groups (3, 15 and 22 months) to study the synchronism between the functioning of the cardiovascular system and the locomotor activity of animals in the «open field» test by a single injection of exogenous melatonin in different doses (1 and 10 mg/kg). Studies have revealed the unidirectional dose-dependent effect of exogenous melatonin on the locomotor activity of rats of different ages and the age-dependent effect of melatonin on the parameters of the cardiovascular system. It shows the possibility desynchronization of the circadian rhythms of locomotor activity and the functioning of the cardiovascular system with aging, which can lead to a discrepancy between hemodynamic parameters and the level of locomotor activity.

Key words: *melatonin, circadian rhythm, cardiovascular system, heart rate variability, «open field» test*

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.379-008.64-089:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 85–92

О. В. Корнюшин[1], А. А. Бахтюков[2], И. И. Зорина[2], Я. Г. Торопова[1], К. В. Деркач[2], О. М. Берко[3], М. Н. Тодосенко[4], Л. С. Литвинова[4], А. О. Шпаков[2], М. М. Галагудза[1]

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ДИАБЕТА 2-го ТИПА*

[1] Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [2] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: alex_shpakov@list.ru; [3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [4] Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, 236016, Калининград, ул. Александра Невского, 14

В настоящее время одним из вариантов коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа (СД2), который сопровождается ожирением, являются бариатрические операции, в том числе продольная резекция желудка (ПРЖ), гастрошунтирование (ГШ) и илеотранспозиция (ИТ). Однако их эффективность и влияние на гипоталамический сигналинг и гормональный статус при тяжелых формах СД2 без ожирения остаются малоизученными. Целью работы была оценка влияния ИТ, ПРЖ и ГШ на уровни инсулина, лептина, грелина и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в крови и на экспрессию генов, кодирующих ключевые компоненты гипоталамических сигнальных систем, у крыс с декомпенсированной формой СД2, которую вызывали высокожировой диетой (3 мес) и однократной низкой дозой стрептозотоцина (25 мг/кг, через 2 мес после начала диеты). У диабетических крыс отмечали сильно выраженную гипергликемию, нарушенную толерантность к глюкозе, снижение стимулированного глюкозой уровня ГПП-1, небольшое снижение содержания инсулина и лептина и повышение уровня грелина. В гипоталамусе была повышена экспрессия генов, кодирующих рецептор ГПП-1, орексигенный агутиподобный пептид (АПП), а также фосфотирозинфосфатазу 1*B* и *SOCS*3, негативные регуляторы лептинового и инсулинового путей. Проведение ИТ у диабетических крыс снижало уровень глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки, повышало базальный и стимулированный глюкозой уровень ГПП-1, нормализовало экспрессию генов для фосфотирозинфосфатазы 1*B*, *SOCS*3, АПП и рецептора ГПП-1, что свидетельствует о восстановлении гипоталамической сигнализации, ответственной за контроль энергетического обмена и инсулиновой чувствительности. В случае ПРЖ и ГШ отмечали улучшение толерантности к глюкозе, а в случае ПРЖ также повышение базального и стимулированного глюкозой уровня ГПП-1, но заметного влияния на экспрессию гипоталамических генов выявлено не было. Таким образом, ИТ является наиболее эффективной из всех изученных бариатрических операций при лечении тяжелой формы СД2 без ожирения.

Ключевые слова: бариатрическая операция, илеотранспозиция, глюкагоноподобный пептид-1, гипоталамический сигналинг, орексигенный фактор, продольная резекция желудка, гастрошунтирование

В настоящее время одним из вариантов для коррекции метаболических нарушений, возникающих при сахарном диабете 2-го типа (СД2), являются различные типы бариатрических операций (БО), в первую очередь продольная резекция желудка (ПРЖ) и гастрошунтирование (ГШ) [4, 9, 13]. ПРЖ, являясь рестриктивной операцией, позволяет сохранить общую протяженность ЖКТ и предотвратить развитие осложнений, вызванных дефицитом питательных веществ [5]. ГШ, сочетающее рестриктивный и шунтирующий компоненты, посредством «выключения» большей части желудка и начальных отделов тонкой кишки обеспечивает уменьшение времени и площади соприкосновения химуса со слизистой оболочкой тонкой кишки [11]. При этом ПРЖ и ГШ применяют, в основном, у диабетических пациентов с сильно выраженным ожирением, дислипидемией, гиперинсулинемией и инсулиновой резистентностью. В то же время, вопрос об эффективности БО для улучшения метаболического и гормонального ста-

* Работа поддержана грантом РНФ (№ 17-75-30052) «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков».

туса у пациентов с тяжелыми, декомпенсированными формами СД2, которые характеризуются близкой к нормальной массой тела и в небольшой степени сниженным уровнем инсулина, остается открытым.

Имеются данные, что для лечения таких форм СД2 может быть рекомендована илеотранспозиция (ИТ), представляющая собой перемещение участка подвздошной кишки в проксимальные отделы тонкой кишки, вследствие чего различные отделы тонкой кишки меняются местами [1, 4, 20]. В условиях ИТ происходит стимуляция углеводами функциональной активности *L*-клеток в перемещенном сегменте тонкой кишки, что приводит к усилению продукции инкретинов [22]. Можно предположить, что вызываемая ИТ стимуляция продукции инкретинов, в первую очередь глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), будет модулировать секрецию инсулина и лептина, а также влиять на функционирование чувствительных к инкретинам сигнальных систем гипоталамуса, ответственных за контроль пищевого поведения и энергетического гомеостаза. Предполагают, что именно стимуляция продукции ГПП-1 является одним из механизмов терапевтического эффекта ИТ в условиях СД2. Однако имеется только одна работа, в которой показано влияние ИТ всего лишь на один компонент гипоталамических сигнальных систем. При изучении крыс линии *Goto-Kakizaki* с СД2 без ожирения обнаружено, что ИТ вызывает повышение экспрессии гена, кодирующего проопиомеланокортин (ПОМК), предшественник анорексигенных меланокортиновых пептидов [7]. Сведения в отношении влияния ПРЖ и ГШ на гипоталамические сигнальные системы в условиях СД2 также немногочисленны и ограничиваются влиянием этих БО на животных с СД2 и сильно выраженным ожирением [10, 23]. Необходимо также отметить, что до настоящего времени отсутствуют экспериментальные сравнительные исследования эффективности ИТ, ПРЖ и ГШ при лечении тяжелых форм СД2 без ожирения и с сильно выраженной гипергликемией.

Целью работы было изучение влияния ИТ, ПРЖ и ГШ на уровни инсулина, лептина, грелина и ГПП-1 в крови крыс с тяжелой формой СД2, а также на экспрессию генов, кодирующих ПОМК, орексигенные факторы — агутиподобный пептид (АПП) и нейропептид *Y* (НПУ), рецепторы лептина, инсулина, ГПП-1 и НПУ, М4-меланокортиновые рецепторы (МК4Р), фосфотирозинфосфатазу 1*B* (ФТФ1*B*) и супрессор цитокинового сигналинга *SOCS3* в гипоталамусе диабетических крыс. СД2 вызывали с помощью высокожировой диеты с введением крысам низкой дозы стрептозотоцина (СТЗ), ведущей к декомпенсации функций поджелудочной железы, после чего осуществляли БО.

Материалы и методы

В экспериментах использовали самцов крыс стока *Wistar SPF*-статуса, возраст которых в начале эксперимента составлял 2 мес. Животные до индукции СД2 находились в стандартных условиях и на стандартном рационе. Для индукции СД2 на протяжении 8 нед крысы получали высокожировую диету (22 % жира, 18 % белка, 38 % углеводов), после чего их однократно обрабатывали СТЗ («Sigma», США) в охлажденном 0,1 М *Na*-цитратном буфере, *pH* 4,5, в дозе 25 мг/кг и продолжали содержать на высокожировой диете. Через 10 сут после введения СТЗ проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), в ходе которого крысам с помощью зонда вводили раствор глюкозы из расчета 2 г/кг массы тела. Измерение уровня глюкозы в крови проводили в течение 120 мин после введения глюкозы. Для дальнейших экспериментов отбирали крыс с уровнем глюкозы выше 11 мМ через 120 мин после глюкозной нагрузки.

Было сформировано пять групп животных: контрольная (К, n=6); ложно оперированных крыс с СД2 (Д, n=6); диабетических крыс, подвергнутых различным типам БО — ИТ (Д-ИТ, n=6), ПРЖ (Д-ПРЖ, n=6) и ГШ (Д-ГШ, n=6). Процедуру БО проводили как описано ранее [2, 11, 23]. Операция ИТ заключалась в перемещении участка подвздошной кишки крыс в проксимальные отделы тонкой кишки. ПРЖ проводили путем удаления большой кривизны желудка с формированием из оставшейся части узкой трубки. ГШ заключалось в хирургическом «выключении» большей части желудка и начальных отделов тонкой кишки, что обеспечивало уменьшение площади и времени соприкосновения химуса со слизистой оболочкой тонкой кишки.

Уровень глюкозы в цельной крови измеряли с помощью тест-полосок «One Touch Ultra» (США), уровни инсулина и лептина — с помощью наборов «Rat Insulin ELISA» («Mercodia», Швеция) и «ELISA kit for Leptin» («Cloud-Clone Corp.», США) соответственно. Уровни грелина и ГПП-1 в крови крыс определяли методом про-

точной флюориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе «Bio-Plex® 200 Systems» («Bio-Rad», США), используя программу Bio-PlexManager («Bio-Rad», США), с помощью реагентов, представляющих собой микросферы с иммобилизованными антителами «Bio-Plex Pro Rat Diabetes Ghrelin/GLP-1» («Bio-Rad», США).

В конце эксперимента, спустя 5 нед после БО, крыс наркотизировали ингаляционной формой изофлюрана и декапитировали, отбирали у них кровь для определения уровня гормонов и забирали ткани гипоталамуса для оценки в них экспрессии генов. Все процедуры проводили в соответствии с утвержденным Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных протоколом-заявкой НМИЦ им. В. А. Алмазова и ИЭФБ РАН и требованиями, предусмотренными «European Communities Council Directive 1986» и изложенными в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2010».

Экспрессию генов оценивали с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ), для чего из тканей гипоталамуса с помощью «TRIzol Reagent» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) выделяли тотальную РНК. Кодирующую ДНК получали ОТ, используя набор «MMLV RT Kit» («Евроген», Россия). Амплификацию проводили в смеси, содержащей 100 нг ОТ-ПЦР-продукта, по 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров, используя среду «qPCRmix-HS SYBR+LowROX» («Евроген», Россия). Амплификационный сигнал детектировали с помощью прибора «7500 Real-ime PCR System» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). В качестве праймеров использовали: для инсулинового рецептора (*InsR*) — *CTGGAGAACTGCTCGGTCA TT* (*For*) и *GGCCATAGACACGGAAAAGAAG* (*Rev*); для рецептора НПУ (*NPYR*) — *GCTGTGGAACGTCATCAGCTA* (*For*) и *TTGATAGATCACGAAGGGCAG* (*Rev*); для рецептора ГПП-1 (*GLP1R*) — *CATCG TGATAGCCAAGCTGA* (*For*) и *GCTCGT CCATCACAAAGG* (*Rev*); для ФТФ1*B* (*PTP1B*) — *CAACCGAGGAGGAACAAAAGG* (*For*) и *CAGTCTGTCAGTGAAAACATACCCG* (*Rev*); для *SOCS3* (*SOCS3*) — *GGGA CCAAGAACCTACGC* (*For*) и *GCTGCTCCT GAACCTCAAA* (*Rev*). Наряду с этим, использовали праймеры, структуры которых представлены нами ранее [19]. В качестве референсного гена выбирали ген 18*S rRNA*. Анализ результатов проводили с использованием порогового метода $\Delta\Delta C_t$. Значения *RQ* рассчитывали по отношению к контрольной группе животных.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2007. Данные представляли как $M \pm SEM$. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения двух выборок с нормальным распределением использовали *t*-критерий Стьюдента, для сравнения трех и более групп — дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости $\rho < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

У крыс с тяжелой формой СД2, индуцированной высокожировой диетой и СТЗ, масса тела существенно не отличалась от таковой у контрольных животных, и БО не оказывали на нее существенного влияния (*таблица*). В группе Д концентрация глюкозы в крови натощак и через 120 мин после глюкозной нагрузки в ОГТТ была достоверно выше, чем в группе К (см. таблицу). У оперированных крыс отмечали тенденцию к снижению уровня глюкозы натощак и более выраженное снижение концентрации глюкозы в крови через 120 мин после глюкозной нагрузки, причем в случае ИТ и ГШ различия с группой Д были статистически значимыми (см. таблицу). Полученные данные о повышении чувствительности к глюкозе у диабетических крыс после БО хорошо согласуются с результатами других авторов, показавшими улучшение гликемического контроля и утилизации глюкозы у человека и экспериментальных животных с СД2 после БО [4, 9, 12, 13]. Следует отметить, что после ИТ нормализация толерантности к глюкозе у крыс с СД2 была продемонстрирована как при наличии, так и при отсутствии у них ожирения, что, с учетом полученных нами данных, свидетельствует о перспективности ИТ для коррекции метаболических нарушений при тяжелых формах СД2 с нормальной и даже немного пониженной массой тела [6, 14, 16].

В группе Д достоверно снижался уровень ГПП-1 (ρ=0,043 в сравнении с группой К), а также отмечалась тенденция к повышению уровня грелина и снижению уровней инсулина и лептина. Через 15 мин после глюкозной нагрузки в ОГТТ прирост концентрации ГПП-1 у диабетических крыс был резко снижен и соста-

Метаболические и гормональные показатели у крыс с тяжелой формой СД2, подвергнутых разным типам бариатрических операций

Показатель	К	Д	Д-ИТ	Д-ПРЖ	Д-ГШ
Масса тела, г	392±11	376±12	358±11	366±8	365±10
Глюкоза, мМ	5±0,3	11,8±1,6*	9,1±0,7*	8,8±0,5*	9,4±0,8*
Глюкоза, мМ (ОГТТ)[1]	7,7±0,2	17,4±1,4*	12,6±1,3*,**	13,6±1,6*	12,5±0,5*,**
Инсулин, нг/мл	0,60±0,16	0,48±0,14	0,56±0,15	0,49±0,13	0,52±0,19
Лептин, нг/мл	0,74±0,2	0,49±0,19	0,60±0,14	0,56±0,22	0,57±0,11
ГПП-1, нг/мл	1,15±0,11	0,83±0,08*	1,18±0,13**	1,21±0,09**	1,09±0,09
ГПП-1, нг/мл (ОГТТ)[2]	2,96±0,6	1,45±0,23*	2,58±0,33**	2,57±0,32**	2±0,28
Грелин, пг/мл	269±63	413±65	375±45	336±35	396±49

* Различия между диабетической и контрольной группой статистически значимы при $p<0,05$; ** различия между группой Д и диабетическими животными, подвергнутыми бариатрическим операциям, статистически значимы при $p<0,05$; [1] через 120 мин после глюкозной нагрузки; [2] через 15 мин после глюкозной нагрузки. Все значения представлены как *M±SEM*.

вил 34 % от такового в контрольной группе (см. таблицу). У оперированных крыс уровни инсулина, лептина и грелина существенно не менялись. Наряду с этим, отмечали повышение как базального, так и стимулированного глюкозной нагрузкой уровня ГПП-1, причем в группах Д-ИТ и Д-ПРЖ различия с группой Д были статистически значимыми (см. таблицу). Так, базальный и стимулированный уровень ГПП-1 в группе Д-ИТ был на 42 и 78 % выше, чем в группе Д.

Обычно для СД2 характерно значительное повышение уровня грелина, важнейшего гормона ЖКТ, что приводит к нарушению энергетического обмена, вследствие чего снижение уровня этого гормона при БО является одним из механизмов нормализации метаболических процессов в условиях СД2 [24, 25]. Снижение уровня грелина ускоряет достижение чувства насыщения и, тем самым, снижает аппетит, уменьшая поступление в организм лишней пищи. Отсутствие заметного ингибирующего эффекта изученных нами БО на уровень грелина у крыс с тяжелой декомпенсированной формой СД2 обусловлено сравнительно слабым повышением уровня этого гормона и другими молекулярными причинами метаболических и гормональных расстройств при этой форме СД2. И здесь основной вклад в терапевтический эффект БО может вносить вызываемое ими повышение продукции ГПП-1, что подтверждают полученные нами данные.

Так, нами показано, что при ИТ и ПРЖ у крыс с декомпенсированным СД2 повышается не только базовый уровень ГПП-1, но и продукция этого инкретина, индуцированная глюкозной нагрузкой. Повышение уровня ГПП-1 в крови крыс через 15 мин после глюкозной нагрузки в группах Д-ИТ и Д-ПРЖ было близким к таковому у контрольных животных (см. таблица). Следует отметить, что в случае ГШ восстанавливающий эффект БО на стимулированный глюкозой уровень ГПП-1 также выявлялся, но был выражен слабее, чем при ИТ и ПРЖ. Имеются работы других авторов, которые показали повышение уровня ГПП-1 при различных типах БО у крыс с СД2, причем этот эффект достигался у диабетических крыс как с ожирением, так и с нормальной массой тела [10, 18]. О важности ГПП-1 в реализации положительных влияний БО на метаболические показатели при СД2 свидетельствует то, что использование антагонистов рецептора ГПП-1 полностью предотвращает эти эффекты при ИТ [6] и ГШ [15]. Данные, полученные на экспериментальных животных, хорошо согласуются с данными о повышении базового и постпрандиального уровня ГПП-1 при БО у пациентов с СД2 [8, 17]. Таким образом, именно усиление выброса ГПП-1 в условиях БО является одним из основных факторов, вызывающих улучшение энергетического обмена у крыс с тяжелыми формами СД2.

Как известно, одной из основных мишеней ГПП-1 являются гипоталамические нейроны, в которых экспрессируются специфичные к ГПП-1 рецепторы. Зависимые от ГПП-1 гипоталамические системы вовлечены в контроль и модуляцию центральной регуляции энергетического обмена и инсулиновой чувствительности. В основе такой регуляции лежит функциональное взаимодействие гипоталамических сигнальных систем, регулируемых ГПП-1, инсулином, лептином, меланокортиновыми пептидами, а также аноректигенных (ПОМК) и орексигенных (НПУ,

АПП) факторов, продуцируемых соответственно ПОМК- и НПУ/АПП-нейронами аркуатных ядер гипоталамуса [3, 21].

Исследование генной экспрессии в гипоталамусе диабетических крыс показало ее повышение для генов *GLP1R*, *InsR* и *LepR*, кодирующих рецепторы ГПП-1, инсулина и лептина (*рис. 1, 2*). Это можно рассматривать как механизм, направленный на компенсацию снижения уровней ГПП-1, инсулина и лептина в мозгу крыс при СД2, что является результатом снижения их уровня в кровотоке и ослабления транспорта этих гормонов через гематоэнцефалический барьер. В этой связи следует отметить, что транспорт инсулина и лептина через гематоэнцефалический барьер претерпевает значительные изменения

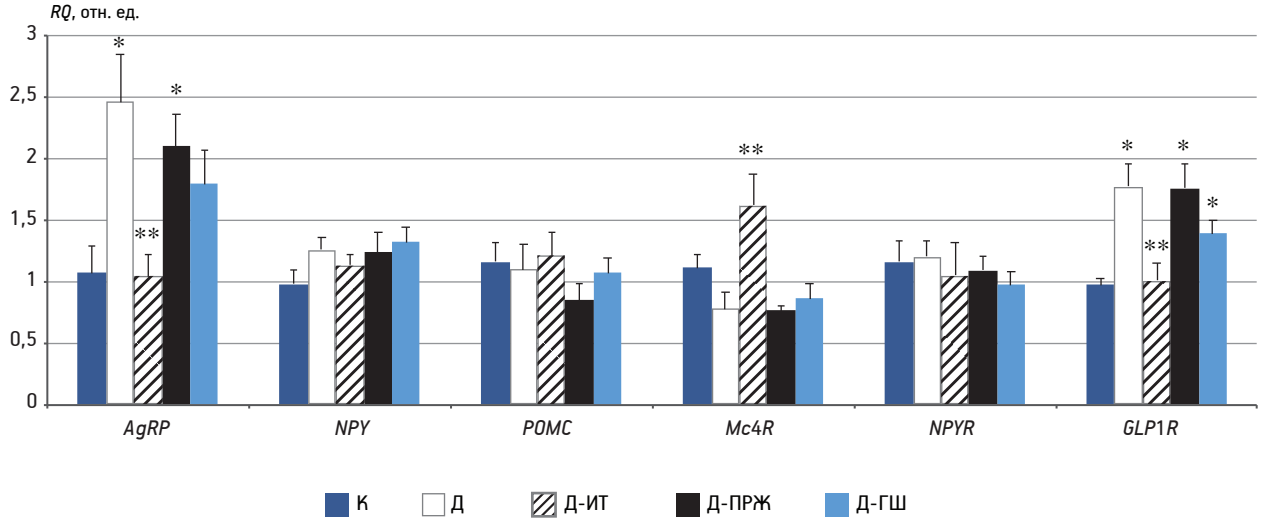


Рис. 1. Экспрессия генов, кодирующих анорексигенные и орексигенные факторы и их рецепторы, в гипоталамусе крыс с СД2 и влияние на нее бариатрических операций. Уровень экспрессии генов нормирован по уровню экспрессии генов 18S rRNA.

Данные представлены в виде M±SEM, n=6.

*Здесь и на рис. 2: * различия между контрольной и диабетическими группами статистически значимы при p<0,05; ** различия между группой Д и диабетическими животными, подвергнутыми бариатрическим операциям, статистически значимы при p<0,05*

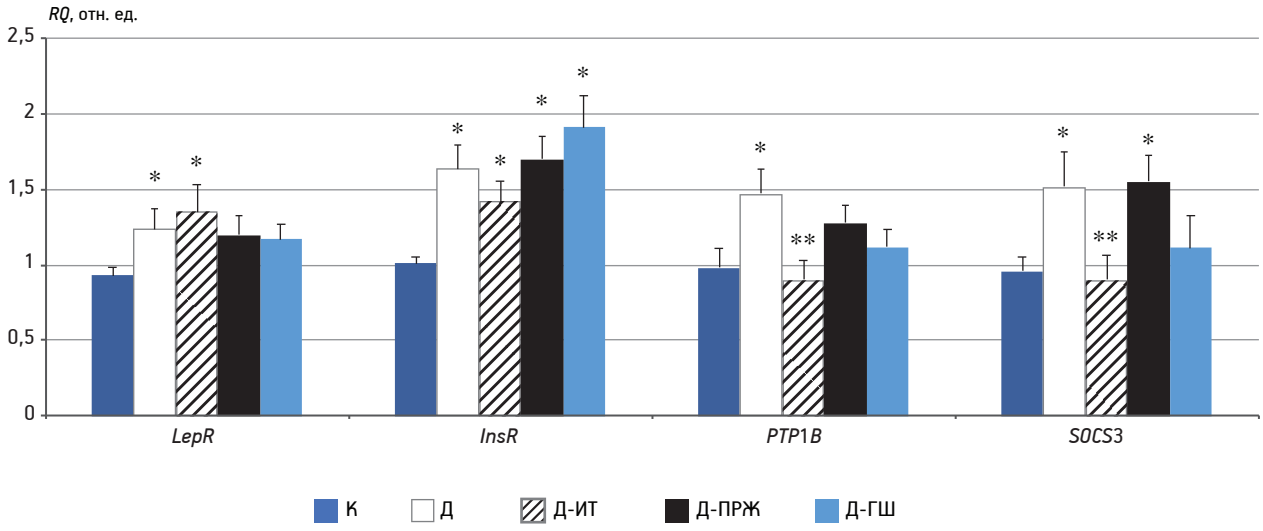


Рис. 2. Экспрессия генов, кодирующих инсулиновые и лептиновый рецепторы и негативные регуляторы инсулинового и лептинового сигналинга, в гипоталамусе крыс с СД2 и влияние на нее бариатрических операций. Уровень экспрессии генов нормирован по уровню экспрессии генов 18S rRNA.

Данные представлены в виде M±SEM, n=6

в условиях сильно выраженных метаболических нарушений, характерных для тяжелой формы СД2 [19, 26]. В группе Д отмечали также достоверное повышение экспрессии генов *SOCS3* и *PTP1B*, кодирующих негативные регуляторы лептинового и инсулинового сигналинга. Усиление экспрессии этих генов в гипоталамусе и других структурах мозга при СД2 опосредовано липотоксичностью и повышением активности факторов воспаления [27]. Это приводит к ослаблению регуляторных эффектов лептина и инсулина на активность гипоталамических нейронов, продуцирующих факторы, ответственные за пищевое поведение, в частности к усилению экспрессии орексигенных факторов НПУ/АПП-нейронами. Подтверждением этому является обнаруженное нами повышение в 2,5 раза экспрессии гена *AgRP*, кодирующего АПП (см. рис. 1). Следует отметить, что экспрессия генов *POMC* и *NPY*, кодирующих ПОМК и НПУ, в группе Д не отличалась от таковой в группе К. В то же время, соотношение ПОМК/НПУ (по экспрессии генов) в группе Д было на 27 % ниже, чем в контрольной группе. Наряду с этим, отмечена тенденция к снижению экспрессии гена *Mc4R*, который кодирует МК4Р, опосредующий анорексигенные эффекты меланокортиновых пептидов (см. рис. 1). С учетом приведенных выше фактов можно заключить, что при декомпенсированной форме СД2 в гипоталамусе в значительной степени усиливается активность орексигенных сигнальных путей.

У оперированных диабетических крыс наиболее выраженные изменения экспрессии генов, кодирующих сигнальные белки, были обнаружены в группе Д-ИТ. Так, при ИТ отмечали нормализацию экспрессии гена рецептора ГПП-1, что может быть обусловлено повышением поступления ГПП-1 в мозг с периферии, а также снижение до контрольного уровня экспрессии генов *PTP1B* и *SOCS3*, что указывает на нормализацию лептинового и инсулинового сигнальных путей в гипоталамусе и объясняет нормализацию экспрессии гена *AgRP* (см. рис. 1, 2). Несмотря на то, что экспрессия гена POMC, кодирующего предшественник анорексигенных меланокортиновых пептидов, в группе Д-ИТ не менялась, наблюдали усиление экспрессии гена *Mc4R*, кодирующего МК4Р, который специфически активируется этими пептидами (см. рис. 1). Это может свидетельствовать в пользу повышения эффективности восприятия и передачи сигналов, генерируемых меланокортиновыми пептидами. Хорошо известно, что усиление сигнальной трансдукции через МК4Р в гипоталамусе является одним из основных механизмов улучшения энергетического обмена и повышения инсулиновой чувствительности в условиях СД2 [21]. В группах Д-ПРЖ и Д-ГШ достоверных различий в экспрессии генов в сравнении с группой Д выявлено не было, хотя и отмечена тенденция к снижению экспрессии гена *AgRP*, а в группе Д-ГШ — тенденция к снижению экспрессии генов *SOCS3* и *PTP1B* (см. рис. 1, 2). Следовательно, при БО у крыс с тяжелой формой СД2 значительные изменения гипоталамического сигналинга, направленные на восстановление регуляции периферического гомеостаза, отмечаются только в случае ИТ и слабо выражены или вовсе отсутствуют при ПРЖ и ГШ.

Необходимо подчеркнуть, что работы, направленные на изучение влияния БО на гипоталамические сигнальные пути у крыс с СД2, крайне немногочисленны. При этом исследователи в основном концентрируются на выявлении изменений в экспрессии орексигенных и анорексигенных факторов при СД2 с ожирением, при котором продукция этих факторов и активность их сигнальных каскадов сильно отличаются от таковых при СД2 без ожирения [10, 23].

Заключение

Проведенное нами впервые изучение эффективности различных типов бариатрических операций — илеотранспозиции, продольной резекции желудка и гастрошунтирования для коррекции метаболических расстройств у крыс с декомпенсированной формой сахарного диабета 2-го типа, для которой характерны выраженная гипергликемия, незначительное снижение уровня инсулина и близкая к нормальной масса тела, показало, что все они в небольшой степени ослабляют гипергликемию, в основе чего лежит их способность усиливать стимулированную глюкозой продукцию глюкагоноподобного пептида-1 в сравнении с ложно оперированными диабетическими крысами. При этом диабетические крысы, подвергнутые илеотранспозиции, имели не только статистически значимое снижение уровня глюкозы через 120 мин и повышение базального и стимулированного глюкозой уровня глюкагоноподобного пептида-1, но также характеризовались значительными изменениями экспрессии генов, кодирующих функционально важные для энергетического гомеостаза гипоталамические сигнальные белки. В группе диабетиче-

ских крыс, которым была проведена илеотранспозиция, отмечали нормализацию экспрессии генов, кодирующих негативные регуляторы лептинового и инсулинового сигналинга — ФТФ1*B* и *SOCS3*, орексигенный фактор — агутиподобный пептид и рецептор глюкагоноподобного пептида-1, по сравнению с неоперированными диабетическими животными, а также повышение экспрессии МК4Р, главного сенсорного компонента анорексигенных меланокортиновых путей. Все это свидетельствует о восстановлении гипоталамической сигнализации при илеотранспозиции и о перспективности этого типа бариатрических операций для улучшения метаболических и гормональных показателей при тяжелых формах сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. Корнюшин О.В., Галагудза М.М., Неймарк А.Е. и др. Операция илеотранспозиции как метод лечения сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 58–64.

2. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Неймарк А.Е. и др. Хирургическая коррекция метаболического синдрома в эксперименте на крысах: методические аспекты // Бюл. Сибир. мед. 2018. Т. 17. № 1. С. 59–74. doi: 10.20538/1682–0363–2018–1-59–74.

3. Шпаков А.О., Деркач К.В. Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2015.

4. Albaugh V.L., Flynn C.R., Tamboli R.A., Abumrad N.N. Recent advances in metabolic and bariatric surgery // F1000Res. 2016. Vol. 5. pii: F1000 Faculty Rev-978. doi: 10.12688/f1000research.7240.1.

5. Chang X., Cai H., Yin K. The regulations and mechanisms of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) for obesity and type 2 diabetes: a systematic review // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2017. Vol. 10. № 8. P. 73–77.

6. Chen W., Xu Q., Xiao Y. et al. Blockade of Central GLP-1 Receptors Deteriorates the Improvement of Diabetes after Ileal Transposition // Int. J. Med. Sci. 2016. Vol. 13. № 12. P. 955–962.

7. Chen W., Yan Z., Liu S. et al. The changes of pro-opiomelanocortin neurons in type 2 diabetes mellitus rats after ileal transposition: the role of POMC neurons // J. Gastrointest. Surg. 2011. Vol. 15. № 9. P. 1618–1624. doi: 10.1007/s11605–011–1606–7.

8. Eickhoff H. Central Modulation of Energy Homeostasis and Cognitive Performance After Bariatric Surgery // Adv. Neurobiol. 2017. Vol. 19. P. 213–236. doi: 10.1007/978–3-319–63260–5_9.

9. Grams J., Garvey W.T. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action // Curr. Obes. Rep. 2015. Vol. 4. № 2. P. 287–302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x.

10. Kawasaki T., Ohta M., Kawano Y. et al. Effects of sleeve gastrectomy and gastric banding on the hypothalamic feeding center in an obese rat model // Surg. Today. 2015. Vol. 45. № 12. P. 1560–1566. doi: 10.1007/s00595-015-1135-1.

11. Liu J.Y., Mu S., Zhang S.P. et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery suppresses hypothalamic PTP1B protein level and alleviates leptin resistance in obese rats // Exp. Ther. Med. 2017. Vol. 14. № 3. P. 2536–2542. DOI: 10.3892/etm.2017.4801.

12. Masuda T., Ohta M., Hirashita T. et al. A comparative study of gastric banding and sleeve gastrectomy in an obese diabetic rat model // Obes. Surg. 2011. Vol. 21. № 11. P. 1774–1780. doi: 10.1007/s11695-011-0512-0.

13. Meyvis K., De Block C., Van Gaal L.F. Can Bariatric Surgery be Considered Standard Therapy to Treat Type 2 Diabetes? // Europ. Endocr. 2013. Vol. 9. № 2. P. 86–91. doi: 10.17925/EE.2013.09.02.86.

14. Nausheen S., Shah I.H., Pezeshki A. et al. Effects of sleeve gastrectomy and ileal transposition, alone and in combination, on food intake, body weight, gut hormones, and glucose metabolism in rats // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2013. Vol. 305. № 4. P. 507–518. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2013.

15. Osto E., Doytcheva P., Corteville C. et al. Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-en-Y gastric bypass: role of glucagon-like peptide-1 // Circulation. 2015. Vol. 131. № 10. P. 871–881.

16. Patriti A., Facchiano E., Annetti C. et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model // Obes. Surg. 2005. Vol. 15. № 9. P. 1258–1264.

17. Poitou C., Bouaziz-Amar E., Genser L. et al. Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test // Surg. Obes. Relat. Dis. 2018. Vol. 14. № 7. P. 929–935. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.014.

18. Ramzy A.R., Nausheen S., Chelikani P.K. Ileal transposition surgery produces ileal length-dependent changes in food intake, body weight, gut hormones and glucose metabolism in rats // Int. J. Obes. (Lond.). 2014. Vol. 38. № 3. P. 379–387. doi: 10.1038/ijo.2013.201.

19. Romanova I.V., Derkach K.V., Mikhrina A.L. et al. The leptin, dopamine and serotonin receptors in hypothalamic POMC-neurons in normal and obese rodents // Neurochem. Res. 2018. Vol. 43. № 4. P. 821–837. doi: 10.1007/s11064–018–2485-z.

20. Rubino F., Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease // Ann. Surg. 2004. Vol. 239. № 1. P. 1–11. doi: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc.

21. Shpakov A.O., Derkach K.V., Berstein L.M. Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases // Future Sci. OA (FSO). 2015. Vol. 1. № 3. P. FSO25. doi: 10.4155/fso.15.23.

22. Speck M., Cho Y.M., Asadi A. et al. Duodenal-jejunal bypass protects GK rats from {beta}-cell loss and aggravation of hyperglycemia and increases enteroendocrine cells coexpressing GIP and GLP-1 // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2011. Vol. 300. № 5. P. 923–932. doi: 10.1152/ajpendo.00422.2010.

23. Wang Q., Tang W., Rao W.S. et al. Changes of Ghrelin/GOAT axis and mTOR pathway in the hypothalamus after sleeve gastrectomy in obese type-2 diabetes rats // Wld J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 34. P. 6231–6241. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6231.

24. Yardimci E., Bozkurt S., Cengiz M.B., Malya F.U. Comparison of Weight Loss, Ghrelin, and Leptin Hormones After Ligation of Left Gastric Artery and Sleeve Gastrectomy in a Rat Model // Med. Sci. Monit. 2017. Vol. 23. P. 1442–1447.

25. Yavuz Y., Kumral Z.N., Memi G. et al. Serum Leptin, Obestatin, and Ghrelin Levels and Gastric Emptying Rates of Liquid and Solid Meals in Non-obese Rats with Roux-en-Y Bypass Surgery or Prosthesis Placement: Implications for the Role of Vagal Afferents // Obes. Surg. 2017. Vol. 27. № 4. P. 1037–1046. doi: 10.1007/s11695–016–2420–9.

26. Yoo D.Y., Yim H.S., Jung H.Y. et al. Chronic type 2 diabetes reduces the integrity of the blood-brain barrier by reducing tight junction proteins in the hippocampus // J. Vet. Med. Sci. 2016. Vol. 78. № 6. P. 957–962. doi: 10.1292/jvms.15–0589.

27. Zhang Z.Y., Dodd G.T., Tiganis T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling // Trends Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 36. № 10. P. 661–674. doi: 10.1016/j.tips.2015.07.003.

Поступила в редакцию 29.10.2018
После доработки 13.11.2018
Принята к публикации 19.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 85–92

O. V. Kornyushin [1], A. A. Bakhtyukov [2], I. I. Zorina [2], Ya. G. Toropova [1], K. V. Derkach [2], O. M. Berko [3], M. N. Todosenko [4], L. S. Litvinova [4], A. O. Shpakov [2], M. M. Galagudza [1]

THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF BARIATRIC SURGERY ON THE METABOLIC AND HORMONAL PARAMETERS IN RATS WITH DECOMPENSED FORM OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

[1] V. A. Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., St. Petersburg 197341;
[2] I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44 pr. Toreza, St. Petersburg 194223, e-mail: alex_shpakov@list.ru; [3] I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022; [4] Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 Alexandra Nevskogo str., Kaliningrad 236016

Currently, one of the approaches to correct metabolic disorders in the type 2 diabetes mellitus (DM2) with obesity are bariatric surgery (BS), including sleeve gastrectomy (SG), gastric bypass (GB) and ileal transposition (IT). However, their effectiveness and impact on the hypothalamic signaling and hormonal status in severe forms of DM2 without obesity remain little studied. The aim of the work was to study the effect of IT, SG and GB on the insulin, leptin, ghrelin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels in the blood and on the expression of the genes encoding the main components of the hypothalamic signaling systems in rats with decompensated form of DM2, which was induced by a high-fat diet (3 months) and a single low dose of streptozotocin (25 mg/kg, 2 months after the start of the diet). In diabetic rats, a significantly expressed hyperglycemia, an impaired glucose tolerance, a decrease in glucose-stimulated GLP-1 level, a slight decrease in the insulin and leptin levels and an slight increase in ghrelin level were detected. In the hypothalamus, the expression of the genes encoding GLP-1 receptor, orexigenic agouti-related peptide (*AgRP*), as well as phosphotyrosine phosphatase 1*B* and *SOCS*3, the negative regulators of the leptin and insulin pathways was increased. In diabetic rats, the IT reduced the glucose levels 120 minutes after glucose load, increased the basal and glucose-stimulated GLP-1 levels, normalized the gene expression for phosphotyrosine phosphatase 1*B*, *SOCS*3, *AgRP* and GLP-1 receptor, which indicates the restoration of the hypothalamic signaling responsible for the control of energy metabolism and insulin sensitivity. In the case of SG and GB, an improvement in the glucose tolerance was found, and in the case of SG, an increase in the basal and glucose-stimulated GLP-1 levels was shown. However, no significant effect on the expression of the hypothalamic genes in SG and GB was found. Thus, IT is the most effective of all studied BS in the treatment of severe forms of DM2 without obesity.

***Key words**: bariatric surgery, ileal transposition, glucagon-like peptide-1, hypothalamic signaling, orexigenic factor, sleeve gastrectomy, gastric bypass*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.018:616.12-005.4-08-06

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 93–101

В. В. Внуков [1], Р. В. Сидоров [2], Д. Ю. Гвалдин [1], Н. П. Милютина [1], А. А. Ананян [1], Д. Ю. Поспелов [2], А. А. Плотников [1], И. Ф. Шлык [2], Н. С. Долтмурзиева [2]

РОЛЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, ПАРАОКСОНАЗЫ И СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В КРОВИ И ПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ИБС ПОСЛЕ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА*

[1] Южный федеральный университет, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42, e-mail: vvvnukov@sfedu.ru;
[2] Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Для изучения роли параоксоназы, миелопероксидазы, аргиназы, асимметричного диметиларгинина и оксида азота в механизмах патогенеза постперикардиотомного синдрома (ПКТС) были обследованы 76 больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — больные ИБС, у которых в результате клинических исследований не был установлен ПКТС; 2-я — больные ИБС, у которых был диагностирован ПКТС. Полученные результаты свидетельствовали о том, что постоперационный период после аортокоронарного шунтирования сопряжен с ингибированием параоксоназы, активацией миелопероксидазы, повышением активности аргиназы, уровня нитритов/нитратов и асимметричного диметиларгинина и может сопровождаться развитием эндотелиальной дисфункции и усилением системного воспалительного ответа. В настоящей работе установлены обратные корреляционные связи арилэстеразной активности параоксоназы и активности миелопероксидазы в плазме, а также арилэстеразной активности параоксоназы в плазме крови и активности аргиназы в эритроцитах у больных обеих групп. На основе соотношения активности исследованных ферментов были разработаны тесты для прогнозирования развития постперикардиотомного синдрома.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, системный воспалительный ответ, постперикардиотомный синдром, параоксоназа, миелопероксидаза, аргиназа, асимметричный диметиларгинин, оксид азота

ИБС относится к важнейшим возраст-ассоциированным заболеваниям. Несмотря на почти двухсотлетнюю историю изучения, проблема поиска и совершенствования методов лечения данного заболевания по-прежнему остается приоритетной [4]. Наибольшую актуальность в последнее время приобрели методы прямой реваскуляризации миокарда, в частности аортокоронарное шунтирование (АКШ). Согласно многочисленным исследованиям, АКШ значительно превосходит в эффективности медикаментозную терапию и незаменимо при множественных поражениях коронарных сосудов [8, 14]. Несмотря на безусловные преимущества, кардиохирургические вмешательства зачастую сопряжены с хирургической травмой, гемодинамическими изменениями, развитием системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункцией. Ключевым ферментом, связывающим воспаление и окислительный стресс при сердечно-сосудистых патологиях, является миелопероксидаза (МПО). В результате активации МПО происходит окисление ЛПВП высокореактивными гипохлоритами, что приводит к дисфункции липопротеинов и изменению их свойств на провоспалительные [18].

Известно, что МПО способна снижать биодоступность оксида азота ($NO^{\cdot}$) и тем самым способствовать развитию эндотелиальной дисфункции. Участие МПО в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с функционированием другой группы ферментов — параоксоназ (*PON*), которые обладают антиоксидантным свойством и защищают ЛПВП от окисления [6]. Эндотелиальная дисфункция сопряжена с нарушением релаксационных, антиагрегационных свойств, повышенным клеточным ростом, пролиферацией гладкомышечных кле-

* Исследование выполнено на оборудовании ЦКП «Высокие технологии» ЮФУ в рамках базовой части гос. задания Минобрнауки РФ (проекты № 1878, № 6.6762.2017/БЧ).

ток и аномальной проницаемостью сосудов [30]. Одной из важнейших причин развития эндотелиальной дисфункции принято считать дефицит $NO^{\cdot}$, который является ведущим гуморальным фактором релаксации сосудов [24]. В норме $NO^{\cdot}$ в небольших количествах синтезируется эндотелиальной *NO*-синтазой (*eNOS*). Недостатку $NO^{\cdot}$ в эндотелии и снижению его биодоступности, с одной стороны, способствует избыточная продукция цитокинов, с другой — повышение активности аргиназы, которая конкурирует с *eNOS* за общий субстрат, *L*-аргинин. Кроме того, ассиметричный диметиларгинин (ADMA) может непосредственно ингибировать эндотелиальную *NO*-синтазу и вызывать относительный дефицит $NO^{\cdot}$ [26]. Известно, что усиление активности аргиназы при высоком уровне ADMA стимулирует разобщение *eNOS* и интенсификацию сердечно-сосудистого воспаления [32].

Все это обусловливает высокий риск послеоперационных осложнений, одним из которых является постперикардиотомный синдром (ПКТС). Необходимо отметить, что до сих пор остаются неясными многие его патогенетические аспекты и, что не менее важно, не определен спектр возможных маркеров, способных предупредить развитие данного синдрома. Целью настоящей работы явилось исследование роли МПО, *PON*, системы $NO^{\cdot}$ в крови и перикардиальной жидкости у больных ИБС, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, а также оценка эффективности данных показателей в качестве предикторов ПКТС.

Материалы и методы

Обследованы 76 больных 41–75 лет (58±1,5 года) с ИБС, которым проводили АКШ в отделении кардиохирургии ГБОУ ВПО Ростовского ГМУ. Критерии включения: стенокардия напряжения III–IV ФК; стеноз ствола левой коронарной артерии на 75 % и более; выраженный стеноз ближних отделов магистральных артерий; множественное поражение коронарных сосудов. Больные были разделены на две группы: 1-я — больные ИБС, у которых в результате клинических исследований не был установлен ПКТС (ПКТС–); 2-я — больные ИБС, у которых был диагностирован ПКТС (ПКТС+). Биохимические показатели исследованы в динамике — в момент операции, на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 10-е сутки послеоперационного периода. В качестве контроля использовали кровь 20 практически здоровых людей доноров обоего пола в возрасте 46,2±0,7 года.

Материалами для биохимического исследования являлись эритроциты, плазма крови и перикардиальная жидкость. Кровь собирали утром натощак из локтевой вены. Для получения плазмы центрифугировали цельную кровь при 3 000 об/мин 10 мин. Получали 1 % гемолизат эритроцитов путем лизиса осадка эритроцитов дистиллированной водой с последующим инкубированием при +37 °С в течение 30 мин. Перикардиальную жидкость отбирали интраоперационно и перед анализом подвергали центрифугированию в течение 10 мин при 3 000 об/мин.

Активность МПО определяли спектрофотометрическим методом [3]. Арилэстеразную активность параоксоназы (*PON*) оценивали по скорости гидролиза фенилацетата [16]. Об активности аргиназы судили по приросту мочевины — продукта катализируемой реакции. Содержание мочевины оценивали по реакции с диацетилмонооксимом [2]. Уровень ADMA определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора («Immundiagnostik AG», Германия). Измерения проводили на планшетном анализаторе StatFax 2100 («AwarenessTechnology», США). Уровень $NO^{\cdot}$ оценивали, измеряя содержание его стабильных метаболитов, нитритов/нитратов (*NOx*) [1].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *U*-критерия Манна—Уитни и программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 17.0. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Результаты представляли в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом (25–75-й процентиль). Для определения возможных корреляционных связей использовали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (*ROC*-анализ) [27].

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, в плазме крови у больных обеих групп наблюдали повышение на 20–27 % активности МПО на 1-е сутки после операции по сравнению с контрольными показателями. Активность фермента в 1-й группе больных снижалась на 16 % на 7-е сутки после

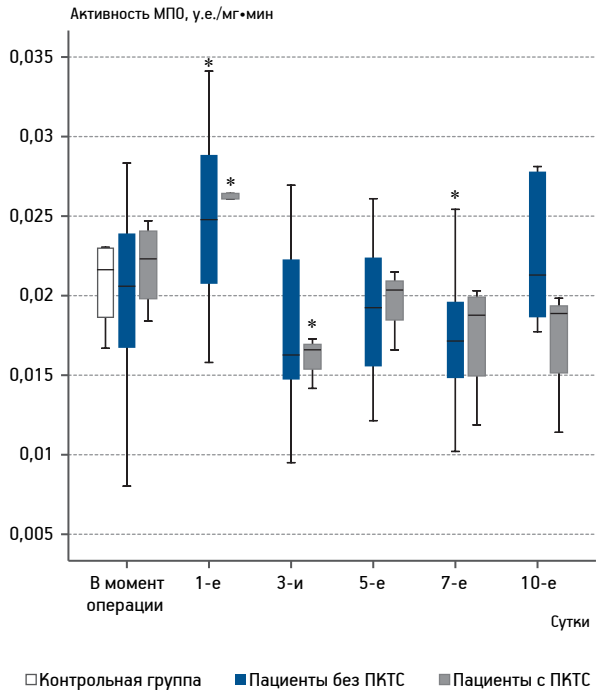


Рис. 1. Активность миелопероксидазы (МПО) в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, с постперикардиотомным синдромом (ПКТС) и без него.

** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$*

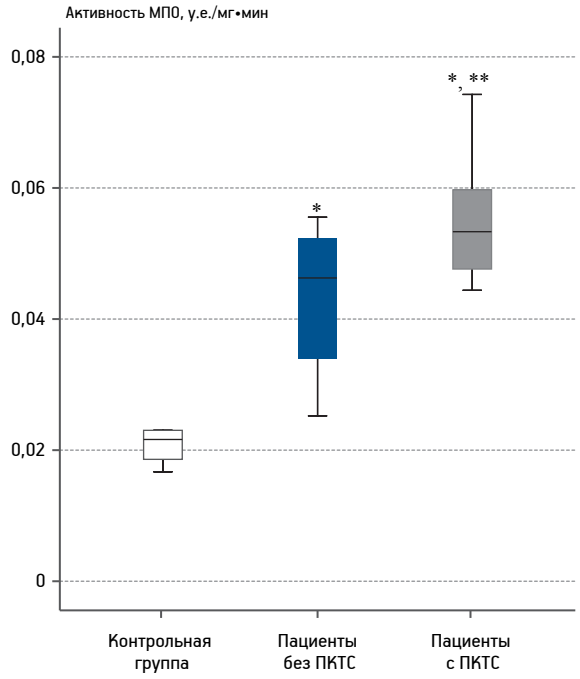


Рис. 2. Активность миелопероксидазы (МПО) в перикардиальной жидкости у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, в момент операции.

В качестве контрольных использовали значения МПО в плазме доноров.

** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$; ** статистически достоверные различия между пациентами 1-й и 2-й групп*

АКШ, во 2-й группе снижение составило 22 % уже на 3-и сутки (*рис. 1*).

В работе S. R. Alam и соавт. уровень МПО в плазме повышался через 2 ч после АКШ [5]. Известно, что повышение концентрации МПО через 3 ч после кардиохирургического вмешательства является прогностическим фактором послеоперационных осложнений [21].

Важно подчеркнуть, что ключевая роль в развитии системного воспалительного ответа, который развивается при ПКТС, принадлежит МПО, высвобождающейся из активированных нейтрофилов. Секреция МПО и последующее образование активных форм хлора может быть обусловлено рекрутингом и активацией нейтрофилов при воспалении, трансформацией моноцитов в макрофаги в интиме сосудов, индуцированной модифицированными ЛПНП, ассоциацией нейтрофилов с поврежденными участками эндотелия. МПО изначально связывается с эндотелием сосудов, а затем проникает в клетку в субэндотелиальный матрикс [25]. Продукты реакции, катализируемой МПО, приводят к окислению ЛПНП, которые способствуют развитию атерогенеза за счет накопления холестерина и превращению макрофагов в пенистые клетки.

Во время операции в перикардиальной жидкости у больных обеих групп активность МПО существенно превышала показатели у лиц контрольной группы: в 1-й группе — на 98 %, во 2-й — на 171 %, причем во 2-й группе она была на 37 % выше, чем в 1-й (*рис. 2*).

B. Butts и соавт. [9] отмечали более значительное повышение активности МПО в перикардиальной жидкости у больных, перенесших АКШ, по сравнению с плазмой крови в течение 48 ч с момента операции. Чрезмерная активность МПО в перикардиальной жидкости у пациентов с ПКТС может свидетельствовать о морфологической и биохимической перестройке нейтрофилов — их адгезии, дегрануляции и образовании нейтрофильных ловушек. Как правило, такие изменения сопровождаются активацией НАДФН-оксидазы, которая опосредованно увеличивает концентрацию субстрата (H_2O_2) для МПО [15].

В работе установлена прямая корреляция активности МПО в плазме и перикардиальной жидкости (R=0,9, ρ<0,05) у пациентов без ПКТС, а также с ПКТС (R=0,71, ρ<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют, что в плазме крови у пациентов обеих групп арилэстеразная активность *PON* значительно снижалась в течение всего периода наблюдения по сравнению с нормой: в 1-й группе — на 74–80 %, во 2-й — на 61–85 % (*рис. 3*). Минимальных значений исследуемый показатель достигал в обеих группах в 1-е послеоперационные сутки.

В перикардиальной жидкости арилэстеразная активность *PON* снижалась в 1-й группе на 52 %, во 2-й — на 76 % относительно контрольных показателей (*рис. 4*). Во 2-й группе арилэстеразная активность *PON* была ниже на 49 %, чем в 1-й.

Параоксоназы относятся к классу арилэстераз, осуществляющих гидролиз фосфорорганических соединений и обладающих антиоксидантными и антиатерогенными свойствами. *PON* за счет эстеразной и липолактоназной активности предотвращают аккумуляцию липидных пероксидов из окисленных ЛПНП, стимулируют ЛПВП-опосредованную активацию синтазы $NO^{\cdot}$ и повышают высвобождение холестерина из перегруженных холестерином макрофагов [10]. A. Wysocka и соавт. доказали возможность использования активности *PON*1 в качестве прогностического маркера для предотвращения развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших АКШ [31]. Снижение активности *PON* в перикардильной жидкости является фактором риска развития кардиопатологии [12]. В нашем исследовании определена корреляция арилэстеразной активности *PON* в плазме и перикардиальной жидкости у пациентов без ПКТС (R=0,8, ρ<0,05) и с ПКТС (R=0,87, ρ<0,05).

Полученные данные свидетельствовали об активации МПО и реализации ее провоспалительных свойств в раннем послеоперационном периоде после АКШ. В патофизиологических условиях МПО способна ингибировать антивоспалительный и антиоксидантный фермент *PON* как непосредственно, а также опосредованно через активные формы хлора [13]. В результате, повышение активности МПО на 1-е сутки послеоперационного периода сопровождается снижением арилэстеразной активности *PON*. Известно, что соотношение концентраций МПО и *PON* можно использовать в качестве предиктора

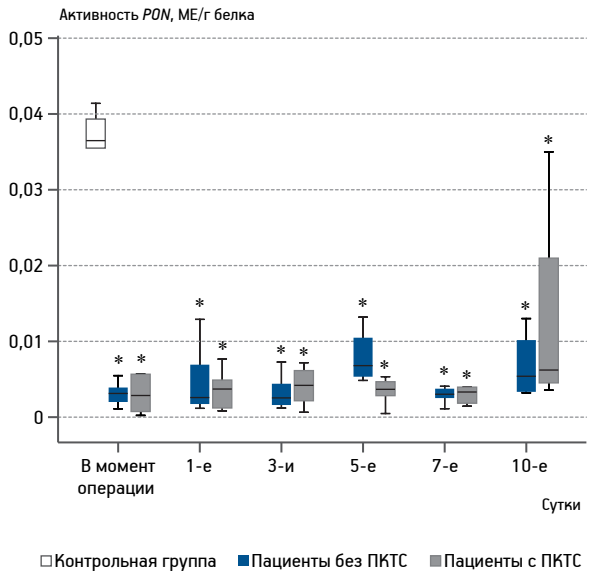


Рис. 3. Арилэстеразная активность PON в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование.

** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, ρ<0,05*

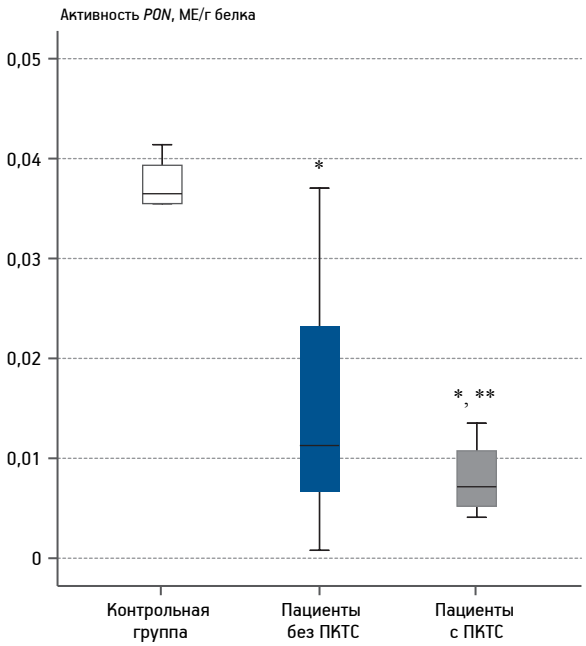


Рис. 4. Арилэстеразная активность PON в перикардиальной жидкости у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, в момент операции.

В качестве контрольных использовали значения арилэстеразной активности PON в плазме доноров.
** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, ρ<0,05; ** статистически достоверные различия между пациентами с постперикардиотомным синдромом и пациентами без него*

развития атеросклероза и острого коронарного синдрома [10]. Полученные результаты показали высокую обратную корреляционную зависимость активности ферментов МПО и *PON* в плазме крови, коэффициент корреляции Спирмена составил –0,83 (ρ<0,05). В ходе исследования был рассчитан коэффициент для плазмы крови, характеризующий отношение пероксидазной активности МПО к арилэстеразной активности *PON* в 1-е послеоперационные сутки. Установлено, если у пациента в 1-е сутки послеоперационного периода данный коэффициент превышает 5,19, тогда с вероятностью 70 % возможно развитие ПКТС после перенесенной реваскуляризации миокарда. Для перикардиальной жидкости такой коэффициент равен 4,27. Если соотношение активности МПО/*PON* в перикардиальной жидкости у пациента будет выше 4,27, то вероятность развития ПКТС составит 71,4 %. Для исследуемого соотношения активности ферментов у больных ИБС, перенесших АКШ, установлена высокая прямая корреляционная зависимость плазмы (1-е послеоперационные сутки) и перикардиальной жидкости (момент операции), коэффициент корреляции Спирмена составил 0,71 (ρ<0,05). Для оценки эффективности прогностических методов были построены графики *ROC*-кривой (*рис. 5*). Чувствительность описанного способа для плазмы равна 87,5 %, специфичность — 75 %, общая точность — 80 %. Для перикардиальной жидкости критерии теста равны 71,4; 80 и 71,4 % соответственно. Величина *AUC* (Area Under Curve, площадь под *ROC*-кривой) теста для плазмы составила 0,875 (95 % ДИ 0,76–0,951), для перикардиальной жидкости — 0,779 (95 % ДИ 0,505–0,951). Установленные *AUC* свидетельствуют о высоком качестве описываемого диагностического способа [27].

В эритроцитах крови у пациентов 1-й группы наблюдали повышение активности аргиназы на 48–174 %, у пациентов 2-й группы активность аргиназы возрастала на 70–220 % в течение всего периода наблюдения по сравнению с контрольными значениями (*рис. 6*). Максимальных значений активность фермента достигала в 1-й группе на 7-е сутки, во 2-й — на 1-е сутки послеоперационного периода. У больных 2-й группы активность аргиназы была выше в момент операции на 27 %, на 1-е сутки — на 71 %, на 3-и сутки — на 25 % по сравнению с 1-й группой. Активация аргиназы сопряжена с механизмом ишемии/реперфузии, который является пусковым фактором при развитии системного воспалительного ответа. При ишемии происходит нарушение сарколемной целостности, что приводит к высвобождению внутриклеточных молекул, в том числе и энхансерных РНК, которые активируют шеддазу (*TACE*) и тем самым опосредуют секрецию *TNF*-α, который, в свою очередь, усиливает экспрессию и активность аргиназы [25].

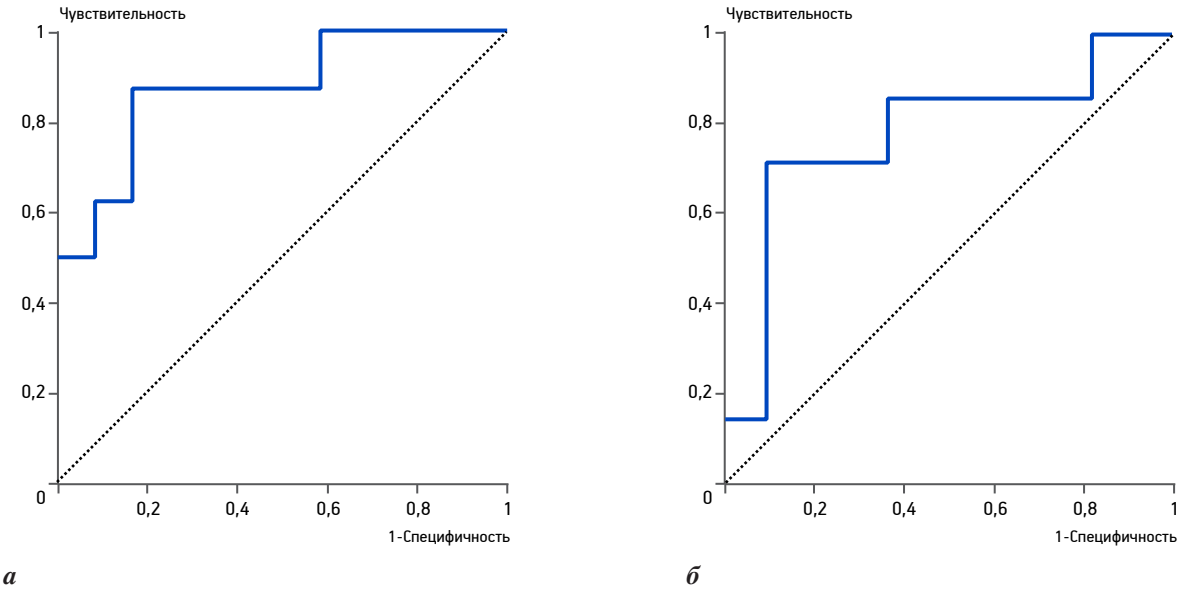


Рис. 5. ROC-кривая теста, предназначенного для прогнозирования постперикардиотомного синдрома в плазме крови (а) и перикардиальной жидкости (б)

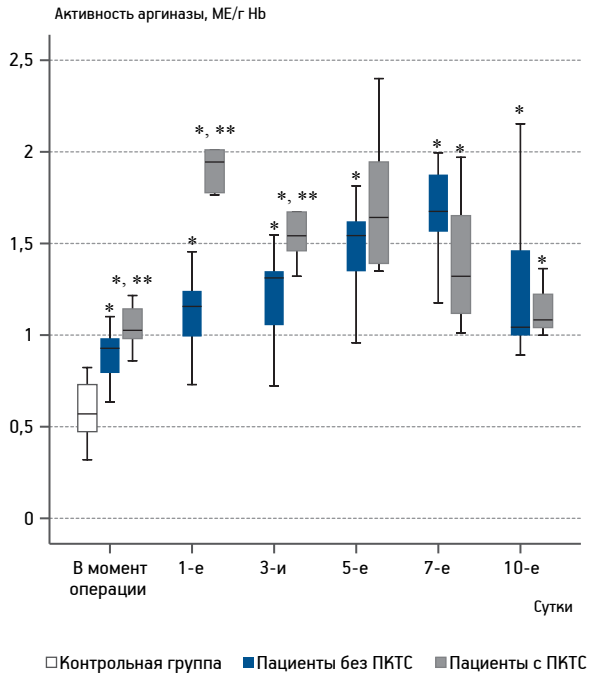


Рис. 6. Активность аргиназы в эритроцитах крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование.

** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$; ** статистически достоверные различия между пациентами с постперикардиотомным синдромом и пациентами без него*

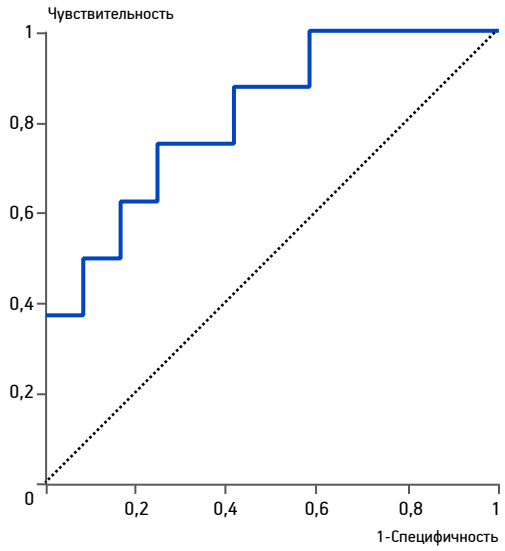


Рис. 7. ROC-кривая теста, предназначенного для прогнозирования постперикардиотомного синдрома

Известно, что аргиназа участвует в «разобщении» эндотелиальной *NO*-синтазы, что приводит к снижению уровня $NO^{\cdot}$, образованию высокореактивного пероксинитрита и окислению ЛПВП и ЛПНП [33]. Между концентрацией $NO^{\cdot}$ и содержанием окисленных ЛПНП существует обратная корреляция [11]. Окисленные ЛПНП и продукты ПОЛ (в частности, 4-гидроксиноненаль) ингибируют арилэстеразную активность *PON* [19]. В нашей работе установлена высокая обратная корреляция арилэстеразной активности *PON* и аргиназы, коэффициент Спирмена составил −0,93 ($p<0,01$). В ходе исследования был рассчитан коэффициент, характеризующий отношение активности аргиназы к арилэстеразной активности *PON* в 1-е сутки после АКШ. Установлено, что если у пациента в 1-е сутки послеоперационного периода данный коэффициент превышает 0,39, тогда с вероятностью 67 % возможно развитие ПКТС после перенесенной реваскуляризации миокарда. Для оценки эффективности прогностического метода был построен график *ROC*-кривой (*рис. 7*). Чувствительность описанного способа прогнозирования ПКТС равна 75 %, специфичность — 69,2 %, общая точность — 75 %. Площадь под *ROC*-кривой составила 0,779 (95 % ДИ 0,579–0,981), что свидетельствует о высоком качестве описываемого способа.

Установлено повышение уровня ADMA на 24; 27 и 67 % в плазме крови у пациентов без ПКТС на 1-е, 3-и и 5-е послеоперационные сутки по сравнению с контрольной группой (*рис. 8*). Содержание ADMA заметно возрастало в плазме крови у пациентов с синдромом в момент операции, на 3-и и 5-е послеоперационные сутки и было на 54; 39 и 76 % выше контрольных значений. Исследуемый показатель был выше на 26 % во 2-й группе в момент операции и на 9 % на 3-и послеоперационные сутки, чем в 1-й группе. Предполагается, что АКШ может инициировать накопление ADMA. В его утилизации главную роль играют диметиларгин-диметиламиногидролазы (ДДАГ). Развитие окислительного стресса, который возникает в ответ на хирургическую травму, введение протамина и анестезия ингибируют ДДАГ и приводят к повышению концентрации ADMA [28, 29]. D. Plicner и соавт. в своем исследовании также отмечают повышение концентрации ADMA у больных, перенесших АКШ, с момента операции по 7-е сутки [20]. Доказано, что высокий уровень ADMA может служить предиктором послеоперационных осложнений [20]. В настоящем исследовании обнаружена прямая корреляционная зависимость активности аргиназы в эритроцитах

и содержания ADMA в плазме пациентов без ПКТС (R=0,7, ρ<0,05). Установлена обратная корреляция активности аргиназы в эритроцитах и арилэстеразной активности *PON* в плазме крови у больных 1-й (R=–0,87, ρ<0,05) и 2-й группы (R=–0,91, ρ<0,05). В исследовании T. Bayrak и соавт. [7] показано, что повышение ADMA сопровождается снижением активности *PON*.

Несмотря на высокую активность аргиназы и чрезмерный уровень ADMA у больных ИБС, перенесших АКШ, в настоящем исследовании наблюдали прирост содержания нитритов/нитратов в плазме крови в течение всего периода наблюдения. Уровень *NOx* повышался на 73–83 % в плазме крови у пациентов 1-й группы, во 2-й группе он на 67–104 % превосходил контрольные значения в течение всего периода наблюдения. Максимальных значений он достигал в момент операции у больных обеих групп. На фоне избыточной продукции $NO^{\cdot}$ происходит образование повышенного уровня пероксинитрита, усиление окислительно-нитрозильного стресса и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [17]. Известно, что аргиназа конкурирует с *NOS* за *L*-аргинин и таким образом способна регулировать продукцию $NO^{\cdot}$. Однако K_m аргиназы существенно выше (>1 ммоль/л) по сравнению с K_m *NOS* (от 2 до 20 мкмоль/л), потому прямая конкуренция за субстрат в данном случае маловероятна. Но индуцируемая *NO*-синтаза способна нитрозилировать остатки цистеина аргиназы, снижая ее K_m и повышая конкурентноспособность. L. Santhanam и соавт. показали, что при повышении активности обоих ферментов происходит ингибирование эндотелиальной *NO*-синтазы и развитие эндотелиальной дисфункции [23]. Стимулируют экспрессию индуцируемой *NOS* такие провоспалительные цитокины, как *IL*-1β и *TNF*-α [22]. Известно также, что индуцируемая изоформа *NOS* в меньшей степени подвержена ингибированию со стороны ADMA по сравнению с эндотелиальной и нейрональной *NOS*. Поэтому можно полагать, что при развитии системного воспалительного ответа основной вклад в повышение уровня $NO^{\cdot}$ вносит индуцируемая *NO*-синтаза [30].

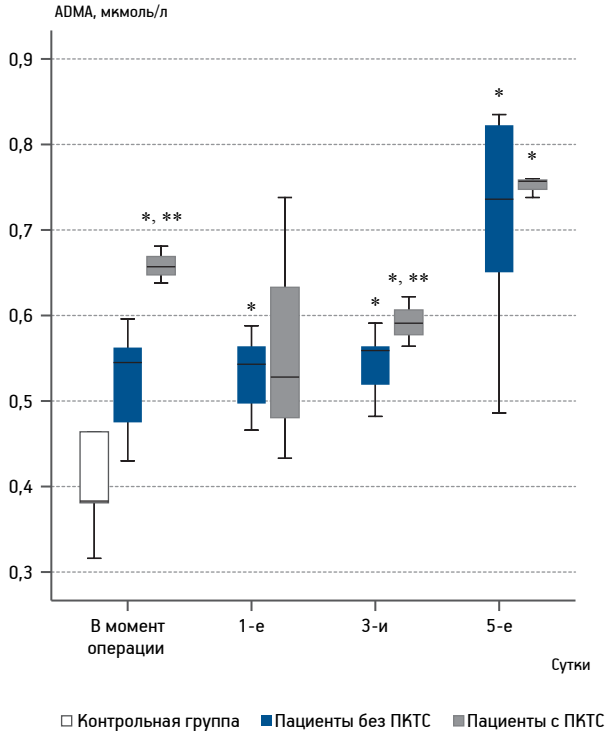


Рис. 8. Содержание ADMA в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование.

** Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, ρ<0,05; **статистически достоверные различия между пациентами с постперикардиотомным синдромом и пациентами без него*

Заключение

Установлена тесная взаимосвязь воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС после прямой реваскуляризации миокарда. Показано, что активация провоспалительного фермента миелопероксидазы сопровождается ингибированием арилэстеразной активности антивоспалительного энзима параоксоназы в плазме и перикардиальной жидкости у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Соотношение активности миелопероксидазы и арилэстеразной активности параоксоназы в плазме и перикардиальной жидкости служит предиктором развития постперикардиотомного синдрома.

Обнаружено повышение уровня и активности медиаторов эндотелиальной дисфункции, асимметричного диметиларгинина и аргиназы в плазме крови и эритроцитах у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования. Активность аргиназы и концентрация ADMA выше в эритроцитах и плазме крови у пациентов с постперикардиотомным синдромом по сравнению с пациентами без него. Установлена обратная корреляция активности аргиназы и арилэстеразной активности параоксоназы. Соотношение активности аргиназы и параоксоназы может быть использовано для прогнозиро-

вания развития постперикардиотомного синдрома. Установлено повышение концентрации стабильных метаболитов оксида азота, нитритов и нитратов в плазме крови у больных обеих групп, что может быть связано с чрезмерной активацией индуцибельной *NO*-синтазы, обусловленной развитием воспаления.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови // Вопр. биомед. химии. 2004. №1. С. 79–83.

2. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. С. 290–292.

3. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лаб. дело. 1991. № 3. С. 56–59.

4. Шумков К.В., Лефтерова Н.П., Пак Н.Л. и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза) // Креатив. кардиол. 2009. № 1. С. 28–50.

5. Alam S.R., Lewis S.C., Zamvar V. et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: arandomised-controlled trial // Heart. 2015. Vol. 101. № 20. P. 1639–1645.

6. Aviram M. Introduction to Paraoxonases // J. Lipids. 2012. № 2012. P. 1–2.

7. Bayrak T., Bayrak A., Işıldak M. et al. Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and decreased homocysteine thiolactonase/paraoxonase (HTLase/PONase) activities are related to the risk of cardiovascular disease in prediabetic/diabetic patients // Turkish J. Biochem. 2014. Vol. 39. № 3. P. 270–276.

8. Brener S. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting // Europ. Heart. J. 2002. № 23. P. 869–876.

9. Butts B., Goeddel L.A., George D.J. et al. Increased Inflammation in Pericardial Flui Persists 48 Hours After Cardiac Surgery // Circulation. 2017. № 136. P. 2284–2286.

10. Emami Razavi E.A., Basati G., Varshosaz J. et al. Association between HDL Particles Size and Myeloperoxidase/Paraoxonase-1 (MPO/PON1) Ratio in Patients with Acute Coronary Syndrome // Acta Med. Iran. 2013. Vol. 51. № 6. P. 365–371.

11. Gad M.Z., Abdel-Maksoud S.M., Hassanein S.I. et al. Nitric Oxide Regulating Proteins as Biochemical and Genetic Markers of Coronary Artery Disease // In: Biomarkers in Cardiovascular Disease (ed. Patel V.B., Preedy V.R.). Dordrecht: Springer, 2016. P. 1–27. doi: 10.1007/978-94-007-7741-5_34-1.

12. Hernandez A.F., Pla A., Valenzuela A. et al. Paraoxonase activity in human pericardial fluid: its relationship to coronary artery disease // Int. J. Leg. Med. 1993. Vol. 105. P. 321–324.

13. Huang Y., Wu Z., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex // J. clin. Invest. 2013. Vol. 123. № 9. P. 3815–3828.

14. Hueb W., Lopes N.H., Gersh B.J. et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease // Circulation. 2007. Vol. 115. № 9. P. 1082–1089.

15. Keshari R.S., Jyoti A., Dubey M., Kothari N. et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition // PLoS One. 2012. № 7. P. 48111–48118.

16. Kilic S.S., Aydin S., Kilic N. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis // Wld J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. P. 7351–7354.

17. Li H., Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. Vol. 13. 2. P. 161–167.

18. Loria V., Dato I., Graziani F. et al. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes // Mediators Inflamm. 2008. Vol. 2008. P. 1–4.

19. Nguyen S.D., Sok D.E. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action // Free Radic. Res. 2003. Vol. 37. № 12. P. 1319–1330.

20. Plicner D., Mazura P., Sadowski J. et al. Asymmetric dimethylarginine and oxidative stress following coronary artery bypass grafting: associations with postoperative outcome // Europ. J. Cardio-Thoracic Surg. 2014. Vol. 45. P. 1–6.

21. Preeshagul I., Gharbaran R., Jeong K.H. et al. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries // J. Cardiothorac. Surg. 2013.Vol. 8. № 176. P. 1–12.

22. Rath M., Müller I., Kropf P. et al. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages // Front. Immunol. 2014. Vol. 5. № 532. P. 1–10.

23. Santhanam L., Lim H. K., Lim H. K. et al. Inducible NO Synthase–Dependent S-Nitrosylation and Activation of Arginase1 Contribute to Age-Related Endothelial Dysfunction // Circulat. Res. 2007. Vol. 101. P. 692–702.

24. Schindhelm R.K., Zwan L.P., Teerlink T. et al. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? // Clin. Chem. 2009. Vol. 55. № 8. P. 1462–1470.

25. Schlüter K.-D., Schulz R., Schreckenberg R. Arginase induction and activation during ischemia and reperfusion and functional consequences for the heart // Front. Physiol. 2015. Vol. 6. № 65. P. 1–8.

26. Sibal L., Agarwal S.C., Home P.D. et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiol. Rev. 2010. Vol. 6. № 2. P. 82–90.

27. Simundic A.M. Diagnostic Accuracy. Part 1: Basic Concepts: Sensitivity and Specificity, ROC Analysis, STARD Statement // Point of Care. 2012. Vol.11. P. 6–8.

28. Sydow K., Böger R.H. Reloaded: ADMA and oxidative stressare responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inaemia: effects of L-arginine and B vitamins // Cardiovasc. Res. 2012. Vol. 96. P. 167–171.

29. Trocha M., Merwid-Ląd A., Szuba A. et al. Effect of selected drugs on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels // Adv. clin. exp. Med. 2010. Vol. 19. № 2. P. 233–243.

30. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H.C. Endothelial dysfunction and vascular disease // Acta Physiol. 2009. Vol. 196. P. 193–222.

31. Wysocka A., Cybulski M., Berbe H. et al. Prognostic value of paraoxonase 1 in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery // Med. Sci. Monit. 2014. Vol. 11. № 20. P. 594–600.

32. Yang Z., Ming X.-F. Arginase: the emerging therapeutic target for vascular oxidative stress and inflammation // Front. Immunol. 2013. Vol. 4. P. 1–11.

33. Zhu C., Yu Y., Montani J.-P. et al. Arginase-I enhances vascular endothelial inflammation and senescence through eNOS-uncoupling // BMC Res. Notes. 2017. Vol. 10. № 82. P. 1–8.

Поступила в редакцию 26.02.2018
После доработки 02.06.2018
Принята к публикации 21.06.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 93–101

V. V. Vnukov [1], R. V. Sidorov [2], D. Yu. Gvaldin [1], N. P. Milyutina [1], A. A. Ananyan [1], D. Yu. Pospelov [2], A. A. Plotnikov [1], I. F. Shlyk [2], N. S. Doltmurzieva [2]

THE ROLE OF MYELOPEROXIDASE, PARAOXONASE AND NITRIC OXIDE SYSTEM IN BLOOD AND PERICARDIAL FLUID IN PATIENTS WITH IHD WHO UNDERWENT DIRECT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

[1] Southern Federal University, 105/42 B. Sadovaya str., Rostov-on-Don 344006, e-mail: 89dmitry@mail.ru;
[2] Rostov State Medical University, 29 Nakhichevan lane, Rostov-on-Don 344022

76 patients with coronary artery disease who underwent aortocoronary bypass surgery were examined to study the role of paraoxonase, myeloperoxidase, arginase, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in the mechanisms of the pathogenesis of post-pericardiotomy syndrome (PPCS). Patients were divided into two groups: the 1st — patients with coronary artery disease, who did not have PPCS as a result of clinical studies; the 2nd — patients with ischemic heart disease (IHD who were diagnosed with PPCS. The results showed that the postoperative period after coronary artery bypass grafting is associated with inhibition of paraoxonase, activation of myeloperoxidase, increased activity of arginase, nitrite/nitrate level and asymmetric dimethylarginine, and may be accompanied by the development of endothelial dysfunction and increased systemic inflammatory response. In the present work, inverse correlation relationships between the arylesterase activity of paraoxonase and myeloperoxidase activity in plasma, as well as between the aryl esterase activity of paraoxonase in the blood plasma and the activity of arginase in erythrocytes of the patients of the two studied groups were established. tests were developed on basis of ratio of the enzymes activities to predict the development of post-pericardicotomy syndrome.

Key words: *coronary artery bypass grafting, systemic inflammatory response, postpericardiotomy syndrome, paraoxonase, myeloperoxidase, arginase, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide*

© Е. В. Болотова, В. В. Являнская, А. В. Дудникова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 102–107
УДК 612.015.6:[616.235+616.61

Е. В. Болотова[1], *В. В. Являнская*[1, 2], *А. В. Дудникова*[2]

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ ВИТАМИНА *D* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

[1] Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;
[2] Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Цель исследования — анализ факторов, ассоциированных с уровнем витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. В исследование были включены 338 пациентов с ХОБЛ I–II степени тяжести (66,9 % — мужчины, средний возраст — 69,4±6,1 года, средний стаж болезни — 18,5±4,1 года; 33,1 % — женщины, средний возраст — 64,8±7,3 года, средний стаж болезни — 12,1±5,1 года). У всех пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек I–II стадии. Помимо общеклинических исследований, у всех пациентов оценивали потенциальные факторы риска развития дефицита витамина *D*. В ходе множественной регрессии с пошаговым включением признаков были выявлены факторы, вносящие достоверный вклад в формирование уровня витамина *D* у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес (3 (2–4), β=–0,932, *p*=0,003), индекс курящего человека (44 (15–87), β=–0,038, *p*=0,006), уровень фибриногена (5 (3–7), β=–0,413, *p*=0,016), СКФ (74,9 (68,4–89), β=–0,119, *p*=0,041), инсоляция (94,5 (38,5–152), β=0,026, *p*=0,0008), сумма баллов по шкале GDS (9 (8–11), β=–0,536, *p*=0,014). R^2 для данной модели составил 0,87. ИМТ вносил достоверный вклад в формирование уровня витамина *D* на этапе включения в многофакторный анализ, но при включении в анализ показателей инсоляции связь ослабевала и полностью исчезала при включении значений индекса курящего человека. Показатель $ОФВ_1$ не продемонстрировал влияния на формирование уровня витамина *D* у больных с данной патологией.

Ключевые слова: дефицит витамина D, факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция почек

В настоящее время плейотропный эффект витамина *D* рассматривают, наряду с влиянием на фосфорно-кальциевый обмен, ввиду большого числа данных, указывающих на достоверную значимость дефицита данного микронутриента в формировании ряда патологий [4, 9, 21]. Опубликован ряд работ, посвященных структуре факторов риска развития дефицита витамина *D*, где основополагающими стали ИМТ, курение, физическая активность и инсоляция [11, 15]. Вместе с тем, данные исследования проводили на популяции здоровых людей, что не позволяет в полной мере экстраполировать результаты на пациентов с заболеваниями, сопровождающимися снижением уровня витамина *D*, в том числе лиц пожилого возраста. В этой связи немаловажный интерес представляют больные ХОБЛ. Известно, что данная патология относится к «заболеваниям второй половины жизни» и занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности лиц пожилого возраста [22]. Кроме того, известно, что ХОБЛ имеет широкий спектр коморбидной патологии и, по разным данным, в 22–52 % случаев сочетается с дисфункцией почек [24]. Все вышесказанное может вносить определенный вклад в формирование дефицита уровня витамина *D* у данной группы пациентов, что, в свою очередь, ухудшает прогноз. Поэтому целью нашего исследования стал анализ факторов, ассоциированных с уровнем витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек.

Материалы и методы

В исследование включены 338 пациентов с ХОБЛ I–II степени тяжести (66,9 % — мужчины, средний возраст — 69,4±6,1 года, средний стаж болезни — 18,5±4,1 года; 33,1 % — женщины, средний возраст — 64,8±7,3 года, средний стаж болезни — 12,1±5,1 года), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ККБ № 2» Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) [22]. У всех пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) I–II стадии согласно рекомендациям KDIGO (2013 г.) [14].

Помимо общеклинических исследований, всем пациентам проводили спирометрию с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду манёвра ($ОФВ_1$). По результатам представленной медицинской документации учитывали число обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день × × стаж курения (годы)/20. Рассчитывали ИМТ по формуле Кетле (кг/м^2): значение <18,5 кг/м^2 расценивали как дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м^2 — как норму, избыточную массу тела классифицировали при ИМТ 25–29,9 кг/м^2, ожирение I степени — при ИМТ 30–34,9 кг/м^2, ожирение II степени — при ИМТ 35–39,9 кг/м^2, ожирение III степени — при ИМТ 40 кг/м^2 и более.

Для диагностики ХБП всем пациентам рассчитывали СКФ по формуле *CKD-EPI*, проводили исследование уровня альбуминурии с расчетом альбумин-креатининового соотношения (Ал/Кр) [14]. Для уточнения степени выраженности системного воспаления исследовали число лейкоцитов крови, уровни фибриногена, С-РБ, нормальными значениями считали 4–11·10^9/л, 2–4 г/л, <5 мг/л соответственно.

Наличие депрессивного расстройства диагностировали с помощью клинического интервью, Гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15), включающей 15 вопросов. Нормальными считали показатели 0–4 балла, легкая депрессия — 5–7 баллов, умеренная депрессия — 8–11 баллов, тяжелая депрессия — 12–15 баллов.

Липидный статус пациентов оценивали путем определения уровня общего холестерина (ОХС) крови, нормальными значениями считали его уровень ниже 4,5 ммоль/л. Для учета степени коморбидности всем пациентам рассчитывали индекс Чарльсона (ИЧ).

Инсоляцию оценивали путем опроса пациентов, в ходе которого предлагалось оценить время ежедневного пребывания на солнце в предшествующие 6 нед в часах, далее показатели суммировали и умножали на коэффициент, характеризующий площадь тела, закрытого одеждой (0,1 — практически все тело; 0,25 — более чем 50 %; 0,5 — 50 %; 0,75 — менее 50 %). В связи с этим забор крови для определения уровня витамина *D* (*25(OH)D*) проводили в летне-осенние месяцы (июнь–сентябрь) после не менее чем 6 нед превалирующих солнечных дней.

У всех пациентов путем опроса оценивали уровень образования и для включения в многофакторную регрессию проводили балльную градацию: 1 — неполное среднее, 2 — среднее школьное, 3 — среднее специальное, 4 — высшее.

Критериями невключения являлись темный цвет кожи пациентов; острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование и в предшествующие 6 нед; активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый инфаркт миокарда; аутоиммунные заболевания почек; онкологические заболевания; патологии, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции; гранулематозные заболевания; любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; прием препаратов, влияющих на уровень витамина *D* (противосудорожные, антиретровирусные, холестирамин, системные глюкокортикостероиды, противогрибковые препараты); прием препаратов кальция и витамина *D* в течение 6 предшествующих месяцев; отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013, пакета прикладных программ Med Calc for Windows (версия 17.4). Оценку характера распределения производили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение ± стандартное отклонение) при параметрическом распределении, медианы и интерквартильных интервалов (Me ($\rho 25–\rho 75$)) при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска снижения уровня витамина *D* пошагово включали в множественную логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов формирования его сниженного уровня у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП. Фактор считали достоверно значимым при достигнутом $\rho<0,05$.

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (15 декабря 2015 г., № 39).

Результаты и обсуждение

ХОБЛ легкого течения диагностировали у 31,9 % (108 чел.), ХОБЛ среднетяжелого течения — у 68,1 % (230 чел.). В *табл. 1* представ-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП, *n*=338

Показатель	Уровень, *Me* (25–75*p*)
Возраст, лет	69 (67–78)
$ОФВ_1$, %	68 (62–78)
Обострения ХОБЛ, число в год	3 (2–4)
ИКЧ, пачка/лет	44 (15–87)
ИМТ, кг/м^2	32,1 (28,6–39,1)
С-РБ, мг/л	5 (3–8)
Фибриноген, г/л	5 (3–7)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	6,1 (5,2–9,6)
СКФ, мл/мин на 1,73 м^2	74,9 (68,4–89)
Ал/Кр, мг/моль	2,6 (0,8–5,8)
Баллы по шкале GDS-15	9 (8–11)
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 (4,6–7,2)
Индекс Чарльсона	5 (3–6)
Образование	3 (3–4)
Инсоляция	94,5 (38,5–152)
Витамин *D*, нг/мл	16,8 (13,9–26,8)

лены исходные характеристики обследуемых пациентов.

В ходе множественной регрессии с пошаговым включением признаков были выявлены факторы, вносящие достоверный вклад в формирование уровня витамина *D* у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, ИКЧ, уровень фибриногена и СКФ, инсоляция, сумма баллов по шкале GDS (*табл. 2*). R^2для данной модели составил 0,87, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

Частота обострений ХОБЛ в нашем исследовании продемонстрировала статистически значимый вклад в формирование уровня витамина *D* в противовес показателю $ОФВ_1$, значимость которого нивелировалась при включении в регрессию частоты обострений. Объяснением подобной зависимости в первую очередь могут служить патофизиологические механизмы действия витамина *D*, включающие его влияние на иммунные реакции, противовоспалительный эффект и положительное воздействие на силу дыхательной мускулатуры [8]. Кроме того, причиной взаимосвязи уровня витамина *D* с частотой обострений может являться прием системных глюкокортикостероидов, используемых в терапии обострений ХОБЛ, а также вынужденное ограничение инсоляции, нарушение питания и физической активности, часто сопровождающие обострения ХОБЛ.

Относительно данной взаимосвязи в зарубежной литературе последних лет представлено немалое число исследований, результаты которых неоднозначны. Недавно проведенный метаанализ, включавший пять исследований с общей численностью около 300 пациентов, не выявил достоверной зависимости между рассматриваемыми величинами [25]. В другой работе при обследовании больных ХОБЛ, ранжированных в зависимости от степени снижения уровня витамина *D*, была найдена тенденция к увеличению частоты обострений ХОБЛ относительно тяжести дефицита витамина *D*, но статистического подтверждения теория не нашла [19]. Полярные результаты были получены в исследовании A. Malinovschi и соавт., где была выявлена достоверная зависимость частоты обострений ХОБЛ от уровня витамина *D*, но преимущественно у пациентов с тяжелым дефицитом данного нутриента [17].

Депрессивные расстройства различной степени тяжести в ходе нашего исследования были выявлены у большинства обследуемых пациентов по результатам суммы баллов по шкале GDS-15. Нормальные значения имели 6,2 % (21) пациентов, критериям легкой депрессии соответствовали

Таблица 2

Факторы, оказывающие наибольшее влияние на формирование уровня витамина *D* у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек, *n*=338

Признак	β	Стандартная ошибка	*t*-Критерий Стьюдента	*p*
Обострения ХОБЛ, число в год	–0,932	0,307	–3,035	0,003
ИКЧ, пачка/лет	–0,038	0,0135	–2,807	0,006
Фибриноген, г/л	–0,413	0,169	–2,449	0,016
СКФ, мл/мин на 1,73 м^2	0,119	0,058	2,067	0,041
Баллы по шкале GDS-15	–0,536	0,215	–2,490	0,0145
Инсоляция	0,026	0,008	3,468	0,0008

16,3 % (55) пациентов, основная часть — 73,4 % (248) пациентов — имели симптомы умеренной депрессии, суммарному баллу тяжелой депрессии соответствовали 4,1 % (14) человек. Данный факт можно объяснить достаточно высоким средним возрастом обследуемых пациентов, что соотносится с рядом опубликованных исследований, демонстрирующих значимую долю распространенности тревожно-депрессивных расстройств у пожилого населения [3]. С другой стороны, согласно современным данным, тревожно-депрессивные расстройства являются системным проявлением ХОБЛ [16]. Взаимосвязь данных расстройств и уровня витамина *D* у пациентов с ХОБЛ описана в ряде исследований, где, помимо указаний на более низкую инсоляцию и нарушения питания, характерные для данной группы пациентов, в качестве патофизиологической основы рассматривается наличие рецепторов к витамину *D* в головном мозге и его способность синтезировать 1-α-гидроксилазу, участвующую в финальном превращении неактивного витамина *D* в активную фракцию. Это позволяет говорить о двусторонней зависимости данных величин и возможности терапевтического контроля [7].

СКФ у пациентов в нашем исследовании стала еще одним фактором, независимо ассоциирующимся с уровнем витамина *D*, хотя, по данным литературы, основной патофизиологический механизм (уменьшение числа функционирующих нефронов, приводящее к дефициту 1-α-гидроксилазы) реализуется на более поздних стадиях дисфункции почек [6]. Объяснением полученных данных может служить повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), фиксируемое, по данным литературы, с ранних стадий ХБП [23]. Это, в свою очередь, снижает экспрессию 1-α-гидроксилазы и увеличивает экспрессию 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы витамина *D* и, в результате, также вносит свой вклад в формирование более низкого уровня витамина *D* у лиц без нарушения функции почек.

Статистически значимую взаимосвязь с уровнем витамина *D* в нашем исследовании показал уровень фибриногена, традиционно рассматриваемый, наряду со значениями С-РБ и лейкоцитов, в качестве маркера воспаления. Данные литературы по этому вопросу неоднозначны. Так, в британском исследовании, включавшем 6 538 пациентов, была выявлена ассоциация уровня витамина *D* и значений фибриногена у пациентов 45 лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [12]. Но с введением поправок на пол данная связь ослабевала и при корректировке на ИМТ полностью исчезала. В другом исследовании также были получены схожие данные в виде взаимосвязи показателей уровня витамина *D* и фибриногена, она была выявлена у пациентов с наиболее низкими значениями витамина *D* и ослабевала с нормализацией показателей, а в модели множественной регрессии при введении поправки на окружность талии полностью исчезала [5]. Фибриноген является неспецифичным белком, который можно рассматривать в качестве маркера свертывания крови [2]. В связи с этим, его взаимосвязь с уровнем витамина *D* возможно объяснить как прокоагулянтным действием витамина *D*, так и в качестве «белка острой фазы», высокие значения которого при ХОБЛ обусловлены персистирующим воспалением.

В качестве потенциального предиктора формирования уровня витамина *D* в многофакторный анализ нами был включен ИМТ, который многими исследователями рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска снижения уровня витамина *D* [18, 20]. Так, в недавно проведенном популяционном норвежском исследовании, посвященном структуре факторов риска дефицита витамина *D*, высокая значимость ИМТ объяснялась менее подвижным образом жизни пациентов с ожирением и, соответственно, меньшей инсоляцией, а также отрицательным влиянием лептина на активность 1-α-гидроксилазы [15]. Нормальные значения ИМТ в нашем исследовании имели 12,1 % (41) больных ХОБЛ, избыточную массу тела — 24,3 % (82), ожирение I степени диагностировано у 28,4 % (96), II степени — у 32,5 % (110), III степени — у 2,7 % (9). Более 50 % пациентов имели значения ИМТ, соответствующие ожирению различной степени выраженности, чем можно объяснить наличие достоверной значимости фактора на этапе включения в многофакторную регрессию. При включении в анализ показателей инсоляции связь ослабевала и полностью исчезала при включении значений ИКЧ. Полученные результаты могут быть обоснованы выявленной в нашем исследовании достоверной разницей в показателях ИКЧ между данными группами (17,21±3,8 *vs* 56,84±12,8; ρ=0,003).

Инсоляция — важный источник витамина *D* в организме и, соответственно, общепризнанный фактор риска его снижения [10]. Пребывание на солнце 5–30 мин в дневное время (с 10 до 15 ч), по крайней мере 2 раза в неделю, достаточно для синтеза 15–20 тыс. МЕ витамина *D*

в коже [10]. Инсоляция пациентов в нашем исследовании значимо превышала указанные показатели и вносила достоверный вклад в формирование уровня витамина *D*. Подобную зависимость можно объяснить преобладанием старшей возрастной группы в исследуемой популяции. Доказано, что у людей старше 70 лет синтез витамина *D* в коже снижается более чем на 80 %. Также важным аспектом является длительный стаж курения у пациентов нашей группы. Исследования последних лет показали, что производные основного метаболита сигаретного дыма — натфалана, такие как тетралоны, могут ингибировать активность митохондриальной *CYP27A*1, участвующей в превращении неактивного D_2-гормона в витамин D_3 [1]. Этим также объясняется полученная в нашем исследовании статистическая значимость ИКЧ в формировании уровня витамина *D*, что согласуется с работами зарубежных авторов [13].

Таким образом, совокупность факторов риска, таких как ИКЧ, инсоляция, уровень фибриногена, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, тревожно-депрессивные расстройства и СКФ, вносит наиболее значимый вклад в формирование дефицита витамина *D* уже на ранних стадиях ХОБЛ, что может иметь негативное прогностическое значение, связанное с ухудшением контроля заболевания и повышенной смертностью. В целом исследования по этой теме неоднозначны, а полученные результаты можно считать лишь предварительными. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития дефицита витамина *D* при ХОБЛ, а также взаимосвязи уровня данного нутриента и тяжести заболевания, что, возможно, позволит оптимизировать тактику ведения больных ХОБЛ с различными системными проявлениями.

Выводы

Наиболее высокую прогностическую значимость в формировании уровня витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек показали такие факторы, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, стаж и интенсивность курения, уровень фибриногена, СКФ, инсоляция, сумма баллов по шкале GDS, отражающая уровень тревожно-депрессивных расстройств. Показатели $ОФВ_1$ и ИМТ не влияют на формирование уровня витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Aboraia A.S., Makowski B., Bahja A. et al. Synthesis and CYP24A1 inhibitory activity of (E)-2-(2-substituted benzylidene)- and 2-(2-substituted benzyl)-6-methoxy-tetralones // Europ. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. № 10. P. 4427–4434. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.001.

2. Aihara K., Azuma H., Akaike M. et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice // Biol. Chem. 2004. Vol. 279. № 34. P. 35798–35802. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M404865200.

3. Brody D.J., Pratt L.A., Hughes J.P. Prevalence of Depression Among Adults Aged 20 and Over: United States, 2013–2016 // NCHS. 2018. Vol. 303. P. 1–8.

4. Cheng Q., Du Y., Hong W. et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China // BMC Geriat. 2017. Vol. 17. № 1. P. 246. doi: https://doi.org/1010.1186/s12877-017-0632-z.

5. De Oliveira C., Biddulph J.P., Hirani V. et al. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) // J. Nutr. Sci. 2017. Vol. 12. № 6. P. e1. doi: https://doi.org/10.1017/jns.2016.37.

6. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. 2005. Vol. 289. № 1. P. F8–28. doi: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004.

7. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. Newclues about vitamin d functions in the nervous system // Trends Endocr. Metab. 2002. Vol. 13. № 3. P. 100–105.

8. Herr C., Greulich T., Koczulla R.A. et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer // Resp. Res. 2011. Vol. 12. № 1. P. 31. doi: https://doi.org/10.1186/1465-9921-12–31.

9. Herrmann M., Farrell C.L., Pusceddu I. et all. Assessment of vitamin D status — A changing landscape // Clin. Chem. Lab. Med. 2017. Vol. 55. P. 3–26. doi: https://doi.org/10.1515/cclm-2016–0264.

10. Holick M.F. Vitamin D deficiency // Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMra070553.

11. Hopkinson N.S., Li K.W., Kehoe A. et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. clin. Nutr. 2008. Vol. 87. № 2. P. 385–389. doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.385.

12. Hyppönen E., Berry D., Cortina-Borja M. et al. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort // PLoS One. 2010. Vol. 5. № 5. P. e10801. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010801.

13. Kassi E.N., Stavropoulos S., Kokkoris P. et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males // Hormones (Athens). 2015. Vol. 14. № 2. P. 245–250. https://doi.org/10.14310/horm.2002.1521.

14. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. 2013. Vol. 84. Suppl. № 3. P. 622–623. https://doi.org/10.1038/kisup.2012.37.

15. Larose T.L., Chen Y., Camargo C.A. Jr et al. Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study // J. Epidem. Commun. Hlth. 2014. Vol. 68. № 2. P. 165–170. https://doi.org/10.1136/jech-2013-202587.

16. Malakouti S.K., Fatollahi P., Mirabzadeh A. et al. Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly // Int. J. Geriat. Psychiat. 2006. Vol. 21. P. 588–593. https://doi.org/10.1002/gps.1533.

17. Malinovschi A., Masoero M., Bellocchia M. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients // Resp. Res. 2014. Vol. 15. P. 131. https://doi.org/10.1186/s12931-014-0131-0.

18. Monache D.S., Di Fulvio P., Iannetti E. et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women

independently from age // Clin. Nutr. 2018. P. S0261–5614 (18) 30089-X. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.024. Электронный ресурс: код доступа [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530546].

19. Puhan M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD // Chest. 2014. Vol. 145. № 1. P. 37–43. https://doi.org/10.1378/chest.13-1296.

20. Oussedik-Lehtihet S., Haouichat C., Hammoumraoui N. et al. Hypovitaminosis D and Its Associated Factors in North Algerian Postmenopausal Women: Results of a Cross-Sectional Study // J. Nutr. Metab. 2017. 9032141. https://doi.org/10.1155/2017/9032141. Электронный ресурс: код доступа https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748113/].

21. Pilz S., Grübler M., Gaksch M. et al. Vitamin D and Mortality // Anticancer Res. 2016. Vol. 36. P. 1379–1387.

22. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. http://www.goldcopd.org. January, 2015.

23. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease // Kidney Int. 2009. Vol. 114. Suppl. P. S34–42. https://doi.org/10.1038/ki.2009.405.

24. Yoshizawa T., Okada K., Furuichi S. et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 10. P. 1283–1289. https://doi.org/10.2147/COPD.S80673.

25. Zhu M., Wang T., Wang C. et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 2597–2607. https://doi.org/10.2147/COPD.S101382.

Поступила в редакцию 23.04.2018
После доработки 10.07.2018
Принята к публикации 18.07.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 102–107

E. V. Bolotova [1], V. V. Yavlyanskaya [1, 2], A. V. Dudnikova [2]

THE FACTORS ASSOCIATED WITH VITAMIN *D* LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH RENAL DYSFUNCTION

[1] Kuban State Medical University, 4 Sedina str., Krasnodar 350063; [2] Regional Clinical Hospital № 2, 6/2 Krasnyh partizan str., Krasnodar 350012, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

The goal of study was to find factors associated with vitamin *D* levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and early stages of kidney dysfunction. The study included 338 patients with 1–2 COPD stages (66,9% of men, mean age was 69,4±6,1 years, mean COPD duration was 18,5±4,1 years); 33,1% of women (mean age 64,8±7,3 years, mean COPD duration was 12,1±5,1 years). All patients were diagnosed with 1–2 stages of chronic kidney disease (CKD). In addition to general clinical examination, potential risk factors for vitamin *D* deficiency were assessed. During multiple regression with step-by-step inclusion method the following factors showed a significant contribution to the formation of vitamin *D* levels in patients with COPD and early stages of renal dysfunction: the frequency of exacerbations of COPD in the preceding 12 months (3 (2–4), β=–0,932, *p*=0,003), SI (44 (15–87), β=–0,038, *p*=0,006), fibrinogen level (5 (3–7), β=–0,413, *p*=0,016), GFR (74,9 (68,4–89), β=–0,119, *p*=0,041), insolation (94,5 (38,5–152), β=0,026, *p*=0,0008),the total score on a GDS scale (9 (8–11), β=–0,536, *p*=0,014). R^2 for this model was 0,87. BMI made a significant contribution to the formation of vitamin *D* level at the step of inclusion to the multivariate analysis, but when included in the analysis of insolation markers, the relationship weakened and completely disappeared when the values of SI were included. FEV_1 values do not affect on vitamin *D* level in COPD patients in combination with early stages of kidney dysfunction.

Key words: *vitamin D deficiency, risk factors, chronic obstructive pulmonary disease, renal dysfunction*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.33-008.17-07-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 108–111

О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов, О. А. Кун

КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Омский государственный медицинский университет, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: olgad571@mail.ru

Недостаточная изученность возрастных особенностей течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц пожилого возраста на фоне увеличения ее распространенности определяет высокую востребованность исследований, посвященных данной теме. В открытом когортном исследовании методом поперечного среза был проведен анализ клинических особенностей ГЭРБ у пациентов старшего возраста. Методом сплошной выборки отобрали 90 пациентов: основная группа — 45 человек 60–86 лет, группа сравнения — 45 человек 25–59 лет. Установлено, что течение ГЭРБ у пациентов старше 60 лет имеет свои особенности. Максимальная заболеваемость отмечена в интервале 60–69 лет (57%) с дальнейшим снижением. Более характерным является уменьшение частоты изжоги (p<0,05) при повышении ретростернальной боли (p<0,001), дисфагии (p<0,05) и кашля (p<0,001) с одновременным увеличением количества жалоб со стороны различных органов и систем. При этом ухудшение самочувствия сопровождается статистически значимым снижением параметров качества жизни по сравнению с молодыми. При анкетировании по опроснику SF-36 у пожилых пациентов зарегистрировано более выраженное снижение физического и психологического компонентов здоровья на фоне высокой полиморбидности. Выявленные особенности течения ГЭРБ в пожилом возрасте могут быть полезны для рационализации диагностики и терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, качество жизни, опросник SF-36

На современном этапе многочисленными научными работами доказана ассоциация возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с возрастом [5, 6, 9, 11]. По материалам пяти клинических исследований, охвативших 11 945 респондентов, установлено увеличение частоты встречаемости рефлюкс-эзофагита — с 12% у больных моложе 21 года до 37% в группе старше 70 лет [11]. В большинстве исследований подчеркивается преобладание у пациентов пожилого возраста тяжелых форм эзофагита [5, 6, 8, 9, 11], что обусловлено возрастными изменениями, значительной вариабельностью симптоматики, поздней обращаемостью за медицинской помощью и другими причинами, приводящими к ошибочной диагностике.

Хроническое рецидивирующее течение ГЭРБ приводит к выраженному снижению качества жизни, увеличению финансовых затрат [5]. Доказано, что у лиц пожилого возраста чаще встречаются осложнения данного заболевания, к наиболее тяжелым относятся желудочно-кишечные кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома [8].

Важность ранней диагностики ГЭРБ у пожилых пациентов не вызывает сомнения. Вместе с тем, зачастую трудности диагностического процесса у пациентов старше 60 лет носят объективный характер. Во многих случаях симптоматика скудная или полностью отсутствует при наличии проявлений других соматических болезней [6, 7]. Встречаемость ГЭРБ как монозаболевания — 36,7% у пожилых пациентов, 0,4% — у молодых [9].

Цель исследования — анализ клинических особенностей ГЭРБ у пожилых пациентов в открытом когортном исследовании методом поперечного среза.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки были отобраны 90 пациентов и сформированы две группы: основная — 45 человек 60–86 лет (58% мужчин, 42% женщин), группа сравнения — 45 человек 25–59 лет (88% и 12% соответственно). Число пациентов с неэрозивной формой рефлюксной болезни составило 29 и 16 — с эрозивным эзофагитом в каждой группе. Средний возраст пожилых пациентов — 72,12±2,5 года, молодых — 45,78±2,2 года. В обеих группах преобладали курящие (52% пожилых и 70% молодых) муж-

чины (62 и 84 %), часть из которых страдали избыточной массой тела или ожирением (30 и 68 %).

Критерии включения: возраст старше 24 лет, подписанное информированное согласие, наличие контрацепции для женщин репродуктивного возраста, отсутствие приема H_2-блокаторов, ингибиторов протонной помпы, прокинетиков за 10 дней до начала исследования.

Критерии исключения: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, злокачественное новообразование независимо от локализации, осложнения ГЭРБ (пищевод Барретта, стеноз пищевода), низкая комплаентность, беременность.

Диагноз ГЭРБ был установлен согласно «Стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», утвержденного приказом Минздрава России № 722н от 09.11.2012 г., и «Стандартов диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний…» [4]. Диагноз сопутствующих заболеваний определяли ретроспективно посредством выкопировки данных амбулаторных карт.

Первичный осмотр проводили по стандартной методике с определением АД, ЧСС, расчетом ИМТ. Самочувствие пациентов определяли посредством визуальной аналоговой шкалы (ВАШ: 0 мм — плохое самочувствие, 100 мм — отличное самочувствие). Качество жизни определяли с помощью опросника SF-36, валидизированного 42 российским Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) [14].

На основе электронной базы данных каждого больного были получены отчеты и проведен статистический анализ результатов исследования. Для прогностической оценки выделяли именно те признаки, по которым различия в сравниваемых группах являлись статистически значимыми при $\rho<0,05$ [1].

Результаты и обсуждение

У пожилых заболеваемость ГЭРБ наблюдали преимущественно в 60–69 лет (57 %), в 70–79 лет — 26 %, в 80–89 лет — 17 %. Средняя продолжительность болезни у пациентов основной группы составляла 5,9±0,74 года, группы сравнения — 7,1±0,72 года.

При опросе пациентов оказалось, что наиболее частыми жалобами во всех возрастных группах были регургитация (82,2 % — в основной, 75,6 % — в группе сравнения, $\rho>0,05$), изжога (62,6 и 77,5 % соответственно, $\rho<0,05$) и отрыжка умеренной степени выраженности (70,3 и 71,1 %, $\rho>0,05$), наиболее редкими и слабовыраженными — дисфагия (17,2 и 4,2 %, $\rho<0,05$) и тошнота (31 и 19 %, $\rho>0,05$), *табл. 1*.

Таким образом, у пациентов старшего возраста характерна меньшая частота изжоги ($\rho<0,05$) на фоне бóльшей частоты ретростернальной боли ($\rho<0,001$), дисфагии ($\rho<0,05$) и кашля ($\rho<0,001$) по сравнению с группой сравнения.

При опросе больные старше 60 лет жаловались на запоры (31,5 % пожилых, 9,9 % молодых; $r_{xy}=0,214$, $\rho<0,05$), сочетающиеся у большинства с вздутием живота (59,6 и 50,8 % соответственно) на фоне билиарной патологии (желчно-

Таблица 1

Частота и выраженность ведущих клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ, баллы

Симптом	Основная группа		Группа сравнения		*p*
	M±m	%	M±m	%	
Изжога	1,7±0,156	62,6	2,2±0,158	77,5	<0,05
Отрыжка	1,8±0,165	70,3	1,9±0,176	71,1	>0,05
Регургитация	2,0±0,140	82,2	1,9±0,182	75,6	>0,05
Ретростернальная боль	1,9±0,159	41,0	1,4±0,162	8,1	<0,001
Кашель	1,6±0,170	55,5	0,4±0,091	11,9	<0,001
Дисфагия	0,4±0,112	17,2	0,1±0,058	4,2	<0,05
Эпигастральная боль	1,6±0,158	42,0	1,6±0,160	57,4	>0,05
Тошнота	0,9±0,142	31,0	0,4±0,105	19,3	>0,05

Примечание. 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — слабо выраженный симптом; 2 балла — умеренный.

каменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей).

Из преобладающих фоновых заболеваний у пациентов старше 60 лет с ГЭРБ необходимо отметить стенокардию напряжения I–II ФК (64,2 % в основной группе, 6,3 % — в группе сравнения, $\rho<0,001$) и артериальную гипертензию (69 и 42 %, $\rho>0,05$). Определена прямая значимая сильная корреляция возраста и заболеваемости ИБС ($r_{xy}=0,710$, $\rho<0,001$), *табл. 2*.

Вследствие высокой полиморбидности на фоне признаков психической дезадаптации у пациентов основной группы отмечено множество разнообразных симптомов со стороны различных органов и систем: дискомфорт в области сердца (у 85,2 % пожилых и 40,2 % молодых, $\rho<0,001$), нарушение сна (у 69,1 и 23,5 % соответственно, $\rho<0,001$), головная боль (у 70,3 и 39,8 %, $\rho<0,05$), слабость (у 67,4 и 30,2 %, $\rho<0,05$).

После опроса было проведено анкетирование по опроснику SF-36, согласно которому у пожилых больных по сравнению с молодыми установлено более выраженное снижение физического компонента здоровья (30,36 балла, $\rho<0,05$): шкалы *ролевое физическое функционирование* (51 балл, $\rho<0,001$), *общее здоровье* (35,22 балла, $\rho<0,001$), *жизнеспособность* (48,27 балла, $\rho<0,05$) на фоне значительного уменьшения психологического компонента здоровья (58 баллов, $\rho>0,05$).

Таким образом, воздействие болезни на стареющий организм закономерно приводит к значительному снижению объема выполняемых повседневных физических нагрузок, постоянному чувству усталости, к увеличению тревожных переживаний, что служило причиной усугубления патологического состояния.

Таблица 2

Распределение пациентов с ГЭРБ по сопутствующей патологии

Заболевание	Основная группа		Группа сравнения	
	абс. число	%	абс. число	%
ХОБЛ	14	31,1	13	28,8
ИБС	29	64,2	3	6,3
Артериальная гипертензия	31	69	19	42
Желчнокаменная болезнь	13	28,3	5	11,5
Хронический панкреатит	26	57	12	27
Язвенная болезнь	13	28,2	10	22,9
Энцефалопатия	24	53	4	8,7

При анализе данных, полученных при одновременном опросе по ВАШ, было установлено, что на уровень качества жизни больного с ГЭРБ влияли такие факторы, как возраст ($r_{xy}=0,202$, $\rho<0,05$), пол ($r_{xy}=0,348$, $\rho<0,05$), курение ($r_{xy}=0,212$, $\rho<0,05$), вариант течения ГЭРБ (эрозивная, неэрозивная, $r_{xy}=0,231$, $\rho<0,05$).

Несмотря на высокую частоту ГЭРБ у лиц пожилого возраста, число клинических исследований по данной теме остается недостаточным. Их в подавляющем большинстве характеризует фрагментарность, небольшой размер выборки, частое отсутствие групп сравнения. В нашем исследовании получены новые данные о степени влияния возраста на течение ГЭРБ, в том числе установлены статистически значимые особенности клинической картины ГЭРБ у пожилых пациентов, что расширяет представление о данном заболевании.

Максимальная заболеваемость ГЭРБ отмечена в 60–69 лет (57 %) и с возрастом она снижается. В литературе нет общего мнения о степени взаимосвязи частоты проявлений ГЭРБ и возраста больных. Некоторые иностранные исследователи подтверждают увеличение частоты симптомов ГЭРБ у больных до 69 лет с последующим снижением [10, 11, 13], остальные опровергают [12]. По данным российского исследования АРИАДНА, распространенность частой изжоги (более 2 раз в нед) достигала максимального уровня у лиц 50–59 лет и в последующем не меняла своего значения [2], что подтверждается результатами исследования МЭГРЕ [3].

Согласно данным литературы, не во всех случаях у лиц пожилого возраста возникают такие наиболее изученные симптомы ГЭРБ, как изжога и отрыжка кислым [5, 6, 9, 11]. У обследованных пожилых пациентов отмечена более низкая частота изжоги (у пожилых — 62,6 %, у молодых — 77,5 %; $\rho<0,05$) на фоне увеличенной частоты ретростернальной боли (41 и 8,1 %, $\rho<0,001$), дисфагии (17,2 и 4,2 %, $\rho<0,05$) и кашля (55,5 и 11,9 %, $\rho<0,001$) с одновременным уменьшением средней продолжительности заболевания (5,9±0,74 года) по сравнению с более молодыми пациентами (7,1±0,72 года, $\rho<0,05$).

Заключение

Отличительным признаком течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых явля-

ется увеличение числа жалоб на различные нарушения на фоне признаков психической дезадаптации, при этом ухудшение самочувствия сопровождается статистически значимым снижением качества жизни по сравнению с молодыми. Выявленные особенности течения данной патологии у пожилых пациентов могут помочь практическим врачам в совершенствовании ранней диагностики и терапии.

Литература

1. Денисов А.П., Дробышев В.В., Сергеева В.С. Рабочая книга по статистике. Омск, 2002.

2. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспер. клин. гастроэнтерол. 2008. № 1. С. 20–30.

3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Тер. арх. 2011. № 1. С. 45–50.

4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.В., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Вестн. практич. врача. 2013. № 3. С. 6–9.

5. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Леч. врач. 2015. № 8. С. 36–40.

6. Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых // Эффективная фармакотер. 2011. № 1. С. 6–8.

7. Мухаммад Ш.Ш.Н.М., Орозбекова Б.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и особенности эпидемиологии (литературный обзор) // Тенденции развития науки и образования. 2017. № 30–1. С. 34–40.

8. Онучина Е., Брикова С., Беликова Ю., Гонтаренко С. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Врач. 2015. № 6. С. 54–57.

9. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования // Тер. арх. 2014. Т. 86. № 2. С. 23–26.

10. Cremonini F., Locke G.R., Schlec C.D. et al. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and changes in body weight in a population-based cohort // Neurogastroenterol. Motil. 2006. Vol. 18. № 11. P. 987–994.

11. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. № 3. P. 660–664.

12. Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication // Bone. 2011. Vol. 48. № 4. P. 768–776.

13. Srinivasan R., Tutuian R., Schoenfeld P. et al. Profile of GERD in the adult population of a northeast urban community // J. clin. Gastroenterol. 2004. Vol. 38. № 8. P. 651–657.

14. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user`s manual. Boston: The Health Institute, New England medical center, 1994.

Поступила в редакцию 11.04.2018
После доработки 14.06.2018
Принята к публикации 20.06.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 108–111

O. A. Denisova, M. A. Livzan, A. P. Denisov, O. A. Kun

CLINICAL ASPECT OF DIAGNOSTICS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

Omsk State Medical University, 12 Lenin str., Omsk 644043, e-mail: olgad571@mail.ru

Insufficient knowledge age peculiarities of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the elderly against the background of its prevalence determine the high demand for studies on the topic. In an open study cohort by cross-sectional analysis was conducted clinical features GERD patients older age groups. By continuous sampling of 90 patients taken away: the main group — 45 persons 60–86, comparison group — 45 persons 25–59 years. Found that for GERD in patients older than 60 years has its own characteristics. Maximum observed incidence of GERD in the range of 60–69 years (57%) with a further reduction. More typical is a decrease in the frequency of heartburn (p<0,05) with increasing retrosternal pain (p<0,001) and dysphagia (p<0,05) and coughing (p<0,001) with simultaneous increase in the number of complaints from various organs and systems. In this case, deterioration of health associated with a statistically significant reduction in quality of life parameters when compared with the young. When survey by questionnaire SF-36 in elderly patients reported a more marked reduction of scales that characterize the physical and psychological health of the component against high polymorbidity. Identified features of the flow of GERD in the elderly, may be useful for streamlining diagnosis and therapy.

***Key words**: gastroesophageal reflux disease, elderly patients, quality of life, questionnaire SF-36*

© В. С. Мякотных, 2019
УДК 616.894-07-08-053.8

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 112–120

В. С. Мякотных

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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

Рассмотрены важные вопросы диагностики и лечения болезни Альцгеймера (БА) у представителей пожилого и старческого возраста. Несмотря на то, что заболевание считается, безусловно, возраст-ассоциированной патологией, являющейся основной причиной развития старческой деменции, его диагноз в России выставляется довольно редко по сравнению с деменцией, например, сосудистого происхождения. Связано это, по мнению автора, не только с трудностями прижизненной диагностики БА, но, в первую очередь, с характерной для пожилого и старческого возраста множественностью патологических процессов. Значительная часть последних, также как БА, может служить причиной нарастающих когнитивных расстройств. При этом условии деменция рассматривается уже в качестве многофакторного заболевания даже в тех случаях, когда ведущим фактором является БА. Данная позиция, в свою очередь, требует расширения диагностического поиска даже в случаях полной уверенности в диагнозе именно БА у представителей пожилого и старческого возраста с целью определения возможной роли других патологических процессов в формировании и развитии деменции. В конечном счете, при ограниченности возможностей лечения БА это поможет в выборе лечебных методик, направленных на снижение роли других этиологических и патогенетических моментов в развитии деменции сочетанного генеза у лиц данного возраста.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, пожилой и старческий возраст, причины деменции

Болезнь Альцгеймера (БА) часто позиционируется в качестве классической возраст-ассоциированной патологии, либо ассоциируется с понятием старческой деменции, либо воспринимается как составляющая старческой астении [16, 20]. Но это, исходя из имеющихся данных, в том числе исторических, не совсем так. Первое авторское описание данного заболевания, принадлежащее перу знаменитого Алоиса Альцгеймера, было сделано в 1907 г. на основе многолетнего наблюдения пациентки Августы Детер, которой в то время было немногим более 50 лет [23], и её возраст никак нельзя отнести ни к пожилому, ни тем более старческому.

Тем не менее, последователь и соратник А. Альцгеймера известный немецкий психиатр Эмиль Крепелин, первым официально назвавший рассматриваемое заболевание именем А. Альцгеймера, определил его в качестве самостоятельной патологии и, более того, в 1910 г. в 8-м издании учебника по психиатрии позиционировал в качестве подтипа сенильной деменции. В то же время, Э. Крепелин дал заболеванию параллельное название «пресенильной деменции» [49].

Возможно, эти события и связанная с ними терминология и явились отправной точкой в последующем рассмотрении БА в качестве возраст-ассоциированной патологии. Но последующие многочисленные наблюдения свидетельствовали о том, что далеко не всегда это заболевание дебютирует и развивается именно у представителей пожилого и старческого возраста, хотя эпидемиологические приоритеты с большой долей вероятности подтверждают возрастной аспект болезни [29]. Более того, диагноз БА до 1977 г. по большей части выставляли тем лицам, у которых первые признаки нарастающего слабоумия манифестировали в возрасте 45–65 лет, а пациентам старше 65 лет значительно чаще ставили диагноз «сенильной деменции альцгеймеровского типа». И только в 1977 г. на научной конференции, посвященной БА, была высказана идея о том, что пресенильная и сенильная деменция — одно и то же заболевание, а именно БА [46].

В итоге, этот термин БА закрепился в медицинской, психиатрической номенклатуре и постепенно приобрел современное значение возраст-ассоциированной патологии. Те сведения, которые свидетельствуют о высокой распространенности именно БА (до 50 % и более) у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих когнитивными расстройствами, как правило, имеют зарубежное «происхождение» и иногда представляются, скорее, традиционными, чем достоверными. В США, например, диагноз БА выставляется

очень часто. По данным американской медицинской статистики, в возрасте 65–74 лет 1,6 % населения страдают этим заболеванием, 75–84 лет — 19 %, 84 лет и старше — 42 % [43].

В то же время, в других странах распространенность заболевания держится приблизительно на уровне 0,4–0,5 % [30, 38], и даже публикуются данные, что у населения так называемых слаборазвитых стран случаи БА встречаются значительно реже, чем в странах с высоким экономическим и образовательным потенциалом [30]. С одной стороны, такого рода данные могут объясняться относительно низкой интеллектуальной нагрузкой и низким уровнем образованности у представителей коренного населения этих стран с преобладанием наемного физического труда, не требующего высокой квалификации. С другой стороны, средняя продолжительность жизни населения слаборазвитых, развивающихся стран оставляет желать лучшего, но при этом условии возрастная зависимость БА просто не успевает себя клинически манифестировать.

В России в 2010 г. распространенность БА у всего населения страны оценивалась в 0,89 % с перспективой достижения показателя в 1% к 2020 г. [21]. Трудно сказать, насколько эти цифры сопоставимы с традиционно высоким уровнем образования населения бывшего Советского Союза и даже с показателями средней продолжительности жизни россиян, хотя, с другой стороны, уровень полученного индивидуумом образования и уровень его же образованности — не одно и то же. В исследованиях И. С. Преображенской и Н. С. Синицкой (2014) [13], например, большинство пациентов, страдавших БА, имели высшее образование, полученное в советских вузах, но при этом уровень их общей образованности никак не комментировался. В то же время, сосудистая деменция в России встречается у 5,4 % лиц старше 60 лет и более распространена, чем БА [21, 38]. Даже в таком крупном специализированном гериатрическом психоневрологическом учреждении, как Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн мощностью 1 147 коек, диагноз БА за последние 5 лет был выставлен только 11 пациентам пожилого и старческого возраста, хотя за этот период в госпитале были пролечены свыше 100 тыс. человек.

На сегодняшний день в нашей стране и за рубежом всё большее число исследователей привлекает не столько возрастная зависимость БА, сколько возможности её диагностики и лечения в любом возрасте. И здесь обращают на себя внимание два обстоятельства: 1) достаточная редкость постановки окончательного диагноза БА в России, в том числе пациентам пожилого и старческого возраста; 2) ограниченность возможностей лечения данного заболевания в связи с использованием узкого круга рекомендуемых при этом медикаментозных препаратов.

Действительно, прижизненная диагностика БА у гериатрических пациентов весьма затруднительна и основывается более на субъективных, анамнестических данных, чем на объективной ситуации. И в этом нет ничего удивительного, так как существующие многочисленные шкалы, с помощью которых можно определить наличие и, хотя и относительно, степень выраженности когнитивных нарушений, в своей результативной части дают представление именно о расстройствах познавательных функций, но не о причинах данных расстройств. А так как у пациента пожилого и старческого возраста в подавляющем большинстве случаев присутствуют признаки сердечно-сосудистых заболеваний, а когнитивные нарушения чаще всего манифестируют расстройствами запоминания и воспроизведения, то первичный диагноз патологии, вызывающей данные когнитивные расстройства, чаще связывается с цереброваскулярными патологическими процессами. Только при динамическом наблюдении пациента, при отсутствии типичности прогрессирования предполагаемой хронической ишемии головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии по трём известным выделенным стадиям [18, 19], при отсутствии же нарастания характерной неврологической симптоматики, а не только психопатологической, клиническое мышление врача склоняется к диагностике БА.

Этому также способствует развитие таких характерных именно для БА патологических проявлений, как парафазия, потеря навыков чтения и письма, отклонения в поведении, бредовые расстройства и т. д. [24, 39, 47, 56]. Подобной «трансформации» диагностического поиска способствует также отсутствие в динамике заболевания относительно «светлых» промежутков, клинически проявляющих себя известным синдромом Т. А. Рибо (T. A. Ribot) [15]. Последний описан в качестве одного из клинических признаков II стадии дисциркуляторной энцефалопатии [18, 19] и иногда представляется в качестве так называемого «синдрома мемуаризма» [9, 10]. Реже,

в случаях присутствия зрительных галлюцинаций, экстрапирамидных гиперкинезов, отчетливых колебаний расстройств мышления в течение суток врачебная диагностическая мысль «поворачивается» в сторону предположительного диагноза нарастающей деменции с тельцами Леви [7, 14, 62]. При отчетливых же патологических расстройствах эмоций, личности, поведения может быть предположен диагноз лобно-височной деменции, болезни Пика [22, 59]. При этом в случае пожилого, а тем более, старческого возраста пациента практикующими врачами почти не рассматриваются варианты интоксикационных, дисметаболических, постгипоксических и многих иных вариантов когнитивных нарушений, которые, в конечном итоге, постепенно могут привести к тяжелой деменции.

Конечно же, в ранней диагностике БА могут помочь некоторые методики, такие как, например, методы нейровизуализации с использованием КТ, МРТ, однофотонной эмиссионной, позитронно-эмиссионной томографии. Но указанные методы диагностики дают определенное представление об атрофических процессах в структурах головного мозга и о патологических отклонениях в метаболических процессах, происходящих в ЦНС. Такого рода выявляемые изменения могут быть связаны, отнюдь, не только с БА, а с целым рядом других заболеваний нервной системы. В связи с этим названные методы, конечно же, помогают клиницисту в диагностике, но их результаты, к сожалению, не являются абсолютно достоверным и окончательным подтверждением такого диагноза, как БА.

В плане прижизненной диагностики БА, пожалуй, наиболее «продвинутой» методикой на сегодняшний день можно считать определение отложений β-амилоида в мозге живых людей при введении в их организм некоего состава *B* (*PiB*), включающего короткоживущий радиоактивный изотоп углерода C_{11}. Данная методика, разработанная в Питтсбургском университете (США), позволяет визуализировать с помощью позитронно-эмиссионной томографии распределение амилоида в организме, в том числе в головном мозге [48]. Но далеко не все клиники РФ оснащены самой современной аппаратурой, и проводимые исследования являются пока весьма дорогостоящими. Может быть, поэтому в качестве альтернативы и дополнения к методам нейровизуализации для ранней диагностики БА предлагается также определение содержания β-амилоида и τ-белка в цереброспинальной жидкости [8, 53].

Тем не менее, исходя из сказанного, ранняя прижизненная диагностика заболевания представляется весьма затруднительной и спорной и попрежнему опирается, в основном, на возрастные характеристики, известные клинические признаки и анамнестические данные о динамике развития патологического процесса, полученные, главным образом, от близких родственников пациента. И в этом плане буквально «гипнотизирующими» врачей выступают на первый план данные о неуклонном повышении заболеваемости, то есть регистрации новых случаев БА, параллельно с увеличением возраста пациентов [20, 21, 29, 42].

Но, как известно, заболеваемость сердечно-сосудистой, в том числе цереброваскулярной, патологией также неуклонно увеличивается с возрастом. Тем не менее, именно при БА гораздо более отчетливо и детально, чем при дисциркуляторной энцефалопатии, описано прогрессирование психопатологической симптоматики по выделенным стадиям заболевания. И уже выявление таких опорных симптомов, как апраксия, агнозия, имплицитная память, рассматривается в качестве второй стадии БА — стадии ранней деменции. Появление парафазии, расстройств не только кратковременной, фиксационной, но и долговременной памяти наряду с расстройствами поведения, эмоциональной лабильностью, агрессивностью с сопротивлением лицам, пытающимся оказать помощь, бредовыми идеями и вовсе заставляет предположить третью стадию болезни — стадию умеренной деменции. Возможно, что достаточно высокий уровень диагностики БА, хотя в то же время нередко поздней, как раз и связан с детальным описанием нарастающей психопатологической симптоматики, профессионально представленной исследователями — психиатрами, которые изначально занимались данной патологией, хотя в МКБ-10 заболевание позиционируется как в разделе психиатрической (F00), так и неврологической (G30) патологии. При этом клинические исследования дисциркуляторной энцефалопатии, хронической ишемии головного мозга являлись и являются прерогативой неврологов, которые традиционно уделяют большее внимание объективной неврологической симптоматике, чем психическим отклонениям.

Весьма интересными, хотя в определенной степени спорными, представляются патофизиологические аспекты БА, которые, по существу, сгруппированы в три гипотезы. Ведущая, так называемая амилоидная гипотеза предполагает в качестве основной причины развития БА накопление

отложений β-амилоида в тканях головного мозга — как в самих нейронах, так и в межнейрональных пространствах. Но амилоидоз как таковой — это не только церебральная, но, в конечном счете, системная патология, которая поражает многие органы — сердце, сосуды, почки и др. Мишенью амилоидоза могут быть и церебральные сосуды. При этом амилоидное поражение сосудов головного мозга в сочетании, например, с атеросклеротическим, гипертензивным и с прямым амилоидным поражением церебральных структур может приводить к нарастающей деменции альцгеймеровского типа. Церебральный амилоидоз до 1991 г., до того как была предложена известная «амилоидная гипотеза» БА, вообще рассматривался в качестве составной части амилоидоза в целом, но не первопричины БА [11]. С другой стороны, в пользу амилоидной теории БА косвенно свидетельствуют факты манифестации альцгеймероподобных изменений психики у лиц с синдромом Дауна, переживших свой 40-летний рубеж. При этом указывается на то, что ген, кодирующий белок *APP* (*Amyloid precursor protein*), являющийся предшественником β-амилоида, расположен на 21-й хромосоме, и именно эта хромосома копируется полностью или частично при синдроме Дауна [51].

Другая распространенная гипотеза причинности БА связывается с возникновением отклонений в структуре гиперфосфорилированного τ-белка, нити которого образуют патологические нейрофибриллярные клубки внутри нейронов. Это, в свою очередь, вызывает дезинтеграцию микротрубочек и, в конечном итоге, коллапс внутринейрональной транспортной системы. Вначале нарушается процесс биохимической передачи сигналов между нейронами, а затем гибнут и сами нейроны, пораженные патологически измененным τ-белком [33, 43, 55].

Третья из существующих гипотез БА — холинергическая. Согласно этой гипотезе, заболевание вызывается сниженным синтезом ацетилхолина либо его разрушением. Данные процессы могут иметь множество причин. Это недостаток присутствия предшественников ацетилхолина (лецитина, холина, фосфорилхолина), фермента ацетилхолинтрансферазы, нарушение поэтапного синтеза ацетилхолина, повышенная активность ацетилхолинэстеразы и др. [3]. Но указанная гипотеза не выдерживает серьезной критики хотя бы потому, что дефицит ацетилхолина является универсальным механизмом формирования и развития когнитивных расстройств, и он не специфичен только для БА, а в лечении практически любого вида деменции, в том числе и БА, используют лекарственные средства, так или иначе влияющие на уровень ацетилхолина, — предшественники ацетилхолина, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и др.

Так или иначе, в процессе формирования и поэтапного развития БА происходит процесс потери нейронов и синаптических связей в корковых и некоторых подкорковых структурах головного мозга. Итогом данного патологического процесса является атрофия и дегенерация височных и теменных долей головного мозга, участков фронтальной коры и поясной извилины [64]. Но именно эта избирательность поражения определенных структур головного мозга остается не совсем понятной, так как ни β-амилоид, ни τ-белок не обладают изученной и доказанной избирательностью поражения, таксисом к определенным корковым структурам головного мозга. Известно, что возникающие при БА отложения β-амилоида, преимущественно в митохондриях клеток, нарушают гомеостаз ионов кальция в нейронах и даже могут спровоцировать их апоптоз. Кроме того, β-амилоид может тормозить деятельность ряда ферментов и негативно влиять на процессы утилизации глюкозы в структурах головного мозга [6, 31]. Но аналогичные изменения сопровождают, как известно, атрофические процессы и иного происхождения — сосудистого, токсического и др. Возможные вторичные воспалительные процессы также не объясняют ни причин деменции, ни преимущественности поражения тех или иных структур головного мозга именно при БА, так как воспаление является признаком повреждения тканей практически при любом заболевании.

Не вносят ясности в вопрос о причинах нарастающей деменции у представителей пожилого и старческого возраста и результаты генетических исследований. До недавнего времени считалось, что только около 10 % случаев БА, диагностированной в возрасте до 60 лет, связано с неблагоприятными аутосомно-доминантными мутациями [63], которые обнаружены в генах уже названного предшественника амилоида *APP*, а также в генах пресенилина 1 и 2. Но масштабное исследование, проведенное в Швеции с участием 11 884 близнецовых пар, 392 из которых страдали БА, показало, что наследуемость заболевания может составлять 58–79 % [40]. В то же время, неблагоприятная наследственность, как известно, играет определенную роль при целом ряде возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболе-

ваний, в том числе цереброваскулярных, ведущих к деменции, а также при иных вариантах патологии, сопровождающейся когнитивными нарушениями, — например, сахарный диабет.

Наконец, в последние десятилетия нередко звучат предположения о том, что многие нейродегенеративные заболевания, связанные с возрастом, такие как БА, паркинсонизм, боковой амиотрофический склероз и другие, возможно, имеют прионовую природу. То есть эти возрастзависимые заболевания, якобы, являются некими клиническими вариантами болезни Крейтцфельдта—Якоба, иногда рассматриваемой в качестве аналога так называемого «коровьего бешенства», и других прионовых болезней [57]. Впервые данная мысль была высказана в конце прошлого века известным нобелевским лауреатом Stanley B. Prusiner (Университет Калифорнии, Сан-Франциско, США). Впоследствии в отношении этой гипотезы сложились полярные мнения [45]. Высказывается даже мысль о том, что у БА существует не одна, а множество причин, а само заболевание именно поэтому может быть клинически неоднородным [27].

Согласно критериям, предложенным Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциацией БА (ADRDA) (США), для постановки клинического диагноза БА требуется подтверждение когнитивных нарушений, деменции в процессе нейропсихологического тестирования. При этом исследуют память, языковые навыки, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности, навыки решения проблем, функционирования, обеспечения собственного существования. Но для окончательного подтверждения диагноза рекомендуется также проведение гистопатологического анализа тканей головного мозга [36]. Утверждается, что в большинстве случаев прижизненный диагноз БА и результаты посмертного гистопатологического его подтверждения совпадают [28]. Вероятно, это так и есть, поскольку в данном случае имеет место либо длительное, многолетнее наблюдение пациента, либо его прижизненное обследование в далеко зашедшей стадии заболевания. Но вот первичная прижизненная диагностика БА в качестве единственной причины нарастающего слабоумия, но не финальной стадии деменции у представителей пожилого и старческого возраста остается весьма спорной. С большей уверенностью, как это ни странно, можно заподозрить данное заболевание у лиц в более молодом возрасте, например 40—60 лет, так как именно у них легче исключить участие в этиологии и патогенезе деменции других, кроме БА, факторов — сосудистых, токсических, некоторых метаболических. Кроме того, биомаркеры церебрального амилоидоза, например снижение уровня β-амилоида в цереброспинальной жидкости и отложение данного патологического белка в головном мозге, по данным позитронно-эмиссионной томографии с определением «питтстбургской субстанции» [48], могут обнаруживаться за 10—20 лет до манифестации первых клинических признаков БА. Специфичность и чувствительность указанных современных диагностических приемов может достигать 85—90 % [5, 44, 61], и это, конечно же, делает раннюю диагностику более точной. А вот уменьшение объема гиппокампа, миндалины, медиальных отделов височной доли, задней части поясной извилины, выявленное с помощью МРТ, не только не коррелируют с тяжестью симптомов БА, но и не являются строго специфичными для данного заболевания [35].

Остается предположить, что в случаях нарастающих по своей выраженности когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте мы нередко имеем дело с некоей сочетанной патологией, и наиболее вероятна в этих случаях комбинация двух-трех вариантов фоновой для развивающейся деменции патологии — БА, цереброваскулярной болезни, сахарного диабета. Данное предположение находит свое подтверждение и в общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, курение и другие) и наиболее тяжелого течения БА в пожилом и старческом возрасте. Более того, установлено, что у лиц, страдающих БА, снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге. В связи с этим даже предложено рассматривать БА в качестве сахарного диабета 3-го типа [5, 41].

Недавними исследованиями было установлено, что у 70,7 % пациентов — представителей негроидной расы и у 50,6 % — европеоидной, страдавших БА, были обнаружены признаки других патологий, в частности сердечно-сосудистых. При этом только у 19,5 % афроамериканцев имелась БА как изолированная форма деменции по сравнению с 42 % американцев европеоидной расы [26]. Это, в свою очередь, предполагает, что даже при самом точном диагнозе БА, постав-

ленном с помощью самых современных методов диагностики, нельзя исключить ту или иную степень участия в формировании и прогрессировании деменции иных, кроме данного заболевания, патологий. Это становится особенно актуальным у представителей пожилого и старческого возраста со свойственной им полиморбидностью [4, 9, 16, 17]. Известно также, что соблюдение рекомендованной для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний диеты, сохранение физической и интеллектуальной активности в преклонном возрасте, прием некоторых витаминных препаратов способствуют, как показали исследования, профилактике не только сердечно-сосудистой патологии, но и БА [5, 50, 52].

Напрашиваются выводы об изменении отношения к диагностике и рекомендованным методам лечения и профилактики прогрессирования старческого слабоумия как одной из ведущих составляющих старческой астении. И в этой связи сразу следует указать на то, что этиопатогенетических методов лечения БА пока, к сожалению, окончательно не разработано, и существующие методики являются в своей основе паллиативными. В течение ряда лет в научно-исследовательской лаборатории фармацевтической компании «Merck & Co.» (США) проводили клинические испытания лекарственного препарата под рабочим названием «Верубецестат», который относится к ингибиторам фермента β-секретазы, участвующего в образовании β-амилоида. Но, согласно последним сообщениям, эти исследования были прекращены из-за низкой эффективности препарата при БА. Данное средство планируется использовать только при начальных клинических проявлениях когнитивного дефицита [37]. Также потерпели неудачу фармацевтические компании «Pfizer Inc.» и «Johnson & Johnson» (США), проводившие испытания препарата «Бапинейзумаб», представляющего собой искусственное антиамилоидное антитело [65]. Имеются сообщения о «волшебном» препарате под названием «Монтелукаст», который буквально «омолаживает» головной мозг [54], хотя традиционно он давно используется в лечении бронхиальной астмы. Предлагается также ряд вариантов вакцинации против амилоидного белка. Реальных путей воздействия на другую составляющую БА, а именно τ-белок, пока не найдено, хотя поиски ведутся достаточно активно [60]. Рассматривается возможность использования стволовой терапии, раздражения световыми импульсами гиппокампа, даже применения давно известной кетогенной диеты с учетом способности кетоновых тел восстанавливать расстройства церебрального метаболизма [32, 34, 58].

Но если рассматривать нарастающее старческое слабоумие с точки зрения сочетанности нескольких патологических процессов, то появляется возможность частичного или даже полного «выключения» из многоуровневой, многозвеньевой патогенетической цепи некоторых её участков. Например, при сочетании нейродегенеративного, альцгеймеровского и цереброваскулярного компонентов когнитивных нарушений вполне возможным оказывается патогенетическое воздействие на сосудистое звено комбинированной патологии с использованием фармакологических препаратов, действие которых направлено на профилактику и лечение атеросклероза, артериальной гипертензии, нормализацию микроциркуляторной или венозной составляющей мозгового кровообращения. Одновременно целесообразно использование традиционно применяемых в лечении и профилактике когнитивных расстройств препаратов — обратимых ингибиторов холинэстеразы (Донепезил, Экселон, Ривастигмин, Галантамин, Нейромидин и других) и антагонистов *NMDA*-рецепторов (Мемантин, Мемантинол и др.). Использование так называемых предшественников ацетилхолина, например глиатиллина, цитиколина (Цераксона), не считается бесспорно эффективным при лечении БА. Но эти препараты, являясь предшественниками ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, преимущественно фосфолипидов, нередко оказываются эффективными при лечении когнитивных нарушений, вызванных хронической гипоксией головного мозга, вследствие чего отчетливо позитивный результат их применения может рассматриваться как своего рода диагностический тест на присутствие цереброваскулярной патологии. При подозрении на сосуществование БА с нейротоксической патологией, с расстройствами метаболизма, возникающими на фоне сахарного диабета, полезным может оказаться, например, использование препаратов тиоктовой кислоты в сочетании с упомянутыми медикаментозными средствами, используемыми в лечении практически любого варианта слабоумия. В перспективе, возможно, окажется благоприятным предложенное лечение препаратами инсулина, применяемыми интраназально [41]. Имеются сведения о положительных результатах лечения БА с помощью препаратов пептидного ряда, в частности Церебролизина, Кортексина,

обладающих нейротрофическими свойствами [1, 2, 12, 25]. При подобном лечении вполне вероятным оказывается позитивный эффект данных лекарственных препаратов, которые могут с помощью аналогов фактора роста нервов (*BDNF*), например, воздействовать на метаболическое звено комбинированной церебральной патологии с образованием новых нейронных пулов, в том числе активизируя процесс дифференциации стволовых клеток-предшественников.

Что же касается нефармакологических, а психосоциальных и уходных направлений в лечении БА, то здесь не видится принципиальных различий с иными вариантами деменции. Используются такие виды недифференцированного в отношении клинико-патогенетического варианта деменции психосоциального воздействия, как поведенческие, эмоциональные, когнитивные, стимуляторно-ориентированные. Но все эти, в конечном счете, психотерапевтические методы оказываются полезными только у пациентов с манифестными клиническими проявлениями когнитивных расстройств и имеют своей целью не столько излечить заболевание, сколько приспособиться сосуществовать с ним. То же самое можно сказать в отношении мер по уходу за дементными пациентами, создания для них наиболее безопасных условий быта и функционирования. Речь здесь идет не о БА как таковой, а о деменции, старческой астении [16].

Таким образом, исходя из сказанного, высвечивается несколько позиций в отношении диагностики и лечения БА у представителей пожилого и старческого возраста, которые можно сгруппировать следующим образом.

При всех возможностях диагностики БА, в том числе с использованием самых современных методов, у представителей пожилого и старческого возраста нельзя исключить активное участие в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений и последующей деменции иных, кроме указанного заболевания, патологических процессов. Это могут быть цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, последствия интоксикаций, эндокринная патология, болезни крови и некоторые другие.

Именно такие сочетания заставляют рассматривать деменцию у лиц пожилого, а особенно старческого возраста в качестве патологии, этиологическими моментами которой могут быть многие факторы, пусть даже при ведущей роли БА.

Исходя из этого, несмотря даже на практически неоспоримое подтверждение диагноза БА в пожилом и старческом возрасте, не следует ограничиваться данным «приговором», а продолжить на основе персонифицированных диагностических подходов тщательное и углубленное обследование каждого пациента с целью возможного выявления коморбидной БА патологии.

В лечении пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих БА, следует использовать все возможные лечебные меры, направленные как на традиционную стабилизацию и улучшение когнитивных возможностей, так и на многие иные этиологические факторы когнитивного дефицита, возникающие параллельно с развитием БА и утяжеляющие течение и прогноз общего, сочетанного дементирующего процесса.

Литература

1. Вострикова В.В., Шишляников Г.З., Зеленцов К.Е. и др. Церебролизин в практической медицине // Обзоры по клин. фармакол. и лекарств. тер. 2009. Т. 7. № 4. С. 21–75.

2. Дамулин И.В. Применение церебролизина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Рос. мед. журн. 2002. № 25. С. 1150–1155.

3. Захарова Е.И., Дудченко А.М. Холинацетилтрансфераза и её роль в регуляции обмена и секреции ацетилхолина // Патогенез. 2012. Т. 10. № 4. С. 29–35.

4. Ильницкий А.Н. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 285–289.

5. Коберская Н.Н. Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера // Эффективная фармакотер. 2017. Т. 31. С. 20–27.

6. Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л. и др. Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (обзор) // Соврем. технол. мед. 2015. Т. 7. № 3. С. 138–148.

7. Левин О.С., Васенина Е.Е., Аникина М.А., Макотрова Т.А. Деменция с тельцами Леви // Журн. неврол. и психиат. 2012. Т. 112. № 2. С. 3–12.

8. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Алексеева Л.А. Ликворологические биомаркеры нейродегенерации в ранней диагностике когнитивных нарушений // Вестн. Рос. ВМА. 2013. Т. 44. № 4. С. 15–20.

9. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами. Екатеринбург: Изд. УГМА, 2009.

10. Мякотных В.С., Стариков А.С., Хлызов В.М. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: Наука, 1996.

11. Ойфа А.И. Сенильный церебральный амилоидоз. М.: Медицина, 1987.

12. Поддубный Е.А., Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Дубняк И.Н. Роль препарата Церебролизин в лечении болезни Альцгеймера: обзор доказательных исследований // Психиат. и психофармакотер. им. П.Б.Ганнушкина. 2011. № 4. С. 33–38.

13. Преображенская И.С., Синицкая Н.С. Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера // Неврол. нейропсихиат. психосом. 2014. № 4. С. 51–58.

14. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви // Неврол. журн. 2003. № 6. С. 4–11.

15. Рибо Т. Память в ее нормальном и болезненном состояниях (пер. с франц.) / Под ред. В.В. Аболенского. СПб.: Изд. книгопродавца В.И. Губинского, 1894.

16. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: Учеб. пособие для врачей. М.: Изд-во РАМН, 2016.

17. Фесенко Э.В., Поведа А.Г. Поведа В.А. и др. Полиморбидность в пожилом возрасте и проблемы приверженности к фармакотерапии // Науч. ведомости Белгород. ГУ (серия «Медицина, фармация»). 2012. № 10 (129). Вып. 18/1. С. 12–16.

18. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиат. 1985. Т. 85. № 9. С. 1281–1288.

19. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина, 1976.

20. Эйзлер А.К. Болезнь Альцгеймера: диагностика, лечение, уход. М.: Эксмо, 2013.

21. Яузина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Эпидемиология болезни Альцгеймера в мире // Неврол. журн. 2012. № 5. С. 32–37.

22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук. для врачей (2-е изд.). М.: МЕДпресс, 2010.

23. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde // Allgemeine Zeitschrift Psychiat. und Psychisch-Gerichtlich Med. 1907. Bd. 64. № 1–2. S. 146–148.

24. Arnáiz E., Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease // Acta Neurol. Scand. 2003. Suppl. 179. P. 34–41.

25. Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K. et al. A doudleblind, placebocontrolled, multicenter study of Cerebrolysin in Alzheimers disease // J. Amer. Geriat. Soc. 2000. Vol. 48. P. 1566–1571.

26. Barnes L.L., Leurgans S., Aggarwal N.T. et al. Mixed pathology is more likely in black than white decedents with Alzheimer dementia // Neurology. 2015. Vol. 85. № 6. P. 528–534.

27. Ben-Gedalya T., Moll L., Bejerano-Sagie M. et al. Alzheimer's disease-causing proline substitutions lead to presenilin 1 aggregation and malfunction // EMBO J. 2015. Vol. 34. Iss. 22. P. 2820–2839.

28. Blacker D., Albert M.S., Bassett S.S. et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative // Arch. Neurol. 1994. Vol. 51. № 12. P. 1198–1204.

29. Boller F., Forbes M.M. History of dementia and dementia in history: an overview // J. Neurol. Sci. 1998. Vol. 158. № 2. P. 125–33.

30. *Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M.* Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // Alzheimer's Dementia. 2007. Vol. 3. № 3. P. 186–191.

31. Chen X., Yan S.D. Mitochondrial Aβ: A Potential Cause of Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease // IUBMB Life. 2006. Vol. 58. № 12. P. 686–694.

32. Choi S. H., Kim Y. H., Hebisch M. et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease // Nature. 2014. Vol. 515. P. 274–278.

33. Chun W., Johnson G.V. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 733–756.

34. Croteau E., Castellano C.A., Richard M.A. et al. Ketogenic Medium Chain Triglycerides Increase Brain Energy Metabolism in Alzheimer's Disease // J. Alzheimer's Dis. 2018. Vol. 64. Iss. 2. P. 551–561.

35. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. № 11. P. 1118–1127.

36. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. № 8. P. 734–746.

37. Egan M.F., Kost J., Tariot P.N. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease // New Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 18. P. 1691–1703.

38. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Scazufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2112–2117.

39. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2005. Vol. 11. № 4. P. 446–453.

40. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease // Arch. General Psychiat. 2006. Vol. 63. P. 168–174.

41. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials // Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 68. № 1. P. 127–138.

42. Hebert L.E., Scherr P.A., Bienias J.L. et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. № 8. P. 1119–1122.

43. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // Biochim. Biophys. Acta. 2005. Vol. 1739. № 2–3. P. 198–210.

44. Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. № 1. P. 119–128.

45. Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M. et al. Evidence for human transmission of amyloid-β pathology and cerebral amyloid angiopathy // Nature. 2015. Vol. 525. P. 247–250.

46. Katzman R., Terry R.D. Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders (Ed. K.L. Bick). New-York: Raven Press, 1978.

47. Kazui H., Matsuda A., Hirono N. et al. Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment // Dement. Geriat. Cogn. Disord. 2005. Vol. 19. № 5–6. P. 331–337.

48. Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease // Ann. Neurol. 2008. Vol. 63. № 1. P. 112–118.

49. Kraepelin E. Clinical Psychiatry: A Textbook For Students And Physicians (Reprint) / Translated by D.A. Ross. London: The Macmillan Company, 2007.

50. Landmark K. Could intake of vitamins C and E inhibit development of Alzheimer dementia? // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2006. Vol. 126. № 2. P. 159–161.

51. Lott I.T., Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis // Neurobiol. Aging. 2005. Vol. 26. № 3. P. 383–389.

52. Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J. et al. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly // Arch. Neurol. 2007. Vol. 64. № 1. P. 86–92.

53. Marksteiner J., Hinterhuber H., Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid (1–42), tau, phospho-tau-181 and total protein // Drugs Today. 2007. Vol. 43. № 6. P. 423–431.

54. Marschallinger J., Schäffner I., Klein B. et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug // Nat. communications. 2015. Vol. 6. Article № 8466. P. 1–16.

55. Mudher A., Lovestone S. Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands? // Trends Neurosci. 2002. Vol. 25. № 1. P. 22–26.

56. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues // Age Ageing. 2006. Vol. 35. № 3. P. 240–245.

57. Prusiner S.B. A Unifying Role for Prions in Neurodegenerative Diseases // Science. 2012. Vol. 336. P. 1511–1513.

58. Roy D.S., Arons A., Mitchell T.I. et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease // Nature. 2016. Vol. 531. P. 508–512.

59. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia // Postgrad. Med. J. 2004. Vol. 80. P. 125–139.

60. Sen D., Majumder A., Arora V. et al. Taming Alzheimer's disease: New Perspectives, newer horizons // Iran. J. Neurol. 2017. Vol. 16. № 3. P. 146–155.

61. Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. № 3. P. 280–292.

62. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? // Brain. 2006. Vol. 129. № 3. P. 729–735.

63. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2008. Vol. 65. № 3. P. 329–334.

64. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease // J. clin. Psychiat. 2003. Vol. 64. Suppl. 9. P. 7–10.

65. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. Vaccination Strategies for Alzheimer's Disease // Drugs Aging. 2012. Vol. 24. Iss. 2. P. 107–119.

Поступила в редакцию 14.08.2018
После доработки 14.08.2018
Принята к публикации 05.09.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 112–120

V. S. Myakotnykh

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE THE REPRESENTATIVES OF ELDERLY AND SENILE AGE

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

The article deals with the important issue of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in the elderly and senile age. Despite the fact that this disease is considered, of course, age-associated pathology, which is the main cause of senile dementia, its diagnosis in Russia is exhibited rather rarely compared with dementia, for example, of vascular origin. This is due, in the author's opinion, not only with the difficulties of in-vivo diagnosis of Alzheimer's disease, but, first of all, with the characteristic of the elderly and senile multiplicity of pathological processes. A significant part of these pathologic processes, as well as Alzheimer's disease, can cause increasing cognitive disorders. Under this condition, dementia is already considered as a multi-factorial disease even in cases where Alzheimer's disease is the leading factor. This position, in turn, requires the expansion of the diagnostic search even in cases of full confidence in the diagnosis of Alzheimer's disease in the elderly and senile age to determine the possible role of other pathological processes in the formation and development of dementia. Ultimately, with limited opportunities for treatment of Alzheimer's disease, this will help in the selection of treatment methods aimed at reducing the role of other etiological and pathogenic moments in the development of dementia of mixed Genesis in the elderly and senile.

Key words: *Alzheimer's disease, elderly and senile age, causes of dementia*

REVIDONT® PROFESSIONAL

Линия средств по уходу за полостью рта, содержащая запатентованные биоактивные комплексы и натуральные пептиды, которые воздействуют на причину заболеваний полости рта и оказывают профилактическое действие.



МОСКОВСКИЕ ОФИСЫ
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24.
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru
Москва, ул. Машкова, д. 28/20, 3 этаж
7 (495) 640-0614 (доб. 5)
5@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 7,
БЦ «Сенатор»
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

НИЖЕГОРОДСКИЙ ОФИС
Н. Новгород, Московское шоссе, д. 29А.
7 (831) 260-1291
6@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

GARMONIA, Ltd.

ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА



www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru

© В. И. Ветошева, В. В. Володин, С. О. Володина, 2019
УДК 616.831-005-085-053.88

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 121–127

В. И. Ветошева[1, 2], *В. В. Володин*[1], *С. О. Володина*[1]

ФИТОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ПРОДУКТИВНОСТИ ПАМЯТИ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ОРГАНИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СОСУДОВ МОЗГА*

[1] Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982, Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 28, e-mail: svetlana20664@yandex.ru;
[2] Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, 167000, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55

Курсовой прием БАД «Кардистен» нормализует повышенный уровень кортизола в крови, оптимизирует деятельность сосудов головного мозга, улучшая функциональное состояние, приводя к повышению продуктивности кратковременной и долговременной памяти, сильнее выраженному у лиц до 50 лет. При начальных органических изменениях сосудов мозга Кардистен значительнее снижает уровень кортизола и в бóльшей степени повышает продуктивность памяти, нежели при выраженном атеросклерозе. Кардистен активизирует естественные механизмы повышения функциональных возможностей человека, оказывая благотворное влияние на организм лиц зрелого и пожилого возраста, и может быть рекомендован для коррекции физического, психического здоровья и сохранения активного долголетия.

Ключевые слова*: *фитоэкдистероиды, Кардистен, кортизол, стресс, атеросклероз, продуктивность памяти

Физическое и психическое состояние лиц зрелого и пожилого возраста ухудшается в связи с естественными возрастными изменениями в процессе старения. С другой стороны, усиливаются стресс-индуцирующие воздействия на организм, такие как неблагоприятные социально-экономические и экологические условия Севера, ускоренный темп и ритм жизни, информационные перегрузки, недостаток двигательной активности и др. Сложный комплекс неблагоприятных факторов приводит к психоэмоциональному напряжению, снижению работоспособности и эффективности когнитивных функций, ухудшению здоровья, развитию хронического стресса, способствует ускоренному старению даже лиц трудоспособного возраста, которые формально не относятся к категории пожилых. То есть, современная жизнь в ряде случаев предъявляет человеческому организму требования, превосходящие возможности его приспособления к быстро меняющимся жизненным условиям [2, 8, 11].

Хронический стресс, развивающийся в процессе старения [11, 13], создает предпосылки для развития повышенной утомляемости, снижения работоспособности, нарушения цикла сон—бодрствование, ухудшения умственной работоспособности, приводит к повышению уровня ситуативной и личностной, часто немотивированной тревожности, развиваются суб- и депрессивные состояния. Длительно действующий стресс, вызванный старением, является пусковым механизмом некоторых патологических реакций в организме, включая изменения в психической сфере, а также в эндокринных и вегетативных функциях [8, 9, 12]. Эти сдвиги способны в той или иной степени дезорганизовать деятельность внутренних органов, способствуя развитию таких заболеваний, как, например, гипертензия, атеросклероз и ИБС. Установлена связь стресса со старением [7] и также отмечено, что сам факт старения — это хронический стресс, растянутый во времени [11]. Стресс сопровождается увеличением концентрации кортизола, что, в свою очередь, может приводить к повреждению гиппокампа, потере нейронов и нарушению когнитивных функций мозга.

Известно, что люди с невысоким исходным уровнем кортизола в крови менее подвержены воздействию стресс-факторов, так как в условиях «угрозы» здоровью у них происходит резкое повышение концентрации кортизола и способность

* Исследования выполнены по теме НИР «Разработка биокаталитических систем на основе ферментов, микроорганизмов и растительных клеток, их иммобилизованных форм и ассоциаций для переработки растительного сырья, получения биологически активных веществ, биотоплива, ремедиации загрязненных почв и очистки сточных вод» (Гр № АААА-А17-117121270025-1).

к быстрому реагированию на неблагоприятные воздействия среды. Поэтому целесообразна разработка препаратов или биологически активных добавок (БАД) к пище, регулирующих уровень глюкокортикоидов в состоянии стресса. Например, важное место в профилактике и терапии стресса занимают адаптогенные (общетонизирующие) средства, обладающие стимулирующим и тонизирующим свойствами, способные привести организм человека в состояние неспецифической повышенной сопротивляемости. В результате, организм становится более устойчивым к весьма широкому спектру повреждающих воздействий, таких как стресс, возрастные изменения, неблагоприятные факторы среды и др. [13].

Весьма перспективным направлением исследований по созданию антистрессовых препаратов является использование веществ растительного происхождения, например фитоэкдистероидов. Они оказались нетоксичными для млекопитающих, оказывали метаболическое действие и регулировали реакцию стрессового ответа [3], облегчали адаптацию человека к неблагоприятным факторам окружающей и социальной среды и стимулировали деятельность ЦНС [16], не оказывая при этом побочного действия [6, 10, 13, 14].

В представленном исследовании для фитофармакологической коррекции испытуемых использовали БАД «Кардистен», полученный из надземной части растения серпухи венценосной (*Serratula coronata*), в состав которой входит 20-гидроксиэкдизон (20*E*) и в качестве сопутствующего экдистероида — его структурный изомер — 25*S*-инокостерон [6]. Выбор этого препарата обусловлен его очень низкой токсичностью, высокой эффективностью и достаточно выраженными актопротекторным, анаболизирующим и иммуностимулирующим свойствами [1, 3, 10, 16].

Цель работы — изучение влияния БАД «Кардистен»[1] на уровень кортизола и продуктивность памяти у лиц разного возраста с органическими изменениями сосудов головного мозга, выраженными в разной степени.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 23 человека 43–73 лет — 9 мужчин и 14 женщин с органическими поражениями сосудов головного мозга — от начальных органических до выраженных атеросклеротических изменений. Выборка носила случайный характер.

Количественное определение концентрации кортизола в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного ИФА, также учитывали число лимфоцитов в крови. Состояние сосудов мозга оценивали в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики Республиканской больницы Сыктывкара[2]. Обследовали обе общие сонные артерии в продольной и поперечной проекциях для выявления сечения, в котором атеросклеротическая бляшка имела бы наибольший размер. Оценивали также состояние внутренних и наружных сонных, позвоночных и подключичных артерий. Определяли толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии, увеличение которого может быть предвестником развития нежелательных сосудистых событий, лежащих в основе органических изменений. Помимо клинических и биохимических исследований, оценивали показатели кратковременной и долговременной памяти по методике А. Р. Лурия [4] и субъективные изменения состояния обследованных. Анализировали самочувствие, уровень тревожности, утомляемость, работоспособность, настроение, характер сна и другие параметры.

Препарат «Кардистен» *per os* испытуемые принимали в течение 3 нед 2 раза в день по 5 мг (из расчета на чистый экстракт фитоэкдистероидов без наполнителя) утром и днем, таким образом, суточная доза активной субстанции составляла 10 мг. Курсовой метод приема препарата осуществляли для получения отсроченного действия с постепенным достижением фазы суперкомпенсации.

Изучаемые параметры сравнивали до и после курсового приема препарата в зависимости от возраста и состояния сосудов головного мозга. В дальнейшем при обработке и осмыслении полученных данных испытуемых разделили на три возрастные группы — 43–49, 50–59 и 60 лет и старше. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием непараметрических критериев — *T*-критерий Вилкоксона и *U*-критерия Манна—Уитни. Выбор методов обработки был обусловлен малочисленностью выборки и неизвестным характером распределения данных.

[1] Биологически активная добавка «Кардистен» (свидетельство № R.77.99.88.003.E.000440.02.17 от 01.02.2017; ООО «Биофарм-Коми», Россия; ТУ 10.89.19-001-24939466-16).

[2] Состояние сосудов мозга оценивал А. Е. Попов — врач высшей категории, заведующий отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Республиканской больницы.

Результаты и обсуждение

Исходный уровень кортизола у обследованных лиц составил в среднем 618±45,4 нмоль/л, то есть у 74 % он оказался в пределах физиологической нормы. Тем не менее, он был существенно выше (на 24 %) показателей средней широты, которые составляют 470±26,9 нмоль/л ($\rho<0,01$), и лишь у 17 % испытуемых показатели находились в пределах нормы средней широты. Показатель колебался от 375 до 1 299 нмоль/л, то есть наблюдали сильно выраженную его межиндивидуальную вариабельность, которая может быть обусловлена степенью выраженности патологических изменений в мозговых сосудах, возрастом, гендерными различиями и особенностями психоэмоционального состояния, а также индивидуальными и психическими особенностями личности и характером выполняемой деятельности. Следует отметить, что данное исследование проводили в период подъема длительности светового дня, когда уровень кортизола достигает пика у людей, длительно живущих на Севере [9]. Однако это не объясняет того факта, что у 26 % обследованных изучаемый показатель превысил, а у некоторых оказался даже в 2 раза выше нормы. В целом полученные данные свидетельствуют, скорее, о том, что у подавляющего большинства обследованных была активизирована система гипофиз—кора надпочечников.

Курсовой прием БАД «Кардистен» приводил к выраженному снижению уровня кортизола в целом до 389±59,8 нмоль/л, что почти в 2 раза ниже исходных величин и даже показателей средней широты. Можно предположить, что уменьшение тревожности, отмечаемое у подавляющего большинства обследованных лиц после приема препарата, как раз и обусловлено снижением уровня кортизола в крови. Лишь в двух случаях уровень кортизола оставался выше нормы, что по результатам собеседования в одном случае объяснялось высоким уровнем тревожности пациента перед предстоящей операцией, а в другом — наличием серьезной сердечно-сосудистой патологии.

Гендерный анализ показал отсутствие значимых различий ($\rho>0,05$) в уровне кортизола (у женщин и мужчин 633±45,4 и 562±54,6 нмоль/л соответственно), хотя в литературе при описании больших выборок испытуемых приводятся данные о более низком показателе у женщин по сравнению с мужчинами [9]. Нами же использовалась, во-первых, маленькая выборка, а во-вторых, в группу испытуемых входили лица зрелого и пожилого возраста с органическими нарушениями сосудов головного мозга разной степени выраженности, что не могло не повлиять на результаты. После курсового приема препарата уровень кортизола снизился у женщин и мужчин на 32,5 и 35,4 %, составив 380±47,2 и 409±51,4 нмоль/л соответственно, что также указывает на отсутствие гендерных различий ($\rho>0,05$).

Уровень кортизола после приема БАД «Кардистен» у лиц 43—49 лет (активно работающие по специальности) и старше 65 лет (неработающие пенсионеры) достоверно ($\rho<0,01$) уменьшился на 34 % (с 559±53,5 до 356±37,8 нмоль/л) и 67 % (с 613±82,3 до 201±10,1 нмоль/л) соответственно, у лиц 50—64 лет (работающие эпизодически или не по специальности) уменьшение ($\rho>0,05$) составило 15,5 % (с 686±124,1 до 579±192,3 нмоль/л). Минимальное снижение кортизола и максимальные его значения в 50— 64 года могут быть связаны с тем, что пенсионеры чаще работают не по специальности, а иногда лишь эпизодически. Можно предположить, что они переживают хронический стресс, связанный с переоценкой жизненных ценностей, и реакция на них находит отражение в активизации гипофизарно-адренокортикальной системы. Таким образом, появление и переживание хронического (социального) стресса зависит не только от объективных факторов, но и от особенностей самого человека, когнитивной оценки ситуации, сопоставления своих сил и способностей с тем, что от него требуется.

При оценке воздействия препарата на уровень кортизола у испытуемых с начальными органическими изменениями сосудов ($n=12$), нерезким (или начальным) атеросклерозом ($n=6$) и выраженным атеросклерозом ($n=5$) была выявлена определенная закономерность. Чем сильнее были поражены сосуды, тем выше оказывался уровень кортизола в крови (533±35,8; 594±28,3 и 750±151,3 нмоль/л соответственно). Однако значительная межиндивидуальная вариабельность данных, а также малочисленность выборки позволяют говорить лишь о тенденции увеличения уровня кортизола в зависимости от степени тяжести патологии. Хотя следует отметить, что определенную лепту, конечно же, вносят и возрастные, и индивидуальные различия.

После фармакологической коррекции достоверное ($\rho<0,01$) снижение кортизола на 37 и 32 % наблюдали у лиц с начальными органическими изменениями в сосудах головного мозга и атеро-

склерозом — 337±41,7 и 454±112,4 нмоль/л соответственно. Отметим более существенное, хотя недостоверное ($\rho>0,05$) уменьшение уровня кортизола (на 39 %) у лиц с выраженным атеросклерозом (с 750±151,3 до 459±258 нмоль/л), а при начальном атеросклерозе уровень кортизола достоверно ($\rho<0,05$) снижался на 24,5 % (с 594±28,3 до 448±43,1 нмоль/л). По-видимому, степень поражения сосудов влияет на уровень кортизола, и коррекция его концентрации более эффективна на ранних стадиях развития сосудистой патологии, хотя определенный вклад вносит и возраст, и субъективные факторы, что обсуждалось нами ранее.

В целом трехнедельный прием Кардистена привел к положительным субъективным и клиническим результатам. У обследованных лиц улучшилось самочувствие, частично нормализовалось АД, повысилась работоспособность, увеличилась продуктивность механической памяти, снизилась тревожность, улучшился сон, исчезли головные боли. У испытуемых исчезли явления ангиоспазма, у 27 % наблюдали уменьшение толщины комплекса интима-медиа, у 23 % отмечали уменьшение размеров бляшек в сонных артериях, у 9 % — увеличение просвета правой позвоночной артерии, у 5 % — уменьшение венозного застоя, то есть отмечен позитивный сдвиг в состоянии основных сосудов головного мозга, более выраженный у лиц с начальными органическими изменениями. Аналогичные позитивные изменения были описаны в литературе при использовании адаптогена животного происхождения препарата «Рантарин» людьми пожилого возраста [5]. Использование как Кардистена, так и Рантарина оказывало положительное действие на самочувствие и общее состояние испытуемых, отмечали также и снижение тревожности.

Таблица 1

Изменение продуктивности памяти у обследованных лиц 43–73 лет до и после приема препарата «Кардистен»

Показатель	$X\pm m$, n=23	
	до приема	после приема
Кратковременная память, после предъявления стимулов		
1-го	5,3±0,27**	6,7±0,33**
2-го	7,1±0,28**	8±0,29**
3-го	8,1±0,31*	8,9±0,26*
4-го	8,6±0,25	9,2±0,23
5-го	8,6±0,28**	9,6±0,15**
Долговременная память	7,7±0,5	8,6±0,42

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Уровень кортизола и количество лимфоцитов у большинства обследованных находился в реципрокных взаимоотношениях. Этот факт позволяет предположить, что при приеме фитоэкдистероидов снижение уровня кортизола приводит к усилению интенсивности иммунных механизмов, что, возможно, снижает риск развития сосудистой патологии. Как показало УЗИ, прием Кардистена привел к исчезновению явлений ангиоспазма у обследованных пациентов. У лиц с высоким уровнем кортизола одновременно снижалось и число лимфоцитов. Этот факт указывает на то, что платой за стресс как защитной реакции является снижение иммунитета и возрастание риска сосудистой патологии.

Анализ изменений продуктивности механической памяти, которая становится наиболее уязвимой с возрастом, показал ее улучшение после приема препарата. Так, для кратковременной памяти после 1-, 2- и 5-го предъявления стимульного ряда результаты улучшились на 11–21 % ($\rho<0,001$), а после 3-го и 4-го — на 9–10 % ($\rho<0,05$). Аналогичная тенденция обнаружена и для долговременной памяти (*табл. 1*). При сравнении эффекта действия препарата на продуктивность памяти испытуемых с начальными органическими изменениями и более выраженными — атеросклеротическими — было выявлено следующее (*табл. 2*). После 21-дневного приема Кардистена у людей с начальными органическими изменениями сосудов головного мозга показатели продуктивности памяти достоверно ($\rho<0,01$) увеличились после 1-го и 3-го предъявления стимулов. После 2-го предъявления стимулов данные до и после приема препарата изменились несущественно ($\rho>0,05$), хотя положительная динамика сохранилась. После 4-го предъявления также не было отмечено достоверного ($\rho>0,05$) улучшения, но тенденция увеличения продуктивности памяти сохранялась. 5-е предъявление показало, что испытуемые стали воспроизводить весь стимульный ряд, но отличие с исходными данными не было достоверным ($\rho>0,05$).

Следует также отметить, что до фитофармакологической коррекции наблюдали ломаный характер кривой, что указывает на не совсем благоприятную динамику продуктивности памяти. После курсового приема препарата отмечали систематическое повышение показателя с первого до последнего предъявления. Аналогичные результаты были получены с долговременной памятью. Прием пре-

Таблица 2

Изменение продуктивности разных видов памяти у лиц с начальными органическими и атеросклеротическими изменениями в сосудах головного мозга до и после приема препарата «Кардистен»

Показатель	Начальные органические изменения у лиц 43–62 лет		Атеросклеротические изменения у лиц 48–73 лет	
	до приема, *n*=12	после приема, *n*=11	до приема, *n*=12	после приема, *n*=11
Кратковременная память, после предъявления стимулов				
1-го	6±0,35**	7,6±0,37**	5±0,34	5,8±0,39
2-го	8±0,37	8,7±0,33	7±0,34	7,3±0,37
3-го	7±0,37**	9,6±0,22**	0,8±0,46	8,2±0,36
4-го	9,2±0,25	9,7±0,21	8,1±0,38	8,7±0,37
5-го	9,5±0,27	10±0,01	8,4±0,45	9,1±0,28
Долговременная память	8,8±0,33*	9,6±0,22*	6,6±0,83	7,7±0,7

парата привел к достоверному ($\rho<0,05$) увеличению продуктивности данного вида памяти. Многие испытуемые стали воспроизводить весь стимульный ряд, иногда сохраняя даже порядок чередования слов, в то время как до приема препарата некоторые пациенты при воспроизведении называли лишние слова, не предъявляемые экспериментатором.

Полученные факты показали, что 21-дневной прием Кардистена оказался весьма эффективным в плане улучшения функционального состояния и увеличения когнитивной работоспособности, так как привел к более значимому увеличению продуктивности кратковременной и долговременной памяти у тех испытуемых, у которых наблюдали начальные органические изменения в сосудах головного мозга. Позитивные изменения могут быть связаны с улучшением кровоснабжения мозговой ткани, лучшей утилизацией кислорода и питательных веществ, а также с общим улучшением мозговой деятельности и снятием ангиоспазма в коронарных сосудах, наблюдаемым у многих обследованных. При этом Кардистен оказывал положительное действие на самочувствие и общее состояние испытуемых. При выраженных атеросклеротических процессах также наблюдали положительную тенденцию, хотя она и не достигала значимого уровня, видимо, здесь требуются более длительные и радикальные меры воздействия.

Анализ полученных результатов показал (*табл. 3*), что в самой старшей возрастной группе (старше 60 лет) исходные показатели продуктивности кратко- и долговременной памяти ниже, чем в группе 43–49-летних, то есть с возрастом когнитивная обработка информации становится менее эффективной. Причем в отношении долговременной памяти выявлены более существенные различия по сравнению с 50–59-летними испытуемыми. Из данных литературы известно, что пожилые люди менее эффективно организуют, воспроизводят и кодируют данный для запоминания материал, то есть хуже осуществляют действия, связанные с работой кратковременной памяти [15]. После курсового приема препарата достоверное увеличение продуктивности кратковременной памяти 43–49-летних испытуемых наблюдали после 1-го и 2-го предъявления стимульного ряда и к 5-му предъявлению данные выровнялись. У лиц 50–59 лет получена аналогичная тенденция, но значимые различия получены только после 1-го предъявления. В самой старшей возрастной группе только после 3-го предъявления различия до и после приема препарата достигали значимого уровня. Показатели долговременной памяти достоверно улучшились только у лиц 43–49 лет, хотя тенденция к повышению была характерна и для 50–59-летних, и для испытуемых старше 60 лет.

Следует отметить, что Кардистен действительно благотворно влияет на показатели продуктивности кратковременной и долговременной памяти у пациентов с органическими поражениями сосудов мозга и является эффективным средством для увеличения умственной работоспособности, однако при выраженных атеросклеротических изменениях положительный эффект выражен в меньшей степени. Это можно объяснить тем, что при начальных органических изменениях в сосудах головного мозга после трехнедельного приема препарата происходят более выраженные позитивные сдвиги, такие как уменьшение толщины комплекса интима-медиа, размера бляшек, явлений

Таблица 3

Продуктивность памяти у обследованных лиц в зависимости от возраста до приема препарата «Кардистен» (верхняя строка) и после (нижняя строка)

Показатель	Возраст, лет		
	43–49, *n*=7	50–59, *n*=8	более 60, *n*=8
Кратковременная память, после предъявления стимулов			
1-го	5,3±0,49* 7±0,35*	5,4±0,24* 7,2±0,48*	5,2±0,52 5,7±0,4
2-го	7±0,51* 8,6±0,49*	7,8±0,37 8±0,54	6,7±0,46 7,5±0,44
3-го	8,3±0,61 9,0±0,32	8,6±0,50 9,3±0,67	7,8±0,45* 9,3±0,26*
4-го	9,1±0,3 9,3±0,33	8,8±0,37 9,2±0,37	8,2±0,46 8,4±0,47
5-го	9,5±0,34 9,5±0,34	9,6±0,24 9,4±0,24	8,3±0,5 8,8±0,45
Долговременная память	8,5±0,56* 9,8±0,16*	9,0±0,54 9,4±0,14	6,6±0,91 7,4±0,72

ангиоспазма, венозного застоя, в то время как при выраженных атеросклеротических изменениях позитивные сдвиги выражены в меньшей степени. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат «Кардистен» для профилактики атеросклероза и гипертензии, для предупреждения тяжелых повреждений сосудов головного мозга.

Заключение

Итак, результаты показывают, что препарат «Кардистен» активизирует естественные механизмы повышения функциональных резервов организма, в частности регулирует содержание кортизола в периферической крови, существенно снижая его уровень. Чем сильнее выражены органические изменения в сосудах головного мозга и чем старше пациенты, тем выше уровень кортизола. Коррекция его концентрации более эффективна на ранних стадиях сосудистой патологии у лиц до 50 лет.

Трехнедельный прием Кардистена приводит к улучшению объективных функциональных показателей и субъективного состояния испытуемых, благотворно влияет на показатели кратковременной и долговременной памяти, в большей степени у лиц до 50 лет с начальными органическими изменениями в сосудах головного мозга. Полученные результаты позволяют рекомендовать БАД «Кардистен» для профилактики сосудистых изменений, нормализации уровня кортизола, коррекции функционального состояния и активизации памяти, что позволит сохранить активное долголетие.

Литература

1. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Быкова А.А., Володин В.В. Воздействие нового экдистероидсодержащего препарата Серпистен на поведенческую активность и формирование клеточной адаптации у крыс при тепловом стрессе // Теор. прикладная экол. 2012. № 1. С. 36–43.

2. Вейн А.М. Предисловие к сборнику научных трудов, посвященных эмоциональному процессу // В сб.: Роль эмоционального стресса в генезе нервно-психических заболеваний. М., 1977. С. 3–4.

3. Володин В.В., Матаев С.И. Экдистероидсодержащие растения — источники новых адаптогенов // Вестн. биотехнол. физ.-хим. биол. 2011. Т. 7. № 2. С. 52–59.

4. Лурия А.Р. Внимание и память. М.: Прогресс, 2001.

5. Маньковский Н.Б., Белоног Р.П. Действие рантарина на людей пожилого возраста // В сб.: Биологические ресурсы Восточной и Юго-Восточной Азии и их использование. Владивосток, 1978. С. 101–110.

6. Патент № 2153346, Россия, МКИ[3], 7А61 К35/78. Способ получения экдистероидов / В.В.Володин, С.О.Володина. Институт биологии Коми НЦ УрО РАН; № 99106351/14; заявл. 29.03.99, опубл. 27.07.2000. Бюл. № 21.

7. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972.

8. Судаков К.В. Социальные и биологические аспекты психоэмоционального стресса: пути защиты его нежелательных последствий // Вестн. Междунар. акад. наук. 2006. №1. С. 8–14.

9. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. и др. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992.

10. Фитоэкдистероиды / Под ред. В.В.Володина. СПб.: Наука, 2003.

11. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Малинин В.В. Молекулярная физиология старения // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 65–71.

12. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М. Взаимосвязь побочных эффектов и механизмов действия психотропных препаратов // Провизор. 2008. № 5. С. 58–61.

13. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб., 2008.

14. Schwarz R.M. Cognitive response to stress: experimental study of an information processing model of intrusive and repetitive thought // Diss. Abstr. Intern. 1979. Vol. 39. № 11-B. P. 5585–5586.

15. Willis S.L. Introduction to special section on cognitive training in later adulthood // Develop. Psychol. 1990. № 26. P. 875–878.

16. Panossian A., Wikman G. Effect of adaptogens on central nervous system // Arguivos Brasil. Fitomed. Cient. 2005. Vol. 3. № 1. C. 29–51.

Поступила в редакцию 15.05.2018
После доработки 09.07.2018
Принята к публикации 14.07.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 112–127

V. I. Vetosheva[1, 2], *V. V. Volodin*[2], *S. O. Volodina*[2]

PHYTO PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FUNCTIONAL STATE, HORMONAL STATUS AND MEMORY PRODUCTIVITY IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES WITH ORGANIC CHANGES OF BRAIN VESSELS

[1] Institute of Biology, Komi Science Centre, Ural Branch RAS, 28 Kommunisticheskaya str., GSP-2, Syktyvkar 167982, e-mail: svetlana20664@yandex.ru; [2] Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 55 Oktjabr'skyi pr., Syktyvkar 167000

The course intake of the nutritional supplement «Kardisten» normalizes increased levels of cortisol in the blood, optimizes the activity of the vessels of the brain, improving the functional state and leading to an increase in the productivity of short-term and long-term memory, more pronounced in the group of persons up to 50. At initial organic changes in the brain vessels, Kardisten significantly reduces the level of cortisol, increases to a greater extent the productivity of memory than at atherosclerosis. Kardisten activates the natural mechanisms of increasing the functional capabilities of an organism, exerting a beneficial effect on the body of adults and the elderly people, and can be recommended for the correction of physical, mental health and preservation of active longevity.

***Key words**: phytoecdysteroids, Kardisten, cortisol, stress, atherosclerosis, memory productivity*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-089-06:616.892.3-085-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 128–132

Е. А. Лебедева[1], *М. Л. Скобло*[2], *Л. З. Адлейба*[1], *В. В. Лохматова*[1]

ВАРИАНТЫ КУПИРОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

[1] Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: okulus@yandex.ru; [2] Городская больница № 6, 344025, Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, 85/38

Изучена эффективность включения препарата «Цитофлавин» в схемы купирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста. Проанализированы результаты терапии 89 пациентов пожилого возраста (65–74 года), которым по сходным экстренным показаниям было проведено оперативное вмешательство и в послеоперационном периоде были отмечены признаки делирия (по шкале DDS≥8 баллов). В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе (*n*=32) для купирования делирия вводили бромдигидрохлорфенилбензодиазепин внутривенно в дозе 1 мг струйно (в течение 5–7 мин); пациентам 2-й группы (*n*=28) с той же целью и в те же сроки вводили Цитофлавин: 10 мл препарата в разведении на 200 мл 10 % раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в мин. Больным 3-й группы (*n*=29) вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 200 мг внутривенно струйно (в течение 5–7 мин). Состояние оценивали с помощью шкал SOFA, DDS и RASS. Включение в схемы терапии постоперационного делирия у пожилых людей препаратов с антиоксидантным/мембранопротекторным действием (Цитофлавина и этилметилгидроксипиридина сукцината) повышает эффективность лечения, что проявляется в более быстром купировании состояния. При сравнении эффективности Цитофлавина и этилметилгидроксипиридина сукцината было отмечено, что по ряду показателей (восстановление спонтанного дыхания, улучшение состояния после введения первой дозы и полное купирование признаков делирия) оба препарата показали сопоставимые результаты, однако при оценке глубины седации (по шкале RASS) Цитофлавин был более эффективен (*p*=0,001). Полученные результаты эффективности Цитофлавина в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рекомендовать включение препарата в схемы лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова*: *делирий, послеоперационный период, пожилые пациенты, Цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат

По данным ВОЗ, в Европе количество пациентов пожилого и старческого возраста к 2030 г. составит до 30 % от общего числа населения, а к 2050 г. возрастет в 2–3 раза [3, 5]. Увеличение численности людей пожилого и старческого возраста делает актуальным проблему медицинского обеспечения этой группы населения. Особенности анатомии и физиологии у пациентов пожилого и старческого возраста, такие как снижение функциональных возможностей органов и систем, компенсаторных и приспособительных реакций, повышают риск развития патологии ЦНС, ведущей к развитию острых послеоперационных психических нарушений, в частности послеоперационного делирия [1, 2]. В настоящее время делирий включен в «Руководство по диагностике и статистике психических расстройств» (DSM-IV-TR) и Международную классификацию болезней МКБ-10 (F05), где определяется как экологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования [10]. Одной из основных причин развития послеоперационного делирия считаются ишемические повреждения ткани мозга [5]. У пожилых пациентов, по сравнению с другими группами больных, послеоперационный делирий встречается чаще всего и опасен своими последствиями — когнитивными расстройствами, увеличением длительности госпитализации и повышенной летальностью [3, 4, 8].

Взаимосвязь метода анестезии и развития послеоперационного делирия окончательно не установлена. Однако значительное число препаратов, используемых при анестезии, способствуют его возникновению [6, 9]. К ним относятся антихолинергические средства, миорелаксанты, антигистаминные препараты, опиатные анальгетики, кортикостероиды и, кроме того, введение больному более шести препаратов или более трех новых лекарств. Побочные явления при применении этих групп препаратов — длительная седация, угнетение кашлевого рефлекса, возникновение легочных осложнений. На сегодняшний день ни одна

из схем фармакологического лечения не утверждена FDA [4, 12].

В связи с этим, актуальным является изучение эффективности включения в схемы терапии пациентов пожилого и старческого возраста препаратов с комплексным мембранопротекторным/антигипоксантным действием. Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) — сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота и рибоксин) и двух коферментов-витаминов — никотинамида и рибофлавина мононуклеотида. Препарат оказывает положительное воздействие на процессы энергообразования в клетках, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Цитофлавин улучшает процессы окислительного метаболизма в условиях ишемии, препятствует резкому снижению уровня АТФ и стимулирует активность аденилатциклазы. Выявлено, что его включение в комплекс интенсивного лечения тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы со 2-х суток посттравматического периода при условиях коррекции гемодинамики и дыхания оказывает антиоксидантное и дезинтоксикационное действие, восстанавливает баланс цитокинов, нормализует скорость свободнорадикальных и метаболических процессов, уменьшает степень нарушений в структурно-функциональном состоянии мембран и восстанавливает конформационную структуру мембранных белков в более ранние сроки, приводя к снижению степени выраженности дезадаптационных реакций. Препарат хорошо себя зарекомендовал при лечении последствий ишемических инсультов, острой цереброваскулярной ишемии и при хронической ишемии мозга [7].

Цель исследования — изучение эффективности включения Цитофлавина в схемы купирования послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

Проведен анализ терапии в периоперационном периоде 89 пациентов пожилого возраста (65–74 года), получивших лечение на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии № 1 Ростовского ГМУ. Всем пациентам проведено оперативное вмешательство по сходным экстренным показаниям, в послеоперационном периоде были отмечены признаки делирия (по шкале The Delirium Detection Score (DDS)≥8 баллов), что позволило поставить данный диагноз. Дизайн исследования — проспективное рандомизированное (методом конвертов) исследование. В него не включали пациентов, у которых во время предоперационного осмотра регистрировали нарушения когнитивных функций, такие как изменения в ориентации, тревога, возбуждение, галлюцинации и/или пароксизмальное потение.

Всем больным проводили тотальную внутривенную анестезия Тиопенталом натрия в дозе по 100 мг каждые 20–25 мин. В премедикацию вводили фентанил в дозе 0,05–0,1 мг внутривенно. Обезболивание во время операции осуществляли фентанилом в дозе 0,1 мг каждые 15–25 мин.

Все пациенты были рандомизированы методом конвертов на три группы. В 1-ю (n=32) были включены пациенты, которым в послеоперационном периоде для купирования делирия вводили бромдигидрохлорфенилбензодиазепин внутривенно струйно (в течение 5–7 мин) в дозе 1 мг. При сохраняющемся психомоторном возбуждении повторяли введение бромдигидрохлорфенилбензодиазепина по 1 мг внутривенно струйно (в течение 5–7 мин) с достижением максимально допустимой суточной дозы 9 мг. Во 2-ю (n=28) группу были включены больные, которым с аналогичной целью и показаниям вводили Цитофлавин: 10 мл препарата в разведении на 200 мл 10 % раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в мин. Пациентам 3-й группы (n=29) вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 200 мг внутривенно струйно (в течение 5–7 мин). При сохраняющемся психомоторном возбуждении повторяли введение этилметилгидроксипиридина сукцината по 200 мг внутривенно струйно (в течение 5–7 мин) с достижением максимально допустимой суточной дозы 800 мг.

На момент поступления в операционную, группы пациентов не различались по возрасту (ρ=0,46), гендерному составу (ρ=0,38). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 69 (66; 72) лет, 2-й — 70 (68; 73) лет, 3-й — 69 (66; 72) лет (*рис. 1*). Доля женщин в 1-й группе составляла 40,6 % (13 больных), во 2-й — 37,5 % (9), в 3-й — 44,8 % (13).

Помимо стандартного лабораторного обследования, клинические параметры в динамике оценивали по степени выраженности органной дисфункции до и после операции по шкале оценки множественной органной дисфункции SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [14]; оцен-

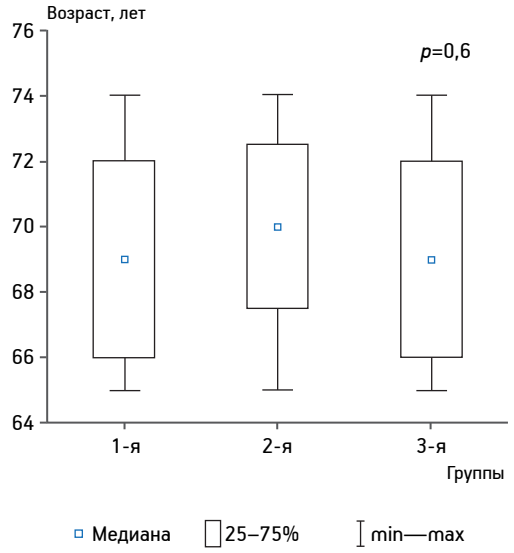


Рис. 1. Возрастной состав пациентов трех групп

ку уровня глубины седации проводили по шкале RASS (шкала возбуждения—седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale) [13]; постановку диагноза делирия в послеоперационном периоде проводили по шкале выявления делирия DDS (The Delirium Detection Score) [11].

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро—Уилка. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы (*Me*) и дисперсии — интерквартильного размаха (25 и 75 процентили), в тексте представлено как *Me* (*LQ*; *UQ*). Сравнение независимых переменных в двух группах осуществляли непараметрическим методом Манна—Уитни. Для оценки динамических изменений внутри групп применяли непараметрический критерий Вилкоксона для парных величин. Критерием значимости при статистических расчётах в данной работе по общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам являлся показатель вероятности ошибки, или вероятности принятия ошибочной гипотезы (ρ), — не более 5 %, то есть $\rho \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

На момент поступления пациентов в операционную, тяжесть состояния больных всех групп при оценке по шкале SOFA не различалась и составила 0 (0; 1) баллов (ρ=0,98). В послеоперационном периоде анализ сроков перехода пациентов на спонтанное адекватное дыхание не выявил значимой разницы: в 1-й группе восстановление спонтанного адекватного дыхания с возможностью отключения больного от аппарата ИВЛ наблюдали через 2 (1; 4) ч с момента перевода больного из операционной в отделение реаниматологии, во 2-й — на 2-й (1; 3,5) час, в 3-й — через 2,5 (1; 4) ч (ρ=0,34).

Сравнительный анализ доз препаратов, необходимых для купирования послеоперационного делирия, между 1-й и 3-й группой выявил, что в 1-й группе требовалась доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина 9 (4; 9) мг, а в 3-й — 600 (400; 800) мг этилметилгидроксипиридина сукцината. Выявлено, что в 3-й группе применение максимально допустимых доз препарата для купирования делирия требовалось меньшему количеству пациентов по сравнению с 1-й группой — 12 (41,4 %) против 22 (68,8 %) пациентов соответственно (ρ=0,033).

При введении первой разовой дозы пациентам всех трех групп (1 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, 10 мл Цитофлавина и 200 мг этилметилгидроксипиридина сукцината) отмечено улучшение их состояния, характеризующееся статистически значимым снижением числа баллов по шкале DDS (ρ=0,043), при этом среднее число баллов составило в 1-й группе — 10, во 2-й — 9, в 3-й — 8 (*рис. 2*).

Полное купирование признаков постоперационного делирия отмечено у большинства пациентов 2-й и 3-й групп — у 22 (79,2 %) и 23 (79,3 %) соответственно, в то время как в 1-й группе — только у половины — у 17 (53,1 %) пациентов (ρ=0,042), *рис. 3*.

Анализ уровня седации (по шкале RASS) выявил, что у пациентов 1-й группы он составил в среднем –4 (–4; –3) балла, в 3-й –2 (–3; –2) балла, в то время как у пациентов 2-й группы данный показатель был в среднем на уровне 0 (0; –1) баллов (ρ=0,001), *рис. 4*.

Выводы

Таким образом, результаты сравнительного анализа схем терапии показали, что включение препаратов с антиоксидантным/мембранопротекторным действием повышает эффективность лечения, что проявляется в более быстром купировании признаков постоперационного делирия у пожилых людей.

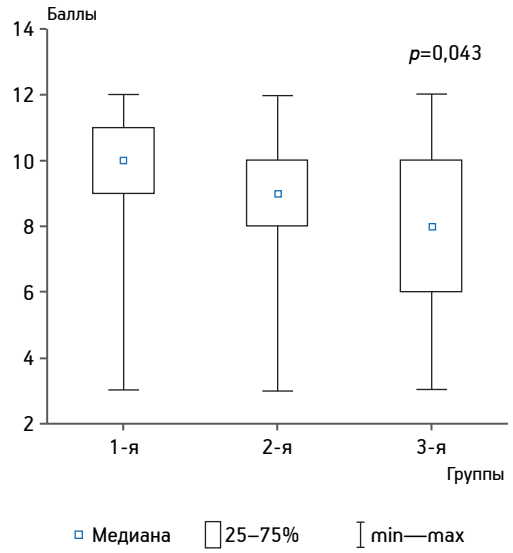


Рис. 2. Баллы по шкале DDS у пациентов трех групп после введения первой разовой дозы препаратов

При сравнении Цитофлавина и этилметилгидроксипиридина сукцината отмечено, что по ряду показателей (восстановление спонтанного дыхания, улучшение состояния после введения первой дозы и полное купирование признаков делирия) оба препарата показали сопоставимые результаты, однако при оценке глубины седации (по шкале RASS) Цитофлавин был более эффективен (p=0,001). На введение препарата «Цитофлавин» не было отмечено нежелательных реакций, он хорошо переносился больными, все пациенты получили лечение в полном объеме.

Полученные результаты эффективности препарата «Цитофлавин» в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рекомендовать его включение в схемы лечения пациентов с данной патологией.

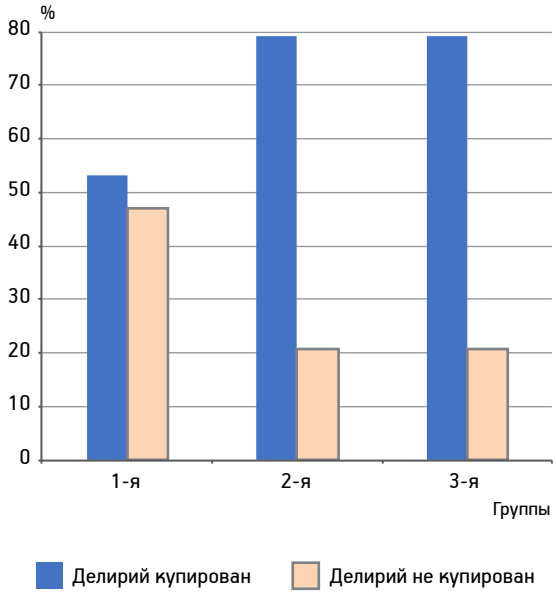


Рис. 3. Распределение пациентов трех групп в зависимости от купирования делирия в послеоперационном периоде

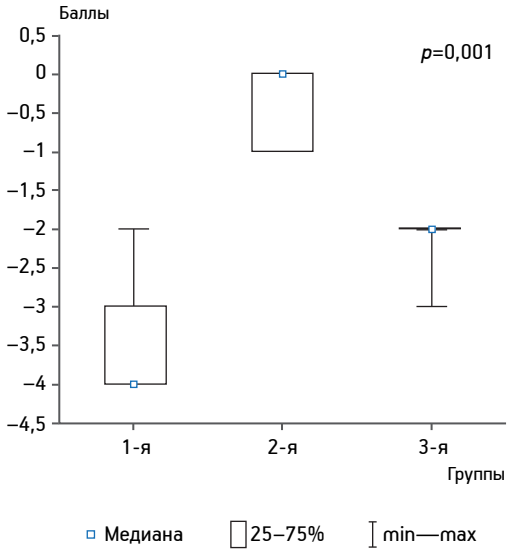


Рис. 4. Уровень седации у пациентов трех групп, оцениваемой по шкале RASS

Литература

1. Беляевский А.Д., Согикян А.С., Лебедева Е.А. и др. Стандартизация и индивидуализация антиоксидантного воздействия — взаимосвязь и взаимозависимость понятий // Вест. интенсивной тер. 2007. № 5. С. 184–187.

2. Куликов В.А., Айрапетян А.Т., Прощаев К.И. Причины когнитивных расстройств у пожилых людей в послеоперационном периоде // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 246–248.

3. Корячкин В.А. Постоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике // Травматол. и ортопед. в России. 2013. Т. 68. № 2. С. 128–135.

4. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации// Анестезиол. и реаниматол. 2015. Т. 60. № 2. С. 55–59.

5. Пасечник И.Н., Махалай А.В., Теплякова А.Н. и др. Послеоперационный делирий: новый подход к лечению // Хирургия. 2015. № 3. С. 71–75.

6. Соловьева Л.А., Грязнов К.А., Кохно В.Н. и др. Послеоперационные когнитивные нарушения у гериатрических больных и их профилактика // Мед. и образование в Сибири. 2012. № 6. С. 44.

7. Цитофлавин: Сб. научных статей, опубликованных в периодической печати (2006–2007 гг.) / Сост. В.А. Заплутанов. СПб., 2008.

8. Щеголев А.В., Тужикова Н.В., Струков Е.Ю. Послеоперационный делирий: причины возникновения, диагностика, профилактика и лечение // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2011. Т. 8. № 5. С. 57–65.

9. Jacobs D.G. Special considerations in geriatric injury // Curr. Opin. Crit. Care. 2003. № 9. P. 535–539.

10. *http://mkb-10.com/index.php?pid=4024* (последнее посещение 24.10.2018).

11. Otter H., Martin J., Basell K. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU // Neurocritical Care. 2005. № 2. P. 150–158.

12. Popeo D.M. Delirium in older adults // Mt. Sinai J. Med. 2011.Vol. 78. № 4. P. 571–582.

13. 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.

14. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. 1996. Vol. 22. № 7. P. 707–710.

Поступила в редакцию 29.08.2018
После доработки 07.11.2018
Принята к публикации 05.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 128–132

E. A. Lebedeva [1], M. L. Scoblo [2], L. Z. Adleba [1], V. V. Lokhmanova [1]

VARIANTS OF POSTOPERATIVE DELIRIUM SUPPRESSION IN ELDERLY PATIENTS

[1] The Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky Str., Rostov-on-Don 344022,
e-mail: okulus@yandex.ru; [2] City Hospital № 6, 85/38 Saryan str., Rostov-on-Don 344025

To study the effectiveness of the inclusion of Cytoflavin in the management of postoperative delirium treating in elderly patients. Analyzed the results of treatment of 89 elderly patients (65–74 years) who, according to similar emergency indications, underwent surgery and postoperatively showed signs of delirium (according to the DDS scale ≥8 points). Depending on the treatment regimen, the patients were divided into three groups: in the first (*n*=32) group, bromodihydrochlorophenylbenzodiazepine was administered intravenously (1–5 min) in a dose of 1 mg in the 1st group (*n*=32) to the group (patients of the 2nd group (*n*=28) with the same purpose and at the same time cytoflavin was injected: 10 ml of the drug in dilution per 200 ml of 10% glucose solution intravenously at a rate of 140 drops (7 ml) per minute. Patients of 3rd group (*n*=29) were injected with ethylmethylhydroxypyridine succinate intravenous (within 5–7 min) at a dose of 200 mg. The condition was assessed using the SOFA, DDS and RASS scales. The inclusion of drugs with antioxidant/membrane-protective action (Cytoflavin and ethylmethylhydroxypyridine succinate) in the treatment regimen of postoperative delirium in the elderly increases the effectiveness of treatment, which is manifested in more rapid relief of the condition. When comparing the efficacy of Cytoflavin and ethylmethylhydroxypyridine succinate, it was noted that in a number of indicators (restoration of spontaneous breathing, improvement after the first dose and complete relief of signs of delirium) both drugs showed comparable results, however, when assessing the depth of sedation (on the RASS scale), Cytoflavin was more effective (*p*=0,001).The obtained results of the effectiveness of cytoflavin in combination with good patient tolerance allows us to recommend the inclusion of the drug in the treatment regimens of this pathology.

Key words: *delirium, postoperative period, elderly patients, Cytoflavin, ethylmethylhydroxypyridine succinate*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 614.2:617.51-001.3-08-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 133–136

Ю. А. Щербук, В. И. Захаров, А. Ю. Щербук, В. В. Донсков, А. Г. Смочилин, Е. В. Черепанова, Я. Н. Кушниренко

СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСТРАДАВШИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: ric34@mail.ru

Оценены возможности системной стандартизованной этапной медицинской реабилитации 469 пациентов, оперированных по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга в период 2010–2017 гг. В результате внедрения в работу учреждений здравоохранения мегаполиса предложенной организационной системы нейрореабилитации достоверно снизилась частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений, связанных с длительной гиподинамией. Средний койко-день нахождения больных пожилого возраста в нейрохирургическом отделении сократился с 34±5 до 23±4 сут. При выписке из нейрохирургических отделений средний индекс активной повседневной жизни Бартел составил 42±8 баллов. После курса восстановительного лечения в стационарных отделениях и центрах медицинской реабилитации средний индекс Бартел возрос до 70±6 баллов. По окончанию курса лечения в отделениях медицинской реабилитации амбулаторно-поликлинических учреждений индекс Бартел достиг 78±6 баллов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, медицинская реабилитация, пожилой возраст, индекс Бартел

Медицинская реабилитация является важнейшей частью лечебных мер, направленных на увеличение функциональных резервов организма, коррекцию и компенсацию нарушенных функций, а также профилактику дальнейших осложнений и заболеваний [5]. Это особенно актуально для пострадавших пожилого возраста, у которых отмечено достоверное увеличение неудовлетворительных исходов черепно-мозговой травмы (ЧМТ), связанных с тяжелым коморбидным статусом, отягощающим её течение [3, 4, 9]. Рекомендуемый подход у пожилых пациентов с этой патологией в послеоперационном периоде должен включать освобождение от мочевых катетеров, фиксирующих и других устройств, раннюю физическую активность, эффективное купирование болевого синдрома, предотвращение пролежней, снижение риска легочных, мочевых и раневых инфекций. Тщательно структурированная и ориентированная на пострадавших пожилого возраста медицинская реабилитация даёт им шанс вернуться к своему первоначальному уровню функционирования [7, 10]. Поэтому особое значение имеет фундаментальный подход, основанный на мультидисциплинарных и гериатрических оценках состояния пострадавших пожилого возраста при лечебных и восстановительных процедурах [8, 11]. Изучение особенностей восстановительного периода после перенесенной тяжёлой ЧМТ для оптимизации реабилитационной помощи пострадавшим пожилого возраста в настоящее время остается актуальной задачей [1, 2, 6].

Материалы и методы

Оценены возможности системной стандартизованной этапной медицинской реабилитации 469 пострадавших 60—75 лет с тяжёлой ЧМТ, оперированных в 2010—2017 гг. в нейрохирургических отделениях медицинских учреждений Санкт-Петербурга. Стандартизованную медицинскую реабилитацию проводили на основании ГОСТ Р 52877—2007 «Услуги по медицинской реабилитации инвалидов», МЭС 511650 «Последствия травм и заболеваний головного мозга (исключая онкологическую патологию)», МЭС 511651 «Последствия травм и заболеваний головного мозга (исключая онкологическую патологию) тяжелые и среднетяжелые». Раннее восстановительное лечение пострадавших пожилого возраста с тяжёлой ЧМТ организова-

но на базе нейрохирургических отделений с участием мультидисциплинарных медицинских бригад и последующим своевременным переводом в специализированные стационарные реабилитационные отделения и центры Санкт-Петербурга, а также продолжением комплексных реабилитационных мер в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Мужчины составили основной контингент — 376 (80 %), женщины — 93 (20 %). У 450 (96 %) было выявлено субарахноидальное кровоизлияние, у 319 (68 %) — переломы костей свода и основания черепа, у 244 (52 %) верифицированы контузионные очаги головного мозга, а также внутримозговые и оболочечные гематомы. У всех пострадавших была выполнена декомпрессивная трепанация черепа и проведена послеоперационная интенсивная терапия. Контрольную группу составили 47 пациентов пожилого возраста, которых в послеоперационном периоде выписывали на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства.

Результаты и обсуждение

Системную этапную медицинскую реабилитацию начинали в реанимационном и нейрохирургическом отделениях медицинских учреждений при участии мультидисциплинарных бригад, включающих нейрохирурга, реаниматолога, невролога, физиотерапевта, психотерапевта, логопеда, медицинского психолога, инструктора и методиста ЛФК. После осмотра пациентов специалисты составляли персонализированные реабилитационные планы-задания, уделяя особое внимание ранней активизации пострадавших, а также профилактике дыхательных, инфекционно-воспалительных и трофических осложнений. Для этого в послеоперационном периоде при стабилизации гемодинамических показателей, купировании болевого синдрома и ясном сознании пострадавших освобождали от мочевых катетеров, фиксирующих и других устройств. Реабилитационные меры включали современные методики пассивной и пассивно-активной гимнастики, в том числе дыхательной, рефлекторной и мимической, лечение положением, раннюю вертикализацию пациентов, физиотерапевтические методики под контролем гемодинамических показателей, функции внешнего дыхания, акта мочеиспускания, полноты опорожнения мочевого пузыря и температуры тела.

В результате внедрения в работу учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга предложенной организационной системы нейрореабилитации средний койко-день у пострадавших пожилого возраста с тяжёлой ЧМТ в нейрохирургическом отделении сократился с 34±5 до 23±4 сут. Снизилась частота возникновения патологических состояний, связанных с длительной гиподинамией. Так, у прошедших медицинскую реабилитацию в реанимационном или нейрохирургическом отделениях гипостатическую пневмонию наблюдали у 14 (3 %), а в контрольной группе она констатирована у 9 (19 %). Инфекционно-воспалительные осложнения со стороны мочевых путей развились у 11 (2,4 %) пострадавших, а в контрольной группе они выявлены у 7 (15 %). Отмечено стабильное отсутствие пролежней, в то время как в контрольной группе они были выявлены у 3 (6,4 %) пострадавших. При этом у пациентов основной группы улучшился психологический фон и повысилась приверженность к дальнейшему лечению. При выписке из нейрохирургического отделения средний индекс активной повседневной жизни Бартел у пациентов, получивших курс медицинской реабилитации, составил 42±8 баллов, а в контрольной группе — 32±7 баллов.

Начатые программы восстановительного лечения продолжались после перевода больных в специализированные реабилитационные отделения и центры Санкт-Петербурга. При оценке восстановительного потенциала у всех пациентов фиксировали различные нарушения двигательных функций (гемипарезы), координаторные, сенсорные и афатические расстройства.

Организация работы стационарного отделения медицинской реабилитации также строилась по принципу мультидисциплинарной бригады, деятельность которой координировалась для комплексного восстановления нарушенных функций. Кроме медикаментозного лечения, у пострадавших с ЧМТ применяли психотерапию, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры стимулирующего характера, водные процедуры, направленные на повышение мышечного тонуса, роботизированную механотерапию, коррекцию нарушений двигательной функции с использованием биологической обратной связи. При выписке из стационарных реабилитационных центров средний индекс Бартел возрос с первоначальных 42±8 до 70±6 баллов. После выписки пациентов из реабилитационных центров восстановительное лечение продолжали в амбулаторно-поликлинических

учреждениях мегаполиса, что обеспечило преемственность и непрерывность оказания медицинской помощи.

Медицинскую реабилитацию на амбулаторном этапе осуществляли мультидисциплинарными бригадами специалистов с соблюдением междисциплинарного взаимодействия. Пациентам проводили механотерапию, лечебную физкультуру и массаж, эрготерапию и физиотерапевтическое лечение. Основная работа была направлена на сохранение и улучшение достигнутых результатов, а также развитие необходимых в быту навыков. В связи с этим, особое значение приобретала эрготерапия, позволяющая тренировать мелкую моторику и систему координации.

В результате внедрения в работу учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга системной стандартизованной этапной медицинской реабилитации удалось существенно снизить частоту развития инфекционно-воспалительных осложнений у пострадавших пожилого возраста, оперированных по поводу тяжелой ЧМТ, а средний койко-день у пострадавших в нейрохирургическом отделении сократился с 34±5 до 23±4 сут.

Состав мультидисциплинарных бригад на всех этапах восстановительного лечения не всегда был однородным, что определяло дифференцированный подход на всех этапах реабилитационного лечения. Основной задачей первого этапа была активизация пациентов после операции для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, цель второго — стационарного этапа медицинской реабилитации заключалась в восстановлении утраченных функций, задачей третьего — амбулаторного этапа было продолжение восстановления вновь приобретенных функций, развитие и совершенствование мелкой моторики и бытовых навыков.

При выписке из нейрохирургических отделений и поступлении пациентов пожилого возраста в стационарные отделения и центры медицинской реабилитации средний индекс активной повседневной жизни Бартел составлял 42±8 баллов. После курса медицинской реабилитации средний индекс Бартел возрос до 70±6 баллов. По окончании курса лечения в амбулаторных отделениях медицинской реабилитации индекс Бартел достиг 78±6 баллов. У пациентов контрольной группы, не прошедших этапную медицинскую реабилитацию, средний индекс Бартел был достоверно ниже — 63±8 баллов.

Выводы

Созданная в Санкт-Петербурге система этапной стандартизованной медицинской реабилитации пострадавших пожилого возраста, оперированных по поводу тяжёлых черепно-мозговых травм, достоверно значимо снизила вероятность развития инфекционно-воспалительных осложнений и обеспечила сокращение сроков пребывания пациентов в нейрохирургических отделениях.

Решающее значение в снижении частоты инфекционно-воспалительных осложнений при реабилитационных мерах у лиц пожилого возраста, оперированных по поводу тяжелой черепно-мозговых травм, имеет раннее устранение гиподинамии.

Предложенная и реализованная в Санкт-Петербурге стандартизованная трехэтапная система медицинской реабилитации пострадавших пожилого возраста, оперированных по поводу тяжёлых черепно-мозговых травм, существенно улучшает результаты нейрохирургического лечения.

Литература

1. *Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Щербук Ю.А.* Повреждения черепа и головного мозга // В кн.: Нейрохирургия / Под ред. акад. РАН Б.В.Гайдара и Д.В.Свистова. СПб.: ВМедА, 2018. С. 37–135.

2. *Кривецкий В.В.* Гериатрическая помощь пациентам с черепно-мозговой травмой // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (ч. 9). С. 1737–1741.

3. *Никитин О.А., Крылов В.В., Левченко О.В., Талыпов О.Э.* Особенности течения и исходы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы у больных пожилого возраста // Рос. нейрохир. журн. им. А.Л.Поленова. 2018. Т. 10 (спец. вып. «Поленовские чтения»: Материалы XVII Всерос. науч.-практич. конф.). С. 181.

4. *Талыпов А.Э., Николаев А.Г., Пурас Ю.В.* Возраст как фактор риска хирургического лечения черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2012. № 1. С. 24.

5. *Щербук Ю.А., Захаров В.И., Щербук А.Ю.* Медицинская реабилитация пациентов, перенесших операции на центральной нервной системе. СПб.: Изд-во СЗГМУ И.И.Мечникова, 2014.

6. *Щербук Ю.А., Захаров В.И., Щербук А.Ю., Яковлев А.А.* Организация этапной медицинской реабилитации: Учеб. пособие. СПб., 2017.

7. *Dams-O'Connor K., Landau A., Larson E.B., Crane P.K.* Health Problems Precede Traumatic Brain Injury in Older Adults // J. Amer. Geriat. Soc. 2016. Vol. 64. № 4. P. 844–848.

8. *Heckmann J.G., Kraus J., Lang C.J.G.* Geriatric Basics for the Neurohospitalist // Neurohospitalist. 2018. Vol. 8. № 2. P. 92–101.

9. *Liu Z., Han L., Leo-Summers L. et al.* The subsequent course of disability in older persons discharged to a skilled nursing facility after an acute hospitalization // Exp. Geront. 2017. Vol. 97. P. 73–79.

10. Sanguineti V.A., Wild J.R., Fain M.J. Management of postoperative complications: general approach // Clin. Geriat. Med. 2014. Vol. 30. № 2. P. 261–270.

11. Wojtusiak J., Levy C.R., Williams A.E., Alemi F. Predicting Functional Decline and Recovery for Residents in Veterans Affairs Nursing Homes // Gerontologist. 2016. Vol. 56. № 1. P. 42–51.

Поступила в редакцию 12.08.2018
После доработки 13.08.2018
Принята к публикации 05.09.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 133–136

Yu. A. Shcherbuk, V. I. Zacharov, A. Yu. Shcherbuk, V. V. Donskov, A. G. Smochilin, E. V. Cherepanova, Ya. N. Kushnirenko

MEGAPOLIS MEDICAL REHABILITATION SYSTEM OF ELDERLY PATIENTS WITH SEVERE CRANIO-CEREBRAL INJURY

St .Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034, e-mail: ric34@mail.ru

The capacities of systemic standard graded medical rehabilitation were assessed in 469 patients carried out surgical intervention for severe craniocerebral injury at Saint-Petersburg hospitals in 2010–2017. As a result of neurorehabilitation system introduction rates of infectious-inflammatory complications associated with physical inactivity were significantly decreased. An average length of stay at hospital was decreased from 34±5 to 23±4 days. At discharge from neurosurgical hospital the Barthel index of activities of daily living was 42±8 points. After inpatient rehabilitation course an average Barthel index was increased to 70±6 points. And after outpatient rehabilitation course an average Barthel index had reached 70±6 points.

Key words: *craniocerebral injury, medical rehabilitation, elderly age, Barthel index*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.12-003.821-07-08-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 137–144

С. А. Болдуева, В. Б. Петрова, В. Х. Хавинсон, М. В. Самохвалова, А. И. Петрова

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

В статье дано современное представление о лечении амилоидоза сердца, приведены данные о частоте встречаемости, классификации и вариантах клинических проявлений транстиретинового амилоидоза. Данная патология является медленно прогрессирующим заболеванием, симптомы которого обычно появляются в пожилом и старческом возрасте. Этот диагноз может стать более распространенным в будущем по мере старения населения и улучшения диагностических методов. В качестве иллюстрации описан клинический случай транстиретинового амилоидоза у 77-летнего больного, протекавшего с преимущественным поражением сердца и явлениями ХСН, показаны трудности прижизненной диагностики данной патологии.

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз, сердечная недостаточность, ATTR, кардиомиопатия, амилоидоз «дикого типа»

Амилоидоз — группа заболеваний, характерным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеина амилоида. Амилоидоз является системным заболеванием, при котором может поражаться несколько органов-мишеней — почки, сердце, печень, легкие, нервная система и др. В настоящее время различают четыре основные формы системного амилоидоза: *AL* (первичный), *AA* (вторичный), *ATTR* (транстиретиновый) и $A\beta_2M$ (диализный). Симптомы амилоидоза не имеют специфических клинических проявлений, зависят от локализации амилоидных отложений и могут протекать под маской различных заболеваний. Современная диагностика амилоидоза требует гистологической идентификации амилоида и иммуногистохимического определения его типа [6, 22, 24].

Клинические признаки поражения сердца выявляют более чем у 50 % больных с *AL*-амилоидозом, только у 10 % пациентов с *AA*-амилоидозом и менее чем у 5 % с другими формами [11].

ATTR-амилоидоз обусловлен отложением амилоида, состоящего из белка транстиретина (*TTR*). У здоровых людей в норме транстиретин, который синтезируется в печени, является белком-переносчиком гормонов щитовидной железы и витамина *A* (ретинола). Выделяют три основных типа транстиретинового амилоидоза: семейная амилоидная полинейропатия (*FAP*) — наследственная форма, может сочетаться с кардиомиопатией; семейная амилоидная кардиомиопатия (*FAC*) — наследственная форма, может сочетаться с *FAP*; старческий системный амилоидоз, или *ATTRwt*, — амилоидоз «дикого типа»/«wild type» (не передается по наследству), ранее называвшийся сенильным системным амилоидозом (*SSA*). Семейные типы амилоидоза (*ATTRm*: *FAP* и *FAC*) связаны с различными мутациями в гене, ответственном за постоянный синтез молекулы аномального амилоидогенного транстиретина. В настоящее время при семейном транстиретиновом амилоидозе описано более 100 вариантов мутаций [21, 22].

Семейная амилоидная полинейропатия чаще проявляется в среднем возрасте. Основные ее признаки связаны с развитием периферической и автономной нейропатии, проявляющейся мышечной слабостью, повышенной болевой чувствительностью в конечностях, нарушениями работы кишечника, мочевого пузыря и изменением АД, что проявляется ортостатической гипотензией. Также часто развиваются симптомы, обусловленные сердечной недостаточностью вследствие рестриктивной кардиомиопатии. Клинические признаки могут появиться как в возрасте до 20 лет, так и в старческом возрасте. Возрастной дебют заболевания, скорость прогрессирования и вовлечение различных систем и органов напрямую зависят от типа мутации [10].

Симптомы при *семейной амилоидной кардиомиопатии* обычно возникают после 60 лет. Началу сердечно-сосудистых проявлений часто предшествует карпальный туннельный синдром. Признаки амилоидного транстиретинового поражения сердца проявляются симптомами сердечной недостаточности. По данным литературы, это состояние чаще всего выявляют у афроамериканцев [8].

До недавнего времени считалось, что амилоидные отложения, состоящие из нормального (немутантного) «дикого типа» транстиретина (*TTRwt*), не приводят к значимому поражению органов. В последние годы благодаря использованию новых методов визуализации стало очевидным, что *TTRwt* встречается довольно часто и может сопровождаться существенными органными поражениями. В 2014 г. на XIV Международном симпозиуме по амилоидозу было принято решение называть поражение такого рода «*ATTR* амилоидозом „дикого типа", или *ATTRwt*». Данная патология является медленно прогрессирующим заболеванием, симптомы которого обычно появляются после 60 лет, чаще встречаются у мужчин [5].

Амилоидные отложения, состоящие из «дикого типа» *TTR*, локализуются в основном в сердце, вызывая рестриктивную кардиомиопатию, которая проявляется симптомами сердечной недостаточности: на первом этапе заболевания — чаще в виде диастолической дисфункции различной выраженности, со временем — прогрессирующей до бивентрикулярной систолической дисфункции. Почти у 50 % пациентов с *TTRwt* встречаются симптомы кистевого туннельного синдрома — покалывание и боль в запястьях. Туннельный синдром кисти часто возникает за 3–5 лет до появления признаков заболевания сердца [20].

В настоящее время существует гиподиагностика *ATTR* амилоидоза «дикого типа». Этот диагноз может стать более распространенным в будущем по мере старения населения и улучшения диагностических методов [17].

Современное представление о лечении транстиретинового амилоидоза с поражением сердца

Лечение транстиретинового амилоидоза с поражением сердца в настоящее время имеет два направления — остановка или замедление отложения амилоида, а также терапия ХСН согласно современным рекомендациям. В настоящее время можно выделить три основных принципа воздействия на инфильтративный процесс в органах при *ATTR*: подавление синтеза амилоидного белка *TTR*, стабилизация *TTR* (воздействие на амилоидогенность *TTR)*, деградация и экстракция *TTR*, то есть ингибирование образования амилоидных фибрилл и стимуляция резорбции амилоида [19].

Подавление синтеза амилоидного белка TTR возможно при трансплантации печени или подавлении экспрессии гена (генная терапия). Пересадка печени рекомендуется больным с наследственной формой *ATTR*, главным образом для пациентов с *FAP*. Цель данного хирургического лечения состоит в том, чтобы предотвратить образование дальнейших амилоидных отложений. Печень, которая синтезирует аномальный (мутанный) амилоидогенный *TTR*, удаляется и заменяется донорской, которая будет синтезировать нормальный *TTR* «дикого типа». Таким образом, трансплантация печени не является средством для лечения старческого системного амилоидоза (*ATTRwt*). Наибольший успех при трансплантации достигается на ранних стадиях заболевания (до того, как возникло выраженное повреждение нервов или сердца), у молодых пациентов и у больных с *TTR Val30Met* мутацией [2].

Генетические методы лечения, которые «выключают» синтез амилоидного белка, в настоящее время находятся на ранних стадиях разработки и клинических испытаний и включают малые (короткие) интерферирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды [4]. Таким лекарством является препарат *ALN-TTRsc*, который принадлежит к классу малых интерферирующих РНК. Взаимодействие коротких интерферирующих РНК с матричной РНК выбранного (целевого) гена приводит к ее деградации, предотвращая трансляцию мРНК на рибосомах в кодируемый ею патологический белок. На этапе предварительных испытаний у больных транстиретиновым амилоидозом сердца, как при *ATTRwt*, так и при наследственных формах заболевания, данный препарат не показал высокой эффективности [7]. Другой препарат под названием *ISIS-TTRRx* принадлежит к классу антисмысловых олигонуклеотидов. Антисмысловые олигонуклеотиды способствуют удалению из зрелой мРНК участков, кодирующих мутации, вырезая из предшественника мРНК некодирующие последовательности и соединяя друг с другом кодирующие участки. Препарат *ISIS-TTRRx* в настоящее время проходит клинические испытания у пациентов с семейной амилоидной полинейропатией и с *ATTRwt* [1, 9].

Следующий подход к лечению, который разрабатывается в последние годы, направлен на *стабилизацию тетрамерной структуры TTR (снижение амилоидогенных свойств белка)*. Так, некоторые новые препараты («Дифлунизал» и «Тафамидис») для лечения *ATTR* находятся на различных стадиях изучения, но еще не доступны для использования. Данные препараты, попадая в кровь, плотно связываются с *TTR*. Такой комплекс делает *TTR* менее амилоидогенным [14]. «Дифлунизал» относится к классу нестероидных противовоспалительных средств, который был разработан более 40 лет назад. В настоящее время продолжаются клинические исследования для оценки влияния Дифлунизала на прогрессирование нейропатии и кардиомиопатии у пациентов с *FAP* и *FAC* [19]. «Тафамидис» — специфический пероральный препарат, который был разработан для *FAP* и показал свою высокую эффективность при данной наследственной патологии. В настоящее время, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, прием препарата «Тафамидис» у пациентов с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией был связан с сокращением смертности от всех причин и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также повысил качество жизни по сравнению с плацебо [12, 23].

Наконец, совсем недавно два дополнительных агента продемонстрировали терапевтический потенциал. Молекула *AG*10, которая при исследованиях *in vitro* показала эффективность стабилизации *TTR* «дикого типа» выше, чем «Дифлунизал» и «Тафамидис» [15]. «Толкапон», антипаркинсонический препарат, при исследованиях *in vitro* и *in vivo* также показал стабилизирующий эффект тетрамерной структуры *TTR* по сравнению с Дифлунизалом и Тафамидисом [18].

Ингибирование образования амилоидных фибрилл возможно при использовании антибиотика тетрациклинового ряда Доксициклина, который в комбинации с тауроурсодоксихолевой кислотой приводит к разрушению амилоида в тканях (амилоидразлагающий агент). Предварительные данные подтверждают благоприятное действие с приемлемым профилем токсичности [13].

Антитела к сывороточному амилоидному протеину, которые стимулируют резорбцию амилоида, демонстрируют многообещающие результаты в отношении *ATTRwt*, но четкие указания и профили токсичности все еще подвержены клиническим испытаниям [16].

Таким образом, при старении населения *ATTRwt* и *ATTRm*, вероятно, станут наиболее распространенными типами сердечного амилоидоза. Своевременное выявление транстиретинового амилоидоза и выбор оптимальной тактики его терапии позволит уже в ближайшем будущем отдалить неблагоприятные для пациента исходы заболевания, однако в настоящее время медикаментозное лечение данной патологии находится в большей степени на стадии разработки.

Представлено описание клинического случая старческого транстиретинового амилоидоза, протекавшего с вовлечением сердца и явлениями ХСН.

Клинический случай

Больной Г., 77 лет, направлен из поликлиники в наше кардиологическое отделение для подбора лекарственной терапии в связи с декомпенсацией ХСН. При поступлении жаловался на выраженную слабость, одышку при минимальной физической активности и отеки нижних конечностей. Кроме того, пациента беспокоила стойкая желтушность кожных покровов, сопровождающаяся упорным зудом.

Анамнез заболевания

В течение последних 2 лет отмечал транзиторную иктеричность кожных покровов, по данным УЗИ выявлена гепатомегалия, состояние было расценено как хронический стеатогепатит с минимальной активностью и синдромом холестаза (механическая желтуха была исключена). В дальнейшем появилась одышка при умеренной физической нагрузке, редкие эпизоды жгучих болей за грудиной. Консультирован кардиологом, диагностирована стенокардия напряжения III ФК, получал медикаментозное лечение β-блокаторами и нитратами. Однако состояние не улучшалось, сохранялись жгучие боли за грудиной при умеренной физической нагрузке, стали беспокоить частые перебои в работе сердца (верифицированы пароксизмы фибрилляции предсердий), одышка усилилась, появились отеки нижних конечностей, присоединились выраженная слабость, вялость, расстройство памяти, стала отмечаться стойкая желтушность кожных покровов с упорным зудом. В связи с указанными жалобами был госпитализирован в кардиологический стационар, где выполнена коронарография. По ее данным выявлены умеренные диффузные изменения в передней межжелудочковой артерии, стеноз в средней трети

до 75 % в правой коронарной артерии. Выполнена ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии, имплантирован простой стент с хорошим ангиографическим результатом.

В дальнейшем ангинозные боли не рецидивировали, однако явления бивентрикулярной сердечной недостаточности и печеночной недостаточности с явлениями холестаза сохранялись. В плановом порядке пациент был обследован в хирургическом стационаре, где было выявлено значительное повышение билирубина (до 91,6 мкмоль/л) на фоне нормального уровня трансаминаз, при мультиспиральной КТ органов брюшной полости был заподозрен канцероматоз брюшины, найдено увеличение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства с максимальными размерами 1,0×1,2 см, диффузное снижение плотностных показателей печени, признаки атрофических изменений ткани поджелудочной железы, изменение в седалищной кости справа, наиболее характерное для опухолевого поражения, жидкость в обеих плевральных полостях и полости перикарда. Выполнены фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия, выявлены полипоз желудка и толстой кишки, от биопсии отказались в связи с терапией варфарином. Проведена также полипозиционная сцинтиграфия скелета, на которой выявлено патологическое накопление радиофармацевтического препарата в проекции седалищной кости справа. Выполнено цитологическое исследование асцитической жидкости, патологические клетки не выявлены. Больной был консультирован в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, где было высказано мнение, что свидетельств об онкологическом процессе нет, состояние было расценено как ухудшение течения сердечной недостаточности, была рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение. Из перенесенных заболеваний следует отметить аденокарциному прямой кишки, по поводу чего 7 лет назад была выполнена резекция (*T2N0M0*).

Объективные данные

Общее состояние средней тяжести, сознание ясное, телосложение гиперстеническое, рост — 182 см, масса тела — 85 кг, ИМТ — 25,7 кг/м^2. Кожные покровы и склеры иктеричны. Определялись отеки нижних конечностей до паховых складок. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧСС — 80 уд/мин, АД — 95/60 мм рт. ст. Перкуторно: левая граница относительной сердечной тупости по среднеключичной линии, тоны сердца приглушены, 1-й тон на верхушке ослаблен, шумы аускультативно не определяются. Частота дыхания — 18/мин, при перкуссии притупление перкуторного звука ниже VIII ребра с обеих сторон, дыхание жесткое. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 3 см, край печени эластичный, ровный, уплотнен, селезенка не пальпируется.

Лабораторные показатели

Общий анализ крови: эритроциты — $5{,}74 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин — 118 г/л, *MCV* — 68,3 *fl*, лейкоциты — $8{,}2 \cdot 10^9$/л, лимфоциты — 14 %, моноциты — 13 %, нейтрофилы — 73 %, эозинофилы — 0,2 %, базофилы — 0,2 %, тромбоциты — $146 \cdot 10^9$/л, СОЭ — 5 мм/ч, ретикулоциты — 16‰. Анизоцитоз, микроцитоз, гипохромия, пойкилоцитоз.

Общий анализ мочи: цвет — желтый, прозрачная, кислая, плотность — 1,010 г/л, белок — 0,138 г/л, лейкоциты — 0–1 в поле зрения, эритроциты — 0–1 в поле зрения, плоский эпителий — 0–1 в поле зрения. Суточная потеря белка — 1,5 г.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,3 ммоль/л, общий белок — 81 г/л, альбумин — 42 %, креатининфосфокиназа общая — 89 Е/л, мочевина — 20,6 ммоль/л, креатинин — 166 мкмоль/л, мочевая кислота — 447 мкмоль/л, общий билирубин — 69 мкмоль/л, билирубин прямой — 26,73 мкмоль/л, билирубин непрямой — 42,27 мкмоль/л, γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП) — 89 Е/л, α-амилаза — 45 Е/л, щелочная фосфотаза — 46 Е/л, общий холестерин — 2,2 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 0,88 ммоль/л, холестерин ЛПВП — 1,17 ммоль/л, АСТ — 23 Е/л, АЛТ — 13 Е/л, железо в сыворотке — 5,58 мкмоль/л, железосвязывающая способность — 73,3 мкмоль/л. СКФ по формуле *MDRD* — 38 мл/мин 1,73 м^2.

Инструментальные обследования

ЭКГ: низкий вольтаж, фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма с частотой желудочковых сокращений 80/мин. Фиброзные изменения в переднеперегородочной области, высоких боковых отделах левого желудочка. Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки систолической нагрузки на ЛЖ.

Эхо-КГ: левое предсердие, переднезадний размер — 43 мм, медиально-латеральный — 52 мм, длинная ось — 74 мм; межпредсердная перего-

родка не изменена; ЛЖ: межжелудочковая перегородка (МЖП) — 18–21 мм, задняя стенка (ЗС) — 18 мм, конечный диастолический размер — 46 мм, конечный диастолический объем — 69 мл, конечный систолический объем — 35 мл, ФВЛЖ — по Симпсону 50 %; правый желудочек в парастернальной позиции — 30 мм; правое предсердие — 52–70 мм; нижняя полая вена — 22 мм. Заключение: дилатированы полости предсердий, выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, глобальная сократимость миокарда ЛЖ на нижней границе нормы — диффузная гипокинезия. МЖП имеет неоднородную структуру и повышенную эхогенность миокарда (феномен «блестящего миокарда»), *рисунок*. Зон нарушений локальной сократимости не выявлено. Аорта не расширена, фиброз полулуний, с элементами кальциноза, аортальный поток нормальный. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Расчетное систолическое давление в легочной артерии — 34 мм рт. ст. Расхождение листков перикарда за ЗС — 1,1 см, за боковой — до 1,8 мм, за правыми отделами — 3–4 мм.

УЗИ почек: правая почка — положение обычное, размеры 105•50 мм, паренхима толщиной 15 мм однородная, эхогенность в пределах нормы, конкрементов нет. Левая почка — положение обычное, размеры 105•53 мм, паренхима толщиной 15 мм однородная, эхогенность в пределах нормы, конкрементов нет. Чашечно-лоханочная система не расширена.

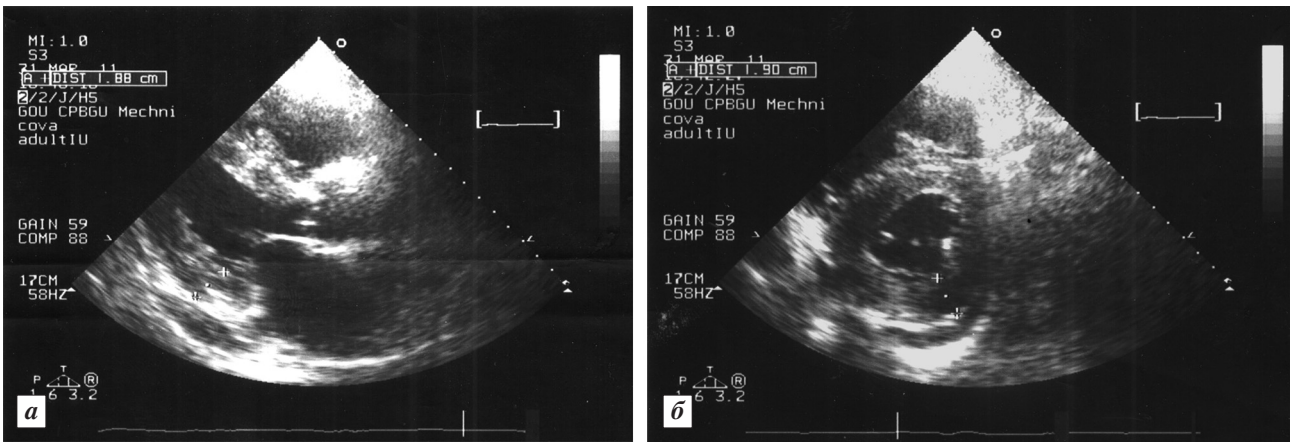
УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения печени: правая доля — 145 мм, левая доля — 86 мм, структура паренхимы однородная, мелкозернистая, эхогенность повышена, желчные протоки не расширены, воротная вена — 12 мм. Умеренные диффузные изменения поджелудочной железы: размеры головки — 26 мм, тела — 15 мм, контуры ровные и четкие, эхогенность диффузно повышена. Очаговые образования не лоцируются. Желчный пузырь деформирован, определяется полип диаметром 5 мм. Селезенка не увеличена. В брюшной полости свободная жидкость не определяется.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорных рентгенограммах фокусно-инфильтративных изменений не выявлено. Диффузный пневмосклероз. Корни легких с фиброзным компонентом. Синусы свободны. Диафрагма расположена обычно. Тень сердца расширена в поперечнике за счет ЛЖ.

Фиброгастродуоденоскопия: полипы тела желудка на фоне атрофического гастрита с эрозиями в антральном отделе. Атрофический дуоденит. Тест на *Helicobacter pylori* положительный (+++). По результатам биопсии выявлен гиперпластический полип и хронический атрофический гастрит умеренной активности с гиперплазией покровного эпителия.

Дополнительные методы обследования, дифференциальный диагноз

Таким образом, у пациента 77 лет с анамнезом ИБС (ангиопластикой и стентированием правой коронарной артерии), постоянной формой фибрилляции предсердий, с явлениями бивентрикулярной сердечной недостаточности и резекцией прямой кишки по поводу аденокарциномы в анамнезе обращали на себя внимание следующие данные обследований: выраженная иктеричность кожных покровов и склер, набухшие шейные



Эхокардиографическое изображение сердца.

Парастернальная позиция, длинная ось (а), короткая ось (б). Повышенная эхогенность миокарда (феномен «блестящего миокарда»)

вены, увеличение печени и отеки нижних конечностей, наличие печеночно-клеточной недостаточности с явлениями холестаза, повышение уровня мочевины и креатинина, а также данные ЭКГ (низкий вольтаж) и эхо-КГ: увеличение предсердий при небольших размерах полостей желудочков, сохранная систолическая функция ЛЖ, утолщение стенок миокарда ЛЖ (у пациента не было анамнеза артериальной гипертензии) и феномен «блестящего миокарда». В связи с этим, в первую очередь проводили дифференциальную диагностику между системным амилоидозом с поражением сердца, печени, почек, а также — в связи с опухолью прямой кишки в анамнезе и предыдущими данными обследования, свидетельствующими об очагах деструкции в седалищной кости и подозрении на канцероматоз брюшины, — онкологическим процессом.

Для исключения злокачественного процесса в толстой кишке выполнена фиброколоноскопия с биопсией полипов. Для верификации системного амилоидоза проведены биопсия слизистой оболочки прямой кишки с окраской конго красным, анализ крови на к- и λ-цепи, иммунологическое исследование сыворотки крови на иммуноглобулины, анализ мочи на белок Бенс-Джонса, стернальная пункция.

Фиброколоноскопия: состояние после резекции сигмовидной кишки, на 10 см от ануса анастомоз, проходим, слизистая оболочка в зоне анастомоза без неоплазии, в области печеночного угла полип цилиндрической формы, диаметром до 1 см. Биопсия слизистой оболочки (окраска на амилоидоз). *Результат биопсии*: отрицательный (окраска на амилоид конго красным).

Анализ мочи на белок Бенс-Джонса: отрицательный.

Анализ крови на легкие цепи: свободные к-цепи *Ig* в сыворотке: 40,01 мкг/мл (норма 8,5–35); свободные λ-цепи *Ig* в сыворотке: 10,05 мкг/мл (норма 0,5–4,5).

Иммунологическое исследование сыворотки крови: ЦИК — 70 ед (норма 50–80 ед.); *IgA* — 5,82 г/л (норма 0,7–4 г/л); *IgM* — 2,186 г/л (норма 0,4–2,3 г/л); *IgG* — 15,38 г/л (норма 7–16 г/л). Повышена концентрация *IgA*. *Миелограмма:* костно-мозговой пунктат умеренно богат клеточными элементами, гемопоэтическая ткань преобладает над жировой. Гранулоцитарный росток развернут, соотношение созревающих и зрелых элементов правильное. Лимфоциты в умеренном количестве, расположены диффузно. Количество плазматических клеток в пределах нормы (0,5 %). Эритроидный росток в достаточном количестве, нормобластический. Мегакариоцитарный росток представлен элементами различных стадий созревания и степени активности.

Обсуждение

Таким образом, на основании результатов фиброколоноскопии и фиброгастродуоденоскопии с биопсией, данных о злокачественных новообразованиях ЖКТ выявлено не было, окраска на амилоид — отрицательная, по результатам содержания легких цепей и миелограммы информации в пользу *AL*-амилоидоза и миеломной болезни также не получено. Однако наличие тяжелой «диастолической» ХСН с утолщением стенок ЛЖ у пациента без анамнеза АГ и перенесенного инфаркта миокарда с учетом данных ЭКГ и, главным образом, эхо-КГ, а также заключение невролога о полинейропатии кистей и стоп, несмотря на отрицательные результаты биопсии слизистой оболочки прямой кишки, не позволяли исключить системный амилоидоз другой природы — транстиретиновый. Поражение печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности и холестаза, а также и почек с признаками снижения функции и умеренной протеинурией также не противоречили этому диагнозу. Однако для верификации системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца требовалась биопсия миокарда, которую в связи с тяжестью состояния больного и бесперспективностью специфического лечения в случае подтверждения диагноза по этическим соображениям было решено не проводить.

В ходе госпитализации на фоне лекарственной терапии ХСН и гепатопротекторов состояние пациента улучшилось: повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка, исчезли отеки (сохранялась лишь пастозность стоп), уменьшились явления энцефалопатии, печеночной недостаточности, холестаза. Пациент был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с основным диагнозом системного амилоидоза. Рекомендовано в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова выполнение трепанобиопсии седалищного бугра для исключения злокачественного процесса кости. Пациенту было также рекомендовано выполнение МРТ сердца для верификации признаков амилоидоза сердца. Хотелось бы отметить, что пациент страдал постоянной формой фибрилляции

предсердий, что часто приводит к ухудшению качества визуализации во время МРТ.

В связи с тем, что окончательный диагноз пациента не был верифицирован, мы проследили его судьбу. В дальнейшем заболевание прогрессировало, в течение года быстро нарастали явления сердечной, почечной и печеночной недостаточности. В терминальной стадии пациент был госпитализирован в кардиологический стационар, где погиб в связи с нарастанием полиорганной недостаточности. По результатам аутопсии диагностирован системный старческий амилоидоз (транстиретиновый, гистологическое исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова») с поражением сердца (масса сердца 667 г), легких, почек, сосудов надпочечников, толстой кишки. Генотипирование не проводили. Диагностирован также мелкоузловой цирроз печени, хронический индуративный панкреатит в стадии обострения, панкреонекроз. Поражение печени, как показали данные аутопсии, не было связано с амилоидозом и объяснялось мелкоузловым циррозом на фоне венозного застоя.

Заключение

Представленный клинический случай показывает трудности прижизненной диагностики транстиретинового амилоидоза. По данным литературы, наличие амилоидного поражения сердца ухудшает прогноз пациентов по сравнению с поражением других органов [17]. Средняя продолжительность жизни после верификации диагноза составляет немногим более одного года [3]. К сожалению, в настоящее время нет эффективных методов лечения транстиретинового амилоидоза в стадии развернутых проявлений ХСН, но выявление данной патологии на ранних стадиях дает шанс сдерживания процесса образования амилоида.

Литература

1. Adams D., Cauquil C., Labeyrie C. et al. TTR kinetic stabilizers and TTR gene silencing: a new era in therapy for familial amyloidotic polyneuropathies // Expert. Opin. Pharmacother. 2016. Vol 17. № 6. P. 791–802.

2. Benson M.D. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis // Muscle Nerve. 2013. Vol 47. № 2. P. 157–162.

3. Brunjes D.L., Castano A., Clemons A. et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older Americans // J. Card. Fail. 2016. Vol. 22. № 12. P. 996–1003.

4. Coelho T., Adams D., Silva A. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis // New Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 819–829.

5. Connors LH., Sam F., Skinner M et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study // Circulation. 2016. Vol. 133. P. 282–290.

6. Falk R.H., Durbey S.W. Amyloid heart disease // Prog. Cardiovasc. Dis. 2010. Vol. 52. P. 347–361.

7. Gillmore J., Falk R., Maurer M., Hanna M. Interim results from pilot phase 2 trial of revusiran (ALN-TTRsc) // In: Amer. Heart Ass. Ann. Meeting Sci. Sessions. Chicago, IL, USA. 2014. P. 15–19.

8. Jacobson D.R., Alexander A.A., Tagoe C., Buxbaum J.N. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans // Amyloid. 2015. Vol. 22. P. 171–174.

9. Kanasty R., Dorkin J.R., Vegas A., Anderson D. Delivery materials for siRNA therapeutics // Nat. Mater. 2013. Vol. 12. P. 967–977.

10. Koike H., Tanaka F., Hashimoto R. et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2012. Vol. 83. P.152–158.

11. Kyle R.A. Amyloidosis // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 1269–1271.

12. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, ATTR-ACT Study Investigators // New Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 11. P. 1007–1016.

13. Obici L., Cortese A., Lozza A. et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study // Amyloid. 2012. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 34–36.

14. Obici L., Merlini G. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis // Expert. Opin. Investig. Drugs. 2014. Vol. 23. P. 1239–1251.

15. Penchala S.C., Connelly S., Wang Y. et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. № 24. P. 9992–9997.

16. Phay M., Blinder V., Macy S. et al. Transthyretin aggregate-specific antibodies recognize cryptic epitopes on patient-derived amyloid fibrils // Rejuvenation Res. 2014. Vol. 17. № 2. P. 97–104.

17. Rapezzi C., Lorenzini M., Longhi S. et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender // Heart Fail Rev. 2015. Vol. 20. P. 117–124.

18. Sant'Anna R., Gallego P., Robinson L.Z. et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity // Nat. Commun. 2016. Vol. 7. P. e10787.

19. Sekijima Y., Tojo K., Morita H. et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis // Amyloid. 2015. Vol. 22. № 2. P. 79–83.

20. Sekijima Y., Uchiyama S., Tojo K. et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly // Hum. Pathol. 2011. Vol. 42. P. 1785–1791.

21. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2015. Vol. 86. № 9. P. 1036–1043.

22. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis // Amyloid. 2014. Vol. 21. P. 221–224.

23. Waddington C.M., Benson M.D. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis // Neurol. Ther. 2015. Vol. 4. P. 61–79.

24. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis // Amyloid. 2005. Vol. 12. P. 1–4.

Поступила в редакцию 12.10.2018
После доработки 12.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 137–144

S. A. Boldueva, V. B. Petrova, V. Kh. Khavinson, M. V. Samohvalova, A. I. Petrova

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TRANSTIRETINUM AMYLOIDOSIS WITH DESTRUCTION OF THE HEART IN THE ELDERLY: CLINICAL EXPERIENCE

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The article presents a modern understanding of the treatment of cardiac amyloidosis, provides data on the frequency of occurrence, classification and variants of clinical manifestations of transthyretin amyloidosis. This pathology is a slowly progressive disease, the symptoms of which usually appear in the elderly and senile age. This diagnosis may become more common in the future as the population ages and diagnostic methods improve. As an illustration, a description of the clinical case of transtritin amyloidosis of the heart in a 77-year-old patient, which occurred with a primary lesion of the heart and symptoms of chronic heart failure, is given. It shows the difficulties in the lifetime diagnosis of transthyretin amyloidosis.

***Key words**: transthyretin amyloidosis, heart failure, ATTR, cardiomyopathy, «wild-type» amyloidosis*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 145–151
УДК 612.017.2:612.273:616.12-005.4-053.9+613.98

О. С. Глазачев, Е. Н. Дудник, М. А. Запара, В. Г. Самарцева, В. В. Кофлер

АДАПТАЦИЯ К ДОЗИРОВАННОЙ ГИПОКСИИ—ГИПЕРОКСИИ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: glazachev@mail.ru

Для обоснования новых подходов поддержания качества жизни пожилых пациентов с кардиальной патологией проведено исследование эффективности и безопасности внедрения технологии, базирующейся на принципах адаптационной медицины — метода интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ). Установлено, что применение технологии ИГГТ у лиц пожилого возраста с хронической ИБС в курсовом режиме приводит к существенному повышению субъективного восприятия качества жизни, их психоэмоционального статуса, снижению числа приступов стенокардии. Это сопровождалось повышением уровня физической работоспособности, переносимости нагрузок, нормализацией показателей липидного и углеводного обмена. Процедуры ИГГТ хорошо переносятся, не вызывают побочных эффектов. При отработке оптимальных индивидуализированных режимов они могут быть использованы в комплексной реабилитации пожилых пациентов с патологией сердца и сосудов.

Ключевые слова: адаптация, качество жизни, пожилой пациент, гипоксия, гипероксия

Наблюдаемые в XXI в. беспрецедентные глобальные демографические перемены, связанные с увеличением продолжительности жизни по всему миру, актуализируют проблему старения населения. По прогнозам Help Age International, к 2050 г. пожилые люди (60 лет и старше) будут составлять более $^1/_5$ населения мира, при этом их численность составит 2,03 млрд по отношению к нынешним 809 млн (11%) [15, 20]. Начиная с 2006 г., численность пожилых граждан в России также неуклонно растет [2].

В связи с этим одной из острых медико-социальных проблем для здравоохранения и служб социальной поддержки населения является поддержание качества жизни (КЖ) лиц пожилого и старческого возраста, и прежде всего его психосоматического и эмоционального компонентов.

Качество жизни пожилых людей в нашей стране вызывает тревогу: по данным на 2015 г., Россия занимала 65-е место в мире согласно индексу КЖ пожилых людей (Global Age Watch Index) [14]. Наблюдаются крайне низкий уровень включенности лиц пожилого и старческого возраста в общественную жизнь, плохое состояние здоровья, низкий уровень материального обеспечения. Высока доля пожилых с соматическими, прежде всего кардиоваскулярными, ортопедическими, онкологическими, и психическими, когнитивными расстройствами [2, 8].

Для поддержания должного КЖ и здоровья пожилых одного лекарственного обеспечения явно недостаточно. В ряде систематических исследований доказано, что комбинированное курсовое применение индивидуально подобранных физических нагрузок, физиотерапевтических методик, психотренингов, а также обучение пожилых контролю факторов риска хронических заболеваний в виде мультимодальных реабилитационных программ является наиболее эффективным подходом к реабилитации и поддержанию КЖ пожилых [6, 8, 15, 16].

В создании и внедрении мультимодальных реабилитационных программ (МРП) на первый план выходят мультидисциплинарность подходов, слаженная работа специалистов разных направлений — психологов, реабилитологов, физиотерапевтов, врачей-специалистов, инструкторов физической подготовки, социальных работников, а также разработка и внедрение новых эффективных нелекарственных технологий физической реабилитации, психотренинга и прочее. В частности,

* Работа поддержана грантом РФФИ № 17-06-0078-ОГН «Качество жизни пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией: влияние процедур адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии».

определенные перспективы представляет метод интервальных гипоксических тренировок (ИГТ).

Представления о гипоксии исключительно как о факторе повреждения в последнее время претерпели существенные изменения, а использование умеренной гипоксии или ее повторных кратковременных гипоксических воздействий является патогенетически обоснованным и перспективным в целях увеличения адаптационного резерва организма, коррекции патологических состояний, обусловленных недостатком кислорода. Отмечено, что развитие адаптации к гипоксии и повышение общей неспецифической резистентности организма существенно ускоряются в том случае, когда гипоксическое воздействие разделяется на несколько отдельных повторных периодов, а его интенсивность и продолжительность ограничиваются той физиологической нормой, при которой еще возможны эффективная компенсация происходящих функциональных сдвигов и быстрое восстановление после прерывания гипоксии [3, 9, 11].

Клинически значимые эффекты ИГТ во многом сходны с эффектами физических тренировок [11, 17, 19], а каскад молекулярно-клеточных адаптивных механизмов включает активацию факторов транскрипции — гипоксия-индуцибельных факторов (hypoxia-inducible factor — HIF), запускающих синтез белков-эффекторов, обеспечивающих снижение чрезмерного образования АФК, ферментов репарации, компонентов антиоксидантной защиты, ростовых факторов, других биоактивных веществ, выступающих эффекторами адаптации к гипоксии [9, 18].

Установлено, что эффективность ИГТ можно повысить путем замещения нормоксических пауз (реоксигенации) подачей пациенту гипероксической газовой смеси — методом интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ) [3]. В период создаваемой гипероксии происходит более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция АФК, необходимая для запуска каскада редокс-сигнального пути, что приводит к значимому синтезу защитных внутриклеточных белковых молекул, главным образом с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [9]. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы более выраженные мембранстабилизирующие эффекты, существенное повышение стрессорной и гипоксической устойчивости миокарда и мозга, уровня антиоксидантной защиты, переносимости физических нагрузок в результате адаптации к ИГГТ по сравнению с ИГТ.

Метод ИГГТ эмпирически обоснован на этапе санаторно-курортного лечения пациентов с бронхиальной астмой при сочетанном применении ИГТ и энтеральной оксигенотерапии (кислородные коктейли) [7], апробирован в пилотных исследованиях пациентов с метаболическим синдромом, стабильной стенокардией напряжения [4, 5]. В контролируемом исследовании у пожилых пациентов с начальными формами деменции установлено, что внедрение ИГГТ в МРП приводит к значимому улучшению когнитивных функций и повышению переносимости физических нагрузок [1].

Настоящая работа проведена для оценки эффективности внедрения курса процедур ИГГТ в реабилитационные программы гериатрических пациентов с кардиологической патологией на фоне адекватно подобранной медикаментозной терапии в индикаторах качества жизни и кардиометаболических факторов риска.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 36 пожилых пациентов, находящихся на постоянном диспансерном наблюдении с диагнозом хронической ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК (10 мужчин, средний возраст — 68,2±6,1 года), рандомизированных после исходного обследования случайным образом на две группы — ИГГТ (n=17) и контрольную (КГ), n=19. Протокол исследований был сформирован в соответствии с положениями «Биоэтических правил проведения исследований на человеке» и одобрен биоэтической комиссией Университета, от всех пациентов до начала работы было получено письменное информированное согласие.

Пациентам группы ИГГТ проводили процедуры адаптации к интервальной гипоксии—гипероксии в течение 3 нед по 5 дней с перерывами 2 дня (15 тренировок), по одной процедуре в день. В исследовании использовали нормобарическую установку для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе обратной связи ReOxy Cardio (S. A. Aimediq, Luxembourg).

Перед началом курса процедур определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем 10-минутного гипоксического теста (ГТ) — дыхание через маску газовой смесью с 12 % содержанием O_2, с ежеминутным мо-

ниторированием ЧСС и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) [1].

При отпуске процедур ИГГТ длительность подачи газовой гипоксической (11–12 % O_2) и гипероксической (35 % O_2) смесей регулировали с учетом результатов ГТ по принципу биологической обратной связи автоматически на основе мониторирования индивидуальных значений SaO_2 и ЧСС [15]. Длительность одной процедуры составляла 45–50 мин, каждого гипоксического периода — в среднем 4–6 мин, гипероксического периода — 1–2 мин в зависимости от скорости восстановления SaO_2 у конкретного пациента. После каждой тренировки вносили отметку в дневник наблюдения, где указывали дату процедуры, самоотчеты пациентов о переносимости процедуры, жалобах, побочных эффектах во время тренировки. До и после каждой процедуры измеряли АД, ЧСС. После курса ИГГТ в течение 1 мес пациенты вели дневник самоконтроля, в котором указывали наличие загрудинных, головных болей, оценку общего самочувствия по визуальной аналоговой шкале (1–5 баллов), прием препаратов, результаты измерения АД, ЧСС утром и вечером.

Пациенты контрольной группы также прошли курс плацебо-тренировок, имитирующих ИГГТ, получая через маску того же аппарата атмосферный воздух. Участники исследования не были информированы о различиях и принадлежности к разным группам, процедуры контролировали две медсестры.

Всем пациентам проводили комплексное обследование до и после курса ИГГТ или плацебо-тренировок. Пациентов группы ИГГТ дополнительно обследовали через 1 мес после окончания курса для оценки длительности сохранения эффектов адаптации к интервальной гипоксии—гипероксии.

Для оценки КЖ применяли русскоязычную версию опросника MOS SF-36. По результатам анкетирования проводили расчет восьми параметров: физической активности (ФА), роли физических проблем в ограничении деятельности (РД), телесной боли (ТБ), жизнеспособности (ЖС), социальной активности (СА), роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (ЭС), психического здоровья (ПЗ) и общего здоровья (ОЗ). Каждый показатель вычисляли в соответствии со шкалой от 0 до 100 баллов: чем ниже балл, тем хуже характеристика КЖ. Дополнительно проводили тестирование пациентов с применением Сиэтловского опросника стенокардии (SAQ) [13].

Для оценки толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) было проведено нагрузочное спироэргометрическое тестирование с использованием комплекса CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro (SCHILLER, Швейцария), система с использованием беговой дорожки с протоколом M-BRUCE. Критерии прекращения нагрузочного теста соответствовали рекомендациям ACC/AHA: Practice Guidelines Update for Exercise Testing [10]. Для оценки обменного статуса всем пациентам проводили забор крови с последующем определением липидного профиля и уровня глюкозы.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica11.0 («StatSoft Inc.», США). Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, использовали данные описательной статистики — среднее значение ±σ (M±σ). Для оценки значимости внутри- и межгрупповых различий психологических и клинико-физиологических показателей использовали одновыборочный t-критерий, критерий Вилкоксона и критерий Манна—Уитни соответственно. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исходного обследования, нагрузочного тестирования и оценки КЖ пациенты сравниваемых групп существенно не различались. Установлено существенное улучшение самооценки КЖ пожилыми пациентами после курса ИГГТ и в отдаленном периоде (*табл. 1*). Достоверное повышение значений выявлено по шкалам ФА, РД, ЖС, через 1 мес после курса — по шкалам ПЗ, ЭС. Значимое увеличение показателей самооценок КЖ и улучшение основных проявлений болезни в группе ИГГТ отмечено и по основным шкалам SAQ: ограничение физических нагрузок ($p=0,008$), стабильность приступов ($p=0,003$), частота приступов ($p=0,0006$), удовлетворенность лечением ($p=0,002$) с сохранением эффектов через 1 мес. В контрольной группе значимой динамики в характеристиках КЖ не отмечено.

Улучшение субъективного восприятия пациентами КЖ и психического состояния под влиянием курса ИГГТ в целом сопровождалось значимым приростом исходно сниженных (относительно возрастных нормативов) параметров

Таблица 1

Показатели у пациентов обеих групп по опросникам качества жизни MOS SF-36 и SAQ в динамике

Шкала	Группа	До ИГГТ (или плацебо)	После ИГГТ (или плацебо)	Через 1 мес
Опросник MOS SF-36				
Физическая активность (ФА)	ИГГТ	48,2±13	55,7±12*	51,7±14
	Контрольная	44±11,2	47,5±11,9**	–
Ролевая деятельность (РД)	ИГГТ	47±17,8	61,7±18,8*	55,8±19
	Контрольная	50,5±9,3	52,3±14,2	–
Телесная боль (ТБ)	ИГГТ	22±39,4	48,5±43,7	58,8±39,4*
	Контрольная	25±11,8	27,3±8,9**	–
Жизнеспособность (ЖС)	ИГГТ	50,2±12,5	47,2±10,3*	48,5±3,9
	Контрольная	46,3±11,5	50,2±10,8	–
Социальная активность (СА)	ИГГТ	49,9±15,5	55,5±14	58,1±11,8
	Контрольная	50,2±14,7	51,4±12,3	–
Эмоциональное состояние (ЭС)	ИГГТ	50,8±15,8	59,7±11,9	61,1±13,5*
	Контрольная	50,9±15,6	51,6±9,9	–
Психическое здоровье (ПЗ)	ИГГТ	60,4±16,7	62±13,7	65,8±11,9*
	Контрольная	57,8±13,4	61,5±11,8	–
Общее здоровье (ОЗ)	ИГГТ	37,2±48,4	51,1±41	57,1±32,7*
	Контрольная	42,5±21,1	44±25,6	–
Сиэтловский опросник стенокардии (SAQ)				
Ограничение физических нагрузок	ИГГТ	39,8±16,3	48±9,6*	47,2±11,2*
	Контрольная	53,5±19,3	50,1±19,5	–
Стабильность приступов	ИГГТ	52,9±26,3	75,2±23,4*	75,2±21,6*
	Контрольная	68,3±29	69,6±20	–
Частота приступов	ИГГТ	49,4±27,2	75,8±19,6*	74,1±18,9*
	Контрольная	71,3±34,7	72,1±28,6	–
Удовлетворенность лечением	ИГГТ	58,5±16,4	75,1±15,9*	77,3±17,2*
	Контрольная	77,1±21,9	78,9±19,1	–
Отношение к болезни	ИГГТ	45,5±13,2	58,8±16,5	59,9±16,3*
	Контрольная	56,6±23,8	58,8±22*	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: * достоверность различий по отношению к исходным данным в одной группе, $p<0,05$; ** достоверность межгрупповых различий на одном этапе наблюдения, $p<0,05$.

нагрузочной толерантности — увеличением показателя потребления кислорода на уровне анаэробного порога — АП/VO_2 (ρ=0,02), более высокими, чем в контрольной группе, значениями $VO_{2макс}$, длительности выполнения нагрузки до отказа (ρ=0,02). Аналогичные по направленности эффекты, но после более продолжительных курсов адаптации к пассивной гипоксии—нормоксии у пожилых, описаны V. B. Shatilo и соавт. [16] или после применения МРП с регулярными физическими нагрузками [16]. В контрольной группе достоверной динамики анализируемых показателей не отмечено (*табл. 2*).

Кроме того, в группе ИГГТ отмечали снижение частоты возникновения ангинозных приступов во время повторных проведений нагрузочного теста на 50 % сразу после процедур и на 75 % — через 1 мес после курса лечения по сравнению с исходными значениями.

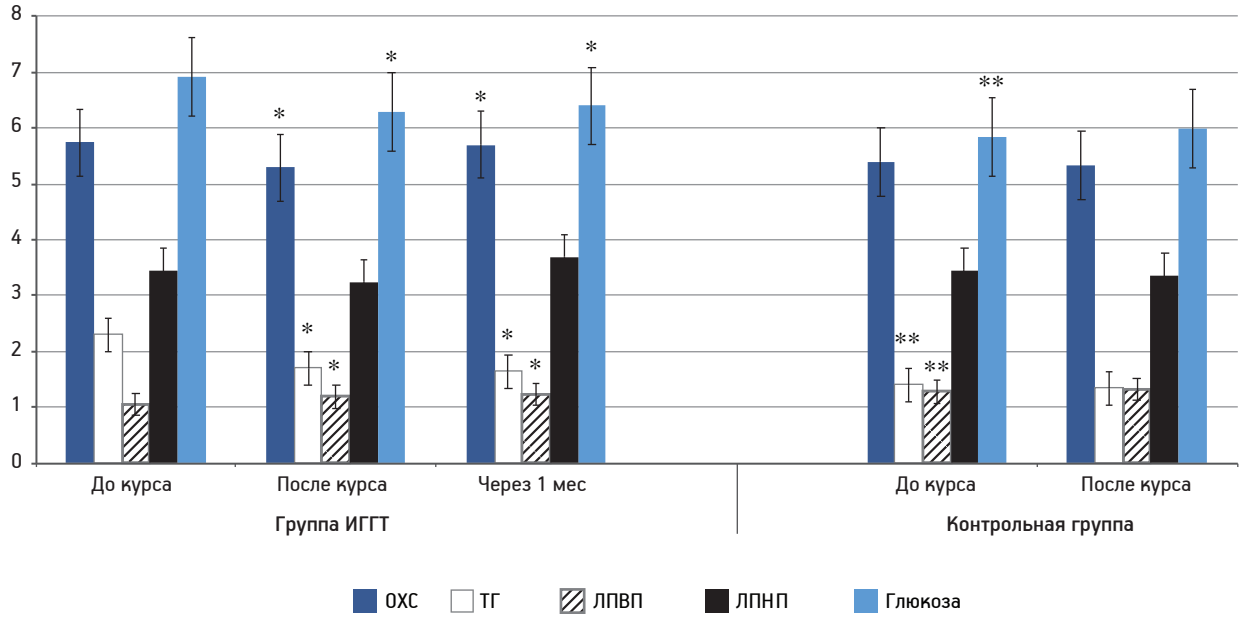
В то же время, не выявлено значимых корреляционных связей степени прироста показателей нагрузочной толерантности и сдвигов значений шкал КЖ, что подтверждает не всегда «синхронную» динамику субъективно воспринимаемых характеристик самочувствия, физического и эмоционального состояния, а с другой стороны — объективных параметров физической работоспособности.

У пациентов группы ИГГТ также отмечена позитивная динамика значений холестеринового обмена и уровня глюкозы плазмы крови (*рисунок*).

Таблица 2

Показатели у пациентов обеих групп нагрузочной толерантности в сердечно-легочном стресс-тесте в динамике

Параметр	Группа	До ИГГТ	После ИГГТ	Через 1 мес
Время работы до отказа, с	ИГГТ	303±147	362±124*	342±113
	Контрольная	325±112	332±76	–
$ЧСС_{макс.}$, уд/мин	ИГГТ	118,4±14,1	123,9±10,7	122,3±10,2
	Контрольная	124,1±9,3	125,8±11,3	–
Метаболический эквивалент	ИГГТ	3,5±1,2	3,9±1	4,2±1,2*
	Контрольная	3,7±0,9	3,8±1**	–
$VO_{2макс}$, мл/кг	ИГГТ	13,4±2,5	16,9±1,4	14,1±2,4
	Контрольная	12,2±3,7	12±6,3**	–
АП/VO_2, мл/кг	ИГГТ	11,5±1,3	13,8±2*	13,8±0,3*



Показатели холестеринового профиля и уровня глюкозы плазмы крови у пациентов обеих групп в исходном состоянии, после курса интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ или плацебо) и через 1 мес после окончания.

** Достоверность различий по отношению к исходным данным в группе, $p<0,05$; ** достоверность межгрупповых различий на одном этапе наблюдения, $p<0,05$*

Исходно пациенты группы ИГГТ отличались от контрольной группы более высокими значениями (относительно референтных величин) триглицеридов, глюкозы, сниженным уровнем ЛПВП. После процедур отмечено достоверное снижение уровня триглицеридов ($p=0,045$), общего холестерина ($p=0,05$) при значимом увеличении значений ЛПВП ($p=0,036$) с тенденцией к снижению уровня ЛПНП ($p=0,07$). Как результат, после курса ИГГТ и в отдаленном периоде отмечено значимое снижение исходно повышенных по отношению к контрольным значений коэффициента атерогенности — с 4,64±0,63 до 3,64±0,16 ($p=0,05$) и 3,78±0,41 ($p=0,041$) через 1 мес после курса процедур.

По данным ряда авторов, ЛПВП обладают антиоксидантными свойствами, а их антиатерогенность частично зависит от антиоксидантной активности параоксоназы 1, ассоциированной с апобелками ЛПВП [13]. Это позволяет обосновывать потенциал технологий адаптации к интервальной гипоксии как средств модификации метаболических факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (баланс фракций липопротеинов активирует обратный холестериновый транспорт, а антиоксидант-

ный эффект ЛПВП предотвращает модификацию ЛПНП) [13].

Также отмечено умеренное снижение исходно повышенных значений глюкозы в крови после курса ИГГТ и в отдаленном периоде, что косвенно подтверждает потенциал процедур адаптации к интервальной гипоксии в коррекции углеводного обмена и комплексном лечении пациентов с инсулинорезистентностью [12].

Заключение

Качество жизни пожилого человека с кардиальной патологией во многом определяется не только социально-экономическими параметрами, уровнем медицинского обеспечения, но и его независимостью от посторонней помощи, наличием внешних и внутренних ресурсов, владением копинг-стратегиями.

Эти характеристики тесно связаны с поддержанием физической, психической и эмоциональной составляющих адаптационного потенциала, на что должно быть направлено применение мультимодальных реабилитационных программ, оснащенных современными физиотерапевтическими методиками, в частности — технологией адаптации к интервальной индивидуально дозированной гипоксии, чередуемой с эпизодами умеренной гипероксии.

В исследовании установлено, что применение технологии интервальных гипоксически-гипероксических тренировок у лиц пожилого возраста с хронической ИБС в выбранном курсовом режиме приводит к существенному повышению субъективного восприятия пациентами качества жизни, их психоэмоционального статуса, что сопровождалось повышением уровня физической работоспособности, переносимости физических нагрузок, значимым снижением проявлений стенокардии, нормализацией показателей липидного и углеводного обмена. Процедуры интервальных гипоксически-гипероксических тренировок хорошо переносятся, не вызывают побочных эффектов.

Необходимы дополнительные исследования по выявлению наиболее оптимальных режимов применения метода, кратности процедур, периодичности повтора курсов гипоксических тренировок, а также более детальному раскрытию механизмов адаптации к повторяющимся эпизодам гипоксии и гипероксии.

Литература

1. Байер У., Глазачев О.С., Ликар Р. и др. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых // Успехи геронтол. 2017. Т. 30, № 2. С. 255–261.

2. 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.

3. Глазачев О.С., Поздняков Ю.М., Уринский А.М., Забашта С.П. Повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ишемической болезнью сердца путем адаптации к гипоксии-гипероксии // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2014. Т. 13, № 1. С. 16–21.

4. Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Ярцева Л.А. и др. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в коррекции индивидуальных компонентов метаболического синдрома // Экспериментальная и клин. гастроэнтерол. 2010. № 7. С. 51–56.

5. Загайная Е.Э., Копылов Ф.Ю., Глазачев О.С. и др. Влияние интервальных гипоксических-гипероксических тренировок на переносимость физических нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне оптимальной медикаментозной терапии // Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2015. Т. 8, № 3. С. 33–40.

6. Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.Г. Эффективность дозированной ходьбы в комплексной коррекции когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30, № 1. С. 128–133.

7. Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Шхагумов К.Ю., Абазова З.Х. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии — эффективный метод коррекции иммунологического статуса больных бронхиальной астмой // Здоровье и образование в 21 веке. 2015. Т. 4, № 17. С. 312–317.

8. Мелёхин А.И. Качество жизни в пожилом и старческом возрасте: проблемные вопросы // Совр. зарубежная психол. 2016. Т. 5, № 1. С. 53–63.

9. Сазонтова Т.Г., Болотова А.В., Глазачев О.С. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации (экспериментально-прикладное исследование) // Рос. физиол. журн. 2012. Т. 98, № 6. С. 793–807.

10. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Новикова Н.А. Руководство по функциональной диагностике болезней сердца. М.: Золотой стандарт, 2009.

11. Burtscher M., Gatterer H., Szubski C. et al. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD // Sleep Breath. 2009. Vol. 2. P. 29–34.

12. Duennwald T., Gatterer H., Groop P.H. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, № 8. P. 2183–2189.

13. Besler C., Heinrich K., Riwanto M. et al. High-Density Lipoprotein-Mediated Anti-Atherosclerotic and Endothelial-Protective Effects: A Potential Novel Therapeutic Target in Cardiovascular Disease // Curr. Pharm. Des. 2010. Vol. 16, № 13. P. 1480–1493.

14. Global Age Watch index 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.helpage.org/global-agewatch/.

15. Fernandez-Ballesteros R. Quality of Life in Old Age: Problematic Issues // Appl. Res. Qual. Life March. 2011. Vol. 6, № 1. P. 21–40. doi: 10.1007/s11482-010-9110-X.

16. Ngandu T., Lehitisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385, № 9984. P. 2255–2263.

17. *Pramsohler S., Burtscher M., Faulhaber M. et al*. Endurance Training in Normobaric Hypoxia Imposes Less Physical Stress

for Geriatric Rehabilitation // Front. Physiol. 2017. Vol. 8. P. 514. doi: 10.3389/fphys.2017.00514.

18. Shatilo V.B., Korkushko O.V., Ischuk V.A. et al. Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men // High Alt. Med. Biol. 2008. Vol. 9, № 1. P43–52.

19. *Schega L., Peter B., Brigadski T. et al.* Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people// J. Sci. Med. Sport. 2016. Vol. 19, № 11. P. 941–945. doi: 10.1016/j.jsams.2016.02.012.

20. WHO. Report on Ageing and Health, 2015.

Поступила в редакцию 06.07.2018
После доработки 10.09.2018
Принята к публикации 17.09.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 145–151

O. S. Glazachev, E. N. Dudnik, M. A. Zapara, V. G. Samarceva, W. W. Kofler

ADAPTATION TO DOSED HYPOXIA—HYPEROXIA AS A FACTOR IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF ELDERLY PATIENTS WITH CARDIAC PATHOLOGY

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991,
e-mail: glazachev@mail.ru

In order to substantiate new approaches to maintain the quality of life of elderly patients with cardiac pathology, the current study is made to evaluate the effectiveness and safety of technology, based on the principles of adaptive medicine, the method of interval hypoxic-hyperoxic training (IHHT). It was proved the use of IHHT technology in elderly people with HIBS in the prescribed regime leads to a substantial increase in the subjective perception of the quality of life, their psycho-emotional status, the number of attacks of angina pectoris, which was accompanied by an increase in the level of physical working capacity, exercise tolerance, normalization of lipid and carbohydrate metabolism. Treatments by interval hypoxic-hyperoxic training are well tolerated, do not cause side effects; when developing optimal individualized regimens' principles IHHT can be used in the complex rehabilitation of elderly patients with cardiac and co-morbid pathology.

Key words: *adaptation, quality of life, elderly patient, hypoxia, hyperoxia*

© Н. С. Архипова, Е. К. Попова, И. О. Попов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 152–158
УДК 613.84:612.172.1-053.9(571.56)

Н. С. Архипова [1], Е. К. Попова [2], И. О. Попов [2]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ КУРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

[1] Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, 677019, Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4, e-mail: nati8692@mail.ru; [2] Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, 677007, Якутск, ул. Кулаковского, 42, e-mail: ecapopova@yandex.ru

В статье проанализированы распространенность, интенсивность и взаимосвязь курения с другими факторами риска ИБС у пациентов 60 лет и старше с хронической ИБС, проживающих в условиях Крайнего Севера, с учетом этнической принадлежности, возраста и пола. У пациентов некоренной этнической принадлежности прослежена зависимость курения от возраста. Отмечена меньшая распространенность курения у женщин в отличие от мужчин и у долгожителей в сравнении с лицами пожилого и старческого возраста. Выявлена высокая интенсивность и длительный стаж курения в обеих этнических группах мужчин с учетом количества выкуриваемых сигарет. Средний стаж курения у продолжающих курить на момент обследования составил более 50 лет, а у куривших в прошлом — более 30 лет. Установлен высокий индекс курения (ИК) — более 25 пачка/лет — в обеих этнических группах. Показатель ИК более 25 пачка/лет у пациентов некоренной этнической принадлежности встречается в 1,5 раза чаще по сравнению с якутами. Наибольший показатель ИК отмечен в группе до 75 лет. Чем выше ИК у курящих пациентов некоренной этнической принадлежности, тем ниже у них уровень холестерина ЛПВП независимо от места рождения и стажа проживания в условиях Крайнего Севера. Установлена взаимосвязь курения с другими факторами риска: липидами крови, АД, ИМТ, абдоминальным ожирением, а также зависимость перенесенного инфаркта миокарда от стажа курения и величины ИК. Отказ от курения приводит к снижению АД, ИМТ и способствует повышению уровня холестерина ЛПВП.

Ключевые слова: курение, распространенность, пациенты коренной (якуты) и некоренной этнической принадлежности, хроническая ишемическая болезнь сердца, метаболические факторы риска, пожилой возраст, старческий возраст, долгожители, Крайний Север

Согласно данным ВОЗ, курение является причиной 10 % от всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [24] и является ведущей причиной смертности во всем мире, забирая более 5 млн жизней в год, или 12 % от всех смертей [25]. Несмотря на снижение некоторых сердечно-сосудистых факторов риска, например дислипидемии, нарушения сердечного ритма, такие предикторы, как курение, ожирение и гипертензия остаются серьезными проблемами у пациентов с хронической ИБС [16]. По данным комплексного наблюдения условий жизни населения России выявлено увеличение табакокурения после 45 лет, наибольшая частота встречаемости — у мужчин 70 лет и старше [3]. В госпитальной кардиологии хроническая ИБС по-прежнему чаще всего встречается среди ССЗ, на долю которой приходится 50 % пациентов [15]. На сегодня общеизвестно, что частота ССЗ увеличивается с возрастом [21], и прекращение курения даже в более зрелом возрасте имеет положительное влияние на прогноз после возникновения ИБС из-за снижения риска вторичных ССЗ и общей смертности [19].

Цель исследования — изучение распространенности, интенсивности курения и его взаимосвязи с другими факторами риска у пациентов 60 лет и старше с хронической ИБС, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

Исследование проведено у пациентов 60–99 лет, проходивших лечение и обследование на базе Республиканской больницы № 3 Минздрава Республики Саха (Якутия), Гериатрического центра и Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) в 2004–2009 и 2010–2013 гг.

Всего были обследованы 737 человек 60–90 лет и старше с верифицированным диагно-

зом ИБС (формирование диагноза на основании расспроса и сбора анамнеза, физикального, инструментальных и лабораторных исследований). 1-я группа была сформирована в 2004–2009 гг. из 354 человек (187 мужчин, 167 женщин) для выявления гендерных различий по факторам риска ССЗ, в нее включены 205 якутов (1-я группа, 1-я подгруппа — 121 мужчина, 84 женщины) и 149 лиц некоренной этнической принадлежности (1-я группа, 2-я подгруппа — 66 мужчин, 83 женщины). 2-я группа создана в 2010–2013 гг., в нее вошли 383 мужчины: 186 якутов (2-я группа, подгруппа 1а) и 197 лиц некоренной этнической принадлежности (2-я группа, подгруппа 2б).

По классификации возрастных периодов (ВОЗ) больные были разделены на три группы: 60–74 года — пожилой возраст, 75–89 лет — старческий возраст, 90 лет и старше — долгожители [1].

Информацию о курении у обследованных собирали с учетом принадлежности к одной из категорий: никогда не курил; курил, но бросил; курит на момент исследования. Курящими считали лица, выкуривавшие, по крайней мере, одну сигарету (папиросу) в сутки в течение 12 мес (ВОЗ, 1978). У курящих был определен стаж курения и количество выкуриваемых сигарет/пачек в сут. Интенсивность курения (индекс курения — ИК), интегральный показатель, рассчитывали с помощью формулы: ИК = количество пачек/сигарет в сут • количество лет курения/20 [8]. Значение ИК>10 пачка/лет по рекомендации ВОЗ свидетельствует, что человек является «безусловным курильщиком». Кроме того, у всех обследованных проводили динамическую оценку состояния курения по числу выкуриваемых сигарет с последующим подсчетом среднего числа выкуриваемых сигарет в сут/штук, максимального числа выкуриваемых сигарет в сут/штук. Физикальное обследование включало антропометрию, объем талии, измерение АД, ЧСС в 1 мин, а также определение липидного профиля и глюкозы сыворотки крови.

Исследование было проведено в рамках программ НИР ЯНЦ КМП «Атеросклероз: эпидемиология, этиопатогенез и разработка мер профилактики, диагностики и лечения у жителей Крайнего Севера на примере населения Якутии», «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии» и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП. У всех обследуемых было взято добровольно письменное информированное согласие на проведение биомедицинских исследований в рамках данной работы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2-критерий Пирсона. При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный t_d-критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью *r*-критерия Пирсона, r_s-критерия Спирмена и χ^2-критерия Пирсона. Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На сегодня общеизвестно, что у больных ССЗ, и в частности ИБС, курение очень распространено. По разным исследованиям, 25–40 % больных 60–64 и 70 лет и старше с хронической ИБС, которые курят, нуждаются в высокотехнологичных методах лечения в России [5, 11].

В 1-й группе (n=354) доля курящих на момент исследования составила 18,6 %. Курили на момент исследования 17,6 % якутов (1-я подгруппа), n=205, и 20,1 % представителей некоренной этнической принадлежности (2-я подгруппа), n=149 (ρ>0,10). Из пациентов, которые в прошлом никогда не курили, якуты составили 48,3 %, лица некоренной этнической принадлежности — 43,6 % (ρ>0,1). Курили в прошлом, но к моменту обследования бросили 34,1 % лиц 1-й подгруппы и 36,2 % — 2-й (ρ>0,1). Гендерные различия в 1-й группе по частоте распространенности фактора курения значимо прослеживались в группе мужчин (n=187), чем в группе женщин (n=167), — 24,1 и 13,8 % соответственно (χ^2=5,38; ρ=0,02). В 1-й подгруппе частота курения у мужчин составила 33,3 %, у женщин — 12 % (ρ<0,003). Во 2-й подгруппе достоверных различий в частоте курения между мужчинами и женщинами не выявлено (19 и 15,5 % соответственно), ρ>0,1. При опросе по критериям курения без учета этнической при-

надлежности женщины достоверно чаще мужчин никогда не курили (χ^2=38,78; ρ<0,001) и достоверно реже курили прежде и не курили на момент исследования (χ^2=20,46; ρ<0,001), *табл. 1*. Выявленные гендерные различия по частоте распространения курения согласуются с данными исследований у взрослого населения, проведенных в Санкт-Петербурге, Томской обл., Бурятии [2, 4, 6]. В последние годы появились данные, свидетельствующие об увеличении числа курящих женщин [12]. Возможно, это связано с экономическим ростом, социальными и культурными переменами.

В 1-й группе (n=354) для выявления возрастных различий по частоте курения сопоставили группы по возрасту. По результатам исследования выявлено: никогда не курили в группе лиц пожилого возраста 42,2 % (65 человек из 154), в группе лиц старческого возраста — 45,6 % (68 человек из 149), в группе долгожителей — 62,7 % (32 человека из 51), ρ=0,037. Продолжают курить в пожилом возрасте 22,1 % (34 человека из 154), в старческом возрасте — 18,8 % (28 человек из 149), в возрасте старше 90 лет — 7,8 % (4 человека из 51), ρ=0,077 (*табл. 2*).

Сравнение возрастных градаций — пожилой, старческий возраст и долгожители — по частоте распространения курения установило наименьшее распространение курения в группе долгожителей, что подтверждается и другими исследованиями [7, 9, 10] (см. табл. 2). В контексте метаболического синдрома важно знать, что курение провоцирует эндотелиальную дисфункцию, вызывая тем самым серьезные гемодинамические изменения [23].

Выявлена зависимость фактора курения от возраста с помощью корреляционного анализа. С возрастом во 2-й подгруппе отмечено увеличение доли курящих 60–89 лет (r=0,19; ρ=0,021), а в 1-й подгруппе выявлен длительный стаж курения (r=0,3; ρ<0,002). Во 2-й подгруппе наблюдали зависимость не только фактора курения от возраста, но и других факторов риска ИБС: артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, чего не наблюдали в 1-й подгруппе. Было выявлено повышение уровня АД (за счет систолического), r=0,17; ρ=0,037, и уровня атерогенных липидов крови — общего холестерина (ОХС), r=0,2; ρ=0,016; ХС ЛПОНП, r=0,2; ρ=0,014, триглицеридов (ТГ), r=0,2; ρ=0,014. Также во 2-й подгруппе была отмечена высокая распространенность ожирения (χ^2=10,54; ρ<0,001), но с возрастом в обеих этнических подгруппах наблюдали уменьшение ИМТ, которое более значимо выявлено в 1-й подгруппе в сравнении со 2-й (r=–0,27; ρ<0,001 и r=–0,16; ρ=0,058 соответственно).

Таблица 1

Показатель частоты фактора курения у мужчин и женщин старшего возраста с хронической ИБС, независимо от этнической принадлежности и возраста (*n*=354, 1-я группа)

Показатель	Мужчины, n=187		Женщины, n=167		χ^2	p
	абс. число	%	абс. число	%		
Не курили ранее	58	31	108	64,7	38,78	<0,001
Курили прежде	84	44,9	36	21,5	20,46	<0,001
Курят сейчас	45	24,1	23	13,8	5,38	0,02

Таблица 2

Показатель частоты курения у больных хронической ИБС коренной и некоренной этнической принадлежности по возрастным группам (*n*=354, 1-я группа)

Показатель	Возраст						p
	пожилой, n=154		старческий, n=149		долгожители, n=51		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Не курили ранее	65	42,2	68	45,6	32	62,8*	0,037
Курили прежде	55	35,7	53	35,6	15	29,4	>0,1
Курят сейчас	34	22,1	28	18,8	4	7,8**	0,077

* χ^2=6,59; p=0,037; ** χ^2=5,12; p=0,077 (по сравнению с больными пожилого и старческого возраста).

При изучении смертности пациентов в 1-й группе за 5 лет (2004–2009 гг.) из 354 человек 222 были включены в катамнестическое наблюдение: 116 мужчин и 106 женщин. За период наблюдения удалось проследить катамнез у 80 человек некоренной этнической принадлежности и 142 якутов. Выявлена тенденция к большей продолжительности жизни у тех людей, которые не курили раньше или бросили курить (ρ=0,067).

При анализе у пациентов-мужчин 2-й группы, включенных в обследование в 2010–2013 гг. (n=383), помимо стажа курения, учитывали такие показатели, как среднее число выкуриваемых сигарет в сут/штук, максимальное число выкуриваемых сигарет в сут/штук и ИК пачка/лет (интегральный показатель), *табл. 3*.

При анализе курящих на момент исследования и куривших в прошлом, во 2-й группе был выявлен большой стаж курения в обеих подгруппах. Средний стаж курения, продолжающих курить на момент исследования, составил более 50 лет. Необходимо отметить, что средний стаж куривших в прошлом был также большим, и его продолжительность превышала более 30 лет.

На момент исследования между курившими в прошлом и продолжающими курить по настоящее время в подгруппе 2б максимальное число выкуриваемых сигарет в сут/штук у курящего контингента было значительно больше, чем у куривших в прошлом. При оценке интегрального показателя курения (ИПК), отражающего интенсивность курения в течение жизни, в обеих этнических подгруппах преобладали пациенты, которые имели ИПК более 25 пачка/лет, что свидетельствует о высоком факторе риска табако-ассоциированных заболеваний. Анализ показателя курения во 2-й группе в зависимости от этнической принадлежности показал бóльшую распространенность курения в подгруппе 2б (34,1±1,9 пачка/лет) в отличие от подгруппы 1а (25,3±1,4 пачка/лет), t=4,1; ρ<0,001. При сравнении подгрупп по показателю, курившие в прошлом и продолжающие курить по настоящее время, отмечен высокий ИК в подгруппе 2б с тенденцией к увеличению на момент исследования в 1,2 раза (см. табл. 3).

Сравнительный анализ между возрастными группами по выявлению ИК показал, что основной показатель ХОБЛ был высоким во всех возрастных группах, и установил достоверное различие в повышении ИК — >25 пачка/лет в группе пожилого возраста (60–74 года) в сравнении с группами старческого возраста (75–89 лет) и долгожителями (90 лет и старше), *табл. 4*. Необходимо отметить, что у долгожителей значительно чаще наблюдали пациентов, которые ранее никогда не курили (χ^2=16,44; ρ<0,001). Также выявлены этнические различия по критериям ИК: пациенты подгруппы 1а отличались значительно меньшим ИК (<25 пачка/лет) в сравнении с пациентами подгруппы 2б, у которых ИК>25 пачка/лет наблюдали достоверно чаще (χ^2=9,46; ρ=0,002). Согласно показателю ИК, в подгруппе 1а была бóльшая частота безусловных курильщиков с индексом курения 1–10 пачка/лет, а злостных курильщиков с высоким индексом курения >25 пачка/лет встречали почти в 1,5 раза реже в сравнении с пациентами подгруппы 2б (χ^2=9,46; ρ=0,009). Проспективные исследования смертности, проведенные ещё в 1960-х и 1970-х гг., показали повышение смертности от ИБС с увеличением числа сигарет [18], но даже у тех, кто курил менее пяти сигарет в день, был зарегистри-

Таблица 3

Показатели курения у мужчин с хронической ИБС с различным статусом курения в зависимости от этнической принадлежности (n=383, 2-я группа)

Показатель	Якуты (подгруппа 1а), n=186		t	p^a	Некоренные жители (подгруппа 2б), n=197		t	p^b
	курили в прошлом, n=156	курят в настоящее время, n=30			курили в прошлом, n=150	курят в настоящее время, n=47		
Стаж курения, годы	33,5±1,4	51,3±2	5,2	<0,001	35,5±1,4	54,2±1,5	7,1	<0,001
СЧВС	14,5±0,5	13,3±1,2	1	0,31	18,3±0,7	15,8±1,1	1,8	0,08
МЧВС	20,8±0,6	22,8±1,3	1,3	0,2	24,7±0,9	28,3±1,2	2,1	0,04
ИК	25,3±1,4	33,9±3,5	2,4	0,02	34,1±1,9	41,3±2,8	1,9	0,06

Примечание: СЧВС — среднее число выкуриваемых сигарет в сут/штук; МЧВС — максимальное число выкуриваемых сигарет в сут/штук; ИК — индекс курения пачка/лет; [a] различия между якутами, которые курили в прошлом и курят в настоящее время; [b] различия между пациентами некоренного этноса, которые курили в прошлом и курят в настоящее время.

Таблица 4

Индекс курения у пациентов коренной (подгруппа 1а) и некоренной (подгруппа 2б) этнической принадлежности с хронической ИБС в зависимости от возраста (*n*=383, 2-я группа)

Группы по возрасту, годы	Индекс курения			χ^2	*p*
	1–10 (%), *n*=66	10–25 (%), *n*=105	>25 (%), *n*=212		
60–74, *n*=191	24 (36,4)	54 (51,4)	113 (53,3)		
75–89, *n*=167	39 (59,1)	41 (39,1)	87 (41)	9,5	0,05
90 и старше, *n*=25	3 (4,5)	10 (9,5)	12 (5,7)		

Примечание. Здесь и в табл. 5: <10 пачка/лет — условный курильщик; ≥10 пачка/лет — безусловный курильщик; >25 пачка/лет — злостный курильщик.

рован повышенный кардиоваскулярный риск [13] и повышение смертности от ИБС с увеличением продолжительности курения у лиц моложе 70 лет [14].

В подгруппе 2б были изучены показатели липидного профиля сыворотки крови в зависимости от ИК с учетом стажа проживания на Севере у пациентов некоренной этнической принадлежности — проживающих на Крайнем Севере с рождения (*n*=109) и приехавших из других регионов РФ (мигранты), *n*=76. Была обнаружена статистически значимая зависимость антиатерогенного липопротеида — α-холестерина (ХС ЛПВП) от ИК. Стаж проживания мигрантов на момент исследования составил более 30 лет (*табл. 5*).

ГипоХС ЛПВП наблюдали у 185 пациентов из 197 исследуемых данной этнической принадлежности. По мере увеличения ИПК отмечали достоверное снижение уровня ХС ЛПВП независимо от места рождения и стажа проживания в условиях Крайнего Севера (см. табл. 5).

Во 2-й группе с помощью корреляционного анализа была рассмотрена взаимосвязь курения с другими факторами риска ИБС, чего не было учтено при исследовании 1-й группы. Обнаружена обратная корреляционная зависимость от стажа некурения (r=–0,17; ρ=0,004), между стажем курения и наличием перенесенного инфаркта миокарда (r=–0,19; ρ<0,001), а также положительная корреляционная зависимость величины ИК и числа перенесенного инфаркта миокарда (r=0,23; ρ<0,001). Кроме этого, у пациентов, имеющих длительный промежуток некурения, получены более низкие уровни ИМТ (r=–0,13; ρ=0,02), САД (r=–0,11; ρ=0,05), ДАД (r=–0,17; ρ=0,003) и достоверно реже выявляли ХС ЛПВП (r=0,18; ρ=0,002), что отмечено и в других источниках [20, 22]. Аналогичную закономерность наблюдали и по числу выкуриваемых сигарет. При меньшем числе выкуриваемых сигарет был значительно более низкий средний уровень ИМТ и абдоминального ожирения (r=0,21; ρ<0,001), а также более низкие уровни САД (r=0,22; ρ<0,001) и ДАД (r=0,21; ρ<0,001). Чем меньше было число выкуриваемых сигарет, тем достоверно реже наблюдали повышение уровня ОХС (r=0,17; ρ<0,001), гипоХС ЛПВП (r=0,21; ρ<0,001), гиперТГ (r=0,14; ρ=0,005) и гипергликемию (r=0,15; ρ=0,004).

Повышенное АД усугубляет негативное воздействие курения на сосуды, усиливая эндотелиальную дисфункцию [23]. Учитывая возраст обследуемых, основной диагноз, имеющуюся изначально артериальную гипертензию, курение в данной группе является мощным сердечно-сосудистым фактором риска. Прекращение курения вносит существенный вклад в предотвращение осложнений и смертности от ИБС у бывших курильщиков по сравнению с продолжающими курить [17].

Таблица 5

Частота встречаемости гипоХС ЛПВП в зависимости от показателя индекса курения в подгруппе мужчин некоренной этнической принадлежности с хронической ИБС, проживающих на территории Крайнего Севера с рождения и мигрантов, *n*=185 (подгруппа 2б)

Группа	Индекс курения			χ^2	*p*
	1–10 (%)	10–25 (%)	>25 (%)		
Проживающие с рождения, *n*=109	6 (21,4)	23 (51,1)	80 (73,4)	17,58	<0,001
Мигранты, *n*=76	4 (19)	14 (45,2)	58 (66,7)	16,94	<0,001

Анализ частоты курения у пациентов с хронической ИБС выявил взаимосвязь курения и других факторов риска ИБС. Высокая распространенность курения у людей старшего возраста диктует серьезный подход к данной проблеме и показывает, что профилактика курения должна оставаться первоочередной задачей во всех возрастных группах.

Выводы

В 1-й группе (n=354) отмечено, что пациенты некоренной этнической принадлежности (2-я подгруппа) с возрастом (от 60 до 89 лет) продолжают активно курить в отличие от якутов (1-я подгруппа). С годами во 2-й подгруппе прослежена зависимость от возраста и других факторов риска ИБС: САД, атерогенных липидов крови — общего холестерина, холестерина ЛПОНП, триглицеридов.

С возрастом наблюдали снижение ИМТ в обеих этнических подгруппах, но статистически достоверно оно выявлено в подгруппе пациентов коренного населения в отличие от некоренного. Выявлены гендерные различия по частоте курения: распространенность курения значимо более прослеживается у мужчин, чем у женщин.

По результатам пятилетнего наблюдения выживаемости установлена тенденция к большей продолжительности жизни у тех людей, которые не курили или бросили курить.

Во 2-й группе (n=383) выявлен большой стаж курения, независимо от этнической принадлежности, — более 50 лет, и высокая интенсивность курения с учетом числа выкуриваемых сигарет.

Установлен высокий индекс курения — более 25 пачка/лет — в обеих этнических группах и наибольшее повышение индекса курения у лиц 60–74 лет. Чем выше индекс курения у курящих пациентов некоренной этнической принадлежности (подгруппа 2б), тем ниже у них уровень холестерина ЛПВП независимо от места рождения и стажа проживания в условиях Крайнего Севера. Показатель индекса курения >25 пачка/лет встречается в 1,5 раза чаще у некоренного населения (подгруппа 2б) по сравнению с якутами (подгруппа 1а).

Выявлена обратная корреляционная зависимость от стажа некурения, стажа курения и наличия перенесенного инфаркта миокарда; положительная корреляция величины индекса курения и числа случаев перенесенного инфаркта миокарда. Длительный стаж отказа от курения выявил достоверную динамику снижения показателей массы тела, окружности талии, АД, а также атерогенных фракций липидов крови, гипергликемии и улучшения показателей холестерина ЛПВП крови.

В 1-й (n=354) и 2-й группе (n=383) бóльшая доля долгожителей достоверно никогда не курили в прошлом.

Литература

1. Демографический энциклопедический словарь / Под ред. Д.И.Валентей. М.: Сов. энцикл., 1985.

2. Донирова Р.В., Тугутов Р.В. Гендерные особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с аортокоронарным шунтированием // Леч. дело. 2016. № 4. С. 36–38.

3. Женщины и мужчины России. 2016: Стат. сборник. М.: Росстат, 2016.

4. Найденова Н.Е., Лобыкина Е.Н. Частота факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения Томской области (по результатам деятельности центра здоровья) // Арх. внутр. мед. 2015. № 3. С. 18–22.

5. Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З. и др. Регистр больных, перенесших операцию коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (программа Рикошет) // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20. № 6. С. 568–577.

6. Похазникова М.А., Лебедев А.К., Андреева Е.А. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких по данным спирометрического исследования среди жителей Санкт-Петербурга // Вестн. соврем. клин. мед. 2016. Т. 9. № 5. С. 35–40.

7. Прохоров С.А. Старение сердечно-сосудистой системы и долгожительство: клинические особенности и медико-социальные маркеры.: Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2007.

8. Пульмонология: Национальное рук. / Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

9. Пушкова Э.С., Ленская Л.В. Долгожительство в Санкт-Петербурге: основные медицинские проблемы и потребность в медицинской помощи // Успехи геронтол. 2003. № 12. С. 82–90.

10. Рупчева И.Н. Состояние кардиореспираторной системы, социально-физиологическая характеристика долгожителей Ханты-Мансийского автономного округа.: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2005.

11. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Иванов С.В. и др. Коронарное шунтирование в различных возрастных группах: результаты годичного наблюдения // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хир. 2014. № 6. С. 9–17.

12. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol. 9. P. 1145–1154.

13. Bjartveit K., Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day // Tobacco Control. 2005. Vol. 14. № 5. P. 315–320.

14. Burns D.M., Shanks T.G., Choi W. et al. The American, Cancer Society, Cancer Prevention, Study I. 12-year follow up of 1 million men and women. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control (Monograph 8). Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1997. P. 113–304.

15. Cordero A., Bertomeu-Martínez V., Mazón P. et al. Patients with cardiac disease: changes observed through last decade

in out-patient clinics // Wld J. Cardiol. 2013. Vol. 5. № 8. P. 288–294.

16. Cordero A., Galve E., Bertomeu-Martínez V. et al. Trends in Risk Factors and Treatments in Patients with Stable Ischemic Heart Disease Seen at Cardiology Clinics Between 2006 and 2014 // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). 2016. Vol. 69. № 4. P. 401–407.

17. Critchley J., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review // J.A.M.A. 2003. Vol. 290. № 1. P. 86–97.

18. Doll R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors // Brit. med. J. 1976. № 2. P. 1525–1536.

19. Gellert C., Schöttker B., Müller H. et al. Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults // Europ. J. Epidem. 2013. Vol. 28. № 8. P. 649–658.

20. Gepner A.D., Piper M.E., Johnson H.M. et al. Effects of Smoking and Smoking Cessation on Lipids and Lipoproteins: Outcomes from a Randomized Clinical Trial // Amer. Heart J. 2011. Vol 161. № 1. P. 145–151.

21. Kriekard P., Gharacholou S.M., Peterson E.D. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in older adults: a status report // Clin. Geriat. Med. 2009. Vol. 25. № 4. P. 745–755.

22. Minami G., Ishimitsu T., Matsuoka H. Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers // Hypertension. 1999. Vol. 33. № 1 (pt 2). P. 586–590.

23. Poreba R., Skoczynska A., Derkacz A. Effect of tobacco smoking on endothelial function in patients with coronary arteriosclerosis // Pol. Arch. Med. Wewn. 2004. Vol. 111. № 1. P. 27–36.

24. WHO global report on mortality attributable to tobacco. World Health Organization, 2012.

25. WHO global report on mortality attributable to tobacco. Enforcing bans on tobacco advertising promotion and sponsorship. World Health Organization, 2013.

Поступила в редакцию 03.07.2018
После доработки 18.10.2018
Принята к публикации 29.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 152–158

N. S. Arkhipova [1], E. K. Popova [2], I. O. Popov [2]

PREVALENCE AND INTENSITY OF SMOKING AMONG THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE OF OLDER AGE LIVING IN THE FAR NORTH

[1] Yakutsk science center of complex medical problems, 4 Sergelyahsky str., Yakutsk 677010, e-mail: nati8692@mail.ru; [2] Medical Institute of M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, 42 Kulakovskogo str., Yakutsk 677000, e-mail: ecapopova@yandex.ru

The article presents an analysis of the prevalence, intensity and correlation of smoking with other risk factors of ischemic heart disease among patients with chronic ischemic heart disease aged 60 years and older living in the Far North on the basis of ethnicity, age and sex. Smoking dependence on age was traced in patients of non-indigenous ethnicity. There was a lower prevalence of smoking among women, as opposed to men and among long-livers in comparison with the elderly and senile age. High intensity and length of smoking were revealed in both ethnic groups of men patients. The average smoking experience of smokers at the time of the survey was more than 50 years, and of former smokers — more than 30 years. The quantity of more than 25 packs per year was established as a high smoking index for both ethnic groups. The high smoking index is 1,5 times more common in patients of non-indigenous ethnicity compared to Yakut group. The highest smoking index was recorded in the group of patients under 75 years. The higher the smoking index is in smoking non-indigenous group, the lower is the cholesterol level of HDL regardless of the place of birth and the length of residence in the Far North. The analysis has revealed the correlation of smoking with other risk factors: blood lipids, arterial pressure (BP), body mass index (BMI), abdominal obesity (AO) and the dependence of the suffered myocardial infarction from the smoking experience and the value of smoking index. Smoking cessation leads to a decrease in blood pressure, BMI, and promotes HDL cholesterol.

Key words*: smoking, prevalence, patients indigenous (Yakut) and non-indigenous ethnicity, chronic ischemic heart disease, metabolic risk factors, old, senile age, long-livers, Far North*

© Р. Р. Бериханова, И. А. Миненко, 2019
УДК 612.62:616-008.9:618.173-08

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 159–165

Р. Р. Бериханова[1], *И. А. Миненко*[2]

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ*

[1] Центральная клиническая больница гражданской авиации, 125367, Москва, Иваньковское шоссе, 7, e-mail: rumiska07@mail.ru; [2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8

Угасание работы яичников сопровождается снижением сексуальной функции, которая для современной женщины имеет немаловажное значение. Цель исследования — оценка влияния комплексных нелекарственных программ коррекции климактерических расстройств на сексуальную функцию женщин с метаболическим синдромом. Обследованы 330 женщин 45–50 лет с климактерическим синдромом легкой и средней степени тяжести на фоне метаболического синдрома, которые были разделены на пять групп. Стандартное лечение получали все пациентки. Женщины основной группы и групп сравнения применяли лечебную физкультуру, питьевую бальнеотерапию, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов, а также преформированные физические факторы в различных сочетаниях — вибротерапию, полноспектровую и селективную хромотерапию, мело-, арома- и аэроионотерапию. В контрольной группе использовали только стандартное лечение. Оценивали индекс женской сексуальной функции. При одновременном использовании вибро-, хромо-, мело-, аэроионо-, ароматерапии индекс увеличивался максимально: на 26 % — у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени, на 20 % — у пациенток с климактерическим синдромом средней степени. Таким образом, комплексная нелекарственная коррекция климактерических расстройств с физиотерапией улучшает качество жизни женщины с метаболическим синдромом за счет положительного влияния на ее сексуальную составляющую.

Ключевые слова: климактерический синдром, метаболический синдром, нелекарственные методы, сексуальная функция

Для современной женщины характерно стремление к сохранению привлекательности и сексуальности. В период угасания функции яичников резкое снижение качества жизни женщины, в том числе сексуальной, обусловлено негативным влиянием возрастной гипоэстрогении на физическое и психическое самочувствие, деформацией эмоционального статуса на фоне негативных изменений в семейной, социальной и трудовой активности [5, 13]. Сложность диагностики и лечения проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) и половых расстройств обусловлена деликатностью страданий, стремлением пациентки их скрыть, ложным убеждением, что они являются «возрастной нормой» [2, 6]. Диапазон частоты сексуальных расстройств в этом периоде, по данным литературы, широк — 23–87 % [1, 7, 8, 12, 14]. Дефицит эстрогенов сопровождается ухудшением гемодинамики в сосудах влагалища, замедлением регенерации, нарушением вагинальной микробиоты [4, 9, 10, 15]. При исходном наличии у пациентки метаболического синдрома (МС), обменно-гормональные, гемодинамические сдвиги в период угасания функции яичников усугубляются по принципу взаимного отягощения. Возрастающее внимание женщины XXI в. к качеству своей сексуальной жизни, увеличение численности зрелых женщин, частоты МС в популяции (и особенно в период регресса функции яичников) ориентируют на поиск эффективных нелекарственных методов коррекции климактерических расстройств, в том числе в контексте интимных дисфункций. Остроту проблемы усиливает невозможность применения менопаузальной гормональной терапии и необходимость снижения медикаментозной нагрузки при коморбидной патологии.

Цель исследования — оценка влияния различных комплексных нелекарственных программ коррекции климактерических расстройств у пациенток с МС на сексуальную функцию.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (РГНФ), проект № 17-01-00434-а.

Материалы и методы

Проведено контролируемое рандомизированное исследование на базе консультативно-диагностической поликлиники ФБУ «ЦКБ гражданской авиации» (Москва) с участием 330 женщин, давших информированное добровольное согласие, в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP-Good Clinical Pratice) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (№ 01–13 от 23.01.2013).

Пациентки были ранжированы на пять групп, каждая из которых была разделена на две подгруппы по величине суммарного модифицированного менопаузального индекса: 1-я подгруппа — пациентки с климактерическим синдромом (КС) легкой степени тяжести, 2-я — пациентки с КС средней степени тяжести.

Основная группа — 60 женщин, у которых применяли лечебный комплекс А: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой (SPA-капсула), — вибротерапия, полноспектровая и селективная хромотерапия, мело-, арома-, аэроионотерапия; лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения (диетотерапия, нормализация образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов *A*, *E*). Подгруппа А1 — 32 женщины, подгруппа А2 — 28 женщин.

1-я группа сравнения — 59 женщин, у которых применяли комплекс Б: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой (SPA-капсула), — вибро-, мело-, арома-, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа Б1 — 30 женщин, подгруппа Б2 — 29 женщин.

2-я группа сравнения — 66 женщин, у которых применяли комплекс В: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой (SPA-капсула), — полноспектровая и селективная хромотерапия, мело-, арома-, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа В1 — 34 женщины, подгруппа В2 — 32 женщины.

3-я группа сравнения — 70 женщин, у которых использовали комплекс Г: поливитамины с минералами, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия на фоне стандартного лечения. Подгруппа Г1 — 36 женщин, подгруппа Г2 — 34 женщины.

Контрольная группа — 75 женщин, у которых применяли комплекс Д: стандартное лечение, включающее диетотерапию, нормализацию образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов *A*, *E*. Подгруппа Д1 — 38 женщин, подгруппа Д2 — 37 женщин.

Группы были сравнимы по возрасту, социальному и образовательному статусу, региону проживания, характеру генитальных и экстрагенитальных заболеваний.

Критерии соответствия

Критерии включения: женщины 45–50 лет (средний возраст — 47,2±3,2 года) в периоде менопаузального перехода или ранней естественной постменопаузы (до 2 лет); наличие исходно МС, диагностированного в соответствии с критериями International Diabetes Federation (2005); давность МС — 2–5 лет; наличие КС легкой и средней степени тяжести, типичная осложненная форма (на фоне МС); отсутствие приема МГТ в анамнезе; отсутствие исходно нарушений функции щитовидной железы.

Критерии невключения: наличие грубых психических расстройств, алкогольной зависимости, наркотической зависимости, заболеваний сердечно-сосудистой системы в острой стадии, острых воспалительных заболеваний, геморрагии и склонности к ней, злокачественных или неверифицированных новообразований, опухолей в стадии роста и требующих хирургического лечения, заболеваний с признаками тяжелой органной недостаточности, исходное нарушение функции щитовидной железы по результатам гормонального обследования, дисбактериоз кишечника III степени, сахарный диабет, вагинит.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость физических факторов, индивидуальная непереносимость компонентов витаминно-минерального средства.

Базовое лечение, включающее нормализацию образа жизни, сна, диетотерапию и повышение фи-

зической активности, проводили во всех группах в непрерывном режиме. Страдающие артериальной гипертензией пациентки получали стандартную антигипертензивную терапию — моксонидин (Физиотенз) 200 мкг внутрь 1 раз в сут [приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)»].

Базовое лечение

Применяли редукционную диету, включающую продукты с содержанием сложных углеводов, большого количества пищевых волокон, рекомендован дробный прием пищи 5–6 раз в сут малыми порциями в одно и то же время. Ограничивали употребление простых углеводов, насыщенных жиров, соли до 3 г/сут, исключали прием кофе, алкоголя. Повышение физической активности достигалось за счет ежедневной ходьбы на свежем воздухе в течение 30 мин, работы на дачном участке, плаванием. Участницы исследования были мотивированы на отказ от курения, соблюдение режима труда и отдыха.

Питьевая бальнеотерапия

Пациентки принимали внутрь минеральную воду «Ессентуки № 4» в объеме 180–300 мл (3 мл на 1 кг массы тела) комнатной температуры за 30 мин до еды в течение 4 нед. Повторные курсы бальнеотерапии проводили через 3 мес.

Лечебная физкультура

Ежедневная утренняя гигиеническая гимнастика в течение 10–15 мин с элементами дыхательной гимнастики по 10–15 мин, тренировка мышц тазового дня (упражнение Кегеля).

Физиотерапия

Применяли комбинации преформированных физиотерапевтических факторов, генерируемых физиотерапевтической установкой «Spectra Color SPA System» («Sybaritic Inc.», США, рег. удостоверение МЗ РФ № 97/532 от 22.05.1997). Совместимость физических факторов соответствовала приложению «Перечня необходимых медицинских услуг и процедур, отпускаемых в специализированных санаториях больному по профилю его заболевания: Методические указания» (утверждены Минздравом РФ 22.12.1999, № 99/229).

В основной группе использовали программу, включающую сочетанное воздействие вибротерапии, полноспектровой и селективной хромотерапии, мело-, арома-, аэроионотерапии (комплекс А). В 1-й группе сравнения применяли воздействие вибро-, мело-, арома-, аэроионотерапии (комплекс Б). Во 2-й группе сравнения комбинировали полноспектровую и селективную хромотерапию, мело-, арома-, аэроионотерапию (комплекс В).

Общую вибротерапию осуществляли в течение 15 мин: за счет вмонтированных в ложе капсулы передатчиков многоточечной вибрации достигался эффект ручного массажа, который оказывал анальгезирующее и релаксирующее действие, снимал утомление и повышал работоспособность мышц. Использовали режим вибрации с частотой 10–60 Гц и нарастающей амплитудой до 7 мм, нарастанием частоты вибрации в течение 8–10 с.

Стереозвуковой системой с CD-плеером проводили пассивную (рецептивную) мелотерапию с применением релаксирующих мелодий в течение 30 мин. Через четырехканальную систему распыляли ароматические масла внутри капсулы — лаванда (*Lavandula officinalis*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Длительность ароматерапии составляла 30 мин. Полноспектровую хромотерапию применяли в течение 30 мин, длина волны — 760–400 нм. Селективная хромотерапия заключалась в использовании зеленого света в течение 30 мин (длина волны — 530 нм). Аэроионизацию посредством обдува лица прохладным воздухом с преобладанием отрицательных ионов проводили в течение 30 мин. Внутри капсулы создавался особый индивидуальный комфортный микроклимат. Температурный режим — 30–35 °С. Контурное ложе с поддерживающими подушечками обеспечивало пациентке принятие наиболее удобной и расслабляющей позы. Сеансы в условиях физиотерапевтической установки «Spectra Color SPA System» проводили 2 раза в нед в течение 30 мин, курс — 10 сеансов, повторный курс — через 3 мес, всего 20 процедур за время наблюдения.

Витамины и минералы

Пациентки контрольной группы принимали внутрь витамин *A* (ретинола пальмитат) 100 000 МЕ и витамин *E* (альфа-токоферола ацетат) 0,1 г 2 раза в день в течение 30 дней, повторные курсы — через 4 мес согласно инструкции.

Пациентки основной группы и групп сравнения принимали перорально комбинацию витаминов

и минералов: 22 сбалансированных компонента («Менопейс®» («Menopace®»), «VitabioticsR», Великобритания, рег. номер № П N015844/01) и кальция карбонат с колекальциферолом (витамин D_3) — «Кальций-Д3 Никомед» (Calcium-D3 Nycomed, рег. номер № П N013478/01, «Nycomed Pharma», Норвегия). Менопейс® принимали по 1 капсуле в сут во время или после еды, курс лечения — 6 мес. Кальций-Д3 Никомед, содержащий кальция карбонат 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг) и колекальциферол (витамин D_3) 5 мкг (200 МЕ) в виде концентрата колекальциферола — 2 мг, принимали внутрь по 1 таблетке 2 раза в день 1 мес, повторный курс — через 3 мес.

Степень выраженности климактерических нарушений определяли модифицированным менопаузальным индексом (ММИ) Купермана (версия Е. В. Уваровой, 1983). Оценивали данные врачного анамнеза, индекс женской сексуальной функции (The Female Sexual Function Index FSFI, [16]) по шести основным параметрам: влечение, возбуждение, увлажнение, оргазм, удовлетворенность, боль. Балл по каждому домену получали умножением полученного показателя (0-5) на множитель, общий балл — суммой всех составляющих. Наличие нарушения половой функции по каждому домену констатировали по следующим параметрам: величина балла либидо <3,6; балла возбуждения <4,2; балла любрикации <4,8; балла оргазма <3,6; балла удовлетворения <4,8; балла боли <2,4; общий балл — <24,7.

Для статистического анализа результатов исследования использовали стандартный пакет программы Statistica® for Windows 6.0 («StatSoft Inc.», USA). Количественные показатели представлены в виде числа случаев (n), средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). При нормальном распределении признаков применяли параметрические критерии. Достоверность различий средних значений определяли по t-критерию Стьюдента, сравнение относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, — по точному методу Фишера, оценку статистической значимости различий относительных показателей (независимых выборок) — непараметрическим методом по χ^2-критерию Пирсона, количественных — по критерию Вилкоксона. Различия считали статистически достоверными при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сексуальная активность была сохранена в подгруппе А1 у 31 (96,9 %) женщины, в подгруппе А2 — у 23 (82,1 %), в подгруппе Б1 — у 29 (96,7 %), в подгруппе Б2 — у 24 (82,8 %), в подгруппе В1 — у 33 (97 %), в подгруппе В2 — у 26 (81,3 %), в подгруппе Г1 — у 35 (97,2 %), в подгруппе Г2 — у 28 (82,4 %), в подгруппе Д1 — у 37 (97,4 %), в подгруппе Д2 — у 31 (83,8 %). Остальные пациентки сообщили о полном отсутствии интереса к сексуальной жизни. Таким образом, в 1-х подгруппах количество сексуально активных женщин было достоверно выше, чем во 2-х — 165 (97,1 %) против 132 (82,5 %), $\rho<0,05$, что можно объяснить более высокой выраженностью ГУМС у женщин 2-х подгрупп, определяющего выраженный дискомфорт при половой жизни.

Половые нарушения носили преимущественно комбинированный характер во всех группах. При этом отмечено увеличение частоты сексуальных страданий с возрастом. Нарушение половой функции заключалось в снижении либидо, любрикации, расстройстве оргазма, наличии боли и дискомфорта. В структуре интимных расстройств превалировало снижение либидо.

Из сексуально активных женщин исходно общую удовлетворительную оценку качества интимной жизни дали 65 (39,4 %) пациенток с КС легкой степени. Таких пациенток с КС средней степени тяжести было достоверно меньше — 34 (25,8 %), $\rho<0,05$.

Через 6 мес лечения количество удовлетворенных качеством интимной жизни женщин достоверно увеличилось в подгруппах А1, Б1 и В1 на 45,2; 44,9 и 42,4 % соответственно ($\rho<0,05$), различия между подгруппами недостоверны. В подгруппе Г1 количество таких женщин через 6 мес увеличилось на 17,1 %, но статистически незначимо, при этом показатель был достоверно ниже с сравнении с показателем у подгруппы А1 (57,1 против 83,9 %).

Количество пациенток с КС средней степени тяжести, удовлетворенных качеством интимной жизни, достоверно увеличилось только в подгруппе А2 — на 43,5 % ($\rho<0,05$). В подгруппах Б2, В2 и Г2 через 6 мес лечения прирост показателя составил 16,7; 15,4 и 10,7 % соответственно, но он не был достоверным относительно исходных значений, при этом выявлено статистически значимое отличие от показателя у подгруппы А2.

В подгруппах Д1 и Д2 контрольной группы обнаружено снижение количества положительно оценивающих качество половой жизни женщин на 10,8 и 12,9 % соответственно, но оно не было достоверным.

Балльная оценка сексуальной функции у активных женщин показала, что в точках контроля показатели по всем доменам у пациенток с КС средней степени тяжести были достоверно ниже против соответствующих показателей у пациенток с КС легкой степени тяжести.

По домену «либидо» достоверный прирост показателя наблюдали уже через 3 мес лечения в подгруппах А1, Б1 и В1 на 20,9; 16,9 и 16,3 % соответственно ($p<0,05$), однако нормальных значений через 3 мес лечения он достиг только в подгруппе А1 — 3,6±0,1 балла, а через 6 мес лечения показатель нормализовался во всех указанных подгруппах, увеличившись на 27,4; 24,3 и 22,3 % соответственно ($p<0,05$), достоверных различий между подгруппами не выявлено. В подгруппе Г1 прирост балла «либидо» составил через 3 мес лечения 7,9 %, через 6 мес — 14,9 % ($p<0,05$), но значения были достоверно ниже значений у подгруппы А1.

Из пациенток с КС средней степени тяжести максимальное достоверное увеличение балла сексуального желания продемонстрировала только подгруппа А2: через 3 мес лечения — на 20,9 %, через 6 мес — на 25,9 % ($p<0,05$). Через 6 мес лечения статистически значимый прирост показателя отмечен в подгруппах Б2, В2, и Г2 на 10,8; 11,5 и 7,2 % соответственно ($p<0,05$), однако значения в указанных подгруппах были достоверно ниже показателя у подгруппы А2.

Достоверное увеличение показателя по домену «возбуждение» наблюдали у пациенток с КС легкой степени тяжести подгрупп А1, Б1 и В1 уже через 3 мес лечения на 14,2; 9 и 7,3 % соответственно ($p<0,05$). Через 6 мес лечения достоверный прирост балла «возбуждение» зафиксирован в подгруппах А1, Б1, В1 и Г1 на 19,7; 15,3; 12,8 и 8,7 % соответственно ($p<0,05$), различия между подгруппами были статистически незначимы. У пациенток с КС средней степени тяжести данный показатель через 3 мес достоверно увеличился только в подгруппе А2 на 13,5 %, а через 6 мес — в подгруппах А2, Б2, В2 на 18,6; 15,8 и 11,2 % соответственно ($p<0,05$), различия между подгруппами статистически незначимы. Прирост показателя в подгруппе Д2 не был достоверным.

Достоверный прирост показателя по домену «любрикация» у пациенток с КС легкой степени тяжести через 3 мес показала только подгруппа А1, где он составил 8,5 %, а через 6 мес статистически значимое увеличение балла зафиксировано в подгруппах А1, Б1, и В1 на 23,1; 11,1 и 9,6 % соответственно ($p<0,05$), достоверных различий между подгруппами не выявлено. У пациенток с КС средней степени тяжести достоверное увеличение данного показателя на 23 % обнаружено только в подгруппе А2 через 6 мес лечения ($p<0,05$).

Сравнительный анализ количества баллов по доменам «оргазм», «удовлетворенность» и «боль» выявил статистически значимое увеличение показателей только в подгруппах А1 и А2. По домену «оргазм» через 6 мес лечения показатель увеличился на 23,5 и 22,1 % соответственно ($p<0,05$). Достоверный прирост показателя «удовлетворенность» обнаружен через 3 мес лечения в подгруппе А1 на 14 %, через 6 мес — в подгруппах А1 и А2 на 28,7 и 27,2 % соответственно ($p<0,05$). Увеличение балльной оценки по домену «боль» зафиксировано в подгруппах А1 и А2 через 3 мес лечения на 18 и 16,1 %, через 6 мес — на 35 и 34,7 % соответственно ($p<0,05$). Отметим, что через 6 мес лечения число баллов по доменам «оргазм», «удовлетворенность» и «боль» было достоверно выше в подгруппах основной группы против аналогичных показателей у групп сравнения и контрольной группы. Обращало внимание ухудшение показателей по всем доменам в обеих подгруппах контрольной группы, причем в подгруппе Г2 оно было статистически значимым на 6 мес наблюдения по пунктам «возбуждение» и «удовлетворенность».

Таким образом, достоверный прирост суммарного индекса женской сексуальной функции у пациенток с КС легкой степени тяжести был обнаружен уже через 3 мес терапии в подгруппах А1, Б1 и В1 на 14,7; 7,2 и 6,2 %, а через 6 мес он составил 26, 12 и 11,4 % соответственно ($p<0,05$), *таблица*. В подгруппе Г1 достоверный прирост ИЖСФ отмечен только через 6 мес лечения на 6,7 % ($p<0,05$). Необходимо заметить, что у пациенток всех обследуемых подгрупп ИЖСФ достиг нормального значения только в подгруппе А1 через 6 мес лечения — 24,71±0,33 балла. У пациенток с КС средней степени тяжести статистически значимое увеличение показателя через 3 мес лечения наблюдали в подгруппах А2 и Б2 на 13,8 и 7,3 % соответственно ($p<0,05$). Через 6 мес достоверный прирост ИЖСФ был отмечен в под-

Индекс женской сексуальной функции

Точка контроля	Основная группа, *n*=54		1-я группа сравнения, *n*=53	
	А1, *n*=31	А2, *n*=23	Б1, *n*=29	Б2, *n*=24
До лечения	19,61±0,32	15,44±0,37 3)*	19,78±0,31	15,55±0,28 3)*
Через 3 мес	22,51±0,34 2)*	17,57±0,3 2)*,3)*	21,21±0,34 1)*, 2)*	16,69±0,29 1)*, 2)*, 3)*
Через 6 мес	24,71±0,33 2)*	19,32±0,36 2)*, 3)*	22,17±0,42 1)*, 2)*	17,24±0,27 1)*, 2)*, 3)*

1)* $p<0,05$ по сравнению с показателями у основной группы; 2)* $p<0,05$ по сравнению с показателями до лечения;
3)* $p<0,05$ при сравнении показателей 1-й и 2-й подгрупп.

группах А2, Б2, В2 и Г2 на 20; 10,9; 9,2 и 5,2 % соответственно ($\rho<0,05$). Важно, что в обеих подгруппах основной группы ИЖСФ на фоне лечения был достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями у групп сравнения и контрольной группы. В контрольной группе отмечено нарастание сексуальных расстройств, что в итоге проявилось достоверным регрессом ИЖСФ через 6 мес наблюдения в подгруппе Д1 на 6,3 %, в подгруппе Д2 — на 13,3 % ($\rho<0,05$).

У пациенток с МС в период угасания функции яичников исходные васкулярные, метаболические нарушения предопределяют раннее развитие и значительную выраженность сексуальной дисфункции [4, 11]. Проявления вагинальной атрофии и негативный психоэмоциональный настрой являются ведущими причинами отказа зрелых женщин от интимной близости [3]. Улучшению сексуальной функции обследуемого контингента женщин способствовали такие синергические эффекты составляющих лечебные комплексы факторов, как снижение массы тела, улучшение гормонального фона, нормализация углеводного и жирового обмена, улучшение микробиоценозов кишечника и влагалища, уравновешивающее воздействие на вегетативную сферу и регрессия проявлений ГУМС.

Выводы

У пациенток с метаболическим синдромом в пери- и ранней постменопаузе применение комплексной нелекарственной коррекции с физиотерапевтическим компонентом значимо улучшает сексуальную функцию. Повышению эффективности лечения способствует его ранее начало (в периоде менопаузального перехода) и одновременное использование синергически действующих преформированных физических факторов — вибро-, хромо-, мело-, аэроионо-, ароматерапии. Стандартный подход не улучшает сексуальную функцию.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Акклер Л.В. Патология климактерия: Рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2010.

2. Балан В.Е., Ковалёва Л.А. Урогенитальная атрофия в климактерии // Доктор.Ру. 2014. Спец. выпуск № 1 (5). С. 17–20.

3. Глазунова А.В., Юренева С.В., Ежова Л.С. Вульвовагинальная атрофия: симптомы, влияние на эмоциональное благополучие, качество жизни и сексуальную функцию // Акуш. и гин. 2015. № 12. С. 97–102.

4. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. М., 2011.

5. Касян В.Н Сексуальная дисфункция у женщин: какие гормоны виноваты? Дни гормональной терапии в Калининграде // Consilium medicum. 2015. № 17. С. 16–27.

6. Ковалева Л.А. Особенности профилактики и лечения инфекций мочевых путей у женщин // Гинекология. 2013. № 2. С. 54–57.

7. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. М.: Литтерра, 2010.

8. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Шелковникова Н.В. Урогенитальные проявления климактерического синдрома, лечение // Казан. мед. журн. 2012. № 2. С. 208–211.

9. Потатуркина-Нестерова Н.И., Ивандеева О.И., Немова И.С. Изменение показателей иммунореактивности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища при метаболическом синдроме // Фундаментальные исследования. 2012. № 5. С. 334–337.

10. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // Акуш., гин. и репродукция. 2010. № 1. С. 21–36.

11. Соловьева А.В., Дубинина И.И. Особенности развития метаболического синдрома у женщин // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 57–62.

12. Хащенко Е.П. Сексуальное функционирование женщин в браке в разные возрастные периоды // В сб.: Материалы XXXI Международной заочной науч.-практич. конф. «Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии» (21 августа 2013 г.). Новосибирск: СибАК, 2013.

13. Gartoulla P., Worsley R., Bell R.J., Davis S.R. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years // Menopause. 2015. Vol. 22. № 7. P. 694–701.

14. Mansell D., Salinas G., Sanchez A., Abdolrasulnia M.J. Attitudes toward management of decreased sexual desire in premenopausal women: a national survey of nurse practitioners

у пациенток обследованных групп, общий балл (*M±m)*

2-я группа сравнения, *n*=59		3-я группа сравнения, *n*=63		Контрольная группа , *n*=68	
В1, *n*=33	В2, *n*=26	Г1, *n*=35	Г2, *n*=28	Д1, *n*=37	Д2, *n*=31
19,85±0,28	15,68±0,29 3)*	19,95±0,29	15,81±0,28 3)*	20,10±0,34	15,96±0,27 3)*
21,08±0,29 1)*, 2)*	16,21±0,27 1)*, 3)*	20,55±0,31 1)*	16,05±0,28 1)*, 3)*	19,48±0,31 1)*	15,17±0,26 1)*, 3)*
22,13±0,32 1)*, 2)*	17,12±0,30 1)*, 2)*, 3)*	21,28±0,29 1)*, 2)*	16,64±0,29 1)*, 2)*, 3)*	18,83±0,27 1)*, 2)*	13,84±0,25 1)*, 2)*, 3)*

and physician assistants // Allied Hlth. 2011. Vol. 40. № 2. P. 64–71.

15. Pickar J. H. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // Maturitas. 2013. Vol. 75. P. 3–6.

16. Rosen R., Brown C., Heiman J. et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function // J. Sex. Marital Ther. 2000. Vol. 26. P. 191–208.

Поступила в редакцию 22.06.2018
После доработки 24.06.2018
Принята к публикации 05.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 159–165

R. R. Berihanova [1], I. A. Minenko [2]

THE CAPABILITIES OF COMPLEX NON-DRUG PROGRAMS IN THE CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL CLIMACTERIC DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

[1] Central clinical hospital of civil aviation, 7 Ivan'kovskoe shosse, Moscow 125367, e-mail: rumiska07@mail.ru;
[2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., Moscow 119048

Ovarian failure is accompanied by a decrease in sexual function, which plays quite an important rolefor modern women. Purpose: to evaluate the impact of complex non-drug programs for correcting climacteric disorders on the sexual function of women with metabolic syndrome. We examined 330 women aged 45–50 with a climacteric syndrome of mild and moderate severity against the background of the metabolic syndrome. Patients were formed into 5 groups. All patients received standard treatment.Women of the main group and comparison groups were treated with exercise therapy, drinking balneotherapy, additional oral intake of multivitamins and minerals, and preformed physical factors in various combinations: vibrotherapy, full-spectrum and selective chromotherapy, melody therapy, aromatherapy, aeroionotherapy. In the control group, only standard treatment was used. A dynamic evaluation of the Sexual Function Index wasperformed. With the simultaneous use of vibration therapy, chromotherapy, melody therapy, aeroionotherapy, aromatherapy, the index of female sexual function increases as much as 26% in patients with menopausal syndrome of mild degree and 20% in patients with moderate menopausal syndrome. Thus, the complex non-drug correction of menopausal disorders with simultaneous application of all specified physiotherapeutic can improve the quality of life of a woman with a metabolic syndrome due to a positive effect on its sexual component.

Key words: *climacteric syndrome, metabolic syndrome, non-drug therapy, sexual function*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.28-008.14-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 166–173

Л. Е. Голованова[1, 2], *М. Ю. Бобошко*[1, 3], *Е. А. Квасов*[2], *Е. С. Лаптева*[1]

ТУГОУХОСТЬ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП*

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] Городской гериатрический центр, 190103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148, e-mail: evgeniy.kvasov@aol.com; [3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Распространенность нарушений слуха у населения многих стран мира неуклонно растет. Одной из основных причин этой негативной тенденции является увеличение продолжительности жизни и доли пожилого населения в популяции, а значит, увеличение числа людей с возрастными изменениями слуховой системы (пресбиакузисом). Старение сопровождается в первую очередь повреждением структур внутреннего уха, однако может затрагивать и центральные отделы слухового анализатора, обусловливая расстройства на всех уровнях слухового неврального пути. Пресбиакузис сопровождается нарушением слуха и разборчивости речи. Наряду с речевым слухом страдает пространственный слух. Так же как и в других странах мира, в России распространенность возрастной тугоухости растет год от года. Сведения о частоте встречаемости нарушений слуха в РФ разнятся, что связано с отсутствием единых подходов по учету лиц с нарушениями слуха. Для информационного обеспечения комплексной медико-социальной реабилитации сурдологических больных необходимо создание сурдологического регистра. Поскольку снижение слуха имеет существенное негативное воздействие на качество жизни пациентов, знания о распространенности слуховых расстройств у населения позволят правильно планировать потребность в технических средствах слухоречевой реабилитации на государственном уровне, способствовать социальной реабилитации и активному долголетию граждан старших возрастных групп.

Ключевые слова: распространенность тугоухости, пресбиакузис, качество жизни

Данные мировой статистики о распространенности тугоухости у взрослого населения

Снижение слуха (тугоухость) является серьезной медицинской и социальной проблемой. Эта патология распространена по всему земному шару и поражает все возрастные группы населения. По данным ВОЗ, 4–7 % населения страдает нарушениями слуховой функции. Так, в 2015 г. в мире насчитывалось 360 млн человек (примерно 5 % мирового населения) с инвалидизирующей потерей слуха, из которых 328 млн — взрослые. По данным ВОЗ, опубликованным в 2018 г., численность больных, страдающих потерей слуха, достигла 466 млн, причем к 2030 г. прогнозируется увеличение до 630 млн, а к 2050 г. — до 900 млн. В период 1990–2016 гг. численность лиц с инвалидизирующей потерей слуха в 12 самых густонаселенных странах мира (Бангладеш, Бразилия, Китай, Индия, Индонезия, Япония, Мексика, Нигерия, Пакистан, Филиппины, РФ, США) возросла почти в 2 раза. В настоящее время в странах Северной Америки численность тугоухих достигает 46 млн человек, в странах Центральной и Восточной Европы — 34 млн, в странах Восточной Азии — 100 млн, а в странах Африки — 49 млн [56].

Таким образом, потеря слуха становится все более распространенным явлением. Если не обратить эту тенденцию вспять, то она приведет к неоправданным затратам в системах здравоохранения. Будет возрастать потребность в слуховых аппаратах, кохлеарных имплантах и других технических средствах слухоречевой реабилитации. Кроме того, будет увеличиваться потребность в квалифицированных специалистах, работающих в области диагностики и реабилитации нарушений слуха. Отсутствие адекватной слуховой реабилитации может негативно сказаться не только на отдельных людях, которые все больше будут оказываться в ситуациях социальной изоляции, но и на обществе в целом. Целый ряд стран мира,

* Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (проект № 18-015-00296).

в том числе и РФ, признали, что нынешнюю динамику необходимо остановить, прежде всего, путем профилактики и лечения заболеваний, приводящих к нарушениям слуха [56].

Среди причин увеличения числа глухих и тугоухих во многих стран мира отмечают распространение инфекционных заболеваний, особенно гриппа, применение ототоксических лекарственных препаратов, повреждающее действие шума и вибрации, в том числе широкое использование персональных аудиоустройств с небезопасными уровнями звукового воздействия, а также шумовое воздействие, связанное с профессиональной деятельностью [9, 11, 56]. Другим важным фактором, способствующим развитию тугоухости, является возрастание продолжительности жизни, ведущее к увеличению числа людей с возрастными изменениями слуховой системы.

Пресбиакузис является наиболее распространенным сенсорным нарушением у пожилых людей и третьим наиболее распространенным хроническим состоянием у пожилых американцев после гипертензии и артрита [20, 41].

По данным ВОЗ и Министерства здравоохранения США, в 2016 г. ухудшениями слуха страдали более 50 млн американцев, что составило около 16 % всего населения страны. Потеря слуха, особенно на высоких частотах, была выявлена у 8,5 % людей 20–29 лет и у 17 % людей 30–39 лет. В Америке тугоухостью страдают 70 % лиц 70–79 лет, 92 % — 80–89 лет и до 100 % лиц старше 90 лет, живущих в домах престарелых. У мужчин потерю слуха диагностируют в 5,5 раза чаще, чем у женщин [16, 51]. В Австралии снижением слуха страдают около 50 % лиц старше 55 лет [53].

Исследование по распространенности снижения слуха у жителей Нигерии 45–93 лет выявило снижение слуха у 88,4 % выборки. Среди факторов риска снижения слуха были отмечены: отягощенный семейный анамнез — 11,6 %, прием ототоксических лекарственных препаратов — 24,6 %, артериальная гипертензия — 34,8 %, воздействие шума — 21,7 %, сахарный диабет — 8,7 %, наличие артрита — 13 %, курение — 7,3 %, применение алкоголя — 14,5 % [54].

Особенности слуховой функции у пожилых людей

Термином «пресбиакузис» обозначают постепенную потерю слуха, которая возникает у большинства людей по мере старения организма. Это сложное заболевание с многофакторной этиологией, включающей как физиологическую дегенерацию структур слухового анализатора, так и результат «внешних» воздействий. Например, шум высокой интенсивности, ототоксические эффекты фармакологических препаратов оказывают значительное влияние на сенсорные клетки. Заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, сопровождающийся гипергликемией и окислительным стрессом, могут способствовать кохлеарной микроангиопатии и слуховой невропатии [23, 26, 34, 39].

По мнению ряда ученых, пресбиакузис обусловлен, прежде всего, повреждением структур внутреннего уха, в частности потерей сенсорных волосковых клеток в улитке (сенсорный пресбиакузис) [30, 39, 50]. Однако с возрастом могут развиваться изменения и в других отделах слуховой системы, в том числе в центральных отделах анализатора, в спиральном ганглии (уменьшение числа клеток ганглия), может развиваться атрофия *stria vascularis*, которая является метаболическим насосом, генерируя эндокохлеарный потенциал, и увеличиваться жесткость базилярной мембраны улитки [19, 33]. В настоящее время ученые рассматривают патогенез старческой, инволюционной тугоухости как состояние, обусловленное расстройствами на всех уровнях слухового невронального пути как единой функциональной системы [29].

У пациентов с пресбиакузисом развивается прогрессирующая двусторонняя сенсоневральная потеря слуха. Снижение слуха обычно бывает симметричным, но, по результатам исследования M. J. Leskowitz и соавт. (2016), при возрастной тугоухости, в большей степени у лиц 95 лет и старше, могут быть и асимметричные пороги слуха, которые не связаны с ретрокохлеарной патологией [40]. Существует мнение, что возрастание асимметрии слуха связано с ухудшением процессов интеграции бинауральной информации, возможно, обусловленным постепенной демиелинизацией межполушарных связей [5].

По данным тональной пороговой аудиометрии, при пресбиакузисе чаще всего диагностируют полого- или крутонисходящую кривую с преимущественным повышением порогов в области высоких частот. Эти варианты аудиограмм составляют более 90 % случаев [18, 26]. Другие типы аудиометрических кривых (восходящий, *U*-образной формы, «обратной» *U*-образной формы) являются редкими. Плоский тип чаще встречается

у женщин, тогда как высокочастотный крутонисходящий тип — чаще у мужчин [26, 27, 38]. По данным турецких исследователей, крутонисходящий тип аудиометрической кривой встречается чаще всего (48,5 %), реже — пологонисходящий (26,9 %) и плоский (24,5 %). При этом статистически значимых различий в разборчивости речи у пациентов с различными типами аудиограмм получено не было [38].

Не все пациенты с пресбиакузисом предъявляют жалобы на снижение слуха и своевременно обращаются к специалистам. По данным A. O. Ogunleye и соавт. (2005), жалобы на снижение слуха предъявляют около 50 % пациентов, которые приходят на прием врача-аудиолога, около 25 % снижение слуха не отмечают, а жалуются на субъективный ушной шум, или тиннитус; сочетание жалоб на снижение слуха и тиннитус отмечается примерно у 25 % пациентов [45]. При этом связи между уровнем повышения порогов слуха и громкостью тиннитуса обнаружено не было. Кроме того, пожилые, страдающие пресбиакузисом, жалуются, что речь других звучит неразборчиво, и особые трудности испытывают с восприятием свистящих и шипящих согласных (например, *ч*, *ф*, *к*, *с*, *т* или *з*) по сравнению с более низкими звуками гласных. Наибольшие трудности ощущаются при прослушивании речи, произносимой более высокими голосами (женщин и детей), чем низкими голосами мужчин. Обычно возникают трудности с пониманием разговоров при наличии фонового шума. Некоторые звуки могут быть искажены или воспринимаются как чрезмерно громкие [52].

Наряду с речевым слухом, страдает пространственный слух, который обеспечивает ряд жизненно важных функций пациентов: ориентация по слуху, способность обнаруживать и выделять полезный целевой сигнал, эффективная коммуникация в зашумленной среде [44]. При пресбиакузисе потеря слуха на высоких частотах приводит к нарушению локализации источников звука по вертикали [28, 46] и по расстоянию [17]. При асимметричном слухе возникают также искажения слухового пространства в направления влево—вправо, преимущественно со стороны хуже слышащего уха [48].

Как снижение речевой разборчивости, так и нарушение пространственного слуха связаны с поражением не только периферических, но и центральных отделов слуховой системы. Нет достаточных доказательств для подтверждения существования изолированного «центрального» пресбиакузиса, но центральная слуховая дисфункция (вовлечение в патологический процесс проводящих слуховых путей и коркового отдела анализатора) является важным компонентом пресбиакузиса в целом, затрудняя слушание в шуме, в условиях конкурентной речи, нарушая временную разрешающую способность слуховой системы и бинауральное восприятие речи (особенно при дихотическом прослушивании). С возрастом функция центральных отделов слуховой системы может снижаться быстрее, чем периферических [35, 37, 39, 50]. В этих случаях звукоусиливающая аппаратура, в том числе используемая для реабилитации, не может компенсировать дефицит центральной обработки звукового сигнала, наоборот, дополнительное усиление может усугубить эту дисфункцию [33].

Факторы риска для развития пресбиакузиса могут быть сгруппированы в четыре основные категории: 1) старение; 2) внешние воздействия, например воздействие шума; ототоксические эффекты ряда лекарств: препаратов платины, применяемых для лечения онкологических заболеваний, некоторых антибиотиков, особенно аминогликозидов, петлевых диуретиков, аспирина и других противовоспалительных средств; 3) генетическая предрасположенность; 4) сопутствующие заболевания и вредные привычки, например курение сигарет, атеросклероз сосудов головного мозга, гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность [21, 34, 47, 58].

Данные российских исследователей о распространенности возрастной тугоухости

Так же как и в других странах мира, в России распространенность возрастной тугоухости растет год от года. Согласно международным критериям, население считается старым, если в нем доля людей 65 лет и более превышает 7 %. В начале 2010 г., по данным Росстата, почти каждый восьмой россиянин, то есть 12,9 % жителей страны, находился в возрасте 65 лет и более (Федеральная служба государственной статистики [15]). Согласно официальному демографическому прогнозу, в 2030 г. доля населения в возрасте 65 лет и более увеличится до 18 % (по наиболее оптимистическому варианту увеличения общей численности жителей России) и до 19,4 % (при пессимистическом варианте) [4]. Численность людей с нарушениями слуха в РФ превышает 12 млн, из них более 3 млн нуждаются в слухопротезиро-

вании. По данным ВОЗ, с 1990 по 2016 г. численность лиц с инвалидизирующей потерей слуха в РФ увеличилась на 7 млн [57].

В работах отечественных исследователей имеются лишь отдельные сведения по распространенности тугоухости в разных регионах России. Анализ выявляет, в основном, степень распространения тугоухости в структуре заболеваний оториноларингологического профиля. В России нарушения слуха приобретенного характера встречаются у 14 % людей 34–45 лет, у 20 % — 50–60 лет, у 30 % — старше 65 лет и у 40 % — старше 70 лет [7, 12]. Исследование эпидемиологической ситуации трех областей Центрального федерального округа (ЦФО) выявило, что более половины (51,8 %) всех больных тугоухостью и глухотой, проживающих на территории трех областей ЦФО, приходится на лиц трудоспособного возраста, причем бóльшая часть из них (68,9 %) — старше 40 лет [10].

З. Н. Фарваевой и соавт. (2001) была изучена распространенность тугоухости у населения Уфы в структуре ЛОР-патологии. Нейросенсорная тугоухость занимала первое место в заболеваемости у лиц трудоспособного возраста — 22,3 %. С возрастом доля тугоухости в структуре заболеваний уха возрастает: до 42,2 % — у людей 60–69 лет и до 51 % — от 70 лет и старше. Анализ данных сурдологического центра Уфы показал, что распространенность тугоухости на 100 тыс. взрослого населения составила 488,9 у мужчин и 403,6 у женщин [13].

Немало людей с легкой и средней степенью высокочастотной тугоухости не обращаются для обследования к специалисту-сурдологу, считая это естественной потерей слуха, однако разборчивость речи у них страдает, особенно в больших и шумных помещениях. Всего в 2006 г., по данным 64 специализированных сурдологических кабинетов, в них состояли на учете 65 811 человек. По степени нарушения слуха они распределились следующим образом: I степень — 401 человек, II — 7 384, III — 19 863, IV — 9 108, глухота — 3 499 человек. Преобладали люди пожилого и старческого возраста: 61–70 лет — 10 577 человек, 71–80 лет — 11 346 [8].

У большинства взрослых (77,6 %), обратившихся за помощью в сурдологические кабинеты нашей страны, диагностируют социально-значимые нарушения слуха — тугоухость III–IV степени [12]. В то же время, в Санкт-Петербурге, по данным анализа работы сурдологического центра для взрослых, установлено, что наибольший удельный вес составляют пациенты со II степенью тугоухости — 37,8 %. Доля лиц с I степенью потери слуха составляет 32,2 %, с III — 15,3 %, а с IV степенью тугоухости и глухотой — 6,6 %. Пациенты с нормальным слухом обращаются лишь в 8,1 % случаев [3].

Сведения о распространенности нарушений слуха в РФ разнятся, что связано с отсутствием единых подходов к учету данной категории пациентов. Учет лиц с тугоухостью производят по обращаемости в специализированные центры и кабинеты, что со всей очевидностью дает заниженные результаты. Обследование лиц пожилого возраста, проживающих в социальных домах Санкт-Петербурга, показало недостаточность сурдологической помощи и реабилитационных мер, необходимых для компенсации нарушений слуха. Распространенность тугоухости у этой категории граждан достигает 81,7 %, причем в 47,6 % случаев выявляют нарушения слуха, требующие использования слуховых аппаратов. Вместе с тем, только 16,6 % обследованных были пользователями аппаратов. Высокая степень потребности в слухопротезировании и недостаточная обеспеченность сурдологической помощью требуют более широкого охвата населения, в том числе пожилого, диагностическими и реабилитационными мерами [2].

Организация сурдологической службы в РФ регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ № 178н от 09.04.2015 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „сурдология—оториноларингология”». Первый специалист, к которому попадает пациент с нарушениями слуха, — ЛОР-врач. Он проводит диагностику и лечение заболеваний уха, горла и носа, в том числе сопровождающихся нарушением слуха, которые можно диагностировать в условиях ЛОР-кабинета поликлиники. Следующий этап — сурдологический кабинет медицинской организации, в условиях которого возможно проведение пороговой тональной аудиометрии в стандартном или расширенном диапазоне частот, импедансометрии. Из реабилитационных мер возможно слухопротезирование. Углубленное обследование и реабилитацию пациентов с нарушениями слуха проводят в условиях сурдологического центра, который укомплектовывается специализированным оборудованием, а в штат персонала, кроме врачей-сурдологов-оториноларингологов, входят врач-невролог,

медицинский психолог, учителя-дефектологи-сурдопедагоги и логопеды. В условиях сурдологического центра проводят всестороннюю диагностику нарушений слуховой функции, включая не только аудиометрию и импедансометрию, но и различные аудиологические методики, направленные на выявление расстройств центрального отдела слухового анализатора, речевую аудиометрию, эндоскопические и микроскопические методы обследования ЛОР-органов, объективные методы исследования слуха (регистрация отоакустической эмиссии, стволовых вызванных потенциалов). Также в условиях сурдоцентра проводят комплексную реабилитацию: слухопротезирование аппаратами костной и воздушной проводимости, настройка речевых процессоров кохлеарных имплантов, слухоречевая психолого-педагогическая, логопедическая и медицинская поддержка. В соответствии с вышеуказанным приказом, штатные нормативы формируют из расчета одна должность врача-сурдолога-оториноларинголога на 100 тыс. обслуживаемого населения.

Актуальная проблема оптимизации сурдологической помощи — выявление истинного количества людей, страдающих слуховыми расстройствами [12]. Налаженный учет лиц с нарушениями слуха будет способствовать качественной организации сурдологической помощи и социальной реабилитации. Принципам использования информационных систем в организации сурдологической помощи населению и создания Сурдологического регистра посвящено исследование И. В. Отвагина (2004). Несмотря на то, что с момента исследования прошло более 10 лет, актуальность появления такого регистра также очевидна в наше время. Он необходим для информационного обеспечения комплексной медико-социальной реабилитации пациентов сурдологического профиля. Создание автоматизированного сурдологического регистра позволит вывести сурдологическую помощь на новый информационный уровень, что даст возможность получать данные о динамике основных показателей здоровья и обеспечить контроль выполнения программ медико-социальной реабилитации пациентов с тугоухостью, включая слухопротезирование [10].

Качество жизни пациентов с тугоухостью и методы его оценки

В связи с увеличением численности пациентов сурдологического профиля остро встает вопрос о качестве жизни (КЖ) данной категории граждан. Согласно определению ВОЗ, качество жизни — это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него большое значение и влияющими на него самого. КЖ — это степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества.

Исследовательская группа ВОЗ предложила рассматривать вопросы эффективности и качества медицинской помощи с учетом трех основных критериев — адекватности, экономичности, научно-технического уровня. При этом под адекватностью медицинской помощи понимают необходимость достижения приемлемого для больного КЖ. В настоящее время исследование КЖ проводят практически во всех областях медицины, в том числе и в оториноларингологии и сурдологии. Основным инструментом исследования КЖ являются опросники, которые делятся на два вида: 1) общие, например Medical Outcomes Study (MOS SF-36); Quality of Well-Being Index (QWB), Peds QL TM 4,0; Generic Care Scales (Peds QL); 2) специальные, например Audiological Disabilities Preference Index (ADPI); Glasgow Hearing And Benefit Profile (GHABP); Ear Infection Survey (EIS); Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ); Tinnitus Handicap Support Scales (THSS).

Общие опросники используют для оценки КЖ как здоровых, так и больных людей независимо от вида заболевания. Специальные опросники исследуют КЖ с точки зрения проблем сурдологического и аудиологического профиля. К сожалению, не все опросники прошли культурную и языковую адаптацию в России. Адаптированными для РФ опросниками в настоящее время являются MOS SF-36; Опросник качества жизни ВОЗ (ВОЗКЖ-100); Hearing Handicap Inventory for the Elderly (HHIE); Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA); Hearing Handicap Inventory for the Elderly Screening Version (HHIE-S); Hearing Handicap Inventory for Adults Screening Version (HHIA-S) [14].

Ряд авторов, кроме общих и специальных опросников, выделяют еще и частные опросники. Они оценивают не состояние здоровья в целом, а отдельные составляющие КЖ — настроение, уровень депрессии, болевого синдрома, например

опросник The Hamilton Depression Rating Scale in normal and depressives [1]. В зарубежную сурдологическую практику все шире внедряют опросники, позволяющие одновременно характеризовать качество речевого и пространственного слуха пациента. Наибольшее признание и распространение получили два опросника: The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale и Spatial Hearing Questionnaire [31, 55].

На территории РФ в последние годы были проведены работы, направленные на выявление взаимосвязи уровня КЖ с тугоухостью. Исследование, посвященное профессиональной заболеваемости сенсоневральной тугоухостью от воздействия шумового фактора и ее связи с уровнем КЖ шахтеров, было проведено в Кузбассе. Анализ проводили по лицевым учетным материалам Центра профпатологии ГАУЗ Кемеровской обл. «Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров» (Ленинск-Кузнецкий) за период 2009–2014 гг. с использованием опросников MOS SF-36 и ВОЗКЖ-100. В результате исследования было установлено, что как у пациентов с сенсоневральной тугоухостью, так и у лиц контрольной группы КЖ было снижено, главным образом, за счет показателей психологического компонента и в гораздо меньшей степени — за счет физического и социального компонентов. У группы пациентов с сенсоневральной тугоухостью КЖ страдало в большей степени по сравнению с контрольной группой [6].

Сегодня при оценке эффективности лечения особенно важно опираться не только на объективные данные, но и на субъективную оценку больным своего состояния, изучать КЖ, связанное со здоровьем. В соответствии с новой парадигмой клинической медицины, КЖ пациента является либо главной, либо дополнительной целью лечения. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 363/77 от 24.10.1996 г. «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению РФ» обязывает врачей изучать мнение пациентов о состоянии своего здоровья и качестве жизни после различных методов лечения в качестве показателя эффективности медицинской помощи. В этой связи оценку изменения КЖ пациентов можно использовать для определения эффективности реабилитации пациентов с нарушением слуха, в том числе с помощью методов медицинской реабилитации, кохлеарной имплантации, слухопротезирования и др.

Снижение слуха имеет существенное негативное воздействие на жизнь тугоухих пациентов и их родственников. Исследование, проведенное Американской академией аудиологии, доказало, что использование слуховых аппаратов при тугоухости оказывает положительную динамику на КЖ пациентов [22]. К таким же результатам пришли авторы международных исследований EuroTrak 2015 (ET 2015) и MarkeTrak 9 (MT9), посвященных потере слуха, слуховым аппаратам и их положительному влиянию на жизнь. Авторы исследований — специалисты Европейской ассоциации производителей слуховых аппаратов, Института Anovum (Цюрих, Швейцария) и организации EHIMA (Брюссель, Бельгия). Было установлено, что в среднем 8 из 10 пользователей слуховыми аппаратами чувствуют, что аппараты оказывают положительное влияние на их КЖ, при этом наивысшее положительное влияние аппаратов отмечают жители Швейцарии. Примерно половина всех пользователей слуховыми аппаратами указывают на улучшение социальных коммуникаций, а также семейных и трудовых отношений благодаря регулярному ношению аппаратов. Жители Италии сообщили о положительном влиянии слуховых аппаратов на их отношения дома и на работе. Было отмечено, что слабослышащие, которые носят слуховые аппараты, забывают гораздо меньше информации, чем люди с сильной потерей слуха, которые не пользуются аппаратами. Примерно половина пользователей слуховых аппаратов отметили ощущение большей безопасности при использовании аппарата. Кроме этого, они стали более самостоятельными и независимыми [36].

Приводя к нарушению коммуникации, потеря слуха способствует одиночеству, изоляции, зависимости и разочарованию [23]. У лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями или деменцией дополнительные трудности в общении, связанные с потерей слуха, могут усугубить когнитивную дисфункцию, а также способствовать развитию паранойи. В этой связи компенсация потери слуха при помощи слуховых аппаратов, вспомогательных устройств для прослушивания и кохлеарных имплантатов является важным фактором улучшения КЖ пожилых людей [24, 32, 42, 43]. Не менее важным фактором улучшения КЖ является правильная организация общения с плохо слышащим человеком со стороны собеседников, в первую очередь членов семьи. При разговоре с человеком, имеющим дефект слуха, необходимо, чтобы собеседник мог легко видеть движения лица и губ,

стараться говорить в нижнем регистре короткими простыми предложениями, устраняя посторонние фоновые звуки, когда это возможно. Чтение с губ является важной компенсационной стратегией, улучшающей понимание речи [49].

Обмен информацией с другими людьми, являющийся важным аспектом повседневной жизни, обычно серьезно нарушен у людей с потерей слуха. Эти трудности с коммуникацией могут привести к ощутимому снижению КЖ. Поскольку продолжительность жизни увеличивается, а пожилые люди живут дольше, все большее число людей будет вынуждено переносить потерю слуха в старости [25]. Понимание влияния потери слуха на КЖ имеет большое значение, способствуя организации своевременной социальной реабилитации и активному долголетию граждан старших возрастных групп.

Литература

1. *Бабияк В.И., Говорун М.И., Накатис Я.А.* Оториноларингология: Рук. Т. 1. СПб.: Питер, 2009.

2. *Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Тахтаева Н.Ю., Жилинская Е.В.* Слуховая реабилитация пожилых людей, проживающих в социальных домах Санкт-Петербурга // Folia Otorhinolaryngol. 2014. Vol. 20. № 3. С. 27–28.

3. *Голованова Л.Е.* Анализ консультативной деятельности Санкт-Петербургского сурдологического центра для взрослых // Folia Otorhinolaryngol. 2015. Vol. 21. № 3. С. 56–62.

4. *Гонтмахер Е.Ш.* Проблема старения населения в России // Мировая экономика и междунар. отношения. 2012. № 1. С. 22–29.

5. *Гуненков А.В.* Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // Вестн. оториноларингол. 2007. № 3. С. 33–35.

6. *Дьякович М.П., Семенихин В.А., Раудина С.Н.* Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с сенсоневральной тугоухостью профессионального генеза // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16. № 4. С. 80–84.

7. *Загорянская М.Е.* Нарушения слуха у взрослых и детей (эпидемиологическое исследование) // В сб.: Актуальные проблемы оториноларингологии. М., 1997. С. 48–51.

8. *Загорянская М.Е., Румянцева М.Г.* Значение систематического изучения эпидемиологии нарушений слуха для создания стандартов профилактики и лечения тугоухости и глухоты // Рос. оториноларингол. Приложение. 2007. С. 134–139.

9. *Козин О.В.* Особенности профессиональной тугоухости у лиц летного состава гражданской авиации // Вестн. оториноларингол. 2005. № 5. С. 16–19.

10. *Отвагин И.В.* Эпидемиологические аспекты хронических заболеваний верхних дыхательных путей и органа слуха в условиях современной демографической ситуации // Рос. оториноларингол. 2004. Т. 6. № 13. С. 103–105.

11. *Панкова В.Б., Козин О.В.* Клинико-экспертные особенности профессиональной тугоухости у работников транспорта // В сб.: Материалы IV Всерос. науч.-практич. конф. «Научность и достоверность научной информации в оториноларингологии». М., 2005. С. 91.

12. *Тавартkиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. и др.* Методики эпидемиологического исследования нарушения слуха: Метод. рекомендации. М., 2006.

13. *Фарваева З.Н., Шарафутдинова Н.Х.* Медико-организационные аспекты сурдологической помощи городскому населению: Метод. рекомендации для врачей оториноларингологов и сурдологов. Уфа, 2001.

14. *Шахова Е.Г.* Социальные аспекты сенсоневральной тугоухости // Вестн. Волгоград. ГМУ. 2006. № 1.

15. *Федеральная служба государственной статистики*. www.gks.ru/free_doc/2010/dem-sit-09.doc.

16. *Agrawal Y., Platz E.A., Niparko J.K.* Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004 // Arch. intern. Med. 2008. Vol. 168. № 14. P. 1522–1530.

17. *Akeroyd M.A., Gatehouse S.* The detection of differences in the cues to distance by elderly hearing-impaired listeners // J. Acoust. Soc. Amer. 2007. Vol. 121. № 2. P. 1077–1089.

18. *Angeli S.I., Bared A., Ouyang X. et. al.* Audioprofiles and antioxidant enzyme genotypes in presbycusis // Laryngoscope. 2012. Vol. 122. № 11. P. 2539–2542.

19. *Bao J., Ohlemiller K.K.* Age-related loss of spiral ganglion neurons // Hear. Res. 2010. Vol. 264. № 1–2. P. 93–97.

20. *Bovo R., Ciorba A.* The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 159–163.

21. *Bovo R., Ciorba A., Martini A.* Environmental and genetic factors in age-related hearing impairment // Aging clin. exp. Res. 2011. Vol. 23. № 1. P. 3–10.

22. *Chisolm T.H., Johnson C.E., Danhauer J.L. et. al.* A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force On the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults // J. Amer. Acad. Audiol. 2007. Vol. 18. № 2. P. 151–183.

23. *Ciorba A., Bianchini C., Pelucchi S., Pastore A.* The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 159–163.

24. *Clark J.H., Yeagle J., Arbaje A.L. et. al.* Cochlear implant rehabilitation in older adults: literature review and proposal of a conceptual framework // J. Amer. Geriat. Soc. 2012. Vol. 60. № 10. P. 1936–1945.

25. *Dalton D.S., Cruickshanks K.J., Klein B.E. et. al.* The impact of hearing loss on quality of life in older adults // Gerontologist. 2003. Vol. 43. № 5. P. 661–668.

26. *Demeester K.* Audiometric shape and presbycusis // Int. J. Audiol. 2009. Vol. 48. № 4. P. 222–232.

27. *Do Carmo L.C., Médicis da Silveira J.A., Marone S.A. et. al.* Audiological study of an elderly Brazilian population // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2008. Vol. 74. № 3. P. 342–349.

28. *Dobreva M.S., O'Neill W.E., Paige G.D.* Influence of aging on human sound localization // J. Neurophysiol. 2011. Vol. 105. № 5. P. 2471–2486.

29. *Fetoni A.R., Picciotti P.M., Paludetti G., Troiani D.* Pathogenesis of presbycusis in animal models: A review // Exp. Geront. 2011. Vol. 46. № 6. P. 413–425.

30. *Fu B., Le Prell C., Simmons D. et al.* Age-related synaptic loss of the medial olivocochlear efferent innervation // Molec. Neurodegener. 2010. Vol. 5. P. 53.

31. *Gatehouse S., Noble W.* The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ) // Int. J. Audiol. 2004. Vol. 43. № 2. P. 85–99.

32. *Gates G.A., Mills J.H.* Presbycusis // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1111–1120.

33. *Gates G.A., Rees T.S.* Hear ye? Hear ye! Successful auditory aging // West J. Med. 1997. Vol. 167. № 4. P. 247–252.

34. *Helzner E.P., Contrera K.J.* Type 2 Diabetes and Hearing Impairment // Curr. Diab. Rep. 2016. Vol. 16. № 1. P. 3.

35. *Hinojosa R., Nelson E.G.* Cochlear nucleus neuron analysis in individuals with presbycusis // Laryngoscope. 2011. Vol. 121. № 12. P. 2641–2648.

36. *Hougaard S., Ruf S., Egger C., Abrams H.* Hearing Aids Improve Hearing and a Lot More // Hearing Review. 2016. № 6. P. 14.

37. *Humes L.E., Dubno J.R., Gordon-Salant S. et al.* Central presbycusis: a review and evaluation of the evidence // J. Amer. Acad. Audiol. 2012. Vol. 23. № 8. P. 635–666.

38. *Kaya K.H., Karaman Koç.A., Sayın İ. et. al.* Etiological classification of presbycusis in Turkish population according to audiogram configuration // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2015. Vol. 25. № 1. P. 1–8.

39. *Lanska D.J.* Disorders of the special senses in the elderly // Geriat. Neurol. 2014. P. 396–459.

40. *Leskowitz M.J., Caruana F.F., Siedlecki B. et. al.* Asymmetric hearing loss is common and benign in patients aged 95 years and older // Laryngoscope. 2016. Vol. 126. № 7. P. 1630–1632.

41. *Li-Korotky H.S.* Age-related hearing loss: quality of care for quality of life // Gerontologist. 2012. Vol. 52. № 2. P. 265–271.

42. *Lotfi Y., Mehrkian S., Moossavi A., Faghih-Zadeh S.* Quality of life improvement in hearing-impaired elderly people after wearing a hearing aid // Arch. Iran. Med. 2009. Vol. 12. № 4. P. 365–370.

43. *Mondelli M.F., Souza P.J.* Quality of life in elderly adults before and after hearing aid fitting // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2012. Vol. 78. № 3. P. 49–56.

44. *Moor B.C.J.* Cochlear hearing loss: physiological, psychological and technical issues (2-nd ed.). Cambridge: John Wiley & Sons Ltd., 2007.

45. *Ogunleye A.O., Labaran A.O.* Presbycusis in Nigerians at the University College Hospital, Ibadan // Afr. J. Med. Sci. 2005. Vol. 34. № 3. P. 293–296.

46. *Otte R.J., Agterberg M.J., Van Wanrooij M.M. et. al.* Age-related hearing loss and ear morphology affect vertical but not horizontal sound-localization performance // J. Ass. Res. Otolaryngol. 2013. Vol. 14. № 2. P. 261–273.

47. *Ozbay I., Kahraman C., Kucur C. et. al.* Is there a relationship between premature hair greying and hearing impairment? // J. Laryngol. Otol. 2015. Vol. 129. № 11. P. 1097–1100.

48. *Przewozny T.* Possibilities of spatial hearing testing in occupational medicine // Int. J. Occupat. Med. Environm. Hlth. 2016. Vol. 29. № 4. P. 527–538.

49. *Reis L.R., Escada P.* Presbycusis: do we have a third ear? // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2016. Vol. 82. № 6. P. 710–714.

50. *Roth T.N.* Aging of the auditory system // Handb. clin. Neurol. 2015. Vol. 129. P. 357–373.

51. *Scaglia F., Hsu C.H., Kwon H. et. al.* Molecular bases of hearing loss in multi-systemic mitochondrial cytopathy // Genet. Med. 2006. Vol. 8. № 10. P. 641–652.

52. *Seimetz B.M., Teixeira A.R., Rosito L.P. et al.* Pitch and Loudness Tinnitus in Individuals with Presbycusis // Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2016. Vol. 20. № 4. P. 321–326.

53. *Smith J.L., Mitchell P., Wang J.J., Leeder S.R.* A health policy for hearing impairment in older Australians: what should it include? // Aust. New Zealand. Hlth Policy. 2005. Vol. 13. № 2. P. 31.

54. *Sogebi O.A., Olusoga-Peters O.O., Oluwapelumi O.* Clinical and audiometric features of presbycusis in Nigerians // Afr. Hlth Sci. 2013. Vol. 13. № 4. P. 886–892.

55. *Tyler R.S., Perreau A.E., Ji H.* Validation of the Spatial Hearing Questionnaire // Ear Hear. 2009. Vol. 30. № 4. P. 466–474.

56. *World Health Organization.* http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_34-ru.pdf.

57. *World Health Organization.* http://www.who.int/deafness/world-hearing-day/World-Hearing-Day-Infographic-RU.pdf.

58. *Yamasoba T., Lin F.R., Someya S. et al.* Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways // Hear. Res. 2013. Vol. 303. P. 30–38.

Поступила в редакцию 10.10.2018
После доработки 10.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 166–173

L. E. Golovanova [1, 2], M. Yu. Boboshko [1, 3], E. A. Kvasov [2], E. S. Lapteva [1]

HEARING LOSS IN ADULTS IN OLDER AGE GROUPS

[1] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] Saint Petersburg Geriatric Center, 148 Fontanka river emb., St. Petersburg 190103, e-mail: evgeniy.kvasov@aol.com; [3] I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022

There has been a steady increase in the prevalence of hearing loss among people in many countries around the world. One of the main reasons for this negative trend is an increase in life expectancy and an increase in the proportion of the elderly people, which means an increase in the number of people with age-related changes in the auditory system (presbycusis). Aging is accompanied primarily by damage to the structures of the inner ear, but it can also affect the central parts of the auditory analyzer, causing frustration at all levels of the auditory neural pathway. Presbycusis is accompanied by impaired hearing and speech intelligibility. Along with speech hearing, spatial hearing suffers. Just as in other countries of the world, in Russia the prevalence of age-related hearing loss is increasing year by year. The data on the prevalence of hearing impairment in the Russian Federation vary, due to the lack of uniform approaches to the registration of persons with hearing impairment. Creation of a surdologic register is necessary for information support of complex medical and social rehabilitation of surdological patients. Since hearing loss has a significant negative impact on the quality of life of patients, knowledge of the prevalence of hearing disorders among the population will allow to plan properly the need for technical means of hearing and speech rehabilitation at the state level, to promote social rehabilitation and active longevity of citizens of older age groups.

Key words: *prevalence of hearing loss, presbyacusis, quality of life*

© Б. И. Кузник, Г. А. Рыжак, В. Х. Хавинсон, 2019
УДК 612.67+615.324:616.1-092.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 174–179

Б. И. Кузник [1], Г. А. Рыжак [2], В. Х. Хавинсон [2, 3, 4]

ПОЛИПЕПТИДНЫЙ КОМПЛЕКС СОСУДОВ И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

[1] Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: bi_kuznik@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: khavinson@gerontology.ru; [3] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; [4] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В обзоре представлены данные о полипептидном комплексе, выделенном из сосудистой стенки телят и получившем название «Славинорм®» (Вазолин). В исследованиях на животных Славинорм® оказывал терапевтический эффект в моделях возрастной патологии сердечно-сосудистой системы. Славинорм® препятствовал развитию атеросклероза, нормализовал показатели липидного обмена, ПОЛ, состояние врождённого и адаптивного иммунитета, калликреин-кининовой системы, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свёртываемости крови и фибринолиза, активировал репарацию сосудистой стенки. Препарат показал эффективность при другой возрастной патологии (артрит, панкреатит, дыхательная недостаточность и другое) у животных или в моделях патологии.

Ключевые слова: Славинорм®, атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, возрастная патология, старение

В 1983 г. в журнале «Успехи современной биологии» появилась статья В. Г. Морозова и В. Х. Хавинсона «Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомединов». Цитомедины (от греч. κυττάρων — клетка и лат. *medium* — посредник) — полипептиды, которые регулируют межклеточные взаимодействия. В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон разработали метод, позволяющий выделять из различных тканей комплекс пептидов с молекулярной массой не более 10 кДа [16]. С помощью этого метода первоначально были выделены комплексы полипептидов из гипоталамуса, эпифиза и тимуса. Установлено, что эти соединения, кроме воздействия на ЦНС, способны оказывать влияние на защитные системы организма и органы репродуктивной системы. Возникло предположение, что такие соединения должны находиться и в других органах и тканях, в том числе и в сосудистой стенке, и могут применяться для лечения различной патологии.

Сердечно-сосудистые заболевания — одна из главных причин снижения трудоспособности и причин смертности у лиц пожилого и старческого возраста. Основными причинами смертности являются ИБС и атеросклероз. Согласно статистике ВОЗ, более чем в 30 % случаев причиной смерти является инфаркт миокарда. Особенностью течения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей является их сочетание с заболеваниями других систем и органов, что диктует необходимость применения нескольких фармацевтических препаратов [28]. Существующие лекарственные средства, применяемые в терапии данной патологии у лиц старших возрастных групп, имеют ограничения вследствие побочных эффектов. Высокая эффективность в восстановлении функциональной активности сосудистой стенки и отсутствие побочного действия обусловливает перспективность применения полипептидного комплекса сосудов для лечения кардиоваскулярной патологии.

Для решения этой задачи из сосудистой стенки телят был экстрагирован полипептидный комплекс, получивший название Славинорм® (в ранних публикациях — Вазолин). Исследования, проведенные на кроликах, находящихся на атерогенной диете, позволили установить, что введение Славинорма® на протяжении 1 мес снижает уровень холестерина в 2 раза, предупреждает тромбоз и развитие атеросклероза у животных при последующем наблюдении в течение 5 мес [6]. Введение препарата интактным крысам в дозе 0,1–1 мг/кг массы тела способствовало снижению концентрации липидов, триглицеридов, холестерина в среднем на 45 %. Указанная реакция сохра-

нялась не менее 6 ч. Аналогичным образом под действием Славинорма® снижались показатели липидного обмена при предварительной нагрузке животных холестерином [20, 21].

При введении крысам небольшого количества плазмы, содержащей ангиотензиноген, у них резко повышается АД, сохраняющееся в течение 4 мин, после чего возникает гипотензивный эффект, который продолжается не более 5 мин. При введении вместе с плазмой Славинорма® фаза гипертензии сокращается, тогда как фаза гипотензии увеличивается в 3 раза. Предварительное введение Славинорма® крысам за сутки до введения плазмы практически не сказывалось на длительности фазы гипертензии, но приводило к сокращению продолжительности и интенсивности фазы гипотензии в 2 раза. Аналогичные данные были получены на крысах с повышенным АД после введения адреналина. Антигипертензивный эффект Славинорма® связан со способностью препарата тормозить ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [12, 29, 30].

Вазопротекторное действие Славинорма® проявилось у крыс с питуитриновой гипертензией. После 30-дневного введения питуитрина, АД у крыс в среднем повышалось на 80 % от исходного, масса тела при этом снижалась на 45 %, отмечалось увеличение двигательной активности, проявлялась агрессивность. При этом масса внутренних органов снижалась почти на 30 %, а индекс желудочков (отношение истинной массы правого желудочка к массе ЛЖ) снижался в 2 раза, что свидетельствует о гипертрофии ЛЖ. Микроскопические исследования показали, что при питуитриновой гипертензии диаметр кардиомиоцитов возрастал, увеличивалась мышечная масса, тогда как объем стромы миокарда снижался. У таких крыс резко уменьшался просвет и диаметр почечных артериол, а также уменьшалось количество склерозированных сосудов. При введении крысам с питуитриновой гипертензией Славинорма® на протяжении 2 нед, АД у них снижалось, хотя и не достигало нормы. Масса тела и внутренних органов у них приближалась к контрольным. Индекс желудочков и диаметр кардиомиоцитов становились близкими к показателям у здоровых животных. У таких крыс значительно увеличился диаметр приносящих артериол почки. Кроме того, отмечалось увеличение числа подоцитов в клубочках и резко снижалось число деформированных и склерозированных клубочков [11, 12, 29, 30]. Более того, Славинорм® обладает выраженным антиатерогенным свойством, что проявлялось в оптимизации показателей липидного спектра крови, включая нормализацию коэффициента атерогенности за счет повышения содержания ЛПВП и снижения содержания других фракций холестерина [19].

В экспериментах на кошках было показано, что Славинорм® в дозах 1,25; 2,5 мг и 5 мг снижал АД и сердечный выброс, при этом наиболее выраженный эффект наблюдали при дозе препарата 5 мг. В модели острого инфаркта миокарда у крыс Славинорм® проявлял противоишемический эффект, который выражался в уменьшении зоны некроза после четырехчасовой окклюзии коронарной артерии [17].

Известно, что в регуляции тонуса сосудов важная роль принадлежит *Ca*-АТФазе плазматических мембран, поддерживающей низкую концентрацию Ca^{2+} в цитозоле. При нарушении функции этого фермента развиваются заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся гипертензией. Инкубация мембран эритроцитов крыс со Славинормом® приводила к повышению активности *Ca*-АТФазы на 11,5–20,5 %, что объясняет механизм регуляции АД [4].

Установлено, что содержание кроликов на безантиоксидантном рационе приводит к нарушению антиоксидантной системы — повышению уровня МДА в печени, снижению перекисной резистентности эритроцитов, снижению темпа восстановления глутатиона, активности глутатионпероксидазы и цероплазмина. Введение Славинорма® внутримышечно в дозе 0,07 и 0,7 мг/кг массы тела животного способствовало нормализации показателей антиоксидантной защиты — восстановлению концентрации МДА в печени, перекисной резистентности эритроцитов, темпа восстановления глутатиона, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы до показателей у животных контрольных групп.

Показано также, что при синдроме пероксидации, вызванном содержанием животных на безантиоксидантном рационе, ускоряется свертываемость крови, что выражается в повышении содержания фибриногена и фибриногена *B*, снижении времени свертывания крови, рекальцификации плазмы и тромбинового времени, снижении концентрация антитромбина III, торможении фибринолиза. Введение Славинорма® внутримышечно в указанных выше дозах способствует восстановлению основных показателей свертывающей системы крови и фибринолиза до нормальных значений [7].

После курса применения Славинорма® (10 инъекций) у спонтанно гипертензивных крыс линии *SHR* в возрасте 12 мес в 1,7 раза увеличивалась плотность микрососудистой сети пиальной оболочки артерий и возрастал уровень перфузии и сатурации кислородом в ткани коры головного мозга [23]. У старых крыс (22–24 мес) под воздействием препарата в 2,5–2,8 раза повышалась плотность микрососудистой сети пиальной оболочки артерий, усиливались констрикторные и дилататорные реакции пиальных артериол при аппликации на поверхность мозга норадреналина или ацетилхолина. При этом перфузия в ткани коры головного мозга не повышалась, но возрастала степень сатурации крови в микрососудах этой области [22, 24].

Славинорм® оказывал влияние на течение хлоркальциевой аритмии у крыс. Так, при дозе хлорида кальция 20 мг/кг введение препарата «Славинорм®» (в дозе 0,15 мг/кг) увеличивало начальный период возникновения аритмии на 41%, уменьшая ее продолжительность на 26%. При дозе хлорида кальция 60 мг/кг введение Славинорма® приводило к увеличению в 2 раза начального периода возникновения аритмии и сокращению периода ее проявления. Действие препарата сохранялось на протяжении 30 мин [18, 29, 30].

Славинорм® применяли при отравлении крыс дихлорэтаном и нитробензолом. Препарат вводили ежедневно из расчета 1 мг/кг на протяжении 12 дней. Под действием Славинорма® у крыс снижалась интенсивность ПОЛ, проявлялось его мембраностабилизирующее действие, нормализовался уровень фосфолипидов в печени и миокарде, снижалась концентрация холестерина и триглицеридов, а также активность трансаминаз в сыворотке крови, стимулировалось желчеобразование, усиливалось кровоснабжение органов и тканей. Это привело к снижению летальности животных более чем в 3 раза [2].

В опытах *in vitro* установлено, что Славинорм® практически не влиял на агрегацию тромбоцитов, удлинял время рекальцификации плазмы, каолин-кефалиновое время и тормозил время лизиса фибринового сгустка [5].

У крыс при экспериментальном септическом воспалении развивался хронический ДВС-синдром с наличием вторичной гипокоагуляции, сопровождаемой снижением уровня естественных антикоагулянтов, торможением фибринолиза и повышением концентрации продуктов деградации фибриногена и фибрина. Курсовое применение Славинорма® (в течение 10 дней) способствовало улучшению течения патологического процесса и ликвидации основных признаков ДВС-синдрома [7, 10].

При введении Славинорма® морским свинкам в течение 5 дней наблюдали увеличение количества активированных *Т*-лимфоцитов тимуса. В случае предварительной иммунизации животных эритроцитами барана, под влиянием Славинорма® у них повышалась иммунная функция селезенки, а в крови увеличивался титр гемолизинов и гемагглютининов, возрастала бактерицидная активность сыворотки крови и в 4 раза уменьшалась скорость миграции лейкоцитов [8]. Таким образом, Славинорм® способен оказывать положительное влияние на факторы врожденного и приобретенного иммунитета. Введение Славинорма® крысам на протяжении 1 нед из расчета 1 мг на животное приводило к увеличению числа тромбоцитов, уменьшению их агрегационной способности, повышению антиагрегационной активности сосудистой стенки и удлинению времени свертывания крови [9].

Славинорм® не влиял на показатели калликреин-кининовой системы у интактных животных. Иная картина отмечалась у тимэктомированных крыс: под влиянием препарата активность калликреина у них повышалась в 1,8 раза, а концентрация кининогена снижалась в 2,3 раза. Вместе с тем, кининоразрушающая активность плазмы оставалась неизменной. Это свидетельствует о том, что после тимэктомии наблюдается активация кининообразования. В случае введения таким крысам на протяжении 1 нед препарата Славинорм® активность калликреина не только нормализовалась, но и имела тенденцию к снижению. Последнее, по всей видимости, явилось причиной увеличения концентрации кининогена, содержание которого значительно возрастало. Следовательно, Славинорм® при нарушениях кининогенеза участвует в процессах регуляции активности ключевого фермента кининового каскада — калликреина. Кроме того, у тимэктомированных крыс под влиянием препарата восстанавливалась иммунограмма, снижалась гиперкоагуляция и избыточный фибринолиз [8, 25].

У животных с экспериментальным заражением ран, которым на протяжении 5 дней вводили Славинорм® из расчета 1 мг на животное, быстрее исчезал отек, происходило рассасывание инфильтрата, а заживление раны наступало раньше, чем в контрольной группе. Так, на 18-е сутки

у $^1/_3$ животных контрольной группы раны оставались открытыми, тогда как у животных подопытной группы они полностью зарубцевались. У крыс, которым вводили Славинорм®, нормализовались показатели свертывания крови [8]. Если крысам, у которых на спине был сформирован сложный кожный лоскут, на протяжении 6 сут вводили Славинорм®, у них на 30 % повышалась приживаемость трансплантатов, улучшалась их васкуляризация и кровоснабжение, возрастала относительная плотность фрагментов сосудов во всех тканях, включенных в пересаживаемый комплекс [3]. Приведенные факты свидетельствуют о том, что Славинорм® не только стимулирует иммунитет и нормализует состояние системы гемостаза, но и способствует регенерации тканей.

Положительный эффект при введении Славинорма® отмечали у крыс с кардиотоксическими нарушениями, вызванными отравлением нитробензолом. Это проявлялось нормализацией морфологической картины миокарда, стимуляцией миокардиоцитов и эндотелиоцитов, а также мобилизацией защитных сил организма, направленных против повреждающего действия химических веществ [1]. Под действием Славинорма® в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе, нивелировалась анемия, вызванная введением крысам бензола [15].

У крыс с адъювантным артритом введение Славинорма® в дозе 1 мг на животное на протяжении 3 нед улучшало клиническую картину заболевания, уменьшало выраженность лейкоцитоза, снижало СОЭ и нормализовало показатели тромбоэластограммы [11, 12].

При остром экспериментальным панкреатите у крыс в крови резко возрастала активность амилазы, липазы, трипсина и ингибитора трипсина, щелочной фосфатазы, а также АСТ и АЛТ. Одновременно при этом развивалась гиперкоагуляция, тормозился фибринолиз. Под влиянием Славинорма® (1 мг на животное в течение 10 дней внутримышечно) на 2–3-и сутки у крыс появлялся аппетит, к 7-м суткам нормализовался стул. К этому же сроку исчезали морфологические признаки повреждения поджелудочной железы, в значительной степени нормализовалось состояние свёртывающей системы крови, активировался фибринолиз. Под действием Славинорма® у животных с острым панкреатитом к 7–14-м суткам практически полностью восстанавливалась активность кининогена и калликреина. Введение препарата способствовало увеличению титра гемолизинов и гемагглютининов, снижению лейкоцитоза, повышению бактерицидной активности сыворотки крови, увеличению уровня антителообразующих клеток. Концентрация в крови амилазы, липазы, трипсина, щелочной фосфатазы и АСТ снижалась и приближалась к показателям у здоровых крыс. У животных контрольной группы (получавших инъекции физиологического раствора по той же схеме) на 18-е сутки сохранялись основные симптомы заболевания. Летальность в группе животных, получавших Славинорм®, была в 2 раза ниже, чем в контрольной группе [13, 14].

При вскрытии у крыс контрольной группы с острым панкреатитом обнаружены геморрагический выпот в брюшной полости, отек и гиперемия поджелудочной железы с кровоизлияниями в ее паренхиму. На поверхности поджелудочной железы, брюшины появлялись «стеариновые» пятна. Все эти изменения наблюдали на 18-е сутки. У крыс, которым вводили Славинорм®, признаки воспаления поджелудочной железы практически исчезали к 14-м суткам. У животных контрольный группы на 3–14-е сутки от момента возникновения заболевания на микропрепаратах поджелудочной железы при окраске по Шуенинову обнаружены внутрисосудистые сгустки фибрина и множественные абсцессы. При этом некротическим и воспалительным процессом оказалась поражена вся поджелудочная железа. В группе животных, которым вводили Славинорм®, к 14-м суткам в поджелудочной железе появлялись очаги фиброза, среди которых сохранились протоки, и в периферических отделах органа была различима структура долек [13, 14, 31].

При электронно-микроскопическом исследовании экзокринной части поджелудочной железы у животных были обнаружены признаки вакуольной дистрофии большинства ацинарных клеток, в которых нередко отсутствовали рибосомы. У крыс, которым вводили Славинорм®, на 3-и сутки ацинарные клетки в большинстве случаев сохраняли ультраструктуру рибосом [12–14]. Морфологические исследования показали, что, наряду с местными поражениями в поджелудочной железе, возникали генерализованные изменения, проявляющиеся в нарушении проходимости сосудистой сети за счет тромбирования сосудов микроциркуляторного русла фибрином. У животных с острым панкреатитом нарастали дистрофические изменения паренхиматозных органов вследствие гипоксии, обусловленной ДВС-синдромом, с присоединением гнойных осложнений. В группе животных, получавших Славинорм®,

проходимость сосудов микроциркуляторного русла начинала восстанавливаться к 3-м суткам, что улучшало трофику тканей и препятствовало развитию гнойных осложнений. В очаге повреждения подавлялась воспалительная реакция, а организация очагов некроза осуществлялась за счет фиброза с минимальной воспалительной инфильтрацией. Патологические изменения в поджелудочной железе у животных, получавших препарат, были более локализованы и менее выражены [12, 13].

У крыс с острой дыхательной недостаточностью, вызванной повреждением легких 100 % кислородом в нормобарических условиях, введение Славинорма® (1 инъекция в сут в дозе 5 мг/кг в течение 4 сут) приводило к сохранению большей дыхательной поверхности, уменьшению интраальвеолярного отека и числа спавшихся альвеол [26].

Как видно из обзора, Славинорм® оказывает специфическое и неспецифическое действие. Нормализуя деятельность сердечно-сосудистой системы и препятствуя возникновению атеросклероза и развитию гипертензии, препарат проявляет тканеспецифическое действие. К неспецифическим свойствам Славинорма® можно отнести воздействие на систему гемостаза, ПОЛ и факторы специфического и неспецифического иммунитета. Благодаря неспецифическим свойствам Славинорм® оказывает положительное влияние на течение экспериментальных инфекционных и воспалительных процессов. Следует, однако, заметить, что подобные свойства присущи и другим пептидным биорегуляторам, выделенным из различных органов и тканей [27].

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о протекторном действии полипептидного комплекса сосудов Славинорм® на показатели функциональной активности сердечно-сосудистой системы в моделях возраст-ассоциированной патологии. В дальнейшем Славинорм® может быть исследован в качестве потенциального препарата для лечения ряда заболеваний, обусловленных нарушением функции сосудов, — атеросклероза, стабильной и нестабильной стенокардии, нарушений ритма сердца и инфаркта миокарда. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности Славинорм® для лечения пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Литература

1. Бахтизина Г.З., Варламова Т.И., Дольникова И.Б. Коррекция препаратом сосудов кардиотоксических нарушений в эксперименте // В сб.: Материалы междунар. симпозиума «Пептидные биорегуляторы цитомедины». СПб., 1992.

2. Варламова Т.И., Бахтизина Г.З., Биктимирова Г.А. и др. Лечение препаратом сосудов отравлений промышленными экотоксинами. Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. СПб.: Наука, 1996.

3. Грицанов А.И., Гололобов В.Г., Жуков В.В. и др. Применение препарата сосудов для оптимизации периферической неоваскуляризации сложных кожных лоскутов // В сб.: Материалы междунар. симпозиума «Пептидные биорегуляторы цитомедины». СПб., 1992.

4. Иванова Л.И., Пасхина Т.Г., Сельсков А.А. Влияние полипептидного препарата из сосудистой стенки аорты на Са-АТФазу мембран эритроцитов. Регуляторные пептиды в норме и патологии. Чита, 1991.

5. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989.

6. Кузник Б.И., Иванов В.Н., Хавинсон В.Х. и др. Полипептидный фактор сосудов как регулятор гомеостаза // В сб.: Красноярская краевая науч.-практич. конференция. Красноярск, 1974. С. 78–80.

7. Кузник Б.И., Мищенко В.П. Хавинсон В.Х и др. Влияние полипептидного фактора сосудистой стенки «вазонина» на состояние системы гемостаза при экспериментальном синдроме пероксидации // Фармакол. и токсикол. 1986. № 6. С. 39–43.

8. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. и др. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, калликреин-кининовой системы и регенераторных процессов // Физиол. журн. СССР. 1987. № 4. С. 499–505.

9. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др. Влияние полипептидов сосудистой стенки на систему гемостаза // Фармакол. и токсикол. 1984. № 2. С. 43–45.

10. Ложкина А.Н. Тканеспецифические биорегуляторы и система комплемента // В сб.: Материалы междунар. симпозиума «Пептидные биорегуляторы цитомедины». СПб., 1992.

11. Малежик Л.П., Степанова Т.Н. Влияние вазонина на иммунитет и гемостаз при адювантном артрите // В сб.: Физиология и фармакология полипептидов. Чита, 1985.

12. Малежик Л.П., Степанова Т.Н., Хомуев Я.Л. Влияние полипептидных факторов сосудистой стенки на состояние гемостаза, иммуногенеза и тонус сосудов // В кн.: Физиол. патол. гемостаза. Полтава, 1991. С. 172–173.

13. Медведев В.Л. Влияние вазолина на иммунитет, гемостаз и ферменты при остром экспериментальном панкреатите // Цитомедины. 1996. Вып. 2. С. 20–21.

14. Медведев В.Л., Медведева Л.А. Применение полипептидов из сосудистой стенки для терапии острого экспериментального панкреатита у крыс // В сб.: Физиология и фармакология полипептидов. Чита, 1985.

15. Медведева Л.А. Влияние вазонина на течение экспериментальных анемий у кроликов // В сб.: Физиология и фармакология полипептидов. Чита, 1985.

16. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи современной биол. 1983. Т. 96. Вып. 3. С. 339–352.

17. Поясов И.З., Евлахов В.И., Рыжак А.П. и др. Влияние пептидного геропротектора на показатели гемодинамики у животных// Фундаментальные исследования. 2013. № 5 (ч. 2). С. 373–377.

18. Рыжак А. П., Кузник Б. И., Рутковская В.П. и др. Антиаритмическое действие природного пептидного геропротектора // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 2. С. 356–359.

19. Рыжак А.П., Кузник Б.И., Рутковская В.Н. и др. Антиатеросклеротическое действие пептидного геропротектора // Успехи геронтол. 2012. Т.25. № 1. С. 139–142.

20. Слепушкин В.Д. Физиология, фармакология и клиническое применение полипептидов, выделенных из различных органов // В сб.: Физиология и фармакология полипептидов. Чита, 1985.

21. Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Хавинсон В.Х. и др. Влияние полипептидов, выделенных из сердца, на течение экспериментального инфаркта миокарда // Бюл. экспер. биол. мед. 1987. № 1. С. 26–27.

22. Соколова И. Б., Рыжак Г. А., Мельникова Н. Н. и др. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на плотность микрососудистой сети коры головного мозга старых крыс // Бюл. экспер. биол. мед. 2016. Т. 161. № 2. С. 266–270.

23. Соколова И. Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А. и др. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга старых крыс с артериальной гипертензией // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 534–537.

24. Соколова И. Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у старых крыс // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 291–296.

25. Степанова Т.Н. Влияние вазолина на состояние калликреин-кининовой системы у крыс: Цитомедины. Чита, 1988.

26. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л., Окунева Н.Е. Действие цитомединов бронхов и сосудов при остром гипертоксическом повреждении легких // В кн.: Механизмы патол. реакций. Новокузнецк, 1991. С. 118–119.

27. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.

28. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Морозова Е.А. и др. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 57–65.

29. Хамуев Я.П. Биологические свойства препаратов из сосудистой стенки // В сб.: Материалы междунар. симпозиума «Пептидные биорегуляторы цитомедины». СПб., 1992.

30. Хамуев Я.П., Малежик Л.П. Эффект сосудистых полипептидов при хлоркальциевой аритмии // Цитомедины. 1996. Вып. 2. С. 26–27.

31. Цыбиков Н.Н., Степанов А.В., Аюшиев О.А. и др. Органопрепараты в эксперименте и клинике // В сб.: Материалы междунар. симпозиума «Пептидные биорегуляторы цитомедины». СПб., 1992.

Поступила в редакцию 07.02.2019
После доработки 20.02.2019
Принята к публикации 26.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 174–179

B. I. Kuznik [1], G. A. Ryzhak [2], V. Kh. Khavinson [2, 3, 4]

POLYPEPTIDE VESSEL COMPLEX AND ITS ROLE IN PHYSIOLOGY FUNCTION REGULATION IN AGING PATHOLOGY

[1] Chita State Medical Academy, 39a Gorkogo str., Chita 672000, e-mail: bi_kuznik@mail.ru;
[2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: khavinson@gerontology.ru; [3] I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Makarova emb., St. Petersburg 199034; [4] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaia str., St. Petersburg 191015

In review it is shown data about polypeptide vessel complex, extracted from calf vessel and named Slavinorm® (Vasolin). Slavinorm® had therapeutic effects in cardio-vascular age related pathology in animal models. Slavinorm® prevents atherosclerosis, normalizes lipid metabolism, lipid peroxidation parameters, station of congenital and adaptive immunity, callicrein-kinins system, vessel and trombocitary hemostasis, blood coagulability, fibrinolysis, activates vessel wall reparation. Slavinorm® has positive effects in other age-related diseases (arthritis, pancreatitis, respiratory distress).

Key words: *Slavinorm®, atherosclerosis, cardio-vascular system disease, age-related pathology, aging*

© В. М. Баева, 2019
УДК 615.322:616-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 180–184

В. М. Баева

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАВЫ МАНЖЕТКИ В ГЕРИАТРИИ*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2–8, e-mail: verabaeva@mail.ru

В литературном обзоре показана взаимосвязь богатого химического состава травы манжетки (*herba Alchemillae*) с широтой терапевтической активности её препаратов и перспективность их применения в гериатрии как лимфотропного, противовоспалительного, гипогликемического, гипотензивного, ноотропного, гемореологического, ранозаживляющего, антиоксидантного, спазмолитического и мягкого диуретического средства для профилактики и поддерживающей терапии при разбалансировке сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной, эндокринной, иммунной, выделительной и костной систем.

Ключевые слова: трава манжетка, лимфотропное, противовоспалительное, гипогликемическое, гипотензивное и ноотропное средство

В настоящее время одним из приоритетных направлений государственной социальной политики в отношении граждан старших возрастных групп является устойчивое повышение продолжительности и качества их жизни, а также стимулирование активного долголетия [27].

Старение является комплексным процессом, включающим влияние экзогенных и эндогенных факторов. К первым относят неблагоприятные условия окружающей среды — климатические, экологические (чрезмерное ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, поллютанты, токсиканты, микроорганизмы и др.), ко вторым — накопление клеточных мутаций, укорочение теломер, изменение метаболизма клеток, возрастные гормональные нарушения и др. Одними из главных повреждающих воздействий, влияющих на продолжительность жизни и снижение физиолого-биохимических функций организма, являются сбои в работе различных систем, в частности антиоксидантной [12, 13, 18, 19, 22]. В связи с этим представляется необходимым использовать определённый алгоритм противодействия внешним повреждающим факторам, одновременно оказывать поддерживающее влияние на стабильность этой системы и достаточный уровень метаболизма в целом [3, 8, 15]. Необходимость принимать во внимание снижение всех физиологических функций в старости даёт понимание роли фитотерапевтических средств. Регулярный приём последних как суммарных препаратов, состоящих из ранообразных классов биологически активных веществ, сбалансированных по содержанию и часто по сочетанному действию, обладающих широкой фармакологической амплитудой, имеющих биогенетическое сродство многим системам организма, способен поддерживать сниженные или угасающие функции человека [3, 8, 30].

К сожалению, номенклатура фитогериатрических средств немногочисленна, и её расширение имеет не только социальное, но и гуманитарное значение. К таким средствам относят преимущественно сырьё лекарственных растений из семейства аралиевых. Их препараты повышают тонус, что особенно необходимо в пожилом возрасте.

Главным препятствием омоложения человеческой цивилизации назван менталитет людей [19]. «Персонализированная профилактика позволит эффективнее предупреждать многофакторные болезни» [8, 15], в том числе и возрастные. Замедление процессов старения является основным фактором долголетия. В связи с этим более активное использование и расширение сырьевой базы природных источников разнообразных биологически активных веществ, определяющих широту спектра их действия на организм престарелого человека, в комплексной терапии различных заболеваний как никогда актуально в настоящее время.

Цель работы — обобщение данных, полученных в результате химического и фармакологического изучения травы манжетки, для рекомендации применения её препаратов (настоев) в гериатрии.

* Работа поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Для этого на основе литературного анализа и собственных данных были поставлены следующие задачи: 1) описание химического состава травы манжетки; 2) рассмотрение биологической активности её препаратов (настоя) и перспективности применения.

Общеизвестно, что возрастные изменения часто сопровождаются формированием хронических болезней обмена веществ с тенденцией к различным осложнениям, развитием склеротических изменений сосудов, болезней сердца, дыхательных путей, урологических заболеваний, ослаблением пищеварения, снижением иммунного ответа и др. Признавая организм целостной системой, легко понять необходимость применения безопасных, эффективных и доступных средств, обладающих широкой амплитудой фармакологической активности. К таковым относятся многие препараты сырья лекарственных растений семейства розоцветных *(Rosaceae)*.

Манжетка обыкновенная (*Alchemilla vulgaris L.)* — многолетнее травянистое луговое растение, относится к семейству *Rosaceae* и является традиционным лекарственным растением европейской медицины [32]. В последнее время она активно изучается в России на предмет введения её в научную медицину [7].

Богатство химического состава является основой политерапевтической активности препаратов травы манжетки. Результаты исследования ее химического состава, водных, спиртовых и других извлечений показали высокое содержание полифенолов, в том числе флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, фенологликозидов, олиготанинов, органических кислот, аминокислот, сахаров, микроэлементов [1, 3, 4, 14, 20, 24, 25], что определяет широту фармакологической активности.

При изучении результатов безопасности настой травы манжетки отнесён к малотоксичным препаратам (5-й категории токсичности) [2, 6, 14], не проявляли токсичности и полифенолы, выделенные из травы манжетки [10, 11]. Сибирскими учёными установлена *Р*-витаминная активность, превышающая активность препарата «Рутин» и обладающая более широким спектром действия в десятикратно меньшей дозе [14]. Показано, что качественные и количественные изменения цитологического состава в регионарных лимфатических узлах сердца при использовании биофлавоноидов манжетки свидетельствуют о снижении антигенной стимуляции и усилении естественных пролиферативных процессов в ишемизированном миокарде благодаря их ангиотропному и лимфотропному эффектам. При изучении лимфотропных свойств было также установлено антигипоксическое действие препаратов манжетки (в эксперименте), уменьшающих степень некроза при инфаркте миокарда, а также — наряду с капилляроукрепляющими — и адаптогенные свойства в условиях экстремального холода [10, 11, 16, 23].

Состояние «старческое сердце» проявляется симптомами снижения мышечной силы сердца, развитием гипертензии, склонности к возникновению аритмии, а также брадикардии, следствие которой — недостаточность коронарного кровообращения с приступами стенокардии. Эти симптомы не являются самостоятельными заболеваниями, но, вместе с тем, значительно ухудшают функцию сердца и самочувствие пожилого человека. В результате исследования извлечений из травы манжетки установлено содержание таких флавоноидов, как гиперозид, рутин, кверцетин и других, что обусловливает возможность и необходимость применения манжетки уже на ранних стадиях атеросклероза и для профилактики так называемого «старческого сердца», аналогично препаратам боярышника и гинкго, наравне или вместе с ними. Ряд исследователей правомерно предлагают использовать препараты манжетки в качестве сердечно-сосудистого средства, оказывающего лимфотропное, гиполипидемическое, противоишемическое и гемореологическое действие [6, 10, 11, 23, 28]. Установлено, что выделенный комплекс полифенолов обладает более высокой степенью биологической активности в сравнении с препаратом «Детралекс» [14].

При изучении гемореологического профиля долгожителей отмечено его сходство с молодой контрольной группой, что наводит на мысль о необходимости восстановления или поддержания этой функции [8]. Препараты манжетки проявляют значимые гемореологические свойства [23]. Курсовое применение препаратов манжетки в условиях сердечно-сосудистой патологии (ишемия головного мозга, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) ограничивает процессы деградации эритроцитов, способствует снижению процессов ПОЛ и препятствует накоплению его продуктов [11].

Настой травы манжетки проявляет антиоксидантную, гипогликемическую, иммунокорригирующую активность [11, 14, 17, 23]. Нашими исследо-

ваниями установлена ещё и ноотропная активность водных извлечений травы манжетки [26].

Нарушение пищеварительной функции ЖКТ, обусловленное старостью, связано со снижением секреторной активности пищеварительных желёз, вялостью гладкомышечной активности кишечника и др. Это выражается в непереносимости отдельных видов пищи, ощущении тяжести после еды, в усилении метеоризма и склонности к запорам. Физиологическое пищеварение требует согласованности работы различных органов — желудка, желчного пузыря и поджелудочной железы.

Терапевтическая триада «желчегонное, спазмолитик и ветрогонное» служит хорошей основой для применения её препаратов пациентами пожилого возраста в качестве антидиабетических и иммунокорректирующих средств. Полифенолы манжетки, проявляя противогипоксическое и адаптогенное действие, рекомендованы для коррекции повреждений (ишемии) печени [16, 17, 21, 28]. При таких нарушениях нужны фитотерапевтические средства, повышающие аппетит, стимулирующие секрецию желчи и выделение ферментов поджелудочной железы и обладающие спазмолитическим свойством. Щадящая терапия фитопрепаратами манжетки в таких случаях даёт лучшие результаты [3].

Стимуляция функции желчеотделения — существенная предпосылка для нормализации пищеварения. Известно, что коричные кислоты и флавоноиды оказывают мягкое желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие и могут играть определённую роль в гериатрии. Экспериментально установлено гипогликемическое действие настоя травы манжетки, что связывают с нормализацией работы поджелудочной железы [3, 16, 28, 29, 33, 34, 36].

В Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН изучено влияние кодируемых аминокислот и их предшественников карбоновых кислот на клеточную пролиферацию в органотипической культуре селезёнки у молодых и старых крыс [29] и показано стимулирующее влияние последних на ткани иммунной системы у старых организмов. В траве манжетки определено высокое содержание аминокислот, в том числе и семи незаменимых — валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, активно переходящих в настой, и более высокое содержание отмечено для пролина и оксилизина [5, 6, 20], а также кислот карбоновых и фенолкарбоновых — хлорогеновой, кофейной, коричной, бензойной, салициловой, галловой, эллаговой и дигалловой [6, 20].

Также трава манжетки рассматривается в качестве перспективного сырья при онкологии, проявляя определённую цитотоксическую, антитоксическую, противоопухолевую и антиметастатическую активность [3, 6, 21, 24, 25, 31, 33].

Препараты манжетки необходимо активнее использоваться в качестве поддерживающей терапии и при профилактике в гериатрии болезней дыхательной системы. Оказывая активное противовоспалительное действие, препараты манжетки хорошо сочетаются с растительными слизями, противокашлевыми и отхаркивающими средствами, что делает их эффективными в гериатрической практике при острых и хронических заболеваниях органов дыхания. Кроме того, установлена иммунопротекторная и противовирусная активность препаратов манжетки [3, 17, 24]. Известно, что природные полифенолы имеют не только прямое инактивирующее воздействие на вирусы при взаимодействии с белками оболочки вирусных частиц, но и опосредованное — при воздействии на механизмы индукции интерферонов.

Высокое содержание в настое манжетки флавоноидов, оказывающих спазмолитическое действие, небольшое количество арбутина и достаточное содержание биодоступного кремния оказывают стимулирующее влияние на выделительную функцию почек. Можно выделить наличие ещё и мягких антидискразических свойств препаратов манжетки, пригодных для лечения хронических болезней обмена веществ, а также связанных с тенденцией к различным отложениям. В старости наблюдается физиологически вялый обмен веществ с тенденцией к отложениям, поэтому стимуляцию выведения таких отложений можно с успехом использовать с помощью препаратов манжетки [3, 20]. Для выведения продуктов метаболизма хорошо принимать курсами настои манжетки весной и осенью продолжительностью 1—2 мес для профилактики.

В траве манжетки установлено терапевтически значимое содержание таких эссенциальных микроэлементов, как магний и калий [6, 20], самостоятельно используемых в качестве средств коррекции сердечно-сосудистых заболеваний, кальций и фосфор — при остеопорозе и переломах костей, цинк, медь, хром, марганец, кремний, железо — при иммунных и аллергических заболеваниях, при целом ряде других патологий, вызванных недостатком этих элементов в организме, выполняя роль активного центра в ферментах энер-

гетического обмена и в циклических окислительно-восстановительных реакциях. Известно, что все эти элементы играют важную роль в поддержании стабильности двуспиральной структуры ДНК, а также в процессах репликации ДНК при контроле их полноты во время митоза [9].

Также щелочные металлы (натрий, калий) играют определённую роль в поддержании электролитного гомеостаза, щелочно-земельные — ещё и в обеспечении функции посредников — «мессенджеров». Все они в терапевтических дозах переходят в настой травы манжетки [20]. Установлено, что сумма полифенолов, состоящая из пирогаллола, галловой кислоты, галлокатехина, процианидина дигаллата, эпигаллокатехина, педункулагина, хебулаговой кислоты, гераниина или агримониина, также обнаруженных в траве манжетки, входит в состав профилактического и терапевтического настоя. Он способен останавливать разрушение костной ткани, проявляя великолепный эффект при остеопорозе, возникающем в результате злокачественной гиперкальциемии. Из травы манжетки получено лекарство-антагонист субстанции *P* [35], уменьшающее воспалительные процессы, аллергические синдромы и боли, возрастающие при поражении соединительной ткани (коллагена), проявляя свойства ингибитора коллагеназы [35, 36], поражения ЦНС, органов дыхания, спазмы сосудов, снижение иммунитета, поражения мочеполовой системы, ревматические боли, также употребляется при некоторых видах глазных болезней [22, 25, 32, 36]. Суточная доза этого средства для взрослых — 5–50 мг/кг внутрь 3 раза в день [35].

Принимая во внимание снижение всех физиологических функций в старости, становится понятной роль фитотерапевтических средств на основе манжетки, способных поддержать многие из них. Они могут быть очень полезными для лиц преклонного возраста благодаря широкой амплитуде терапевтической активности, хорошей переносимости, мягкому действию и отсутствию токсичности.

Богатый химический состав препаратов манжетки обусловливает широкий спектр их фармакологической и терапевтической активности. Отсутствие токсичности и противопоказаний позволяет применять их в течение длительного времени, большими курсами для профилактики и поддерживающей терапии при разбалансировке сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, нервной, иммунной, выделительной и костной систем, как противовоспалительное, гипогликемическое, гипотензивное, лимфотропное, ноотропное, гемореологическое, ранозаживляющее, антиоксидантное и спазмолитическое, мягкое диуретическое средство.

Курсовой приём настоев манжетки должен быть включён в систему оздоравливающих мер, направленных на профилактику возрастных изменений и улучшающих общее состояние и качество жизни за счёт повышения и стабилизации защитных сил организма пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Баева В.М., Можайский А.М. Изучение полифенольного состава водных извлечений травы некоторых видов манжетки // Фармация. 2001. № 5. С. 25–26.

2. Баева В.М., Козин С.В. Изучение токсичности настоя травы манжетки // В сб.: VIII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 2001. С. 442.

3. Баева В.М. Лечение растениями. Основы фитотерапии. М., 2004.

4. Баева В.М., Сасов С.А. Изучение полифенолов травы манжетки // Фармация. 2007. № 8. С. 9–10.

5. Баева В.М., Мурин И.И. Изучение аминокислотного состава настоя и порошка травы манжетки // Традиционная мед. 2007. № 1. С. 53–56.

6. Баева В.М. Фармакогностическое изучение лекарственных растений с использованием молекулярно-биологических методов: Автореф. дис. докт. фарм. наук. М., 2009.

7. Баева В.М. Изучение сложных таксонов на примере агамного комплекса *Alchemilla vulgaris L.* с использованием RAPD-анализа // Сеченовский вестн. 2015. № 1. С. 211.

8. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–349.

9. Барашков Г.К. Основы медицинской бионеорганики. М., 2007.

10. Бородин Ю.И. Влияние полифенольных соединений из манжетки обыкновенной на морфофункциональное состояние щитовидной железы крыс при действии низких температур // Бюл. экспер. биол. мед. 1999. Т. 127. № 6. С. 697–699.

11. Бородин Ю.И., Головнёв В.А., Гончаров А.Б. и др. Сравнительная характеристика клеточного состава регионарных лимфатических узлов сердца при повторном экспериментальном метаболическом инфаркте миокарда в условиях его коррекции биофлавоноидами манжетки обыкновенной // Бюл. СО РАМН. 2003. № 2. С. 73–80.

12. Бутакова С.С., Ноздрачёв А.Д. Кальцитонин-контринсулярный гормон // Успехи геронтол. 2010. Т. 23 № 3. С. 364–374.

13. Гриценко Д.А., Орлова Н.С., Линькова Н.С. и др. Транскрипционный фактор p53 и старение кожи // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 10–16.

14. Кукушкина Т.А., Жанаева Т.А., Зыков А.А. и др. Патент РФ № 2128516: Способ получения Р-витаминного средства. М., 1999.

15. Лавинский Х.Х., Сычик С.И., Шевчук А.М., Пронина Т.Н. Персонализированная профилактика // Terra Medica. 2015. № 3. С. 9–13.

16. Лукьянова Е.С. Морфофункциональные изменения печени и почек в различные периоды синдрома длительного сдавливания и на фоне применения ксенобиотиков: Автореф. дис. докт. мед. наук. Новосибирск, 2006.

17. Мазуркова Н.А., Кукушкина Т.А., Высочина Г.И. Изучение противогерпетической активности экстрактов ман-

жетки обыкновенной (*Alchemilla vulgaris L.*) // Разработка и регистрация лек. средств. 2016. № 1. С. 118–125.

18. Макрушин А.В. Гипотеза о возникновении механизма старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23 № 3. С. 346–349.

19. Макрушин А.В., Аладин Н.В., Васильев А.С. Можно ли омолодить стареющую мировую цивилизацию // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 623–626.

20. Мурин И.И. Фитохимическое и фармакологическое изучение травы манжетки: Автореф. дис. канд. фарм. наук. М., 2011.

21. Мурин И.И., Баева В.М., Козлов А.М. Влияние настоя травы манжетки на общую токсичность противоопухолевого препарата — циклофосфаминда // В сб.: V Конференция молодых ученых России с междунар. участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». М., 2008. С. 307.

22. Пинелис Ю.И., Малежик М.С., Малежик Л.П. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе хронического воспаления пародонта у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 109–113.

23. Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И. и др. Гемореологические свойства экстрактов некоторых растений, содержащих флавоноиды // Растительные ресурсы. 1998. № 1. С. 87–91.

24. Сасов С.А., Баева В.М. Патент Ru 2429852. A61P35: Противоопухолевые средства; A61K31/70 – углеводы; сахара; их производные (сорбит A61K31/047). М., 2011.

25. Сасов С.А., Баева В.М., Мурин И.И. Патент РФ на изобретение № 2425689. Способ получения агримониина. М., 2011.

26. Суслов Н.И., Шилова И.В., Самылина И.А., Баева В.М. Патент на изобретение № 2568843: Средство, обладающее ноотропным действием. М., 2015.

27. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 г. № 164 «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».

28. Шевцов А.Р. Морфологические преобразования в селезёнке крысы при синдроме длительного сдавливания и в условиях коррекции биофлавоноидами манжетки обыкновенной: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2008.

29. Чалисова Н.И., Вахитов Т.Я., Полевая Е. В. и др. Влияние генетически кодируемых аминокислот и их предшественников карбоновых кислот на клеточную пролиферацию в органотипической культуре селезёнки у молодых и старых крыс // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 39–42.

30. Чуйко Т.В., Корсун В.Ф. Применение лекарственных растений с тромболитической активностью у больных ИБС // Практич. фитотер. 2000. № 1. С. 109–114.

31. Brownson D., Azios N., Fuqua B. et al. Flavonoid Effects Relevant to Cancer // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 3482–3489.

32. European Pharmacopeia 2017.

33. Gopalakrishna R., Gundimeda U. Antioxidant regulation of proteinkinase C in cancer prevention // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 3819–3823.

34. Letita M., Timothy J. Antioxidant activity in medicinal plants associated with thesymptoms of diabetes mellitus used by the Indigenous Peoples of the North American boreal forest // Ethnopharmacology. 2002. Vol. 82. P. 197–205.

35. Wasser S.P. Medicinal mushrooms as antitumor and immunomodulating polysaccharides // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2002. Vol. 60. P. 258–274.

36. Wiley E., Meclain P. The effect of graded levels of dietary protein of collagen metabolism in the skin of growing rats // Nutr. Res. 1988. № 8. P. 265–273.

Поступила в редакцию 22.02.2018
После доработки 15.11.2018
Принята к публикации 25.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 180–184

V. M. Baeva

PROSPECTS FOR THE USE OF THE HERB LADY'S MANTLE IN GERIATRICS

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2–8 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119991,
e-mail: verabaeva@mail.ru

In the review are presented the relationship between a rich chemical composition with the breadth of the therapeutic activity of the *Alchemilla vulgaris* herb. The drugs, based on the *Alchemilla vulgaris* raw material are widely used medical application is prevention and maintenance in geriatrics, as a lymphotropic, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypotensive, nootropic, hemorheological, wound-healing, antioxidant, antispasmodic and a mild diuretic remedy for prevention and maintenance therapy in case of the imbalance of the cardiovascular, digestive, nervous, endocrine, immune, excretory and bone systems.

Key words: *herba Alchemillae, lymphotropic, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypotensive and nootropic remedy*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.711.5/.6-003.85-089.22-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 185–188

Л. Ю. Слиняков, А. В. Черняев, А. Г. Симонян, Е. Б. Калинский

КОРОТКАЯ ПЕРКУТАННАЯ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ ГРУДОПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ НА ФОНЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2–4, e-mail: avchernjaev@gmail.com

Проанализированы результаты хирургического лечения 75 пациентов старшей возрастной группы с повреждениями грудопоясничного отдела позвоночника на фоне остеопенического синдрома. Всем пациентам была выполнена короткая перкутанная транспедикулярная фиксация. По показаниям проводили аугментацию тела сломанного позвонка и винтов фиксирующей системы. Оценены репозиционные возможности методики и состоятельность фиксации. В 100% случаев получена хорошая коррекция кифотической деформации оси позвоночника. При динамическом наблюдении вторичных деформаций выявлено не было.

Ключевые слова: перкутанная транспедикулярная фиксация, остеопенический синдром, перелом позвонка, аугментация костным цементом

Несмотря на успехи в изучении патогенеза структурно-функциональных нарушений позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста, создание и внедрение в широкую клиническую практику протоколов лечения с применением современных методик малоинвазивной хирургии, остается много нерешенных и дискутабельных вопросов [1, 2, 4, 9]. Это обусловлено плохим качеством костной ткани в связи с развитием остеопенического синдрома, неблагоприятным преморбидным фоном, тяжестью сопутствующей соматической патологии [1, 3, 5, 9, 12]. В настоящее время такие методики, как пункционная вертебропластика тела сломанного позвонка, транспедикулярная фиксация позвоночного столба и их сочетание прочно вошли в практику хирурга-вертебролога [3, 7, 10].

При повреждениях позвонков на фоне остеопенического синдрома применение коротких транспедикулярных конструкций (с фиксацией смежных с повреждённым позвонков) без аугментации винтов может осложниться несостоятельностью металлоконструкции. Протяжённые конструкции показывают более надёжную фиксацию, но повышают риск переломов смежных уровней, в большей степени нарушают биомеханику позвоночника [1, 2, 6, 10, 11]. Использование транспедикулярных винтов с аугментацией костным цементом может затруднить ревизионные вмешательства или удаление конструкции (при остеопорозе может появиться показание к удалению из-за микроподвижности и связанным с этим болевым синдромом). Ещё одним альтернативным подходом можно считать применение полисегментарной транспедикулярной фиксации с введением винтов через ножки повреждённых позвонков [1, 9]. Однако при определённых повреждениях такая методика нецелесообразна (при значительном повреждении плохо фиксируются винты, не восстанавливается высота позвонка, при застарелых повреждениях с формированием «мобильных деформаций» сращение отсутствует и при удалении конструкции возможна вторичная деформация). В такой ситуации использование четырёх- или шестивинтовой конструкции с аугментацией тела повреждённого позвонка (вертебропластика, кифопластика) может иметь преимущества [1, 8].

Цель исследования — изучение эффективности и состоятельности непротяжённой перкутанной транспедикулярной фиксации при повреждениях позвонков в грудопоясничном отделе позвоночника при остеопеническом синдроме (изолированно или в сочетании с аугментацией тел позвонков) у пациентов старшего возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 75 пациентов, проходивших лечение в 2016—2017 гг. на клинических базах кафедры травматологии, ортопедии и хирур-

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины, абс. число (%)	Женщины, абс. число (%)
60–74	21 (28)	33 (44)
75 и старше	9 (12)	12 (16)
Всего	30 (40)	45 (60)

гии катастроф Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено *в табл. 1.*

Критерии включения: возраст 60 лет и старше, нестабильное одноуровневое неосложненное повреждение грудопоясничного отдела позвоночника без стеноза спинномозгового канала, остеопенический синдром, подтвержденный данными денситометрии.

Критерии исключения: возраст менее 60 лет, осложненный характер повреждения, стеноз спинномозгового канала, требующий декомпрессии спинномозгового канала, многоуровневые повреждения, посттравматическая кифотическая деформация оси позвоночника более 20°.

Лучевое предоперационное обследование включало стандартную рентгенографию в прямой и боковой проекциях и мультиспиральную КТ, которые были выполнены у всех пациентов. Чаще всего выявлены переломы тел Th_{XI}, Th_{XII}, L_I позвонков (*табл. 2*).

Также по результатам лучевого обследования проводили оценку степени кифотической деформации оси позвоночника по методу Кобба (*табл. 3*).

Всем пациентам выполнена стабилизация позвоночника с применением перкутанной транспедикулярной фиксации. Задачами хирургического вмешательства являлись стабилизация зоны повреждения, коррекция кифотической деформации, коррекция боковой деформации тела позвонка при наличии таковой.

Таблица 2

Распределение пациентов по результатам лучевого обследования

Уровень повреждения	Абс. число (%)
Th_{IX}	4 (5,3)
Th_{X}	6 (8)
Th_{XI}	10 (13,3)
Th_{XII}	18 (24)
L_I	23 (30,7)
L_{II}	5 (6,7)
L_{III}	3 (4)
L_{IV}	4 (5,3)
L_V	2 (2,7)
Всего	75 (100)

В зависимости от характера повреждения выполняли один из трех вариантов хирургического вмешательства. Показаниями для четырехвинтовой перкутанной транспедикулярной фиксации (введение винтов в смежные со сломанным тела позвонков) в сочетании с аугментацией тела сломанного позвонка костным цементом (вертебропластика) являлись переломы тел позвонков без повреждения задней стенки тела позвонка (*рисунок, а*). Данный тип стабилизации выполнен у 35 (46,7 %) пациентов.

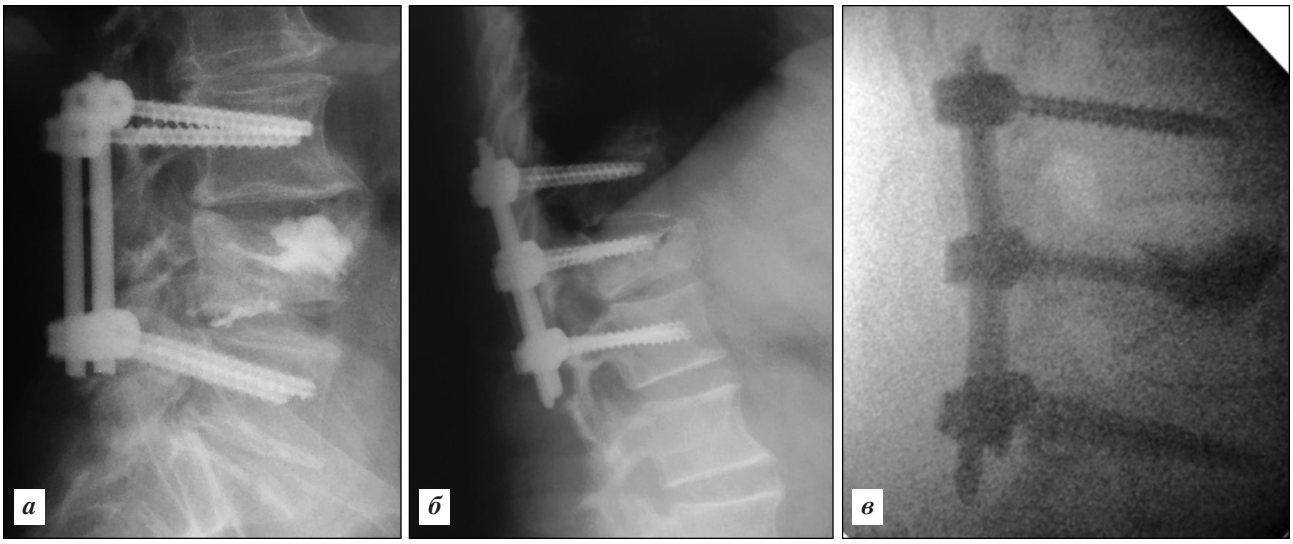
Показаниями для шестивинтовой перкутанной полисегментарной транспедикулярной фиксации (введение винтов в тело сломанного позвонка и в тела, смежные с ним) являлись нестабильные переломы по типу взрывных с расколом тела позвонка и повреждением его задней стенки. При подобном типе перелома введение костного цемента может привести к его истечению за пределы тела позвонка (см. рисунок, *б*). Данный тип стабилизации выполнен у 20 (26,7 %) пациентов.

Показаниями для шестивинтовой перкутанной полисегментарной транспедикулярной фиксации с аугментацией тела сломанного позвонка и винтов, введенных в него костным цементом высокой вязкости, являлись нестабильные переломы тел позвонков с формированием, по данным лучевого обследования, полости в зоне перелома («вакуум-феномен»), свидетельствующей о дефекте костной ткани, и формированием мобильной деформации (см. рисунок, *в*). Подобная техника аугментации тела сломанного позвонка и применение цемента высокой вязкости позволяет провести контролируемое введение костного цемента и при повреждении задней стенки тела позвонка. Подобное вмешательство выполнено у 20 (26,7 %) пациентов.

Таблица 3

Распределение пациентов по степени кифотической деформации оси позвоночника

Угол кифотической деформации оси позвоночного столба, градусы	Абс. число (%)	Средний угол кифотической деформации оси позвоночника, градусы
0–5	15 (20)	3,2±0,5
5–10	32 (42,7)	7,3±1,1
10–15	20 (26,7)	13,7±0,9
15–20	8 (10,6)	18,5±1,4



Рентгенография позвоночника, боковая проекция.

Транспедикулярная фиксация: а — на уровне L_{III}–$_V$, вертебропластика тела L_{IV} позвонка; б — на уровне Th_{XII}–$L_{I–II}$; в — на уровне $L_{I–III}$, аугментация винтов системы и тела L_{II} позвонка

Результаты и обсуждение

Клинически значимых интраоперационных осложнений выявлено не было. У 5 (6,7 %) пациентов при интраоперационном рентгенологическом контроле выявлен выход костного цемента в паравертебральные вены. Случаев выхода костного цемента в просвет спинномозгового канала не было.

В конце хирургического вмешательства проводили рентгенологический контроль с использованием электронно-оптического преобразователя для оценки корректности выполненной фиксации.

У 7 (9,3 %) пациентов на 2–3-и сутки после операции отмечено формирование поверхностных краевых некрозов кожи, обусловленных ишемией кожи от установленных в ходе операции инструментов при имплантации винтов системы. Данное осложнение никак не повлияло на исход хирургического лечения и не потребовало ревизионных вмешательств. Снятие швов проведено в установленные сроки на 10–12-е сутки после операции.

Нагноений послеоперационных ран в обследуемой группе выявлено не было.

Вертикализацию пациентов проводили в 1–3-и сутки в зависимости от интенсивности локального болевого синдрома без применения средств внешней иммобилизации позвоночника. После вертикализации проводили рентгенологический контроль. Признаков несостоятельности фиксации, миграции металлофиксатора выявлено не было. Также по результатам рентгенографии проводили оценку степени коррекции кифотической деформации (*табл. 4*).

В дальнейшем проводили динамический рентгенологический контроль через 3, 6, 9, 12 мес с момента хирургического лечения с оценкой нарастания кифотической деформации.

На сроке 12 мес у 2 (2,7 %) пациентов, оперированных с применение перкутанной транспедикулярной фиксации и аугментацией тела сломанного позвонка, выявлены признаки миграции верхних винтов системы. Пациентам выполнено удаление транспедикулярной фиксирующей системы. В дальнейшем при динамическом наблюдении нарастания кифотической деформации не выявлено.

У 7 (9,3 %) пациентов после перкутанной полисегментарной транспедикулярной фиксации шестивинтовой системой без аугментации костным цементом на сроках 11–12 мес с момента операции были удалены фиксаторы. Показанием к удалению фиксирующей системы явилось развитие локального болевого синдрома, обусловленного развитием нестабильности винтов системы без признаков их миграции. В послеоперационном периоде про-

Таблица 4

Распределение пациентов по степени коррекции кифотической деформации

Средний угол кифотической деформации оси позвоночника до оперативного лечения, градусы	Остаточный угол кифотической деформации оси позвоночника после оперативного лечения, градусы	Степень коррекции кифотической деформации, %
3,2±0,5	0	100
7,3±1,1	1,3±0,2	82,2
13,7±0,9	2,7±0,4	80,3
18,5±1,4	6,4±1,7	66

водили рентгенологический контроль с оценкой нарастания кифотической деформации через 3 и 6 мес после удаления фиксатора. Во всех случаях отмечено нарастание угла кифотической деформации в среднем на 2,5±0,6°.

Период наблюдения составил 1,5 года, за который в данной группе не выявлено случаев развития переломов «смежного уровня» как выше, так и ниже зоны фиксации.

Заключение

Короткая перкутанная транспедикулярная фиксация позвоночника при переломах у пациентов с остеопеническим синдромом является эффективным способом хирургического лечения. Различные варианты фиксации позволяют достичь достаточной стабильности при нестабильных повреждениях и провести коррекцию имеющихся посттравматических нарушений сагиттального баланса. В то же время, короткая перкутанная транспедикулярная фиксация является более благоприятным вариантом фиксации с точки зрения биомеханики позвоночного столба.

Применение аугментации тела сломанного позвонка приводит к повышению стабильности позвоночного столба и является профилактикой несостоятельности металлофиксации. Использование костного цемента высокой вязкости позволяет провести аугментацию тела сломанного позвонка даже при повреждении задней стенки тела позвонка, при взрывных и оскольчатых переломах, минимизировав риски выхода костного цемента в просвет спинномозгового канала.

Использование полисегментарной фиксации без аугментации винтов системы не исключает как удаление металлофиксаторов, так и выполнение ревизионных вмешательств, что является актуальной проблемой в случае прогрессирования тяжести остеопороза.

Литература

1. *Afzal S., Akbar S., Dhar S.A.* Short segment pedicle screw instrumentation and augmentation vertebroplasty in lumbar burst fractures: an experience // Europ. Spine J. 2008. Vol. 17. P. 336–341.

2. *Allen R.T., Garfin S.R.* The economics of minimally invasive spine surgery: the value perspective // Spine. 2010. Vol. 35. P. S375–382.

3. *Garfin S.R., Yuan H.A., Reiley M.A.* New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures // Spine. 2001. Vol. 26. P. 1511–1515.

4. *Gerling M.C., Eubanks J.D., Patel R. et al.* Cement augmentation of refractory osteoporotic vertebral compression fractures survivorship analysis // Spine. 2011. Vol. 36. P. E1266–1269.

5. *Gu Y.T., Zhu D.H., Liu H.F. et al.* Minimally invasive pedicle screw fixation combined with percutaneous vertebroplasty for preventing secondary fracture after vertebroplasty // J. Orthopaed. Surg. Res. 2015. Vol. 10. P. 31.

6. *Gu Y.T., Zhang F., Jiang X.X. et al.* Minimally invasive pedicle screw fixation combined with percutaneous vertebroplasty in the surgical treatment of thoracolumbar osteoporosis fracture // J. Neurosurg. Spine. 2013. Vol. 18. № 6. P. 634–640.

7. *Frankel B.M., Monroe T., Wang C.* Percutaneous vertebral augmentation. An elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty // Spine J. 2007. Vol. 7. P. 575–582.

8. *Fuentes S., Blondel B., Metellus P. et al.* Percutaneous kyphoplasty and pedicle screw fixation for the management of thoraco-lumbar burst fractures // Europ. Spine J. 2010. Vol. 19. P. 1281–1287.

9. *Knop C., Bastian L., Lange U. et al.* Complications in surgical treatment of thoracolumbar injuries // Europ. Spine J. 2002. Vol. 11. P. 214–226.

10. *Korovessis P., Repantis T., Petsinis G. et al.* Direct reduction of thoracolumbar burst fractures by means of balloon kyphoplasty with calcium phosphate and stabilization with pedicle-screw instrumentation and fusion // Spine. 2008. Vol. 33. P. E100–108.

11. *Meyer S.A., Wu J.C., Mummaneni P.V.* Mini-open and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: technique review // Semin. Spine Surg. 2011. Vol. 23. P. 45–50.

12. *Phillips F.M., Todd W.F., Lieberman I., Campbell-Hupp M.* An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty // Spine. 2002. Vol. 27. P. 2173–2178.

Поступила в редакцию 15.03.2018
После доработки 15.03.2018
Принята к публикации 25.06.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 185–188

L. Yu. Slinyakov, A. V. Chernyaev, A. G. Simonyan, E. B. Kalinskyi

SHORT-SEGMENT PERCUTANEOUS TRANSPEDICULAR STABILIZATION OF THORACO-LUMBAR SPINE FRACTURE AT AN ELDERLY PATIENTS WITH OSTEOPENIA

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119991,
e-mail: avchernjaev@gmail.com

The analysis of surgical treatment of 75 patients of the senior age group with fractures of thoracolumbar spine against the background of an osteopenia is provided in article. To all patients short-segment percutaneous transpedicular fixation was carried out. According to indications augmentation of a body of the broken vertebra and screws of the fixing system was carried out. Assessment the reposition of opportunities of a technique, assessment of solvency of fixing is carried out. In 100% of cases good correction of kyphosis deformation of the spine is received. At dynamic observation of secondary deformations it hasn't been revealed.

Key words: *percutaneous transpedicular, osteopenia, vertebra fracture, cement augmentation*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.711.7-001.7-08-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 189–197

В. А. Бывальцев [1, 2, 3, 4], А. А. Калинин [1, 2], В. Ю. Голобородько [2], В. В. Шепелев [1], Ю. Я. Пестряков [1]

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНЫХ ДОРСАЛЬНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СПОНДИЛОЛИСТЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

[1] Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; [2] Дорожная клиническая больница на ст. «Иркутск-Пассажирский», 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 клинической и рентгенологической эффективности использования минимально-инвазивных технологий ригидной стабилизации и традиционного открытого межтелового спондилодеза с транспедикулярной фиксацией при лечении дегенеративного спондилолистеза у пациентов пожилого возраста. В исследование включены 65 пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), выделено две группы: 1-я (MIS-TLIF, *n*=31) — пациенты, которым выполняли минимально-инвазивный трансфораминальный межтеловой спондилодез, унилатеральную открытую и контрлатеральную чрескожную транспедикулярную стабилизацию; 2-я (O-TLIF, *n*=34) — оперированные по методике ригидной стабилизации из срединного доступа. Для сравнительного анализа использовали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (рост, масса тела, ИМТ), степень физического статуса по ASA, интраоперационные параметры вмешательств и специфичность послеоперационного ведения пациентов, клинические данные, рентгенологические исходы, наличие осложнений. Динамическую оценку производили в сроки от 24 до 48 мес после операции (медиана — 32 мес). В результате установлено, что использование минимально-инвазивных дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств позволяет достичь лучших клинических исходов и меньшего числа периоперационных осложнений в сравнении с открытым трансфораминальным межтеловым спондилодезом и транспедикулярной стабилизацией при схожих рентгенологических результатах формирования костного блока и редукции патологического смещения позвонков. Учитывая низкую травматичность операции в основной группе, возможно использование данной методики для лечения дегенеративного спондилолистеза у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, пожилой возраст, трансфораминальный межтеловой спондилодез, транспедикулярная стабилизация, минимально-инвазивная спинальная хирургия

Дегенеративные заболевания позвоночника являются неуклонным признаком естественного инволютивного процесса и «старения» опорных элементов позвоночного столба [2, 13, 17]. Учитывая ожидаемое увеличение продолжительности жизни населения, закономерно видится прирост общего количества операций у лиц пожилого возраста [24]. Безопасному выполнению вертеброгических вмешательств у лиц старшей возрастной группы, при наличии сопутствующих заболеваний и структурных изменений паравертебральных тканей, способствует использование малотравматичных хирургических методик и современных средств для анестезиологического пособия [2, 8, 22].

Слабость связочного аппарата и анатомического мышечного корсета обусловливает снижение опороспособности позвоночника и увеличение объема сегментарных движений [9, 18]. Патологическая подвижность позвонков относительно друг друга в литературе описывается как спондилолистез, при этом смещение может происходить в любом направлении, но преимущественно вперед [14]. Описано пять категорий спондилолистеза: дегенеративный, диспластический, истмический, патологический и травматический [10]. Чаще всего встречающимся типом спондилолистеза является дегенеративный [14], при этом в пожилом возрасте он выявляется в 14—30 % [17]. Учитывая патогенетический характер болезни в молодом возрасте, дегенеративный спондилолистез встречается крайне редко.

Поясничный дегенеративный спондилолистез в подавляющем большинстве случаев локализуется в сегменте L_{IV-V} и сопровождается синдромом каудогенной перемежающей хромоты [10, 21]. Также клиническими проявлениями патологического смещения являются болевые ощущения в поясничном отделе позвоночника, боли, онемение и слабость в нижних конечностях [17]. Наличие неврологической симптоматики значительно снижает функциональную активность, особенно у пациентов пожилого возраста [15].

При неэффективности консервативной терапии наиболее используемым способом оперативного лечения является декомпрессия и ригидная стабилизация [7, 10]. Чаще всего спинальные хирурги используют трансфораминальный межтеловой спондилодез, выполняемый из одностороннего заднего доступа [1]. Такой хирургический способ способствует меньшей тракции невральных структур и снижает риск их повреждения по сравнению с двухсторонним задним межтеловым спондилодезом [21]. В настоящее время для минимизации хирургической агрессии используют комплекс технологий, включающий обязательное применение тубулярных ретракторных систем, микрохирургического инструментария и операционного микроскопа [3]. Это позволяет снизить послеоперационный болевой синдром, уменьшить интраоперационную кровопотерю, сократить сроки стационарного лечения и снизить периоперационные осложнения [1].

В специализированной литературе описаны преимущества минимально-инвазивных хирургических технологий перед традиционными при лечении пациентов с дегенеративным спондилолистезом [21, 28]. Но при этом информация о сравнительном анализе клинико-инструментальных результатов использования малоинвазивных и открытых дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов пожилого возраста с дегенеративным спондилолистезом в современных литературных источниках отсутствует.

Цель исследования — сравнительный анализ клинической и рентгенологической эффективности минимально-инвазивных технологий ригидной стабилизации и традиционного открытого межтелового спондилодеза с транспедикулярной фиксацией при лечении дегенеративного спондилолистеза у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое исследование, в которое включены 65 пациентов пожилого возраста по ВОЗ (старше 60 лет) [2], которым в 2011–2016 гг. выполнено оперативное вмешательство в Центре нейрохирургии НУЗ Дорожной клинической больницы на ст. «Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД». Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 3 от 19.12.2014 г.), в качестве критериев включения в исследование и исключения из него использованы показания и противопоказания к осуществлению реконструкции позвоночного канала, межтелового спондилодеза и транспедикулярной стабилизации для лечения дегенеративного спондилолистеза в поясничном отделе позвоночника.

Критерии включения:

- рецидивирующий болевой синдром в нижней части спины и корешковая клиническая симптоматика;
- неэффективность консервативной терапии в течение 6–8 нед;
- признаки дегенеративного спондилолистеза по данным поясничной спондилографии (спондилолистез I степени по Х. Мейердингу (H. Meyerding) без спондилолиза [1];
- наличие, по данным нейровизулизации, стеноза межпозвоночных отверстий или позвоночного канала с компрессией невральных структур;
- доступная информация о пациентах в отдаленном периоде (минимальный катамнез 24 мес).

Критерии исключения:

- степень физического статуса ASA выше III класса;
- ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства;
- значимый остеопороз;
- центральный стеноз позвоночного канала;
- спондилолистез II–IV степени по Х. Мейердингу со спондилолизом или без него (истмический, посттравматический, диспластический и так далее);
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Таким образом, в исследование не были включены большинство пациентов старческого возраста (старше 75 лет), так как у них были зарегистрированы значимые соматические противопоказания (риск по ASA более III степени) и выраженный остеопороз [снижение минеральной плотности костной ткани на 2,8 или более по *T*-критерию

(по ВОЗ, 1995 г.)]. В связи с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование, старше 75 лет (4 пациента 1-й группы и 1 пациент 2-й группы), внутригруппового сравнения лиц пожилого и старческого возраста не проводили.

Оперативные вмешательства осуществляла одна хирургическая бригада в положении пациента на животе с разгрузочными валиками, с использованием ИВЛ и внутривенной анестезией под оптическим увеличением «Pentero 900» («Carl Zeiss», Германия), специализированного инструментария («Aesculap», Германия) и интраоперационного рентгенологического контроля С-дуги («Philips», Нидерланды). Для анестезиологического пособия в обеих группах использовали пропофол 4–12 мг/кг в час, для миоплегии применяли рокуроний 0,6–1 мг/кг, с целью дополнительного обезболивания вводили фентанил в дозе 0,04–0,1 мкг/кг в ч. В группе минимально-инвазивных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств дополнительно выполняли мультимодальную анестезию: введение 100 мг кетопрофена за 30 мин до начала операции, инфузию 1 000 мг Перфалгана за 30 мин до окончания операции.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе (MIS-TLIF, n=31) из парамедианного унилатерального доступа при использовании минимально-инвазивного ретрактора [(Quadrant retraction system («Medtronic», США), Insight («Synthes», Швейцария), ARAS («Zimmer», Германия)] выполняли одностороннюю фасетэктомию, декомпрессию дурального мешка и спинномозговых корешков, дискэктомию с трансфораминальным спондилодезом кейджем T-pal («Synthes», Швейцария) или Capstone («Medtronic», США). Затем проводили ипсилатерально открытую и контрлатерально чрескожную (отдельные кожные разрезы по 1,5 см) симультанную транспедикулярную фиксацию системой Viper II («Synthes», Швейцария) или U-centum («Ulrich», Гемания). Во 2-й группе (O-TLIF, n=34) из срединного доступа осуществляли двухстороннее скелетирование паравертебральной мускулатуры, реконструкцию позвоночного канала в объеме ламинэктомии/гемиламинэктомии с одно- или двухсторонней фасетэктомией, дискэктомию с трансфораминальным спондилодезом кейджем Pezo-T («Ulrich», Германия) или Capstone («Medtronic», США). В дальнейшем производили четырехвинтовую открытую транспедикулярную стабилизацию системой Конмет (Россия). После операции катамнез наблюдения составил минимум 24 мес и максимум 48 мес, медиана — 32 мес.

Исследовали гендерные характеристики (пол, возраст), конституциональные особенности (рост, масса тела, ИМТ) пациентов. Для сравнительного анализа исследовали технические особенности вмешательства (продолжительность операции, объем кровопотери), специфичность послеоперационного ведения пациентов (время активизации, длительность стационарного лечения), клинические параметры (потребность в анальгетиках по суточному числу инъекций нестероидных противовоспалительных препаратов, уровень болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функциональное состояние пациентов по индексу Освестри — ODI), инструментальные данные (по поясничным спондилограммам оценивали степень редукции патологического смещения, по результатам МСКТ исследовали степень спондилодеза с учетом шкалы Bridwell [9], анализировали степень атрофии многораздельной мышцы по изменению значений её площади на аксиальной МРТ-грамме до и после операции на аппарате «Siemens Magnetom Essenza» (1,5 Тл, Германия) [25]).

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 $<0,05$. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25–75 %). Использованы критерии непараметрической статистики — Манна—Уитни ($M–U$) для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона (W) для зависимых выборок, χ^2 для биноминальных признаков.

Результаты и обсуждение

Данные о пациентах обеих групп представлены в *табл. 1*. По изучаемым признакам — гендерным характеристикам (пол, возраст), конституциональным особенностям (рост, масса тела, ИМТ), степени физического статуса по ASA, сопутствующей патологии, дооперационной степени выраженности болевого синдрома в поясничном отделе и нижних конечностях, функциональному состоянию до операции — межгрупповых различий не выявлено ($p>0,05$). У более 90 % лиц

обеих групп хирургические вмешательства проводили на одном позвоночно-двигательном сегменте и преимущественно в нижнепоясничном отделе позвоночника (L_{IV}–S_I).

При сравнительном анализе технических особенностей оперативных вмешательств верифицированы статистически значимо меньшие показатели продолжительности операции и объема кровопотери в группе минимально-инвазивных хирургических вмешательств по сравнению с традиционными — 110 (90; 125) мин и 147 (132; 168) мин (ρ=0,01), 80 (60; 100) и 450 (390; 540) мл (ρ<0,001) соответственно. При этом показатель длительности рентгеновского излучения был сопоставим между группами — 32 (24; 45) и 29 (22; 41) секунд (ρ=0,28). Пациенты 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы активизировались быстрее — 1-е (1; 2) и 3-и (2; 4) сутки (ρ=0,02) соответственно, а также находились на стационарном лечении меньшее число дней — 10 (9; 10) и 13 (12; 14) сут (ρ=0,03) соответственно.

При анализе установлено, что в 1-й группе зарегистрированы статистически значимо меньшие параметры операционного времени и объема кровопотери (ρ<0,05), при этом длительность интраоперационного облучения была сопоставимой (ρ=0,28). В 1-й группе пациенты были активизированы раньше и общая продолжительность стационарного лечения зарегистрирована меньше по сравнению со 2-й группой (ρ<0,05).

При оценке необходимости у пациентов приема обезболивающих средств в раннем послеоперационном периоде выявлено снижение кратности их использования (*рис. 1*), также отмечена меньшая суммарная потребность во введении инъекционных анальгетиков во время госпитализации в 1-й группе (ρ=0,01).

После операции отмечен значимый регресс дооперационного уровня как в 1-й (ρ=0,004), так и во 2-й (ρ=0,012) группе. При этом в отмеченные протоколом исследования контрольные промежутки времени выявлен статистически значимо меньший уровень болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника (ρ<0,05) и нижних конечностях (ρ<0,05), а также лучшее функциональное состояние по ODI, ρ<0,05 (*табл. 2*).

При сравнительном анализе развития послеоперационных осложнений выявлено статистически значимо большее их число во 2-й группе (ρ=0,01). В 1-й группе диагностировано 3 (9,7 %) осложнения: у 1 пациента — формирование межмышечной гематомы и поверхностная инфекция области послеоперационной раны, использование местных антисептиков способствовало ликвидации воспалительного процесса; у 1 — формирование клинически значимого за-

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп

Показатель		1-я группа, *n*=31	2-я группа, *n*=34	*p*
Возраст, годы, *Me* ($Q_{25–75}$)		66 (62; 74)	64 (61; 71)	0,24
Пациенты мужского пола, *n* (%)		21 (68)	24 (70)	0,38
ИМТ, кг/м^2, *Me* ($Q_{25–75}$)		26,4 (23,9; 27,6)	26,2 (24,4; 27,3)	0,52
Оценка по ASA, *n* (%)	I	11 (35)	13 (38)	0,16
	II	13 (42)	15 (44)	
	III	7 (23)	6 (18)	
Уровень оперативного вмешательства, *n* (%)	$L_{III–IV}$	2 (6)	2 (6)	0,68
	$L_{IV–V}$	12 (39)	13 (38)	
	$L_{V–VI}$	3 (10)	4 (12)	
	L_V–S_I	14 (45)	15 (44)	
Сопутствующая патология, *n* (%)	Сахарный диабет	3 (10)	4 (12)	0,64
	Артериальная гипертензия	7 (23)	9 (26)	0,16
	Заболевания легких	4 (13)	5 (15)	0,38
	Заболевания почек	2 (6)	2 (6)	0,72
Курение, *n* (%)		6 (19)	7 (20)	0,53
Дооперационный уровень болевого синдрома по ВАШ в нижних конечностях, мм, *Me* ($Q_{25–75}$)		88 (84; 93)	90 (86; 93)	0,68
Дооперационный уровень болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе, мм, *Me* ($Q_{25–75}$)		84 (77; 92)	86 (76; 92)	0,73
Дооперационное значение функционального состояния по ODI, баллы, *Me* ($Q_{25–75}$)		72 (66; 84)	70 (66; 82)	0,27

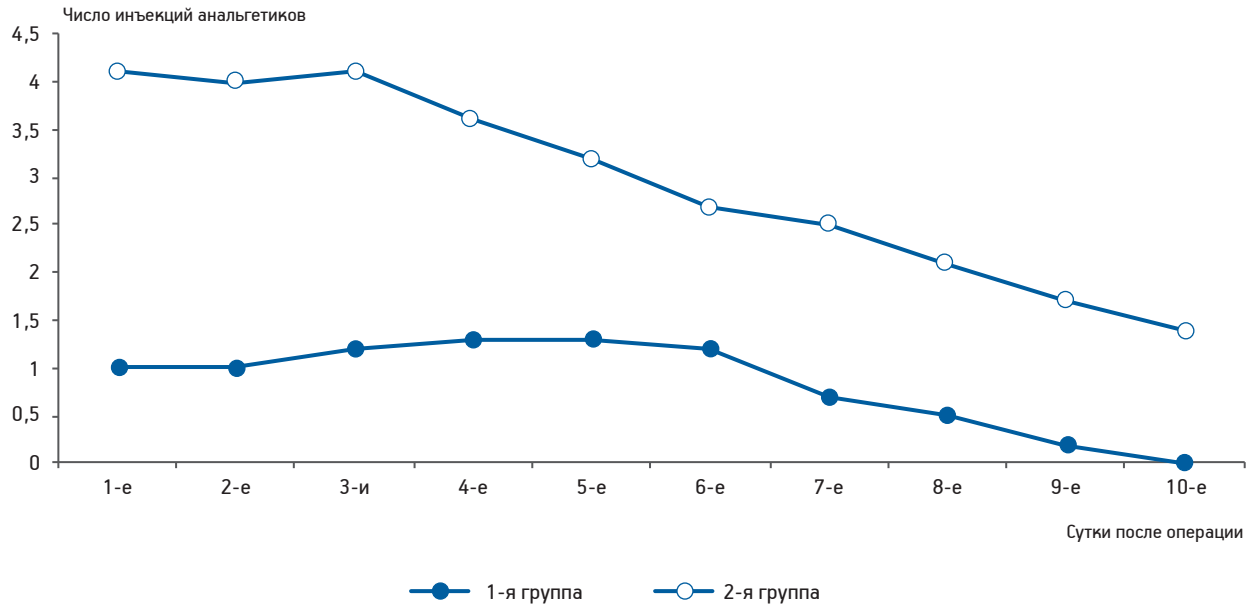


Рис. 1. Кратность введения обезболивающих препаратов в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп

Таблица 2

Показатели уровня болевого синдрома по ВАШ и функционального состояния по ODI у пациентов двух групп

Показатель	Группа	Точки контроля				
		при выписке	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
ВАШ, поясничный отдел, мм, *Me* ($Q_{25–75}$)	1-я	10 (6; 14)*	8,5 (5; 11)*	9,5 (5; 12)*	10 (5; 13)*	10 (6; 14)*
	2-я	18 (12; 24)	16 (10; 20)	16 (12; 20)	21 (20; 24)	22 (18; 28)
ВАШ, нижние конечности, мм, *Me* ($Q_{25–75}$)	1-я	3 (2; 5)*	4 (2; 6)*	5 (3; 7)*	5 (4; 8)*	6 (5; 9)*
	2-я	6 (4; 10)	8 (6; 10)	8 (8; 12)	10 (8; 12)	12 (10;13)
ODI, баллы, *Me* ($Q_{25–75}$)	1-я	4 (2; 6)*	4 (4; 6)*	6 (4; 8)*	6 (6; 8)*	8 (6; 8)*
	2-я	8 (8; 10)	10 (8; 12)	12 (10; 16)	12 (12; 16)	14 (10; 18)

* Достоверность различий между группами на одинаковых этапах исследования.

болевания смежного с операцией сегмента, что потребовало декомпрессивно-стабилизирующего вмешательства с продлением конструкции; у 1 — развился патологический перелом тела смежного позвонка, в связи с чем была проведена пункционная вертебропластика.

Во 2-й группе верифицировано 6 (17,6 %) осложнений: у 1 пациента произошло повреждение истонченной твердой мозговой оболочки дурального мешка, что потребовало микрохирургического ушивания дефекта; у 2 — формирование межмышечной гематомы с признаками инфицирования, в связи с чем производили дренирование операционной раны и пролонгированный курс антибактериальной терапии; у 2 — выявлена клинически значимая дегенерация смежного сегмента, по поводу чего выполняли декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства с продленной фиксацией; у 1 — диагностирована нестабильность фиксирующей конструкции в виде проседания кейджа, в связи с чем было проведено ревизионное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство и дополнительная установка кейджа большего размера.

При анализе инструментальных параметров установлена значительная редукция патологического смещения у пациентов обеих групп: в 1-й — с 15 (12; 17) до 2 (2; 4) мм (p=0,002), во 2-й — с 14 (12; 16) до 2 (2; 3) мм (p=0,004) без значимой межгрупповой разницы (p=0,72). В отдаленном послеоперационном периоде (через 24 мес) полноценное формирование межтелового костного блока (I—II степени по Bridwell) верифицировано у 26 (84 %) пациентов 1-й группы и у 28 (82 %) — 2-й (p=0,64).

При сравнительном исследовании площади многораздельной мышцы по аксиальным срезам МРТ до операции и через 24 мес отмечена ста-

тистически значимо большая мышечная атрофия во 2-й группе — с 6,1 (5,1; 7,4) до 3 (2,4; 3,9) см^2 (в среднем свыше 50 %), тогда как в 1-й — с 7,2 (6,1; 8,3) до 6,7 (5,9; 7,4) см^2 (в среднем не более 20 %).

На *рис. 2, 3* представлены клинические примеры пациентов обеих групп и их инструментальные методы исследования.

Учитывая неуклонный процесс старения населения, нейрохирургам и вертебрологам приходится все чаще сталкиваться с пациентами пожилого возраста [12, 16]. Отмечено, что дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника верифицируются у всех пациентов старше 60 лет [2, 17]. При диагностированном дегенеративном спондилолистезе основной целью хирургического лечения является декомпрессия спинномозговых корешков и дурального мешка, а также устранение патологического объема сегментарных движений [1, 18].

Малоинвазивные хирургические технологии являются перспективным направлением в современной вертебрологии ввиду возможного уменьшения повреждения паравертебрального мышечно-связочного аппарата, снижения риска развития послеоперационных осложнений и длительности стационарного лечения [5, 20]. В специализированных литературных источниках указывается на сопоставимость рентгенологических [29] и клинических [26] исходов минимально-инвазивных и традиционных дорсальных методик ригидного спондилодеза. При этом сравнения клинических параметров малоинвазивных и открытых декомпрессивно-стабилизирующих методик при хирургическом лечении дегенеративного спонди-

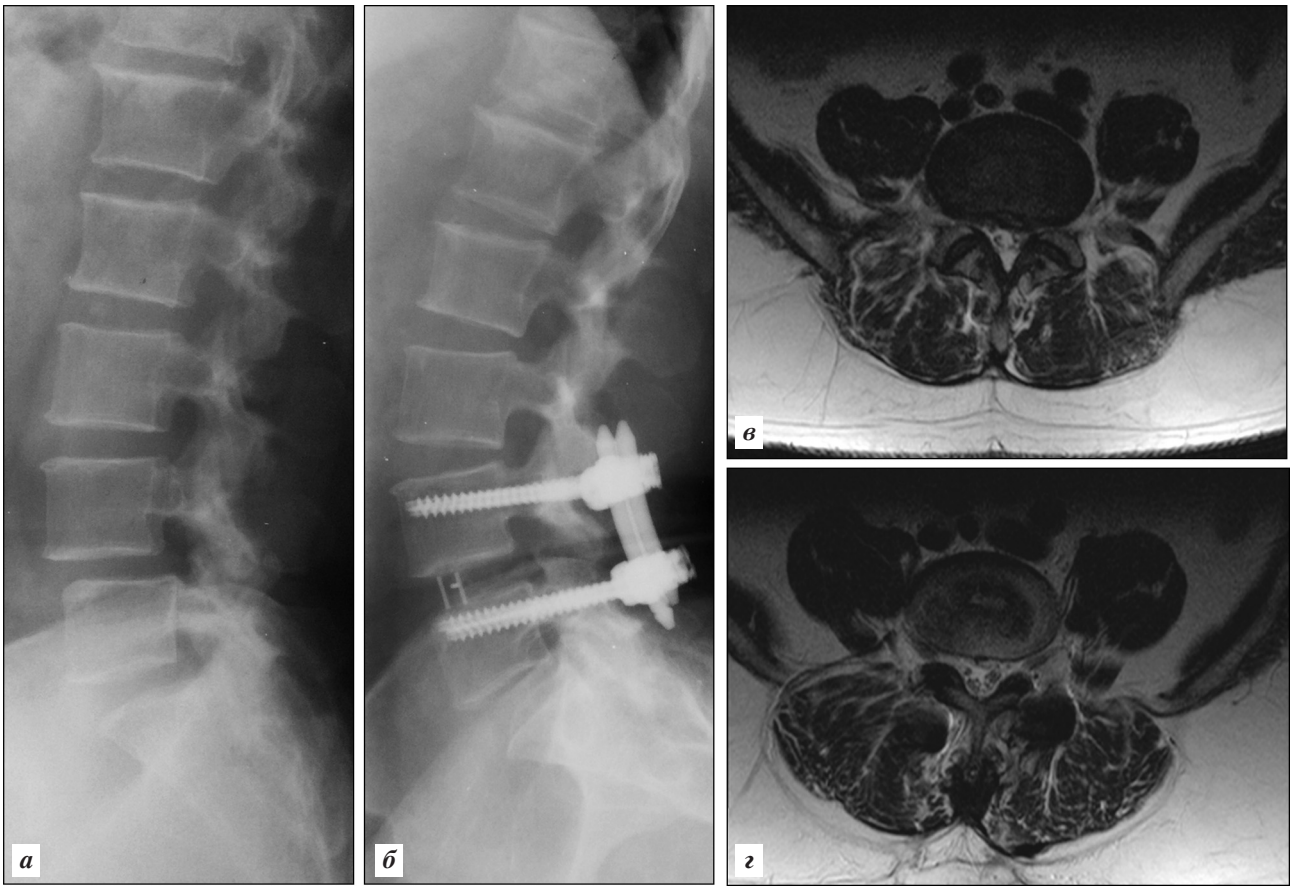


Рис. 2. Пациент Ч. (65 лет), 1-я группа, реконструкция позвоночного канала справа, трансфораминальный межтеловой спондилодез $L_{IV–V}$, ипсилатеральная открытая и контрлатеральная транскутанная транспедикулярная стабилизация.

а — предоперационная спондилография в боковой проекции (дегенеративный спондилолистез L_{IV} позвонка с линейным смещением 11 мм); б — дооперационная спондилография в боковой проекции (дегенеративный спондилолистез L_{IV} позвонка редуцирован); в — предоперационная аксиальная МРТ-грамма (площадь многораздельной мышцы справа 7,43 см^2, слева — 7,52 см^2); г — послеоперационная аксиальная МРТ-грамма (площадь многораздельной мышцы справа 6,41 см^2, атрофия 14 %, слева — 6,21 см^2, атрофия 18 %)

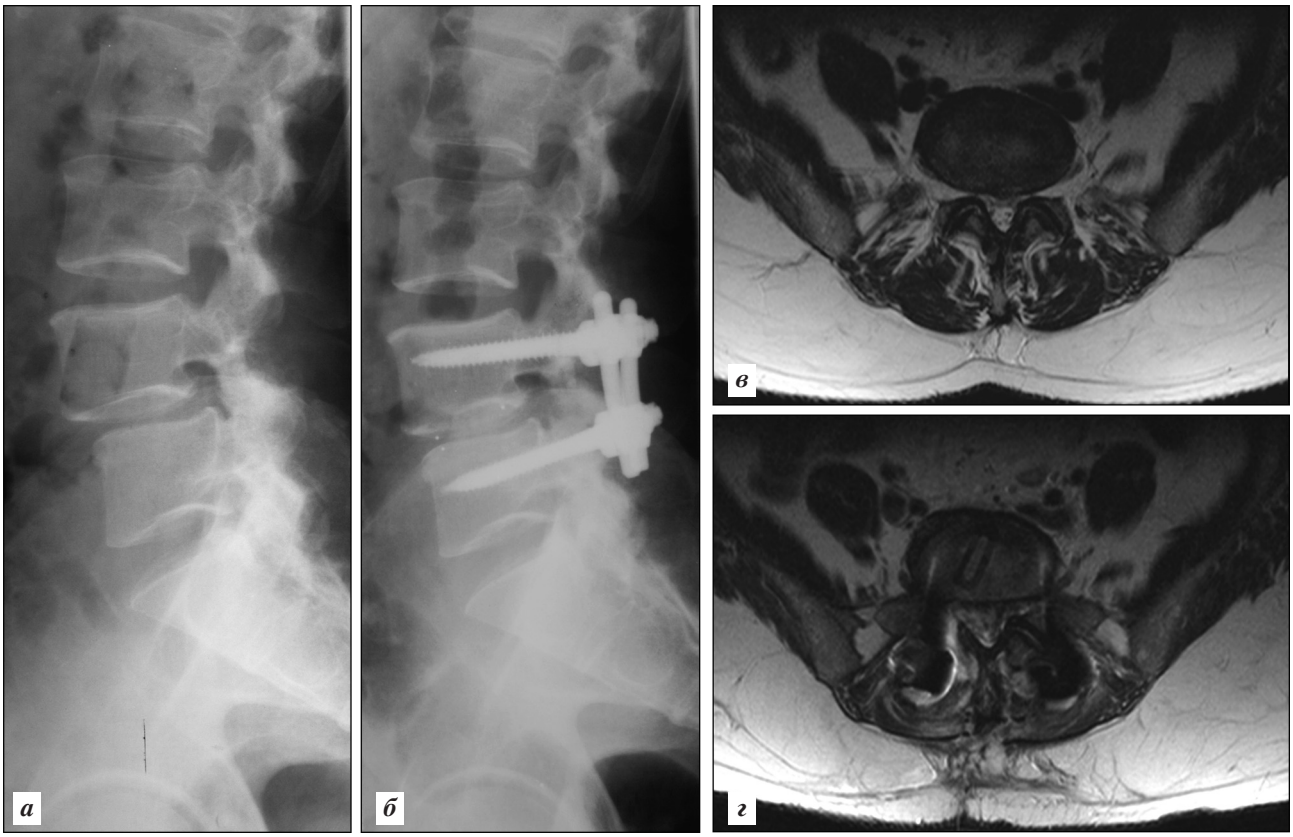


Рис. 3. Пациент В. (63 года), 2-я группа, реконструкция позвоночного канала справа из срединного доступа, трансфораминальный межтеловой спондилодез $L_{IV–V}$, открытая транспедикулярная стабилизация.

а — предоперационная спондилография в боковой проекции (дегенеративный спондилолистез L_{IV} позвонка с линейным смещением 12 мм); б — дооперационная спондилография в боковой проекции (дегенеративный спондилолистез L_{IV} позвонка редуцирован); в — предоперационная аксиальная МРТ-грамма (площадь многораздельной мышцы справа 7,13 см^2, слева — 6,92 см^2); г — послеоперационная аксиальная МРТ-грамма (площадь многораздельной мышцы справа 2,21 см^2, артрофия 70 %, слева — 3,17 см^2, атрофия 54 %)

лолистеза у пациентов старшей возрастной группы отсутствуют.

Кроме этого, при оперативном лечении пациентов старшей возрастной группы для снижения риска развития неблагоприятных исходов необходимо обеспечение быстрых хирургических манипуляций, непродолжительное анестезиологическом пособие и ранняя реабилитация. Это достигается в первую очередь симультанным характером установки стабилизирующих конструкций — для сокращения времени операции и интраоперационного облучения; использованием малотравматичных ретракторных систем — для меньших повреждений паравертебральной мускулатуры, объема кровопотери, выраженности болевого синдрома и лучшего функционального статуса; мультимодальной анестезией, которая обеспечивает безопасный интраоперационный и ранний послеоперационный периоды, а также способствует ранней активизации за счет управления выраженностью болевого синдрома. Комбинация указанных методик ранее не описывалась в литературе, а некоторые аспекты (симультанные манипуляции и протокол мультимодальной анестезии) являются абсолютной новизной.

В литературе имеются данные о положительных клинических результатах декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний у пациентов пожилого возраста. Так, рядом авторов установлено улучшение результатов по ВАШ и ODI в среднем на 45 мм и 27 баллов соответственно [6, 11]. По результатам F. Costa и соавт. [9], после хирургического лечения 53 пациентов старше 75 лет выявлено снижение дооперационного болевого синдрома по ВАШ с 78 до 41 мм и улучшение функционального состояния по ODI с 47,6 до 21,8 балла. Y. Park и соавт. указывают на снижение болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе в среднем с 61 до 30 мм и в нижних конечностях с 77 до 9 мм, а также улучшение функционального состояния по ODI с 60,3 до 24 баллов [21]. F. Omidi-Kashani и соавт. установили в течение 24 мес наблюдения уменьшение степени выраженности боли по ВАШ в среднем с 72,3

до 13,4 мм и улучшение показателей ODI с 71,61 до 22,07 балла [20]. У пациентов обеих групп установлено статистически значимое снижение дооперационного болевого синдрома по ВАШ и улучшение функционального состояния по ODI, при этом применение минимально-инвазивных хирургических технологий позволило достичь лучших клинических исходов.

Осложнения, сопровождающие оперативные вмешательства при лечении пациентов с дегенеративным спондилолистезом, связаны, в основном, с выбранной хирургической методикой [23]. Так, неблагоприятные клинические исходы чаще всего наблюдают у пациентов, оперированных декомпрессивными способами без ригидной стабилизации [13]. Также установлено, что пожилой возраст является значимым фактором риска при спинальных хирургических вмешательствах ввиду возможной декомпенсации соматических заболеваний и увеличения сроков формирования полноценного межтелового костного блока [19, 22]. Доминирующими причинами периоперационных осложнений у пациентов пожилого возраста после декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств являются повреждения невральных структур, инфекционные осложнения, нестабильность элементов фиксирующей конструкции и верифицируются, по данным G. Li и соавт., в 18,9 % [18], по данным C. S. Raffo и соавт. — в 35 % [22], по результатам L. Y. Carreon и соавт. — в 31 % [8].

При оценке степени формирования межтелового костного блока у пациентов пожилого возраста установлена различная эффективность дорсальных ригидных вмешательств. Так, W. A. Abdu и соавт. [4] указывают на полноценный спондилодез у 80 % пациентов через 12 мес, F. Costa и соавт. [9] — у 79,5 % через 18 мес, тогда как Y. Tokuhashi и соавт. [27] — у 90,1 % пациентов через 36 мес. В нашем исследовании указанный параметр через 24 мес наблюдения достигал 84 % в 1-й группе и 82 % — во 2-й.

Таким образом, в исследовании установлены преимущества минимально-инвазивных оперативных вмешательств перед традиционными при хирургическом лечении дегенеративного спондилолистеза у пациентов пожилого возраста по интраоперационным параметрам и специфичности послеоперационного периода. Кроме того, отмечены лучшие клинические параметры при сопоставимости формирования костного блока, редукции патологической подвижности и эффективной стабилизации оперированного сегмента при низкой интраоперационной травме, что также подтверждено меньшей атрофией паравертеральных мышц в катамнезе.

Заключение

Использование минимально-инвазивных хирургических декомпрессивно-стабилизирующих методик позволяет достичь лучших клинических исходов и меньшего числа послеоперационных осложнений в сравнении с трансфораминальным межтеловым спондилодезом и открытой транспедикулярной стабилизацией при сопоставимых рентгенологических результатах формирования костного блока и редукции степени спондилолистеза.

Меньшая травматичность данных технологий позволяет использовать указанную методику для лечения пациентов пожилого возраста с дегенеративным спондилолистезом поясничного отдела позвоночника.

Литература

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза // Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2015. № 3. С. 45–54.

2. 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.

3. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А. и др. Фасеточная фиксация в комбинации с межтелевым спондилодезом: сравнительный анализ и клинический опыт нового способа хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника // Вестн. РАМН. 2016. № 5. С. 375–384.

4. Abdu W.A., Lurie J.D., Spratt K.F. et al. Degenerative spondylolisthesis: does fusion method influence outcome? Four-year results of the spine patient outcomes research trial // Spine. 2009. Vol. 34. № 21. P. 2351–2360.

5. Adogwa O., Carr K., Thompson P. et al. A prospective, multi-institutional comparative effectiveness study of lumbar spine surgery in morbidly obese patients: does minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion result in superior outcomes? // Wld Neurosurg. 2015. Vol. 83. № 5. P. 860–866.

6. Becker P., Bretschneider W., Tuschel A., Ogon M. Life quality after instrumented lumbar fusion in the elderly // Spine. 2010. Vol. 35. № 15. P. 1478–1481.

7. Belykh E., Kalinin A.A., Martirosyan N.L. et al. Facet Joint Fixation and Anterior, Direct Lateral, and Transforaminal Lumbar Interbody Fusions for Treatment of Degenerative Lumbar Disc Diseases: Retrospective Cohort Study of a New Minimally Invasive Technique // Wld Neurosurg. 2018. Vol. 114. P. e959–e968.

8. Carreon L.Y., Puno R.M., Dimar J.R. et al. Perioperative complications of posterior lumbar decompression and arthrodesis in older adults // J. Bone Joint Surg. Amer. 2003. Vol. 85-A. P. 2089–2092.

9. Costa F., Ortolina A., Tomei M. et al. Instrumented fusion surgery in elderly patients (over 75 years old): clinical and radiological results in a series of 53 patients // Europ. Spine J. 2013. Vol. 22. Suppl 6. P. S910–S913.

10. Denard P.J., Holton K.F., Miller J. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Back pain, neurogenic symptoms, and physical function in relation to spondylolisthesis among elderly men // Spine J. 2010. Vol. 10. № 10. P. 865–873.

11. Endres S., Aigner R., Wilke A. Instrumented intervertebral or posterolateral fusion in elderly patients: clinical results of a single center // BMC Musculoskelet Dis. 2011. Vol. 12. P. 89.

12. Erbas Y.C., Pusat S., Yilmaz E. et al. Posterior Lumbar Stabilization Surgery under Spinal Anesthesia for High-Risk Patients with Degenerative Spondylolisthesis, Spinal Stenosis and Lumbar Compression Fracture // Turk. Neurosurg. 2015. Vol. 25. № 5. P. 771–775.

13. Glassman S.D., Carreon L.Y., Djurasovic M. et al. Lumbar fusion outcomes stratified by specific diagnostic indication // Spine J. 2009. Vol. 9. P. 13–21.

14. Haun D.W., Kettner N.W. Spondylolysis and spondylolisthesis: a narrative review of etiology, diagnosis, and conservative management // J. Chiropr. Med. 2005. Vol. 4. № 4. P. 206–217.

15. Hicks G.E., Gaines J.M., Shardell M., Simonsick E.M. Associations of back and leg pain with health status and functional capacity of older adults: findings from the retirement community back pain study // Arthr. and Rheum. 2008. Vol. 59. № 9. P. 1306–1313.

16. Kalff R., Ewald C., Waschke A. et al. Degenerative lumbar spinal stenosis in older people-current treatment options // Dtsch Arztebl. Int. 2013. Vol. 110. № 37. P. 613–624.

17. Kalichman L., Kim D.H., Li L. et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population // Spine. 2009. Vol. 34. № 2. P. 199–205.

18. Kilincer C., Steinmetz M.P., Sohn M.J. et al. Effects of age on the perioperative characteristics and short-term outcome of posterior lumbar fusion surgery // J. Neurosurg. Spine. 2005. Vol. 3. № 1. P. 34–39.

19. Li G., Patil C.G., Lad S.P. et al. Effects of age and comorbidities on complication rates and adverse outcomes after lumbar laminectomy in elderly patients // Spine. 2008. Vol. 33. P. 1250–1255.

20. Omidi-Kashani F., Hasankhani E.G., Rahimi M.D., Khanzadeh R. Comparison of functional outcomes following surgical decompression and posterolateral instrumented fusion in single level low grade lumbar degenerative versus isthmic spondylolisthesis // Clin. Orthop. Surg. 2014. Vol. 6. № 2. P. 185–189.

21. Park Y., Ha J.W., Lee Y.T., Sung N.Y. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for spondylolisthesis and degenerative spondylosis: 5-year results // Clin. Orthop. Relat. Res. 2014. Vol. 472. № 6. P. 1813–1823.

22. Raffo C.S., Lauerman W.C. Predicting morbidity and mortality of lumbar spine arthrodesis in patients in their ninth decade // Spine. 2006. Vol. 31. P. 99–103.

23. Sansur C.A., Reames D.L., Smith J.S. et al. Morbidity and mortality in the surgical treatment of 10,242 adults with spondylolisthesis // J. Neurosurg. Spine. 2010. Vol. 13. № 5. P. 589–593.

24. Szpalski M., Gunzburg R., Me´lot C., Aebi M. The aging of the population: a growing concern for spine care in the twentyfirst century // Europ. Spine J. 2003. Vol. 12. Suppl 2. P. S81–S83.

25. Tabaraee E., Ahn J., Bohl D.D. et al. Quantification of Multifidus Atrophy and Fatty Infiltration Following a Minimally Invasive Microdiscectomy // Int. J. Spine Surg. 2015. Vol. 9. P. 25.

26. Tian N.F., Wu Y.S., Zhang X.L. et al. Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion: a meta-analysis based on the current evidence // Europ. Spine J. 2013. Vol. 22. № 8. P. 1741–1749.

27. Tokuhashi Y., Ajiro Y., Umezawa N. Outcomes of posterior fusion using pedicle screw fixation in patients > or =70 years with lumbar spinal canal stenosis // Orthopedics. 2008. Vol. 31. № 11. P. 1096.

28. Wang J., Zhou Y., Zhang Z.F. et al. Clinical study on lumbar spondylolisthesis treated by minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011. Vol. 49. № 12. P. 1076–1080.

29. Wu R.H., Fraser J.F., Härtl R. Minimal access versus open transforaminal lumbar interbody fusion: meta-analysis of fusion rates // Spine. 2010. Vol. 35. № 26. P. 2273–2281.

Поступила в редакцию 03.06.2018
После доработки 20.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 189–197

V. A. Byvaltsev[1, 2, 3, 4], A. A. Kalinin[1, 2], V. Yu. Goloborod'ko[2], V. V. Shepelev[1], Yu. Ya. Pestryakov[1]

POSSIBILITIES AND ADVANTAGES OF MINIMALLY INVASIVE DORSAL DECOMPRESSIVE-STABILIZING INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF DEGENERATIVE SPONDYLOLISTHESIS OF THE ELDERLY 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, 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 purpose of the study was a comparative analysis of the clinical and radiographic efficacy of minimally invasive rigid stabilization techniques and the traditional open interbody fusion with transpedicular fixation in the treatment of degenerative spondylolisthesis in elderly patients. The study included 65 elderly patients (over 60 years old) divided into 2 groups: the 1st group (MIS-TLIF, *n*=31), who underwent minimally invasive transforaminal interbody fusion, unilateral open contralateral transcutaneous transpedicular stabilization; the 2nd group (O-TLIF, *n*=34), operated using rigid stabilization from the median approach. For the comparative analysis, gender characteristics (gender, age), constitutional features (height, weight, body mass index), ASA physical status, intraoperative parameters of interventions and specificity of postoperative management of patients, clinical data, radiographic outcomes, complications were used. Dynamic evaluation was performed at the time from 24 to 48 months after the operation (median 32 months). As a result, it has been established that the use of minimally invasive dorsal decompressive-stabilizing interventions allows achieving better clinical outcomes and fewer perioperative complications than open transforaminal interbody spondylodesis and transpedicular stabilization with similar radiographic results of fusion formation and reduction of abnormal vertebral displacement. Low traumatic surgery in the main study group makes it possible to use a technique for treating degenerative spondylolisthesis in elderly patients.

Key words: *lumbar spine, degenerative diseases, elderly patients, transforaminal interbody fusion, transpedicular stabilization, minimally invasive spinal surgery*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.727.2-001.6-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 198–202

А. А. Маковский [1, 2], Г. В. Федорук [2], А. П. Степанченко [3], В. Э. Дубров [1]

СРАВНЕНИЕ ХАРАКТЕРА ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ ВЫВИХЕ ПЛЕЧА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

[1] Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1, e-mail: Makovskiya@yandex.ru; [2] Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, 111123, Москва, ш. Энтузиастов, 86; [3] Городская клиническая больница им. С. С. Юдина, 115446, Москва, Коломенский проезд, 4

Целью исследования явилось сравнительное определение частоты повреждения вращательной манжеты плеча у пациентов моложе и старше 60 лет во время вывиха плеча. В исследование включены результаты наблюдения 101 пациента после вывиха плеча без признаков повреждения вращательной манжеты плеча до травмы. Все пациенты были разделены на две группы — старше и моложе 60 лет. Всем больным после травмы выполняли рентгенографию и МРТ. Повреждения плечевого сустава оценивали при помощи МРТ. У пациентов моложе 60 лет риск перелома переднего края суставной впадины лопатки при вывихе плеча выше в 5,18 раза (95% ДИ 1,4–12,7), чем у пациентов старше 60 лет, что обусловлено прямым механизмом и высокоэнергетическим характером травмы у пациентов моложе 60 лет. Риск перелома головки плечевой кости у пациентов старше 60 лет в 27,75 раза (95% ДИ 3,57–215,135) выше, чем у пациентов моложе 60, что связано с развивающимся с возрастом остеопорозом в проксимальном отделе плечевой кости у пациентов старшей возрастной группы. У пациентов старше 60 лет во время вывиха плеча вращательная манжета повреждается в 78,6% наблюдений, а у молодых пациентов — в 32,9%, причем риск повреждения вращательной манжеты у пациентов старшей возрастной группы в 11,15 раза (95% ДИ 4,047–30,734) выше, чем у молодых субъектов. Таким образом, все пациенты, в особенности старше 60 лет, после вывиха плеча должны быть обследованы при помощи МРТ для точной диагностики мягкотканых повреждений, влияющей на выбор тактики и метода лечения.

Ключевые слова: вывих плеча, повреждение вращательной манжеты плеча, боль в плече, повреждение сухожилий, МРТ

Стабильность плечевого сустава (ПС), являющегося самым мобильным сочленением в человеческом теле [24], обеспечивается работой сложного комплекса его пассивных и активных стабилизаторов, каждый из которых выполняет свои функции. Так, вращательная манжета плеча (ВМП) центрирует и удерживает головку плечевой кости (ПК) относительно суставной впадины лопатки [19]. Если у молодых пациентов, испытывающих циклические микротравмы ПС, спортсменов бросковых и контактных видов спорта, ВМП чаще всего травмируется при приложении значительной силы [4, 5], то для пациентов старшей возрастной группы [26, 27] более характерны повреждения ПС на фоне ранее развившихся дегенеративно-дистрофических изменений сухожилий ВМП [26, 27].

ВМП подвержена возрастным дегенеративно-дистрофическим изменениям [10, 15, 25], в значительной мере влияющим на микроциркуляцию, биосинтез структурных белков и процессы регенерации. Так, установлено, что около $^1/_3$ людей старше 40 лет имеют бессимптомные повреждения сухожилий ВМП, а подобные повреждения у людей старше 80 лет встречаются более чем у половины [13, 26]. Один вывих плеча может значительно повредить дегенеративно измененную ВМП, так как белковый межклеточный матрикс измененных сухожилий не обладает достаточной эластичностью, прочностью и упругостью [22, 27] для того, чтобы адекватно противостоять травме и тракционному воздействию.

Дегенеративная ВМП имеет ограниченные способности к восстановлению. Так, в экспериментальном исследовании на животных было показано, что при формировании 2 мм дефекта в 78% наблюдений через 12 нед после травмы область повреждения ВМП не имела каких-либо признаков заживления дефекта [11]. В других (уже клинических) исследованиях при выполнении изолированных артроскопических и открытых акромиопластик было установлено, что при отсутствии оперативного вмешательства, направленного на восстановление целостности сухожилий вращательной манжеты плеча, в 35—40% наблюдений через несколько лет после травмы малые и неполные разрывы последней прогрессируют в полные разрывы большой площади [9], что сви-

детельствует об ограниченных возможностях ее самостоятельного заживления [1, 9, 11].

Усредненный протокол ведения пострадавших, особенно старшей возрастной группы, после вывиха плеча включает иммобилизацию в течение 4–6 нед [2, 16, 24], однако этот традиционный срок для уже измененной дегенеративно-дистрофическими процессами ВМП может приводить к значительному проксимальному смещению сухожилий и увеличению степени их дегенерации [10, 12, 18, 23]. Более того, неоднократные курсы ЛФК и физиотерапевтического лечения после прекращения иммобилизации часто бывают безрезультатными [6, 12, 17]. В итоге, за весь этот период иммобилизации и реабилитации развивается значительная жировая дегенерация мышц, возникает дополнительное повреждение структур ПС за счет отсутствия центрации головки ПК [6, 12, 17], что в совокупности приводит к значительным дегенеративно-дистрофическим изменениям сухожилий и, как следствие, снижению успеха лечения повреждений ВМП [3, 10, 23], доля неудач которого может составлять 21–91 % [27].

Обсуждение тактики и способа лечения пациентов после вывиха плеча длится уже несколько столетий, однако единый подход к лечению (особенно у пожилых) до сих пор так и не сформирован. Как показали исследования последних десятилетий, $^{2}/_{3}$ пациентов, лечившихся консервативно, предъявляли жалобы на стойкое нарушение функции ПС, в то же время 60 % пострадавших, подвергнутых оперативному лечению, отмечали улучшение состояние и отсутствие болей в ПС [7, 21]. Сравнение результатов консервативного и оперативного лечения повреждений ВМП после вывиха показало, что, по одним данным [14], после операции 84 % пациентов сообщили о хороших функциональных результатах, а после консервативной терапии — лишь 50 %, а по другим [20] — у пострадавших старше 40 лет рецидив нестабильности был отмечен только после консервативного лечения.

Таким образом, возможно заключить, что так как повреждение ВМП может привести к дисфункции ПС как за счет развития хронического болевого синдрома, так и рецидивирующей нестабильности сустава, раннее выявление этого последствия вывиха плеча становится необходимым для формирования полноценной тактики лечения.

Целью исследования — сравнительное определение частоты повреждения ВМП у пациентов моложе и старше 60 лет во время вывиха плеча.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном на клинических базах МГУ им. М. В. Ломоносова, использованы данные клинического и инструментального обследования 101 пациента 18–89 лет (средний возраст 47,6 года) после первого эпизода переднего вывиха плеча. Все пациенты были разделены на две группы с использованием классификации ВОЗ [28]: 1-я — 73 человека 18–59 лет (средний возраст 37,6±8,1 года), мужчин и женщин — 47 (64,4 %) и 26 (35,6 %) соответственно; 2-я — 28 человек 60–89 лет (средний возраст 73,6±6,2 года), мужчин и женщин — 16 (57,2 %) и 12 (42,8 %) соответственно.

После сбора данных проводили статистическое сравнение этих групп по нескольким признакам: наличие перелома суставной впадины лопатки, перелома головки ПК, перелома большого бугорка, наличие повреждения и разрыва ВМП.

После вправления ПС выполняли его иммобилизацию косыночной повязкой, бинтовой повязкой и гипсовой повязкой по типу Дезо в зависимости от клинической ситуации, наличия переломов большого бугорка ПК, возраста и коморбидности пациента. Всем пострадавшим выполняли контрольную рентгенографию ПС (две проекции — прямая и прямая с наружной ротацией плеча) и рекомендовали выполнить МРТ (сила магнитного поля не менее 1,5 Т) поврежденного ПС в течение первых 7 дней после вправления.

При МРТ-исследовании оценивали положение головки относительно суставной впадины лопатки (то есть центрацию головки ПК), состояние капсулы и суставной «губы», наличие сопутствующих переломов, состояние ВМП. Получив МРТ-изображения, сопоставляли результаты лучевой диагностики и клинического обследования.

В исследование не включали тех пациентов, у которых уже при сборе анамнеза были подозрения на повреждение ВМП и/или у которых на этапе рентгенологического обследования обнаруживали косвенные признаки повреждения ВМП до травмы. К этим признакам относили наличие склероза медиальной части акромиального отростка лопатки, остеофитов и субхондральных кист акромиального отростка лопатки, зон остеолиза в акромиальном отростке лопатки, сужения суставной щели акромиально-ключичного сочленения, дегенеративно-дистрофических изменений акромиально-ключичного сочленения, остеофитов и субхондральных кист в акромиальном конце ключицы, зон остеолиза акромиального конца ключи-

цы, склероза и субхондральных кист большого бугорка ПК, зон остеолиза большого бугорка ПК, наличие признаков кальцификации в сухожилиях ВМП, жирового перерождения ВМП [13].

Статистическую обработку непараметрических значений проводили при помощи точного двустороннего критерия Фишера в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе перелом края впадины лопатки был обнаружен у 28 (38,4 %), а во 2-й — у 3 (10,7 %) пациентов (разница статистически значима — F=0,00765, ρ<0,05). Таким образом, риск перелома переднего края суставной впадины лопатки у молодых пациентов в 5,18 раза (95 % ДИ 1,4–12,7) оказался выше, чем у пациентов возрастной группы.

У пациентов 1-й группы импрессионный перелом головки ПК (перелом по типу Хилла—Сакса) был обнаружен у 31 (42,5 %), а перелом большого бугорка — у 10 (13,7 %); во 2-й группе импрессионный перелом головки ПК диагностирован у 12 (42,9 %) пациентов, перелом большого бугорка ПК — у 11 (39,3 %). Разница в группах по критерию наличия импрессионного перелома ПК не является статистически значимой (F=0,07, ρ>0,05). Перелом большого бугорка ПК встречается статистически чаще у возрастных пациентов (F=0,01163, ρ<0,05), риск перелома большого бугорка ПК у возрастных пациентов в 4,076 раза (95 % ДИ 1,485–11,194) выше, чем у молодых. Общее количество переломов (общее количество пациентов вместе с переломом большого бугорка и переломом по типу Хилла—Сакса) головки ПК зафиксировано у 36 (49,6 %) пациентов 1-й группы и у 27 (96,4 %) — 2-й, разница статистически значима (F=0,002, ρ<0,05). Риск (общее количество пациентов вместе с переломом большого бугорка и переломом по типу Хилла—Сакса) перелома головки ПК у пациентов 2-й группы в 27,75 раза (95 % ДИ 3,57–215,135) выше, чем у пациентов 1-й группы.

В 1-й группе полнослойный разрыв ВМП при помощи МРТ был обнаружен у 19 (26 %) пациентов, а во 2-й группе — у 16 (57,1 %), разница статистически значима (F=0,0049, ρ<0,05). Таким образом, риск полнослойного разрыва ВМП у пациентов возрастной группы в 3,789 раза (95 % ДИ 1,521–9,443) выше, чем у пациентов 1-й группы.

При МРТ-исследовании признаки повреждения ВМП были обнаружены у 24 (32,9 %) пациентов 1-й группы и у 22 (78,6 %) — 2-й, разница статистически значима (F=0,004, ρ<0,05). Таким образом, риск повреждения ВМП у пациентов 2-й группы выше в 11,15 раза (95 % ДИ 4,047–30,734), чем у пациентов 1-й группы.

По результатам исследования установлено, что риск перелома переднего края суставной впадины лопатки у пациентов 1-й группы в 5,18 раза (95 % ДИ 1,4–12,7) выше, чем у пациентов 2-й группы, риск перелома головки ПК в возрастной группе выше в 27,75 раза (95 % ДИ 3,57–215,135), чем у пациентов 1-й группы (в мировой литературе существует исследование, демонстрирующее схожие результаты [21]), что можно объяснить различным характером и механизмом травмы. Травма у молодых пациентов возникает вследствие приложения более высокой энергии, чем у пожилых, а «молодые» мягкие ткани упруги, прочны и достаточно стабильно удерживают головку ПК относительно суставной впадины лопатки. Это, в свою очередь, приводит к перелому передненижнего суставного края лопатки, который, возвышаясь относительно центра суставной впадины, образует барьер и является одним из основных пассивных стабилизаторов ПС. При анализе особенностей биомеханики представляется важным учитывать и то, что у молодых пациентов вывих происходит преимущественно при прямом механизме травмы, что объясняет бóльшую частоту перелома края суставной впадины лопатки как результат высокоэнергетического воздействия. У пациентов же старшей возрастной группы вывих плеча происходит преимущественно за счет непрямого механизма травмы, возникающего во время «рычагового» воздействия ПК относительно суставной впадины лопатки. Сухожилия ВМП у представителей старшей возрастной группы за счет происходящих дегенеративно-дистрофических процессов не обладают достаточной упругостью, эластичностью и прочностью, что и приводит к их повреждению и разрыву в первую очередь, до возникновения костной травмы. Вследствие повреждения ВМП, головка ПК не центрируется и не удерживается относительно суставной впадины лопатки, поэтому переломы лопатки происходят значительно реже у пациентов возрастной группы. В свою очередь, гипермобильная головка ПК, особенно на фоне системного остеопороза, более подвержена переломам, риск которых в группе возрастных пациентов в 27,75 раза (95 % ДИ 3,57–215,135) выше, чем у более молодых пациентов. Перелом большого бугорка встречается статистически чаще

(F=0,002, ρ<0,05) у возрастных пациентов, несмотря на низкоэнергетический характер травмы, что можно объяснить непрямым механизмом повреждения костных структур и возрастными остеопоротическими процессами в костной ткани.

Так, по результатам исследования, повреждение ВМП встречается в 11,15 раза чаще (95 % ДИ 4,047–30,734) у возрастных субъектов, чем у более молодых (полученные результаты совпадают с данными мировой литературы, посвященной изучению этой проблемы [6, 16]). Такое увеличение частоты повреждения ВМП, скорее всего, связано с протекающими дегенеративно-дистрофическими процессами в сухожилиях ВМП.

Следует обратить внимание на то, что в исследование были включены пациенты с вывихом плеча без косвенных рентгенологических признаков повреждения ВМП. До вывиха плеча пациентам не выполняли МРТ для полноценной визуализации состояния сухожилий ВМП, а следовательно, у части пациентов с диагностированным повреждением ВМП эта патология могла быть и до травмы в виде бессимптомного или застарелого ее повреждения различной степени, не причинявшая какого-либо дискомфорта до травмы. Кроме того, наличие поврежденной ВМП, дискоординация в работе мышц, отсутствие центрации головки ПК, возможно, и явились причиной крайнего проявления нестабильности ПС в виде вывиха плеча, без приложения значительной силы в момент травмы. Несмотря на все это, такое значимое увеличение частоты повреждения ВМП при вывихе плеча демонстрирует необходимость исключения повреждения ВМП у всех пациентов после вывиха плеча, особенно старше 60 лет. Так, M. M. Gomberawalla и соавт. [5] пришли к выводу, что при наличии постоянной боли через 2–3 нед после вывиха плеча следует обследовать пациента для исключения повреждения ВМП [5], причем, по мнению некоторых исследователей [6, 8], это обследование должно включать МРТ ПС для оценки состояния ВМП. По результатам настоящего исследования, ВМП повреждается чаще в 11,15 раза (95 % ДИ 4,047–30,734) у пациентов старшей возрастной группы, а следовательно, эти пациенты должны быть обследованы на наличие повреждения ВМП при помощи МРТ.

Около 20 % всех вывихов плеча встречается у пациентов старше 60 лет [6], а повреждение ВМП, по данным обзорного исследования, во время вывиха плеча встречается у 35–86 % пациентов старше 40 лет [14]. Такой разброс частоты повреждений ВМП связывают с дегенеративно-дистрофическими изменениями в сухожилиях ВМП, которые четко коррелируют с увеличением возраста пациентов [27], поэтому правильный подход к диагностике повреждений ВМП поможет патоэтиологически подойти и к тактике лечения нестабильности плеча у людей возрастной группы. У пациентов поврежденная ВМП и нарушенная центрация головки ПК относительно суставной впадины лопатки могут привести к появлению хронической боли.

Таким образом, если исходить из концепции возможности активного хирургического лечения после вывиха плеча у пациентов старшей возрастной группы, направленного, в первую очередь, на восстановление полноценной анатомии и всех поврежденных структур ПС во время вывиха, то все пациенты, в особенности старше 60 лет, должны быть обследованы после вывиха при помощи МРТ для точной диагностики мягкотканых повреждений, влияющей на выбор тактики и метода лечения.

Выводы

У пациентов моложе 60 лет риск перелома переднего края суставной впадины лопатки при вывихе плеча в 5,18 раза выше (95 % ДИ 1,4–12,7), чем у пациентов старше 60 лет, что обусловлено прямым механизмом и высокоэнергетическим характером травмы у пациентов моложе 60 лет.

Риск перелома головки плечевой кости у возрастных пациентов выше в 27,75 раза (95 % ДИ 3,57–215,135), чем у более молодых пациентов, что связано с развивающимся с возрастом остеопорозом в проксимальном отделе плечевой кости у пациентов старшей возрастной группы.

У пациентов старше 60 лет во время вывиха плеча вращательная манжета плеча повреждается в 78,6 % наблюдений, а у молодых — в 32,9 %, причем риск повреждения вращательной манжеты плеча у пациентов старшей возрастной группы в 11,15 раза выше (95 % ДИ 4,047–30,734), чем у более молодых пациентов.

Литература

1. *Carpenter J.E., Thomopoulos S., Flanagan C.L. et al.* Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model // Amer. Shoulder Elbow Surg. 1998. Vol. 6. №7. P. 599–605.

2. Davy A.R., Drew S.J. Management of shoulder dislocation — are we doing enough to reduce the risk of recurrence? // Injury-Int. J. Care Injured. 2002. Vol. 9. № 33. P. 775–779.

3. Gladstone J.N., Bishop J.Y., Lo I.K.Y. et al. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome // Amer. J. Sports Med. 2007. № 5. С. 719–728.

4. Goldberg J.A., Chan K.Y., Best J.P. et al. Surgical management of large rotator cuff tears combined with instability in elite rugby football players // Brit. J. sport Med. 2003. Vol. 2. № 37. P. 179–181.

5. Gomberawalla M.M., Sekiya J.K. Rotator cuff tear and glenohumeral instability: A systematic review // Clin. Orthopaed. Related Res. 2014. Vol 8. P. 2448–2456.

6. Gumina S., Postacchini F. Anterior dislocation of the shoulder in elderly patients // J. bone joint surg. Brit. 1997. Vol. 4. № 79. P. 540–543.

7. Hawkins R.J., Morin W.D., Bonutti P.M. Surgical treatment of full-thickness rotator cuff tears in patients 40 years of age or younger // Amer. Shoulder Elbow Surg. 1999. Vol. 3. № 8. P. 259–265.

8. Hovelius L., Eriksson K., Fredin H. et al. Recurrences after initial dislocation of the shoulder. Results of a prospective study of treatment // J. Bone Joint Surg. Amer. 1983. Vol. 3. № 65. P. 343–349.

9. Kartus J., Kartus C., Rostgård-Christensen L. et al. Long-term clinical and ultrasound evaluation after arthroscopic acromioplasty in patients with partial rotator cuff tears // Arthroscopy Ass. North Amer. Int. Arthroscopy Ass. 2006. Vol. 1. № 22. P. 44–49.

10. Longo U.G., Berton A., Papapietro N. et al. Epidemiology, Genetics and Biological // Factors Rotator Cuff Tears. 2011. Vol. 1. P. 1–9.

11. Matsumoto F., Uhthoff H.K., Trudel G. et al. Delayed tendon reattachment does not reverse atrophy and fat accumulation of the supraspinatus — an experimental study in rabbits // J. orthopaed. Res. 2002. Vol. 20. № 2. P. 357–363.

12. Murthi A.M., Ramirez M. A Shoulder dislocation in the older patient // J. Amer. Acad. Orthopaed. Surg. 2012. Vol. 10. № 20. P. 615–622.

13. Pearsall A.W., Bonsell S., Heitman R.J. et al. Radiographic findings associated with symptomatic rotator cuff tears // J. Shoulder Elbow Surg. 2003. Vol. 2. № 12. P. 122–127.

14. Pevny T., Hunter R.E., Freeman J.R. Primary traumatic anterior shoulder dislocation in patients 40 years of age and older // J. arthroscopic related surg. 1998. Vol. 3. № 14. P. 289–294.

15. Porcellini G., Caranzano F., Campi F. et al. Glenohumeral Instability and Rotator Cuff Tear // Sports Med. Arthroscopy Rev. 2011. Vol. 4. № 19. P. 395–400.

16. Porcellini G., Paladini P., Campi F. et al. Shoulder instability and related rotator cuff tears: arthroscopic findings and treatment in patients aged 40 to 60 years // J. arthroscopic related surg. 2006. Vol. 3. № 22. P. 270–276.

17. Rapariz J.M., Martin-Martin S., Pareja-Bezares A. et al. Shoulder dislocation in patients older than 60 years of age // Int. J. shoulder surg. 2010. Vol. 4. № 4. P. 88–92.

18. Roy J.-S., Braën C., Leblond J. et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: a systematic review and meta-analysis // Brit. J. sport Med. 2015. Vol. 20. № 49. P. 1316–1328.

19. Schmidt C.C., Jarrett C.D., Brown B.T. Management of rotator cuff tears // J. Hand Surg. 2015. Vol. 3. № 40. P. 399–408.

20. Simank H.G., Dauer G., Schneider S. et al. Incidence of rotator cuff tears in shoulder dislocations and results of therapy in older patients // Arch. Orthopaed. Trauma Surg. 2006. Vol. 4. № 126. P. 235–240.

21. Stayner L.R., Cummings J., Andersen J. Shoulder dislocations in patients older than 40 years of age // Orthoped. clin. North Amer. 2000. Vol. 31. № 2. P. 231–239.

22. Tashjian R.Z. Epidemiology, Natural History, and Indication for Treatment of Rotator Cuff Tears Rotator cuff Natural history Tendon healing Indications // Clin. Sport Med. 2012. Vol. 4. № 31. P. 589–604.

23. Tempelhof S., Rupp S., Seil R. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders // J. Shoulder Elbow Surg. 1999. Vol. 4. № 8. P. 296–299.

24. Voigt C., Lill H. Shoulder instability and rotator cuff tear // Der Orthopäde. 2009. Vol. 1. № 38. P. 70–74.

25. Yamaguchi K., Ditsios K., Middleton W.D. et al. The demographic and morphological features of rotator cuff disease: a comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders // J. Bone Joint Surg. 2006. Vol. 8. № 88. P. 1699–1704.

26. Yamamoto A., Takagishi K., Osawa T. et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population // J. Shoulder Elbow Surg. 2010. Vol. 1. № 19. P. 116–120.

27. Yang G., Rothrauff B.B., Tuan R.S. Tendon and ligament regeneration and repair: Clinical relevance and developmental paradigm // Birth. Defects Res. Part C. Embryo Today: Rev. 2013. Vol. 3. № 99. P. 203–222.

28. World Health Organization (WHO) [электронный ресурс]. URL: www.who.int.

Поступила в редакцию 04.07.2018
После доработки 04.07.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 198–202

A. A. Makovskiy [1, 2], *G. V. Fedoruk* [2], *A. P. Stepanchenko* [3], *V. E. Dubrov* [1]

COMPARISON OF THE PATTERN INJURIES OF THE SHOULDER JOINT AFTER DISLOCATION IN PATIENTS DIFFERENT AGE GROUPS

[1] M. V. Lomonosov Moscow State University, 27 korp. 1 Lomonosovskiy pr., Moscow 119991, e-mail: Makovskiya@yandex.ru; [2] A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86 shosse Entuziastov, Moscow 111123; [3] S. S. Yudin city hospital, 4 Kolomenskiy proyezd, Moscow 115446

The aim of the study is to compare the frequency of the rotator cuff tears in patients younger and older than 60 years during shoulder dislocation. The study included the results of observation of 101 patients after shoulder dislocation without signs of damage of the rotator cuff before the trauma. All the patients were divided into 2 groups: older and younger than 60. All the patients after the injury underwent radiography and MRI. Pattern of injury of the shoulder joint was assessed via MRI. In patients younger than 60 years, the risk of a fracture of anterior margin of glenoid during the acute shoulder dislocation is higher by 5,18 times (95% CI 1,4–12,7) than in patients older than 60 years, due to direct mechanism and high-energy trauma in patients younger than 60 years. The risk of a fracture of the head of the humerus in the group of patients older than 60 years is 27,75 times higher (95% CI 3,57–215,135) than in the group of patients younger than 60, which is associated with age-related osteoporosis in the proximal humerus in patients of the older age group. In patients older than 60 years during the dislocation of the shoulder, the rotator cuff of the shoulder is damaged in 78,6% of cases, whereas in young patients it is 32,9%. The risk of rotator cuff damage in the older age group is 11,15 times (95% CI 4,047–30,734) higher than in young patients. Thus, all patients, especially those older than 60, should be undergo MRI to increase the accuracy of diagnosing of soft tissue injuries, which affects the choice of techniques and method of treatment.

Key words: *joint dislocations, rotator cuff injuries, shoulder pain, tendon injuries, Magnetic Resonance Imaging*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 613.98+612.746:612.76:613.735

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 203–206

К. О. Ивко[1, 2], К. И. Прощаев[2, 3], А. Н. Ильницкий[2, 3], М. Н. Мамедов[4], А. К. Бурцев[3]

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ДИНА- И САРКОПЕНИИ, ПОСРЕДСТВОМ СОЧЕТАННЫХ АЭРОБНО-АНАЭРОБНЫХ ТРЕНИРОВОК

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; [2] Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 141408, Химки, Московская обл., мкрн. Планерная, 14, e-mail: prashchayeu@yandex.ru; [3] Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, 125371, Москва, Волоколамское ш., 91; [4] Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье приведены данные исследования различных режимов аэробных и анаэробных нагрузок у 208 человек 60–69 лет (89 мужчин и 119 женщин), которые были разделены на три группы: 1-я (контрольная) выполняла стандартные рекомендации врача по режиму физической активности (ежедневные прогулки продолжительностью не менее 30 мин); 2-я — кроме стандартных прогулок, занималась скандинавской ходьбой 2 раза в нед по 60 мин; 3-я — выполняла стандартные рекомендации, а также занималась скандинавской ходьбой 2 раза в нед по 60 мин и получала анаэробные силовые нагрузки с гантелями и на тренажерах в щадящем и щадяще-тренирующем режимах 2 раза в нед по 30 мин. Оказалось, что наилучшие результаты прироста общей двигательной активности, улучшения показателей походки и устойчивости, а также увеличения мышечной силы были достигнуты у пациентов 3-й группы. В связи с этим, сочетанные аэробно-анаэробные нагрузки можно рекомендовать в качестве программ гериатрической профилактики двигательных нарушений, ассоциированных с риском развития дина- и саркопении.

Ключевые слова: двигательная активность, аэробные нагрузки, анаэробные нагрузки, профилактика, саркопения

В настоящее время основой гериатрической помощи является концепция предупреждения старческой астении и борьба с ее последствиями [1, 3]. С 2016 г. она закреплена в следующих нормативных документах: «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года», утвержденной распоряжением правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р., приказ Минздрава РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия" от 29 января 2016 г.», № 38 н. Одним из факторов развития и прогрессирования старческой астении являются возраст-ассоциированные изменения мышц в виде динапении (уменьшение мышечной силы) и саркопении (уменьшение мышечной силы и массы) [5–7]. С этими состояниями напрямую связано снижение двигательной активности, которое в свою очередь запускает дальнейший гериатрический каскад [2]. Вот почему профилактика таких нарушений является необходимым компонентом гериатрических программ.

Важными средствами направленного воздействия на физическое развитие и на предотвращение преждевременного старения являются немедикаментозные методы профилактики, к которым относятся физические тренировки [3]. В научной практике большее внимание традиционно уделяют системе тренировок у детей и лиц молодого возраста. К сожалению, исследований в области разработки и реализации программ профилактики в гериатрической практике недостаточно, особенно это касается ходьбы и силовых занятий как общедоступного и универсального вида физической культуры.

Цель исследования — доказательство эффектов сочетанных аэробных и анаэробных тренировок в профилактике двигательных нарушений в пожилом возрасте, ассоциированных с риском развития дина- и саркопении.

Материалы и методы

В исследование были включены 208 человек пожилого возраста 60–69 лет, средний возраст — 64,2±2,2 года, мужчин — 89, женщин — 119. Все пациенты состояли на диспансерном учете у участковых терапевтов или врачей общей практики в поликлиниках по месту жительства по поводу

хронической соматической патологии низких ФК в стадии компенсации (артериальная гипертензия, неосложненный сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ, хроническая гастроинтестинальная патология), которые не были противопоказанием к выполнению физических тренировок.

Все пациенты в зависимости от предлагаемого варианта физической активности были разделены на три группы: 1-я (контрольная) — 61 пациент (средний возраст — 64±3,1 года; 26 мужчин, 35 женщин), которые выполняли стандартные рекомендации врача по режиму физической активности — ежедневные прогулки продолжительностью не менее 30 мин; 2-я — 59 пациентов (средний возраст — 66±2,8 года; 24 мужчины, 35 женщин), которые, кроме ежедневных прогулок, занимались аэробными видами тренировок в виде скандинавской ходьбы 2 раза в нед по 60 мин под руководством инструктора; 3-я — 88 пациентов (средний возраст — 64,1±2,7 года; 39 мужчин, 49 женщин), которые, кроме стандартных рекомендаций, занимались скандинавской ходьбой 2 раза в нед по 60 мин и получали анаэробные силовые нагрузки с гантелями и на тренажерах в щадящем и щадяще-тренирующем режимах 2 раза в нед по 30 мин под руководством инструктора. Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

До начала и через 3 и 6 мес после занятий всем пациентам был проведен специализированный гериатрический осмотр [4]. Оценку параметров передвижения, устойчивости и баланса проводили по шкале «Оценка двигательной активности у пожилых» (Functional mobility assessment in elderly patients) [8], предусматривающей определение таких параметров, как характеристика начала движения, симметричность шага, непрерывность ходьбы, длина и высота шага, отклонение от линии движения, степень покачивания, характеристика походки и устойчивости на поворотах, возможность произвольного увеличения скорости. Для оценки выраженности синдрома саркопении применяли кистевую динамометрию на обеих руках динамометром «Мегеон 34090».

В основе обработки данных лежал метод статистических регистров с динамической рандомизацией по исследуемым признакам. При этом был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней, выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением *t*-критерия Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t>2$, $\rho<0,05$).

Таблица 1

Оценка общей двигательной активности, баллы

Группа	Период наблюдения		
	до тренировок	через 3 мес	через 6 мес
1-я	29,6±0,2	30,1±0,8	34,3±0,6 [1)*]
2-я	29,9±1,5	37,3±1,2 [1)*, 3)*]	38,0±2,1 [1)*, 3)*]
3-я	30,2±1,7	37,0±1,1 [1)*, 5)*]	43,8±1,2 [1)*, 2)*, 4)*, 5)*]

Примечание. Здесь и в табл. 1–5: [1)*] $p<0,05$ по сравнению с показателями до начала тренировок; [2)*] $p<0,05$ по сравнению с показателями через 3 мес от начала тренировок; [3)*] $p<0,05$ достоверные различия между показателями 1-й и 2-й групп; [4)*] $p<0,05$ достоверные различия между показателями 2-й и 3-й групп; [5)*] $p<0,05$ достоверные различия между показателями 1-й и 3-й групп.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была проанализирована двигательная активность лиц пожилого возраста до и после анаэробных и аэробных тренировок. В начале эксперимента исходный уровень двигательной активности у лиц пожилого возраста во всех группах достоверной разницы не имел.

Через 3 мес после занятий у пациентов 1-й группы достоверной разницы не отмечено, достоверно значимые результаты были зарегистрированы только через 6 мес — уровень общей двигательной активности составил 34,3±0,6 балла, что было достоверно выше ($\rho<0,05$) исходного уровня (29,6±0,2 балла) и уровня через 3 мес от начала тренировок (30,1±0,8 балла).

Достоверное повышение двигательной активности через 3 мес наблюдали у лиц 2-й и 3-й групп. Так, характеристика двигательной активности через 3 мес достоверно повысилась во 2-й группе с 29,9±1,5 до 37,3±1,2 балла, через 6 мес — до 38±2,1 балла. Наибольшие показатели отмечены в 3-й группе: 30,2±1,7 балла в начале эксперимента, 37±1,1 балла через 3 мес, 43,8±1,2 балла — через 6 мес, $\rho<0,05$ (*табл. 1*).

Аналогичную ситуацию наблюдали с показателями походки и устойчивости (*табл. 2, 3*). В 1-й группе положительная динамика показателей отмечена только через 6 мес от начала тренировок, а во 2-й и 3-й — уже через 3 мес, причем наилучших показателей достигли пациенты 3-й группы, которые применяли сочетанные аэробные и анаэробные нагрузки.

Таким образом, при анализе показателей походки была выявлена эффективность применения программ сочетанных тренировок с применением скандинавской ходьбы, анаэробных и аэробных тренировок. Было отмечено достоверное увеличение показателей устойчивости, двигательной активности и походки через 3 мес, а также в отдаленном периоде.

При оценке состояния мышечной функции у людей пожилого возраста были получены следующие результаты (*табл. 4*). У мужчин 1-й группы на правой руке показатели не имели достоверной разницы до и после применения стандартных программ двигательной реабилитации. Во 2-й группе достоверное повышение показателей после тренировок отмечено только после 6 мес занятий: 24,6±1,1 кг — до тренировки; 25,2±2,1 кг — через 3 мес, 30,1±1,6 кг — через 6 мес. При этом по сравнению с 1-й группой отмечена достоверная разница в сторону увеличения силы кистей, $p<0,05$. В 3-й группе зарегистрировано увеличение показателей уже через 3 мес занятий, бóльшие результаты отмечены в раннем отдаленном периоде: до исследования — 25,4±1,2 кг, через 3 мес — 30,2±1,5 кг, через 6 мес сила кистей составляла 36,8±1,3 кг. Разница показателей в динамике была достоверна. При сравнительном анализе между группами с разной программой тренировок максимальное увеличение характеристик было в 3-й группе ($p<0,05$). Аналогичная динамика отмечена и в отношении показателей левой руки.

У женщин в аналогичных группах наблюдали схожую динамику без гендерной разницы — наилучшие показатели достигнуты через 6 мес в 3-й группе (*табл. 5*).

Таким образом, сочетанное использование аэробных и анаэробных занятий под контролем инструктора давало достоверно значимые результаты в увеличении мышечной силы как у женщин, так и у мужчин. Прирост мышечной силы у мужчин при такой системе тренировок составлял 1,4 раза от исходной величины, у женщин разница составляла 1,6 раза. Следовательно, для профилактики саркопенических возрастных изменений можно рекомендовать достоверно результативную систему сочетанных двигательных тренировок в виде скандинавской ходьбы с режимом занятий 2 раза в нед по 60 мин и анаэробных силовых нагрузок с гантелями и на тренажерах в щадящем режиме с частотой занятий 2 раза в нед

Таблица 2

Оценка показателей устойчивости, баллы

Группа	Период наблюдения		
	до тренировок	через 3 мес	через 6 мес
1-я	14,1±1,8	14,2±0,9	18,1±1,1
2-я	15±1,4	19,2±0,3 1)*, 3)*	23,2±2,1 1)*,2)*, 3)*
3-я	14,7±1,1	19,9±1 1)*, 5)*	26,3±0,6 1)*, 2)*, 4)*, 5)*

Таблица 3

Оценка показателей походки, баллы

Группа	Период наблюдения		
	до тренировок	через 3 мес	через 6 мес
1-я	14±0,3	14,9±0,6	15,2±1,1
2-я	14,2±0,7	19,4±0,2 1)*, 3)*	20±1,1 1)*, 3)*
3-я	14,1±0,5	19,8±0,9 1)*, 5)*	20,2±0,4 1)*, 5)*

Таблица 4

Оценка показателей кистевой динамометрии у мужчин, кг

Группа	Период наблюдения		
	до тренировок	через 3 мес	через 6 мес
Правая рука			
1-я	24,2±1,3	24,4±1,8	25±1,2
2-я	24,6±1,1	25,2±2,1	30,1±1,6 1)*, 2)*, 3)*
3-я	25,4±1,2	30,2±1,5 1)*, 4)*, 5)*	36,8±1,3 1)*, 2)*, 4)*, 5)*
Левая рука			
1-я	22,1±1,2	23,2±1,4	23,0±1,4
2-я	22,4±1,3	22,8±1,4	27,2±1,2 1)*, 2)*, 3)*
3-я	23,0±1,8	27,4±1,1 1)*, 4)*, 5)*	33,2±2,1 1)*, 2)*, 4)*, 5)*

Таблица 5

Оценка показателей кистевой динамометрии у женщин, кг

Группа	Период наблюдения		
	до тренировок	через 3 мес	через 6 мес
Правая рука			
1-я	18,3±1,4	19,4±1,7	20±2,1
2-я	18,2±2	19,2±1,6	25,2±1 1)*, 2)*, 3)*
3-я	19±1,8	24,1±1,9 1)*, 4)*, 5)*	31,1±1,1 1)*, 2)*, 4)*, 5)*
Левая рука			
1-я	17,2±1,1	17,6±1,2	17,5±1,4
2-я	17,8±2,4	17,8±1,5	23,1±0,8 1)*, 2)*, 3)*
3-я	17,7±1,7	22,3±1 1)*, 4)*, 5)*	28,1±1,2 1)*, 2)*, 4)*, 5)*

по 30 мин, что, в итоге, способствует улучшению двигательной функции в целом.

Выводы

Показатели устойчивости у лиц пожилого возраста через 3 мес от начала тренировок увеличиваются при режиме аэробных тренировок на 4,2 балла, при режиме сочетанных аэробно-анаэробных тренировок — на 5,2 балла и достигают максимума через 6 мес, когда влияние аэробно-анаэробных тренировок становится достоверно более значимым ($p<0,05$), чем анаэробных: в режиме аэробных тренировок происходит увеличение показателей устойчивости на 8,2 балла (с 15 до 23,2), а при режиме сочетанных тренировок — на 11,6 балла (с 14,7 до 26,3).

Достоверно значимые изменения походки (увеличение показателей в 1,4 раза) у лиц пожилого возраста наблюдали при дополнительных занятиях на основе аэробных видов тренировок с режимом занятий 2 раза в нед по 60 мин и/или сочетания скандинавской ходьбы с силовыми нагрузками 2 раза в нед по 30 мин.

Применение аэробных и анаэробных тренировок повышает динамометрические характеристики силы кистей в 1,4 раза у мужчин и в 1,6 раза у женщин на обеих руках, что способствует профилактике развития саркопенических изменений у лиц пожилого возраста ($p<0,05$).

Для профилактики развития двигательных расстройств, ассоциированных с дина- и саркопенией в пожилом возрасте, рекомендуется применение программ на основе сочетания скандинавской ходьбы с режимом занятий 2 раза в нед по 60 мин и анаэробных силовых нагрузок с частотой 2 раза в нед по 30 мин под руководством инструктора.

Литература

1. Горелик С.Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у возрастных пациентов хирургического профиля // Современные пробл. науки и образования. 2015. № 2 [электронное издание; URL: www.science-education.ru/122–17283].

2. Злобина И.А., Кривцунов А.Н., Богат С.В., Прощаев К.И. Костно-мышечная система как орган-мишень процессов старческой астении // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 132–135.

3. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Электронный науч.-практич. журн. «Геронтология». 2013. № 1 [электронное издание; URL: www.gerontology.esrae.ru/ru/1–2].

4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В. и др. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 472–475.

5. Cawthon P.M., Peters K.W., Shardell M.D. et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. P. 567–575.

6. Dam T.T., Peters K.W., Fragala M. et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. P. 584–590.

7. Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty // Clin. Geriat. Med. 2011. № 27. P. 7–26.

8. Tinetti M.E., Williams T.F., Mayewski R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities // Amer. J. Med. 1986. Vol. 80. P. 429–434.

Поступила в редакцию 08.06.2018
После доработки 20.06.2018
Принята к публикации 21.06.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 203–206

K. O. Ivko [1, 2], K. I. Prashchayeu [2, 3], A. N. Ilnitski [2, 3], M. N. Mamedov [4], A. K. Burtsev [3]

PREVENTION OF DISODERS OF ACTIVITY WHICH ASSOCIATED WITH THE RISK OF DYNAPENIA AND SARCOPENIA BY COMBINED AEROBIC-ANAEROBIC TRAINING

[1] St. Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;
[2] Research Medical Center «Gerontology», 14 Planernaia dstr., Khimki, Moscow region 141408,
e-mail: prashchayeu@yandex.ru; [3] Postgraduate Institute of Federal medical and biological Agency of Russia,
91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371; [4] National Medical Research Center for Preventive Medicine,
10 Petroverigsky per., Moscow 101000

The article presents the data of the study of different models of aerobic and anaerobic exercise in 208 elderly people (89 men and 119 women), which were divided into three groups. The 1st group (control) received standard recommendations of the doctor on the regime of physical activity (daily walks of at least 30 minutes). The 2nd group in addition to the standard recommendations received training in the form of Nordic walking with the regime of classes twice per week for 60 minutes. The 3rd group in addition to the standard recommendations received combined aerobic exercise in the form of Nordic walking twice per week for 60 minutes + anaerobic exercises with a frequency of training twice per week for 30 minutes. It was found that the best results of the increase in total activity, improved gait and stability, as well as increased muscle strength were achieved in the 3rd group of patients. Such, combined aerobic-anaerobic exercise can be recommended as a program of geriatric prevention of disorders associated with the risk of dynapenia and sarcopenia.

Key words: *physical activity, aerobic training, anaerobic training, prevention, sarcopenia*

© А. В. Доронцев, А. А. Светличкина, Н. А. Зинчук, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 207–210
УДК 615.825:616.728.2-089-77

А. В. Доронцев[1], А. А. Светличкина[1], Н. А. Зинчук[2]

ПРИМЕР ЗАНЯТИЙ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ КОНСТРУКЦИЕЙ *WRIGHT*

[1] Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: agma@astranet.ru;
[2] Астраханский государственный университет, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20А, e-mail: asu@asu.edu.ru

В статье представлены результаты постклинического наблюдения пациента Ф., перенесшего тотальное эндопротезирование двух тазобедренных суставов (ТБС), занимающегося в тренажерном зале по индивидуальной программе с вариативной частью на спортивных тренажерах с заданным вектором нагрузки, исключающих резкое динамическое воздействие на опорно-двигательный аппарат. В 2014 г. обследуемому Ф., 1942 года рождения, на основании диагноза двустороннего диспластического коксартроза III степени, нарушение функций II степени, было выполнено тотальное эндопротезирование правого ТБС, в 2015 г. было выполнено тотальное эндопротезирование левого ТБС. В обоих случаях в послеоперационном периоде была назначена симптоматическая терапия, лечебная физическая культура, разработка движений в суставах, курс физиотерапевтического лечения. В ходе реабилитационного периода наблюдали значительное улучшение состояния пациента. По истечении 3 мес после второй операции, по заключению ортопеда и терапевта, он был допущен к оздоровительным занятиям в тренажерном зале с рядом ограничений, а именно, было рекомендовано исключить инерционные нагрузки на ТБС (бег, прыжки, силовые упражнения со свободными весами). Полученные результаты свидетельствуют о том, что занятия на спортивных тренажерах по индивидуальному комплексу способны решать задачи медицинского и социального направлений.

Ключевые слова: диспластический коксартроз, тотальное эндопротезирование, оздоровительные упражнения, медицинский контроль

В России на 1-м месте в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата стоят дегенеративно-дистрофические и диспластические заболевания крупных суставов и позвоночника. У лиц трудоспособного и, особенно, пожилого возраста они, по различным источникам, составляют 48–67,5 % в структуре всей ортопедической патологии [1]. Коксартроз в общей структуре суставной патологии стабильно занимает 2-е место после гонартроза по частоте заболеваемости и 1-е — по срокам временной и стойкой нетрудоспособности [5]. Доля инвалидов по причине коксартроза различного генеза составляет в числе нетрудоспособных от болезней суставов 20–30 % [1]. В числе пусковых механизмов развития болезни одни авторы видят чрезмерные перегрузки верхнего полюса головки бедра (так называемые нефизиологические нагрузки), которые сами по себе или наряду с другими причинами приводят к тяжелым ишемическим и дистрофическим поражениям структурных суставных элементов и общему нарушению биомеханики опорно-двигательной системы [2–5]. Некоторые считают основной причиной инволютивные процессы, которые рассматриваются как физиологические обменно-дистрофические, вяло текущие заболевания, часто в сопровождении хронических инфекций [6, 8]. Несмотря на многолетнюю историю реабилитации пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (ТБС), в настоящее время наблюдается недостаток научных исследований по методическому обеспечению оздоровительных двигательных занятий в постреабилитационный период, особенно у лиц пожилого возраста. Особое внимание в методическом обеспечении занятий необходимо уделять адекватности физической нагрузки, повышению адаптивно-регуляторного статуса занимающихся [7]. Поэтому исследование влияния занятий двигательной активностью пациентов, перенесших замену ТБС, позволит не только повысить качество жизни пациентов, но и в ряде случаев избежать дезадаптивных реакций организма на физические нагрузки.

Цель исследования — изучение воздействия занятий на спортивных тренажерах

на пространственно-временны́е показатели шага у пациента пожилого возраста, перенесшего тотальное эндопротезирование двух ТБС. Задача — определение эффективности занятий на спортивных тренажерах и их влияние на функциональное состояние здоровья после тотального эндопротезирования двух ТБС в постреабилитационный период.

Материалы и методы

Проведено обследование спортсмена Ф., 1942 года рождения, мастера спорта СССР по академической гребле. До 2008 г. принимал участие в соревнованиях по академической гребле на байдарке среди ветеранов, в 2009 г. в анамнезе появились жалобы на боли в правом тазобедренном суставе, в 2011 г. зафиксированы боли и в левом ТБС. В 2014 г. на основании жалоб пациента, данных анамнеза, объективного, рентгенографического обследования и клинического обсуждения были подтверждены показания для оперативного вмешательства по тотальному эндопротезированию левого ТБС. В послеоперационном периоде пациент уверенно передвигался, используя как дополнительную опору костыли, с дозированной нагрузкой на оперированную конечность. Амплитуда движений в оперированном суставе в достаточном объеме, движения свободные, безболезненные. В 2015 г. клиническое подтверждение двустороннего идиопатического коксартроза III степени правого ТБС. После дополнительного клинического обсуждения было выполнено оперативное вмешательство по тотальному эндопротезированию ТБС. В послеоперационном периоде с положительным эффектом проведены ЛФК, разработка движений в суставах, курс физиотерапевтического лечения, передвигался уверенно с дополнительной опорой на костыли в течение 3 мес.

В постреабилитационном периоде после дополнительного обследования у ортопеда приступил к систематическим занятиям в тренажерном зале.

На основании анамнеза пациента, кафедрами физической культуры Астраханского ГМУ и Астраханского ГУ был разработан и апробирован комплекс упражнений с использованием силовых и кардиотренажеров, исключающих ударные и инерционные нагрузки на опорно-двигательный аппарат.

Упражнения выполнялись на велотренажерах с горизонтальной посадкой, позволяющей перераспределять нагрузку на дистальную часть бедра. Для улучшения кинематических параметров использовали эллипсоид «Кетлер» (Германия), технические характеристики которого делали возможным регулировать не только нагрузку на мышцы ног, но и длину шага. Подбор длины шага на элипсоиде осуществляли на основании цикла движения на тренажере и первичного тестирования. Цикл движения был разбит на две фазы — преодолевающую и уступающую. Преодолевающая фаза состояла из четырех периодов: начальный, средний (основное усилие), конечный период (конечная фаза усилия) и фаза перехода ноги в уступающий период. Уступающая фаза была распределена на три периода: период подъема ноги, средний период ее нахождения в максимально согнутом положении и период перехода из уступающего в преодолевающий режим. Основными периодами декоординации движения были определены фазы перехода движения ног из уступающего в преодолевающий режимы и наоборот. Преодоление декоординации движения ног корректировалось асинхронным усилием движения рук.

На беговой дорожке «Матрикс» (США) занятия дозировались только в шаговом формате. Скорость движения беговой дорожки задавалась на основании тестирования и составляла от 2,1—2,5 км/ч в начале занятий и до 3,5 км/ч в итоговом протоколе. Величина и интенсивность нагрузки контролировалась бортовым компьютером тренажера и находилась в пределах 3—5 мин с соответствующими перерывами для отдыха в начале эксперимента и до 12—15 мин после 6 мес занятий. Общее число занятий составило 128 ч из расчета 4 академических часа в неделю в течение 10 мес.

В ходе исследования были проанализированы клинические данные, показатели ЭКГ, оценивали уровень гликемии и показатели липидного спектра. Исследования проводили с использованием следующих средств: электрокардиограф «CardiovitAT-101 3-канальный» («Schiller», Швейцария), регистратор ЭКГ по Холтеру «Microvit MT-101» и программа анализа MT-200 («Schiller», Швейцария), магнитно-резонансный томограф «Simens S 1.5T». Исследования проводили на базе Астраханского ГМУ в 2016—2017 гг.

Результаты и обсуждение

Обследуемый субъективно эпизодически испытывал недомогание, жалобы на состояние здоровья акцентировал, в основном, на эпизодических го-

ловных болях, болях в медиальной части левого бедра и вертебральной области. У пациента был выявлен атеросклероз аорты шейного отдела (32 %), дорсальная диффузная грыжа диска L_{IV-V} размером до 0,4 см, дорсальная фораменальная правосторонняя протрузия диска L_V–S_I размером до 0,35 см, высота межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела существенно снижена. АД у обследуемого составляло 150/100 мм рт. ст., ЧСС — 95 уд/мин. Заключение электрокардиограммы: синусовый ритм с ЧСС 94 уд/ мин, единичная суправентрикулярная экстрасистолия. Такие биохимические показатели крови, как уровень глюкозы натощак 6,7 ммоль/л и общий холестерин сыворотки крови 6,1 ммоль/л не имели существенных изменений за время наблюдения. Показатели гемодинамики во время занятий имели выраженную тенденцию к снижению и после 10 мес занятий АД составило 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 80 уд/мин.

Показатели восстановления силовых качеств имели следующие значения: в начале занятий число приседаний с опорой руками на горизонтальную штангу (110 см) составляло 9 повторений, в итоговом протоколе 23 повторения без дополнительной опоры, разгибание рук в упоре от горизонтальной штанги (50 см) — 17 и 29 повторений соответственно. В связи с высокой степенью уязвимости эндопротезов к неадекватной физической нагрузке, в том числе ударного характера, ортопед не рекомендовал занимающемуся Ф. беговые и прыжковые упражнения.

Характеризуя кинематические параметры цикла походки, следует отметить, что за первые 4 мес занятий на спортивных тренажерах достоверных изменений пространственно-временны́х показателей цикла шага не определялось. Значимые изменения цикла шага наблюдали после 6 мес занятий и показали существенную разницу в скорости — 0,64±0,04...0,72±0,03 с ($\rho<0,05$) и длине шага — 0,58±0,04...0,70±0,03 м ($\rho<0,05$) в начале эксперимента и по его окончанию соответственно. Увеличение каденции шага с 77,2±3,5 до 88,2±3 шаг/мин ($\rho<0,05$) сопровождалось сокращением времени шага с 1,1±0,02 до 1,01±0,02 с ($\rho<0,05$) и снижением времени одиночной поддержки (индекс хромоты) с 1,9±0,2 до 1,1±0,2 с ($\rho<0,0$), *таблица*. Упражнения для мышц верхнего плечевого пояса обследуемый проводил на спортивных тренажерах с заданным вектором нагрузки для локальных мышечных групп, при этом в структуре упражнений исключались темповые и статические нагрузки. Интенсивность учебно-тренировочных занятий контролировалась ЧСС, которая соответствовала восстановительной зоне нагрузки и составляла до 130 уд/мин.

Выводы

Проведенные исследования показали, что индивидуально структурированная методика занятий на спортивных тренажерах в постреабилитационный период при тотальном эндопротезировнии тазобедренного сустава достаточно эффективна. Об этом свидетельствуют положительные изменения пространственно-временны́х характеристик цикла шага, улучшение гемодинамических показателей, повышение уровня силовых показателей. На основе анализа кинематических характеристик занятий на эллипсоиде были определены фазы декординации работы конечностей, что позволило корректировать направленность восстановительных занятий. На примере исследования были существенно расширены представления о диапазоне двигательных возможностей в пожилом возрасте после тотального эндопротезирования двух тазобедренных суставов. В результате исследования была выявлена необходимость калибровки длины шага при занятиях на эллипсои-

Пространственно-временны́е характеристики цикла шага

Показатель	Начало исследования	Точки контроля				Завершение исследования, 10 мес
		1-я (2 мес)	2-я (4 мес)	3-я (6 мес)	4-я (8 мес)	
Каденция шага, шаг/мин	77,2±3,5	78,5±4**	81±4**	8,4±3*	87±3*	88,2±3*
Длина шага, м	0,58±0,04	0,6±0,04**	0,62±0,04**	0,67±0,03*	0,69±0,03*	0,7±0,03*
Время шага, с	1,1±0,02	1,09±0,02**	1,06±0,02**	1,03±0,02*	1,01±0,02*	1,01±0,02*
Скорость шага, м/с	0,64±0,04	0,61±0,04**	0,6±0,04**	0,68±0,04*	0,7±0,04*	0,72±0,03*
Индекс хромоты, с	1,9±0,2	1,90±0,2**	1,7±0,2**	1,3±0,2*	1,2±0,2*	1,1±0,2*

* $p<0,05$;** $p>0,05$ по сравнению с началом наблюдения.

де в разные сроки постреабилитационного периода относительно первичного тестирования, что позволило дифференцировать физическую нагрузку не только по интенсивности, но и по биомеханическим параметрам. Среди различных показателей, которые должны быть оценены при составлении оздоровительного комплекса упражнений, особое внимание необходимо уделить гемодинамическим показателям и кинематическим параметрам шага.

Таким образом, на примере занятий показано, что спортивные тренажеры оказывают существенное влияние в восстановлении биомеханических параметров шага и повышении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы. Следовательно, полученные результаты могут служить основанием рекомендовать применение соответствующих спортивных тренажеров в программах адаптивной физической культуры для лиц пожилого возраста, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Литература

1. Андреева Т.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Динамика травматизма у взрослого населения в Российской Федерации за 2010–2014 годы // Менеджер здравоохр. 2016. № 6. С. 17–26.

2. Волокитина Е.А. Коксартроз и его оперативное лечение: Автореф. дис. докт. мед. наук. Курган, 2003.

3. Зоря В.И. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава имплантатами Биомет // В сб.: Материалы Междунар. Пироговской науч.-практич. конф. «Остеосинтез и эндопротезирование». М., 15–16 мая, 2008. С. 64.

4. Зоря В.И., Гурьев В.В. Тотальное эндопротезирование при коксартрозе у лиц пожилого возраста // В сб.: Материалы Междунар. Пироговской науч.-практич. конф. «Остеосинтез и эндопротезирование». М., 15–16 мая, 2008. С. 58.

5. Капанджи А.И. Нижняя конечность: Функциональная анатомия (пер. с фр. Г. Абелевой, Е. Кишиневского). М.: Эксмо, 2010.

6. Плющев А.Л. Диспластический коксартроз. Теория и практика. М.: Лето-принт, 2007.

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. № 4. С. 64–71.

8. Шостак Н.А. Коксартроз и периартикулярная патология области бедра — особенности клинических проявлений, диагностика, подходы к терапии // Соврем. ревматол. 2012. № 1. С. 15–21.

Поступила в редакцию 22.06.2018
После доработки 18.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 207–210

A. V. Dorontsev[1], *A. A. Svetlichinkina*[1], *N. A. Zinchuk*[2]

EXAMPLE OF PHYSICAL TRAINING HEALTH ACTIVITIES AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT WITH *WRIGHT* IMPLANT

[1] Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414000, e-mail: agma@astranet.ru;
[2] Astrakhan State University, 20 A Taticheva str., Astrakhan 414056, e-mail: asu@asu.edu.ru

The article presents the results of post-clinical observation of F., who had total replacement of two hip joints and goes to the gym, taking an individual programme with an elective part on training machines with a preset load vector that excludes a sharp dynamic effect on the musculoskeletal system. In 2014, based on the diagnosis of bilateral dysplastic coxarthrosis of the 3rd stage (function impairment 2), F. had total replacement of a right hip joint, followed by total replacement of a left hip joint in 2015; in both cases, the postsurgical period included the symptomatic therapy, rehabilitation exercises, joint movement training, and a physiotherapeutic treatment course. During the rehabilitation period, the patient's condition significantly improved, and after 3 months and the second operation, the orthopedist and physician admitted the patient to have health activities in a gum with some restrictions — to exclude inertial loads on a hip joint (running, jumps, free-weight exercises). The obtained results indicate that an individual programme with the use of training machines allows to solve medical and social tasks.

Key words: *dysplastic coxarthrosis, total replacement, health activities, medical control*

© С. С. Меметов, Н. П. Шаркунов, 2019
УДК 362.6

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 211–214

С. С. Меметов, Н. П. Шаркунов

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ТЕХНИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ РЕАБИЛИТАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29,
e-mail: memetov.57@mail.ru

В статье представлены результаты анализа потребностей инвалидов пожилого и старческого возраста в технических средствах реабилитации, подчеркнута актуальность данного направления в комплексной реабилитации. Акцентировано внимание на некотором несовершенстве действующей нормативно-правовой базы в части, касающейся освидетельствования в службе медико-социальной экспертизы инвалидов пожилого и старческого возраста. Предложено внесение соответствующих изменений, предусматривающих упрощенное, заочное освидетельствование этого контингента лиц в службе медико-социальной экспертизы при необходимости составления или внесения изменений в действующую индивидуальную программу реабилитации, абилитации.

Ключевые слова: инвалид, пожилой человек, старческий возраст, реабилитация, комплексная реабилитация, социальная защита, технические средства реабилитации, программа реабилитации, медико-социальная экспертиза

Приоритетными национальными задачами в области здравоохранения и социального развития на современном этапе являются укрепление здоровья населения, усиление профилактики заболеваемости и инвалидности, развитие реабилитации, внедрение современных высокоэффективных здоровьесберегающих технологий [2]. Сущностью социальной политики в отношении инвалидов является деятельность государства, политических и социальных институтов, направленная на эффективное развитие социальной сферы, а также на совершенствование условий и качества жизни граждан с ограниченными возможностями, через систему социальной поддержки и социальной защиты населения [14]. Права и свободы пожилых людей с ограниченными возможностями закреплены не только в российских законах, но и в различных международных документах — соглашениях, актах, декларациях [11].

Безусловно, особое внимание привлекают проблемы пожилых людей, имеющих различные ограничения жизнедеятельности [12]. Огромное значение в решении проблем пожилых людей играет государственная политика и, в первую очередь, ее социальная составляющая [15, 16]. При этом нельзя не учитывать, что в результате успехов медицины растет количество хронических больных и инвалидов, в том числе пожилых и стариков. Это рождает множество этических проблем, без решения которых невозможны разнообразные методы реабилитации.

В последнее время качество жизни больного стало ключевой категорией в системе приоритетов современного здравоохранения [6]. Поэтому ежегодная международная конференция по проблемам «третьего» возраста носит соответствующее название — «Пожилой больной. Качество жизни» [7]. В свою очередь, качество жизни является интегральной характеристикой, определяющей физическое, социальное и психологическое функционирование пациента [17]. Фундаментальными свойствами качества жизни являются многокомпонентность и субъективизм в оценке [18].

Реабилитация является основополагающей концепцией политики в отношении инвалидов, которая означает процесс, имеющий целью представить инвалидам возможность достичь оптимального физического, интеллектуального, психического и социального уровня деятельности [1, 5].

В последние годы государством и обществом особое внимание уделяется нуждам и запросам граждан пожилого возраста. Актуальность проблемы определяется наличием значительного количества лиц, имеющих признаки ограничения жизнедеятельности. Более того, вступление в силу указа президента РФ от 07.05.2018 г. № 204

«О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [13], в котором перед правительством РФ ставятся задачи обеспечения, в первую очередь, устойчивого естественного увеличения численности населения РФ и повышения ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (к 2030 г. — до 80 лет), значительно повышает актуальность вопроса качества жизни пожилых людей, в том числе и инвалидов.

Для реализации прав граждан с ограниченными возможностями на реабилитацию была разработана специальная форма документа — Индивидуальная программа реабилитации или абилитации инвалида (ИПРА), а также Порядок ее реализации [3]. ИПРА составляется специалистами государственной службы медико-социальной экспертизы, как правило, при очном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ), при наличии Направления, выданного медицинской организацией, пенсионным фондом либо органом социальной защиты населения. Следует отметить, что ИПРА в РФ начали выдаваться со 2-й половины 90-х гг. прошлого столетия, причем сама форма этой программы за последнее десятилетие неоднократно изменялась и совершенствовалась, то есть ИПР, выданные, например, в 2000-х гг., на сегодняшний день неактуальны ни по форме, ни по содержанию и, соответственно, не могут быть приняты к исполнению соответствующими государственными учреждениями.

Более того, существенной проблемой является тот факт, что многим инвалидам пожилого и старческого возраста группа инвалидности была установлена без срока переосвидетельствования до середины 90-х гг. прошлого столетия, следовательно, им вообще не составлялась программа реабилитации. По прошествии достаточно длительного времени в состоянии их здоровья произошли существенные изменения и большинство из них на данный момент нуждаются в различных реабилитационных мерах, в том числе в технических средствах реабилитации, однако в силу остающейся сложности процедуры освидетельствования они отказываются от ее прохождения.

Цель исследования — определение потребности инвалидов пожилого и старческого возраста в технических средствах реабилитации.

Материалы и методы

Проанализированы результаты анкетирования 184 инвалидов пожилого и старческого возраста, находящихся на стационарном лечении в ГБУ Ростовской обл. «Госпиталь для ветеранов войн».

Результаты и обсуждение

По половому признаку контингент распределился следующим образом: мужчины — 138 (75 %), женщины — 46 (25 %), что в первую очередь объясняется спецификой медицинской организации. По возрасту была получена следующая градация: 44 (23,9 %) человека — 60–74 года, 129 (70,1 %) человек — 75–89 лет, 11 (6 %) человек — 90 и старше, то есть большинство (70,1 %) составили лица 75–89 лет. Жителей городской местности — 110 (59,8 %) человек, жители села — 74 (40,2 %).

По группам инвалидности респонденты распределились следующим образом: I группа — 8 (4,4 %) человек, II — 169 (91,8 %), III — 7 (3,8 %). Большинство обследуемого контингента (91,8 %) имели II группу инвалидности, то есть это лица со стойкими, выраженными нарушениями функций организма, нуждающиеся в различных мерах социальной защиты. Все лица имели группу инвалидности без срока переосвидетельствования, причем большинству из них она была определена бессрочно в прошлом веке. Только 25 (13,5 %) человек из числа обследуемых имели индивидуальную программу реабилитации—абилитации инвалида и использовали ее в решении некоторых своих социальных и медицинских проблем. Остальные 159 (86,5 %) человек не знали, что такое ИПРА, для чего она нужна и никогда ею не пользовались.

По уровню образования инвалиды распределились следующим образом: начальное образование — 25 (13,5 %) человек, среднее (специальное) — 76 (41,3 %), неполное высшее — 3 (1,7 %), высшее — 80 (43,5 %). Таким образом, большую часть опрошенных составляли лица со средним специальным и высшим образованием — 156 (84,8 %) человек.

Состояние здоровья респонденты оценили следующим образом: хорошее — 4 (2,2 %) человека, удовлетворительное — 105 (57 %), плохое — 68 (36,9 %), очень плохое — 7 (3,9 %).

Большинство опрошенных — 176 (95,6 %) человек — виновным в проблемах пожилых людей и инвалидов считают государство и предлагают из-

менить государственную политику в области здравоохранения и социальной защиты. Для повышения качества жизни обследуемого контингента изучали потребность в различных технических средствах реабилитации. В них нуждались 112 (60,8 %) человек — бóльшая часть опрошенных, причем многие из них одновременно в различных средствах, в частности в костылях и опорных тростях — 92 человека, в ортопедической обуви — 63, в корсетах — 58, в бандажах, наколенниках — 47, в слуховых аппаратах — 28, в глазном протезировании — 3, в комнатных кресло-колясках — 2, в медицинских термометрах и тонометрах с речевым выходом — 2.

Многие пожилые инвалиды самостоятельно приобретали положенные им технические средства реабилитации, отказываясь проходить процедуру оформления направления на МСЭ и последующее освидетельствование [4].

Указанные проблемы были рассмотрены на встрече президента РФ В. В. Путина с инвалидами и представителями общественных организаций и профессиональных сообществ, оказывающих содействие инвалидам, 5 декабря 2017 г. По итогам этой встречи правительству РФ был дан ряд поручений, в том числе по упрощению процедуры освидетельствования в бюро МСЭ. Постановлениями правительства РФ № 60 от 24.01.2018 г. [8], № 339 от 29.03.2018 г. [9], № 709 от 21.06.2018 г. [10] внесен ряд изменений в действующее постановление правительства РФ № 95 от 20.02.2006 г. «О порядке и условиях признания лица инвалидом», направленных на упрощение процедуры освидетельствования граждан РФ. В частности, постановлением правительства РФ от 29.03.2018 г. № 339 «О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом» пункт № 23 «Правил» дополнен абзацами следующего содержания: «Гражданам, имеющим заболевания, дефекты, необратимые морфологические изменения, нарушения функций органов и систем организма, предусмотренные разделом IV Приложения к настоящим Правилам, инвалидность устанавливается при заочном освидетельствовании». Эти приложения содержат 14 наименований заболеваний по степени выраженности, имеющие тяжелое течение и, безусловно, транспортировка такого тяжелого больного на освидетельствование в бюро МСЭ может усугубить его положение.

Также вышеуказанным пунктом предусмотрено проведение заочной МСЭ в случае отсутствия положительных результатов реабилитационных или абилитационных мер, проведенных в отношении инвалида.

При решении бюро (главным бюро, Федеральным бюро) вопроса о заочном освидетельствовании гражданина учитываются следующие условия:

• проживание гражданина в отдаленной и (или) труднодоступной местности, или в местности со сложной транспортной инфраструктурой, или при отсутствии регулярного транспортного сообщения;

• тяжелое общее состояние гражданина, препятствующее его транспортировке.

Таким образом, под внесенные в «Правила» изменения, касающиеся заочного освидетельствования лиц, подпадает довольно ограниченный контингент граждан, тогда как наши наблюдения показывают, что большинство лиц пожилого и старческого возраста нуждаются в освидетельствовании в службе МСЭ как на предмет определения группы инвалидности, так и на обеспечение техническими средствами реабилитации, но зачастую отказываются от этой процедуры ввиду ее сложности и длительности. В связи с этим считаем целесообразным рекомендовать дополнить п. 23 «Правил» абзацем, расширяющим показания или условия для заочного освидетельствования.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют актуальность медико-социальных проблем граждан пожилого и старческого возраста. На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

• лица пожилого и старческого возраста — одна из наиболее уязвимых групп населения;

• с учетом меняющейся демографической ситуации в РФ и увеличением ожидаемой продолжительности жизни населения, количество лиц пожилого и старческого возраста в стране будет неуклонно увеличиваться;

• большинство инвалидов пожилого и старческого возраста нуждаются по состоянию здоровья в технических средствах реабилитации;

• необходимо упростить процедуру освидетельствования лиц пожилого и старческого возраста в государственных учреждениях медико-социальной экспертизы.

Литература

1. Быковская Т.Ю., Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Вопросы комплексной реабилитации инвалидов пожилого возраста // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2018. № 2. С. 21–27.

2. Меметов С.С., Балека Л.Ю., Потапов В.Н., Богова О.Т. Совершенствование медико-социальной помощи и реабилитации инвалидов и участников Великой Отечественной войны на современном этапе // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2015. № 1. С. 46–49.

3. Меметов С.С., Черныш М.В., Рукодайный О.В. и др. Некоторые промежуточные итоги реализации индивидуальных программ реабилитации-абилитации инвалида // Вест. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 3. С. 6–12.

4. Меметов С.С., Шаркунов Н.П., Иванова Т.А. и др. Актуальные вопросы социальной реабилитации лиц пожилого возраста // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 4. С. 30–34.

5. Михайленко Т.А. Социальная защита инвалидов в современном казахстанском обществе // Вестн. КазЭУ. 2014. № 2. С. 84–96.

6. Национальное руководство: Гериатрия / Под ред. О. Н. Ткачевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

7. Петров В.Н., Седова Н.Н. Проблемы качества жизни в биоэтике. Волгоград, 2001.

8. Постановление Правительства РФ от 24.01.2018 г. № 60 «О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом».

9. Постановление Правительства РФ от 29.03.2018 г. № 339 «О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом».

10. Постановление Правительства РФ от 21.06.2018 г. № 709 «О внесении изменений в пункт 16 Правил признания лица инвалидом».

11. Пузин С.Н., Меметов С.С., Шургая М.А., Балека Л.Ю. Особенности организации государственной службы медико-социальной экспертизы на современном этапе // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2016. № 3. С. 5–10.

12. Пузин С.Н., Меметов С.С., Шургая М.А., Галь И.Г. Организация медико-социальной реабилитации ветеранов войн в контексте социальной поддержки старшего поколения в России // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. № 4. С. 172–177.

13. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

14. Харитонова Ю.Н., Майоров Д.Б. Совершенствование системы социальной поддержки инвалидов в России на современном этапе // Новая наука: от идеи к результату. 2016. № 10–1. С. 204–207.

15. Chaney P., Electoral Competition, Issue Salience and Public Policy for Disabled People: Westminster and Regional UK Elections 1945–2011 // Parliamentary Affairs. 2013. № 66. P. 364–383. doi: 10.1093/pa/gsr062.

16. Saaltink R., MacKinnon G., Owen F., Tardif-Williams C. Protection, participation and protection through participation: young people with intellectual disabilities and decision making in the family context // J. Intellect. Dis. Res. 2012. № 56. P. 1076–1086. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01649.x.

17. WHO. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986. P. 5–26.

18. WHOQOL Group. The development of the WHO quality of life assessment instruments (the WHOQOL) // In: Orley J., Kuyken W. et al. Quality of life assessment: international perspectives. Berlin, 1994. P. 41–57.

Поступила в редакцию 27.07.2018
После доработки 20.08.2018
Принята к публикации 05.09.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 211–214

S. S. Memetov, N. P. Sharkunov

SOME ASPECTS OF REHABILITATION OF DISABLED PERSONS OF THE ELDERLY AND SENIOR AGE AT THE PRESENT STAGE

Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky per., Rostov-on-Don 344022, e-mail: memetov.57@mail.ru

The article presents the results of the analysis of the needs of elderly and elderly disabled in various types of rehabilitation, including providing them with technical means of rehabilitation, reflects the problems that this group of people have when it comes to resolving issues of medical and social rehabilitation. The importance of an integrated approach in carrying out rehabilitation measures in the study contingent was stressed. Attention is focused on some imperfection of the current regulatory and legal framework in the part concerning the examination in the service of medical and social expertise of the disabled elderly and senile. It is proposed to make appropriate changes that provide for a simplified, in-absent examination of this contingent of persons in the service of medical and social expertise, if it is necessary to make or introduce changes to the current individual rehabilitation program, to habilitate.

Key words: *invalid, elderly person, old age, rehabilitation, comprehensive rehabilitation, social protection, technical means of rehabilitation, rehabilitation program, medical and social expertise*

© М. Г. Назарян, О. Ю. Верташ, 2019
УДК 617.7-057.75

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 215–217

М. Г. Назарян, О. Ю. Верташ

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ ГЛАЗА У ЛИЦ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И МОСКВЕ

Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3, e-mail: mar75@yandex.ru

В статье представлен анализ динамики первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста в РФ и Москве за период 2007–2016 гг. Определены основные медико-социальные показатели у инвалидов пенсионного возраста. Проведён сравнительный анализ первичной и повторной инвалидности по РФ и Москве.

Ключевые слова: первичная инвалидность, повторная инвалидность, глазные болезни, структура инвалидности, уровень инвалидности

Болезни глаз являются частой причиной инвалидности населения пенсионного возраста. Слепота и слабовидение в последние десятилетия возрастает как в развитых, так и в развивающихся странах, несмотря на имеющиеся достижения в области офтальмологии.

Проведённый Е. С. Либман эпидемиологический мониторинг состояния слепоты и инвалидности по зрению в РФ свидетельствует о значительном увеличении частоты инвалидизирующих зрительных расстройств. Так, уровень слепоты и слабовидения за 1985–2006 гг. вырос с 13,6 до 17, а распространённость слепоты — с 7 до 7,8 (на 10 тыс. населения) [1–4]. Главными причинами слепоты в слаборазвитых и развивающихся странах служат катаракта, трахома, глаукома, онхоцеркоз, ксерофтальмия [7–9]. В высокоразвитых странах отмечают иные причины слепоты — глаукому, дегенеративную миопию, катаракту, хориоретинальную дистрофию, диабетическую ретинопатию, врождённые заболевания глаз. По данным литературы, 90 % слепых людей живут в развивающихся странах [5, 6].

Цель исследования — изучение особенностей формирования первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста в Москве и РФ за период 2007–2016 гг.

Материалы и методы

Для исследования (сплошного) динамики показателей первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста использованы отчётная форма №7-собес бюро медико-социальной экспертизы по РФ и Москве, статистические сборники ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России и статистические сборники Росстата.

Результаты и обсуждения

Общее число впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие болезней глаза за 10 лет наблюдения в РФ составило 168 851 человек, в среднем в год — 16 885 инвалидов. В динамике отмечено постепенно снижение числа ВПИ от 24 540 в 2007 г. до 13 508 в 2016 г. (на 44,9 %).

Удельный вес инвалидов пенсионного возраста в РФ в динамике за период 2007–2016 гг. имел тенденцию к уменьшению: в 2007 г. — 73 %, в 2013–2014 гг. — 66,6–66,4 %, в 2016 г. — 65,7 %, в среднем составляет 68 % от общего числа. Уровень инвалидности лиц пенсионного возраста сравнительно высокий, однако постоянно уменьшается: в 2007 г. — 8,4±0,35, в 2008 г. — 6,8±0,36 (–19 %), в 2016 г. — 3,8±0,35, в среднем — 5,4±0,34 на 10 тыс. соответствующего населения.

Абсолютное число ВПИ вследствие болезней глаз в Москве составило 680 человек в 2007 г., снизилось до 651 в 2008 г. (–4,3 %), затем увеличилось до 816 в 2011 г. (+19,6 %) и до 914 — в 2016 г. (+25,7 %). Всего за 10 лет инвалидами признаны 7 173 человека, в среднем в год — 717. Удельный вес ВПИ вследствие болезней глаза в структуре инвалидности составил 63,8 % в 2007 г., далее снизился до 60,3–60,9 %

в 2010–2011 гг., увеличился до 65,4–66,8 % в 2013–2014 гг., до 72,4–70,8 % — в 2015–2016 гг., в среднем равен 66,1 % от общего числа. Уровень первичной инвалидности вследствие болезней глаза и придаточного аппарата колебался в пределах 1,8±0,14…1,9±0,14 в 2007–2009 гг., составлял 2±0,13 в 2011 г., снижался до 1,5±0,14 в 2012–2014 гг., увеличивался до 1,7±0,14 в 2015 г., до 2 — в 2016 г., в среднем равен 1,7±0,14 на 10 тыс. соответствующего населения (*табл. 1*).

Общая численность лиц пенсионного возраста, повторно признанных инвалидами (ППИ) вследствие болезни глаза, за 2007–2016 гг. составила по РФ 244 644 человека, в среднем в год — 24 464. В динамике за 10 лет отмечено постепенно увеличение численности ППИ от 19 179 в 2007 г. до 24 701 в 2016 г. (на 28,8 %).

В структуре ППИ удельный вес инвалидов пенсионного возраста был равен 21,6 % в 2006 г., однако постоянно увеличивался — до 28,1–32,1 % в 2008–2009 гг., до 48,4 % в 2016 г., в среднем равен 32 % от общего числа. Уровень инвалидности лиц пенсионного возраста был равен 6,5±0,41 в 2007 г., увеличивался до 8,5±0,41…8,8±0,42 в 2008–2010 гг., уменьшался до 8,3±0,41…7,8±0,42 в 2011–2012 гг., до 7,4±0,41…7,1±0,41 — в 2013–2014 гг. и до 6,8±0,42…6,9±0,42 — в 2015–2016 гг., в среднем равен 7,7±0,42 на 10 тыс. соответствующего населения. Общая численность ППИ вследствие болезней глаза в Москве составила 11 686 человек, в среднем в год — 1 169.

Удельный вес инвалидов пенсионного возраста был самым низким в 2007 г. — 31,9 %, однако увеличился до 42,2 % в 2008 г., до 49 % в 2011 г., до 54,5–57,4 % в 2013–2014 гг. и до 58,3–59,7 % — в 2015–2016 гг., в среднем равен 47,6 % от общего числа.

Уровень инвалидности лиц пенсионного возраста составил 3,9 в 2007 г., увеличился до 5,8 в 2008–2009 гг., уменьшался до 4,5–4 в 2010–2011 гг., до 3,9±0,11 — в 2012 г., до 3,5±0,12 — в 2013–2014 гг., затем увеличился до 5,0±0,12 в 2016 г., в среднем равен 4,3±0,12 на 10 тыс. соответствующего населения (*табл. 2*).

Выводы

В результате исследования первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза в РФ и Москве у лиц пенсионного возраста за 2007–2016 гг. выявлено следующее:

- удельный вес впервые признанных инвалидами вследствие болезней глаза в РФ пенсионного возраста незначительно выше, чем в Москве, — на 0,3 % ($\rho \leqslant 0,05$);
- уровень первичной инвалидности вследствие болезни глаза лиц пенсионного возраста в РФ значительно выше, чем в Москве, — 68,5 % ($\rho \leqslant 0,01$);
- удельный вес повторно признанных инвалидами вследствие болезней глаза в РФ пенсионного возраста в Москве на 23,1 % выше, чем в РФ ($\rho \leqslant 0,05$);

Таблица 1

Структура впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц пенсионного возраста в РФ и Москве в динамике за 10 лет (2007–2016 гг.)

Год	РФ			Москва		
	абс. число	удельный вес, %	уровень ВПИ (на 10 тыс. населения)	абс. число	удельный вес, %	уровень ВПИ (на 10 тыс. населения)
2007	24 640	73,0	8,4±0,35	434	63,8	1,8±0,14
2008	20 224	71,3	6,8±0,36	446	68,5	1,9±0,14
2009	19 507	69,5	6,5±0,34	434	64,3	1,8±0,13
2010	17 129	66,2	5,6±0,33	411	60,3	1,6±0,13
2011	15 958	65,0	5,2±0,35	497	60,9	2,0±0,13
2012	14 943	65,8	4,6±0,34	433	65,4	1,5±0,14
2013	14 328	66,6	4,3±0,34	456	66,8	1,5±0,14
2014	14 122	66,4	4,2±0,34	461	67,5	1,5±0,14
2015	14 492	66,8	4,1±0,34	526	72,4	1,7±0,14
2016	13 508	65,7	3,8±0,35	647	70,8	2,0±0,13
Среднее значение	16 885	68,0	5,4±0,34	474	66,1	1,7±0,14

Таблица 2

Структура повторно признанных инвалидами (ППИ) вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц пенсионного возраста в РФ и Москве в динамике за 10 лет (2007–2016 гг.)

Год	РФ			Москва		
	абс. число	удельный вес, %	уровень ППИ (на 10 тыс. населения)	абс. число	удельный вес, %	уровень ППИ (на 10 тыс. населения)
2007	19 179	21,6	6,5±0,41	910	31,9	3,9±0,11
2008	25 180	28,1	8,5±0,41	1 397	42,2	5,8±0,11
2009	26 354	32,1	8,8±0,42	1 435	42,7	5,8±0,12
2010	26 010	36,1	8,5±0,41	1 141	42,1	4,5±0,12
2011	25 367	39,1	8,3±0,41	1 006	49,0	4,0±0,11
2012	25 319	42,3	7,8±0,42	957	50,4	3,4±0,11
2013	24 614	43,9	7,4±0,41	1 020	54,5	3,5±0,11
2014	23 971	45,7	7,1±0,41	1 057	57,4	3,5±0,12
2015	23 949	46,9	6,8±0,42	1 157	58,3	3,7±0,12
2016	24 701	48,4	6,9±0,42	1 606	59,7	5,0±0,12
Среднее значение	24 464	36,6	7,7±0,42	11 687	47,6	4,3±0,12

• уровень повторно признанных инвалидами лиц пенсионного возраста в РФ значительно выше, чем в Москве, — 44,2 % ($\rho \leqslant 0{,}01$).

Литература

1. Баранова В.П. Структура первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения и ее динамика // В сб.: Актуальные вопросы офтальмологии. Труды Московск. офтальмологической клинической больницы. М., 2006. Ч. 1. С. 13–15.

2. Гришина Л.П. Современные тенденции инвалидности и пути ее профилактики в Российской Федерации // В сб.: Тезисы докладов Юбилейной научно-практической конференции, посвящённой 75-летию Центрального НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов (ЦИЭТИН)». М., 2005. С. 26–29.

3. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Слепота и инвалидность по зрению в населении России // В сб.: Тезисы докладов VIII Съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 78–79.

4. Момот В.А., Рыжков В.М. Распространённость и структура инвалидности во Всероссийском обществе слепых в 1995–2004 гг. // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2006. № 1. С. 38–40.

5. *Bourne R.R., Taylor H.R., Flaxman S.R. et al.* Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990–2010: A Meta-Analysis // PLoS One. 2016. Vol. 20. № 11. P. e0162229. doi: 10.1371.

6. *Medeiros F.A., Gracitelli C.P., Boer E.R. et al.* Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients // Ophthalmology. 2015. Vol. 122. № 2. P. 293–301. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.014. Epub 2014 Oct 16.

7. Tan J.C., Garway-Heath D.F., Fitzke F.W., Hitchings R.A. Reasons for rim area variability in scanning laser tomography // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. Vol. 44. P. 1126–1131.

8. Tautman D.R., Klein B.E. The Beaver Dam Eye Study // Ophthalmology. 1996. Vol. 8. № 103. P. 1169–1178.

9. Thylefors B. Avoidable blindness // Bull. Wld Hlth Org. 1999. Vol. 6. № 77. P. 453.

Поступила в редакцию 27.08.2018
После доработки 03.09.2018
Принята к публикации 05.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 215–217

M. G. Nazarian, O. Yu. Vertash

ANALYSIS OF INDICATORS OF PRIMARY AND REPEATED DISABILITY DUE TO EYE DISEASES IN PEOPLE OF RETIREMENT AGE IN THE RUSSIAN FEDERATION AND IN MOSCOW

Federal Bureau of medical and social expertise, 3 Ivan Susanin str., Moscow 127486, e-mail: mar75@yandex.ru

The analysis of the dynamics of primary and secondary disability due to eye diseases in people of retirement age in the Russian Federation and Moscow for the period 2007–2016 is presented. The main medical and social indicators of disabled people of retirement age are defined. A comparative analysis of primary and secondary disability in the Russian Federation and Moscow.

Key words: *primary disability, repeated disability, eye diseases, structure of disability, level of disability*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.311:616.314-77-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 218–226

М. В. Козлова[1], *А. М. Мкртумян*[2], *А. С. Белякова*[2], *Л. С. Дзиковицкая*[3]

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И АТРОФИЕЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ

[1] Центральная медицинская академия Управления делами Президента РФ, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; [2] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1, e-mail: bel.stom@mail.ru; [3] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 119991, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16

В основе остеопороза лежит дисбаланс процессов костного ремоделирования с преобладанием фазы резорбции, что в челюстно-лицевой области проявляется частичным и полным отсутствием зубов с уменьшением объема костной ткани челюстей и нарушением её микроархитектоники. При атрофии альвеолярной кости снижается степень фиксации съемного протеза, могут развиваться различные заболевания подлежащей слизистой оболочки. В этой связи актуальным является установка дентальных имплантатов в качестве опоры для съемных ортопедических конструкций, однако у пациентов с остеопорозом риск возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде остается высоким — до 44%. Цель исследования — повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом. Под наблюдением находились 80 мужчин старше 50 лет с полным отсутствием зубов на нижней челюсти с атрофией альвеолярной части и остеопорозом. Проведен мониторинг состояния микроархитектоники альвеолярной кости у пациентов с остеопорозом без комплексной антиостеопоротической терапии и на фоне приема ибандроната по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в мес с препаратами кальция 1 000 мг и витамина *D* (колекальциферол) 800 МЕ ежедневно. Установлено, что прием антирезорбтивной терапии в течение 3 мес способствует улучшению качества альвеолярной кости и повышает эффективность дентальной имплантации у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: остеопороз, дентальная имплантация, гистоморфометрия, конусно-лучевая компьютерная томография, ибандронат

В связи с повышением пенсионного возраста в России увеличивается количество людей старше 50 лет, ведущих активный трудовой образ жизни. По данным ряда авторов, у 34% женщин и 27% мужчин этой категории лиц диагностируют остеопороз (ОП) [6]. При нем отсутствуют характерные патогномоничные клинические симптомы и проявления, вследствие чего заболевание чаще выявляют при уже случившихся переломах. Высокий процент инвалидизации и смертности идентифицирует медико-социальную значимость проблемы ОП и актуализирует факторы риска развития для диагностики, профилактики и лечения данной патологии [1, 5].

При возрастном гипогонадизме преобладание фазы резорбции над костеобразованием приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани и снижению минеральной плотности кости [1, 12].

Дисбаланс системного костного ремоделирования в челюстно-лицевой области проявляется частичным и полным отсутствием зубов с убылью альвеолярной кости сверхвозрастной нормы. Нарушение микроархитектоники с активацией остеокластов приводит к подавлению репаративных процессов в зоне хирургического вмешательства и представляет серьезные трудности в восстановлении дефектов зубных рядов с опорой на имплантаты. По данным ряда авторов, у этой группы пациентов отмечается высокий (до 44%) риск возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах [4, 14].

С возрастом увеличивается распространенность полного отсутствия зубов и атрофии альвеолярного отростка (части) челюстей [3]. Одним из ведущих методов реабилитации жевательной функции у пациентов данного профиля на сегодняшний день по-прежнему остается съемное протезирование, которое широко востребовано во всем мире как быстрый, имеющий меньше всего противопоказаний метод. Однако при значительной убыли альвеолярной кости снижается возможность фиксации данного протеза, что может неблагоприятно отражаться на психоэмоциональ-

ном состоянии и социальной сфере жизни человека. Отмечено, что 20–26 % пациентов не могут пользоваться съемными ортопедическими конструкциями, 37 % вынуждены приспосабливаться к некачественным протезам, причем в 52 % это связано с плохой фиксацией и стабилизацией, а у 64 % больных под базисами протезного ложа развиваются различные заболевания слизистой оболочки [2, 11]. Пластиночные съемные конструкции бóльшую часть жевательной нагрузки передают на подлежащую слизистую оболочку и кость в области отсутствующих зубов, способствуя тем самым интенсификации костной атрофии, изменению слизистой оболочки, и значительно затрудняют дальнейшее протезирование пациентов с полным отсутствием зубов [8].

Золотым стандартом оценки микроархитектоники челюстей является гистоморфометрическое исследование биопсийного материала, что дает возможность точно оценить структурные особенности и качественные параметры кости, выявить степень имеющихся изменений, определить эффективность проводимой терапии и ее влияние на механизмы ремоделирования [12].

С учетом механизма действия и результатов многоцентровых исследований в настоящее время признана ведущая роль бисфосфонатов, являющихся препаратами 1-й линии в профилактике и лечении ОП [1, 5]. Кроме того, многие рекомендованные ранее при данной патологии лекарственные средства в настоящее время ограничены в применении или сняты с производства в связи с несоответствием современным критериям безопасности.

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого мужчинам с низкой минеральной плотностью кости (*T*-критерий ⩽2 в проксимальном отделе бедренной кости) назначали ибандронат (150 мг) 1 раз в мес, последний продемонстрировал статистически значимый прирост данного показателя во всех отделах скелета [16]. Отмечено, что ибандронат как у женщин, так и мужчин после эндопротезирования не только блокирует костную резорбцию, но и стимулирует остеоинтеграцию в системе металл–кость [7].

Обязательным компонентом фармакотерапии ОП являются препараты кальция (Ca^{2+}) и витамина *D* [1, 5]. В ходе скрининговой программы, проведенной в нескольких регионах России, было зарегистрировано, что в обычном суточном рационе человека содержится недостаточно Ca^{2+} (не более 600–800 мг), самый низкий уровень потребления этого микроэлемента с пищей у мужчин и женщин старше 55 лет [9].

По мере старения организма способность синтеза эргокальциферола снижается, его концентрация в эпидермисе в возрастном интервале 20–80 лет составляет 50 % от нормы. Кроме того, мировые тенденции по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, а также малая степень инсоляции в некоторых регионах проживания сокращают синтез этого пребиотика в коже на 95–98 % [13, 15].

Таким образом, пациентам старше 50 лет с полным отсутствием зубов и атрофией альвеолярной кости, обратившимся для дентальной имплантации, на этапе планирования оперативного вмешательства актуальным является диагностика системного дисбаланса костного ремоделирования для прогнозирования развития послеоперационных осложнений, а также раннего выявления ОП, что имеет важное медико-социальное значение.

Цель исследования — повышение эффективности дентальной имплантации у пациентов с ОП.

Материалы и методы

На обследовании и лечении с 2011 по 2018 г. находились 80 пациентов, обратившихся для восстановления дефектов зубных рядов с помощью дентальной имплантации. Критерии включения: мужчины старше 50 лет с полным отсутствием зубов на нижней челюсти с атрофией альвеолярной части и ОП (при денситометрическом исследовании (DEXA) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости *T*-критерий составлял –2,5 SD и ниже).

У 69 (86 %) человек имелись изготовленные ранее съёмные ортопедические конструкции, при этом они указывали на нежелание или невозможность их использования из-за неудовлетворительной фиксации и травмы слизистой оболочки базисом протеза (*рис. 1*).

Диагностику и лечение ОП проводил заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова проф. А. М. Мкртумян.

Пациенты с диагностированным ОП в зависимости от антиостеопоротической терапии были разделены на две группы: 1-я — 30 мужчин без

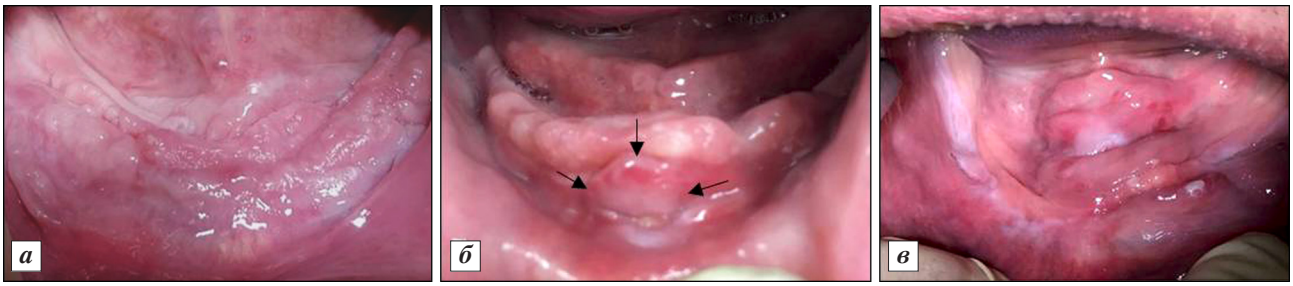


Рис. 1. Новообразование нижней челюсти вследствие неудовлетворительной фиксации полного съемного протеза:
а — пациент Е. (60 лет); б — пациент К. (57 лет); в — пациент О. (63 года)

коррекции; 2-я — 30 человек, принимающих бисфосфонаты (ибандронат 150 мг ежемесячно) с препаратами кальция 1 000 мг и витамина *D* (колекальциферол) 800 МЕ ежедневно. Контрольная группа состояла из 20 мужчин старше 50 лет с нормальной минеральной плотностью костной ткани.

Для оценки возрастных структурно-функциональных изменений альвеолярной кости была сформирована группа из 20 пациентов 30–40 лет без факторов риска развития метаболической остеопатии (остеопения, ОП), нуждающихся в восстановлении дефектов зубных рядов методом дентальной имплантации.

Стоматологическое обследование пациентов на этапе планирования дентальной имплантации включало осмотр полости рта, пальпацию жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава, конусно-лучевую КТ (КЛКТ), выполненную на дентальном томографе «ProMax 3D» («Planmeca», Финляндия). В программном обеспечении Planmeca Romexis на панорамном реформате осевой линией выделяли обследуемую область, оценивали количественные характеристики костной ткани, а в кросс-секционном 3D-окне изучали микроархитектонику губчатой и кортикальной кости. Пациентам 2-й группы КЛКТ проводили до антиостеопоротического лечения и не ранее чем через 3 мес терапии.

Дентальную имплантацию выполняли по стандартному протоколу, в послеоперационном периоде назначали противовоспалительную (нимесулид 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сут 5 дней) и антибиотикотерапию (амоксициллин 875 мг с клавулановой кислотой 125 мг по 1 таблетке 2 раза в сут 7 дней). Пациентам 2-й группы дентальную имплантацию проводили после 3-месячного приема бисфосфонатов с препаратами кальция и витамина *D*.

Во время формирования костного ложа для имплантата с помощью полой фрезы проводили трепан-биопсию альвеолярной части нижней челюсти, затем в эту зону устанавливали имплантат. Полученные костные образцы фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина (*pH* 7–7,2), после чего подвергали декальцификации с использованием реагента «Биодек *R*» («BioOptica», Италия). Затем по общепринятой методике заливали в парафиновые блоки, изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИ морфологии человека», препараты изучали с помощью микроскопа «Leica DM 1 000 LED» и цифровой камеры «Leica EC 3» («Leica Microsystems», Германия). Забор костной ткани челюстной кости в зоне дентальной имплантации проведен с одобрения этического комитета МГМСУ им. А. И. Евдокимова и с информированного согласия пациентов.

Гистоморфометрический анализ готовых препаратов проводили в полуавтоматической специализированной компьютерной программе T-denta, разработанной с учетом всех требований и правил оценки гистоморфометрических параметров (свид. о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011610399 от 11.01.2011 г.) [10].

С учетом предварительной калибровки курсором мыши выделяли поверхности трабекул, зоны резорбции, после чего автоматически рассчитывались данные очерченных образований и появлялись в программной строке в поле исследуемых параметров. Измеряли объем губчатой кости, среднюю ширину трабекул, поверхность резорбции. Объем губчатой кости — *TBV* (%) — это объем, занимаемый трабекулами, исключая меж-

балочное пространство, выражаемый в процентах. Среднюю ширину (толщину) трабекул *Tb.Th* (мкм) вычисляли путем нескольких измерений расстояния между стенками трабекул в биоптате. Оба показателя характеризуют микроструктурную организацию губчатой кости, между которыми у мужчин с ОП выявлена прямая зависимость. Общая резорбируемая поверхность губчатой кости *ES/BS* (%) — протяженность трабекулярной поверхности, содержащей эрозионные лакуны с остеокластами и без них, но еще не заполненные остеобластами. Вычисляется по отношению к общему периметру губчатой кости и является гистоморфометрическим параметром интенсивности костной резорбции.

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средней (m) и t-критерия Стьюдента, степени достоверности (ρ) в программном обеспечении Statistica 6.0 («StatSoft, Ink.», США). Статистически значимыми считали различия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

У 10 (50 %) человек из группы пациентов 30–40 лет отмечены включенные дефекты зубных рядов, у 8 (40 %) — односторонние концевые, у 2 (10 %) — двусторонние концевые дефекты. По данным КЛКТ, в области отсутствующих зубов регистрировали объем кости с шириной альвеолярной части >5 мм, высотой 10 мм и более. На КТ в кросс-секционном 3D-окне зоны планируемой дентальной имплантации компактная кость визуализировалась в виде широких кортикальных пластинок. Губчатая костная ткань на всем протяжении представляла собой широкие взаимосвязанные трабекулы (*рис. 2*).

На гистологических препаратах у мужчин 30–40 лет определяли губчатое строение костной ткани с широкими трабекулами, образующими прочную взаимосвязанную костную структуру, между которыми отмечали наличие костного мозга. На основании многочисленных линий склеивания, наличия остеоцитов в остеоцитарных лакунах трабекул, большого количества функционально неактивных уплощенных остеогенных клеток в эндооссальном слое можно

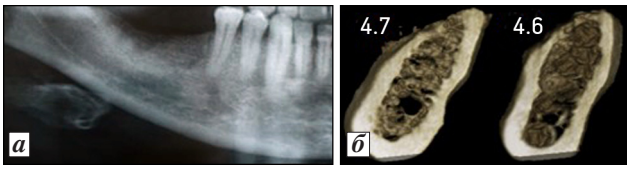


Рис. 2. Конусно-лучевая компьютерная томография нижней челюсти пациента П. (32 года).

а — панорамный реформат; б — 3D кросс-секции в области отсутствующих зубов

утверждать об оптимальных процессах костного ремоделирования (*рис. 3*).

При клиническом обследовании и анализе КЛКТ у пациентов старше 50 лет контрольной группы в области отсутствующих зубов, объема костной ткани было достаточно для дентальной имплантации (ширина альвеолярной части >5 мм, высота 10 мм и более).

При денситометрическом исследовании осевого и проксимального отделов скелета T_{total}-критерий был в пределах нормальных значений и составлял –0,8±0,2 и –0,7±0,1 соответственно.

На КЛКТ в 3D-окне зоны планируемой дентальной имплантации компактная кость была неравномерна по ширине — у вершины альвеолярного гребня истончена, а по периферии утолщена; в губчатой кости определяли плотно прилежащие друг к другу трабекулы с едва различимым межбалочным пространством (*рис. 4*).

На гистологических препаратах губчатой кости у пациентов контрольной группы отмечено наличие сети взаимосвязанных, плотно прилегающих друг к другу костных трабекул, между которыми в некоторых участках на фоне костного мозга (ретикуло-соединительной ткани) определена жировая ткань. Костные балки имели ровную медуллярную поверхность с единичными лакунами резорбции без замещения их остеобластами. Немногочисленные линии склеивания, далеко расположенные друг от друга, вплоть до их отсутствия на некоторых участках трабекул, незна-

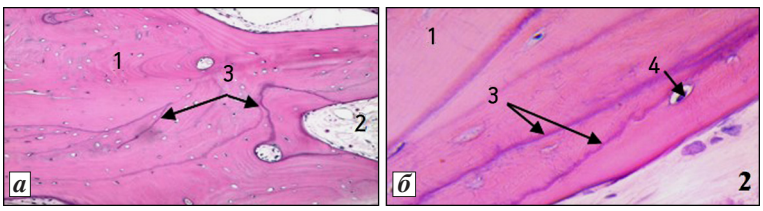


Рис. 3. Гистологический препарат костной ткани нижней челюсти пациента П. (32 года):

1 — костные трабекулы; 2 — костный мозг; 3 — линии склеивания; 4 — остеоцит. Ув.: а — 200; б — 400; окраска гематоксилином и эозином

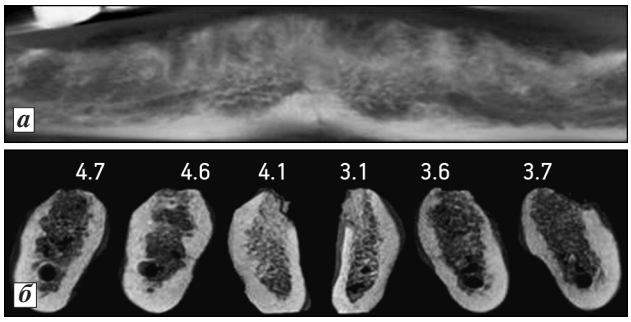


Рис. 4. Конусно-лучевая КТ нижней челюсти пациента У. (65 лет).

а — панорамный реформат; б — 3D кросс-секции в области отсутствующих зубов

чительное количество уплощенных функционально неактивных клеточных элементов в эндооссальном слое свидетельствуют о замедлении метаболических процессов и снижении остеогистогенеза альвеолярной части нижней челюсти (*рис. 5*).

Гистоморфометрические показатели: *TBV* — 64,28±3,84, *Tb.Th* — 317,03±10,44, *ES/BS* — 14,66±0,9.

Мужчинам были установлены дентальные имплантаты, через 3 мес установлены формирователи десны с последующим ортопедическим лечением. Патологических изменений со стороны костного и мягкотканого компонентов не наблюдали.

По результатам DEXA у обследуемых 1-й и 2-й групп диагностирован ОП, в поясничном отделе позвоночника на уровне $L_{I–IV}$ критерий T_{total} был равен –3,5±0,3, показатели минеральной плотности кости составили 62–68 % от значений пиковой костной массы, в проксимальном отделе бедренной кости –3,1±0,2, что соответствовало 67–71 % от значений пиковой массы.

У мужчин 1-й и 2-й групп отмечена атрофия альвеолярной части нижней челюсти в дистальных отделах, из них у 24 (40 %) — по ширине (<4 мм), у 36 (60 %) — по высоте (<10 мм).

При изучении КТ у 24 пациентов с ОП и атрофией альвеолярной части нижней челюсти в дистальных отделах на 3D кросс-секционных реформатах при сохранении на всем протяжении вестибулярных и язычных кортикальных пластинок, представленных компактной костью, в губчатой выявляли нарушение микроархитектоники, местами с отсутствием костных балок и свободно лежащими трабекулами, у вершины альвеолярной части нижней челюсти она была полностью замещена на кортикальную. Во фронтальном отделе при сохранении объема кости также отмечали нарушение ее качественных характеристик с разрушением трабекулярного пакета и замещением в некоторых зонах на компактную костную ткань (*рис. 6, а*).

У 36 обследуемых с недостатком объема кости по высоте расстояние до нижнечелюстного канала в дистальных отделах составляло 3–4 мм, что представляло серьезные трудности для съемного протезирования вследствие неудовлетворительной фиксации, определяя тем самым высокую нуждаемость этих пациентов в дентальной имплантации для восстановления нарушенной жевательной и эстетической функций. На 3D кросс-секционных реформатах в концевых отделах альвеолярной части кортикальная кость местами была истон-

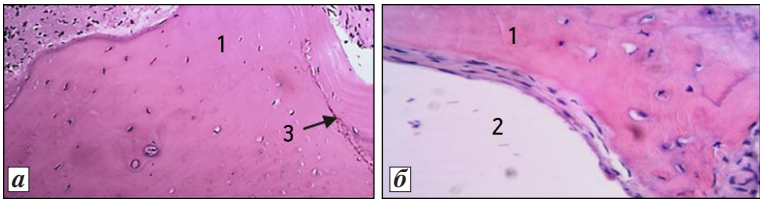


Рис. 5. Гистологический препарат костной ткани нижней челюсти пациента У. (65 лет).

1 — костные трабекулы; 2 — костный мозг; 3 — линии склеивания. Ув.: а — 200; б — 400, окраска гематоксилином и эозином

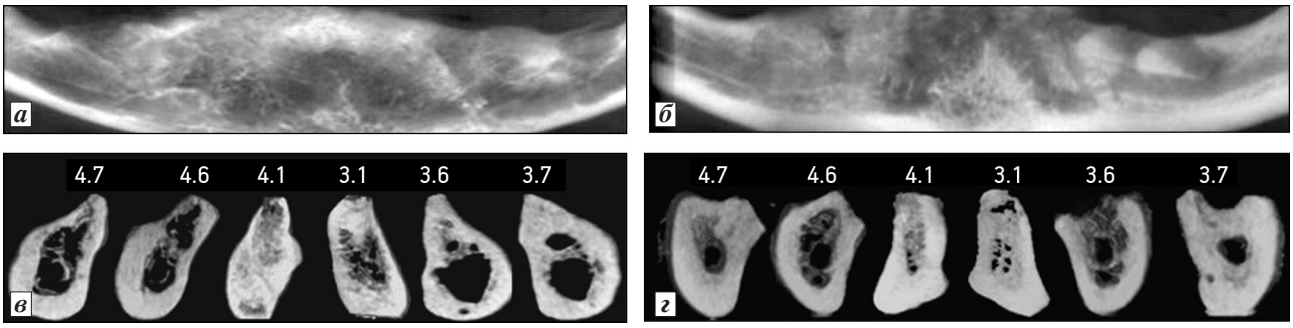


Рис. 6. Конусно-лучевая КТ нижней челюсти пациента Д. (55 лет) и пациента А. (58 лет).

а, б — панорамный реформат; в, г — 3D кросс-секции в области отсутствующих зубов

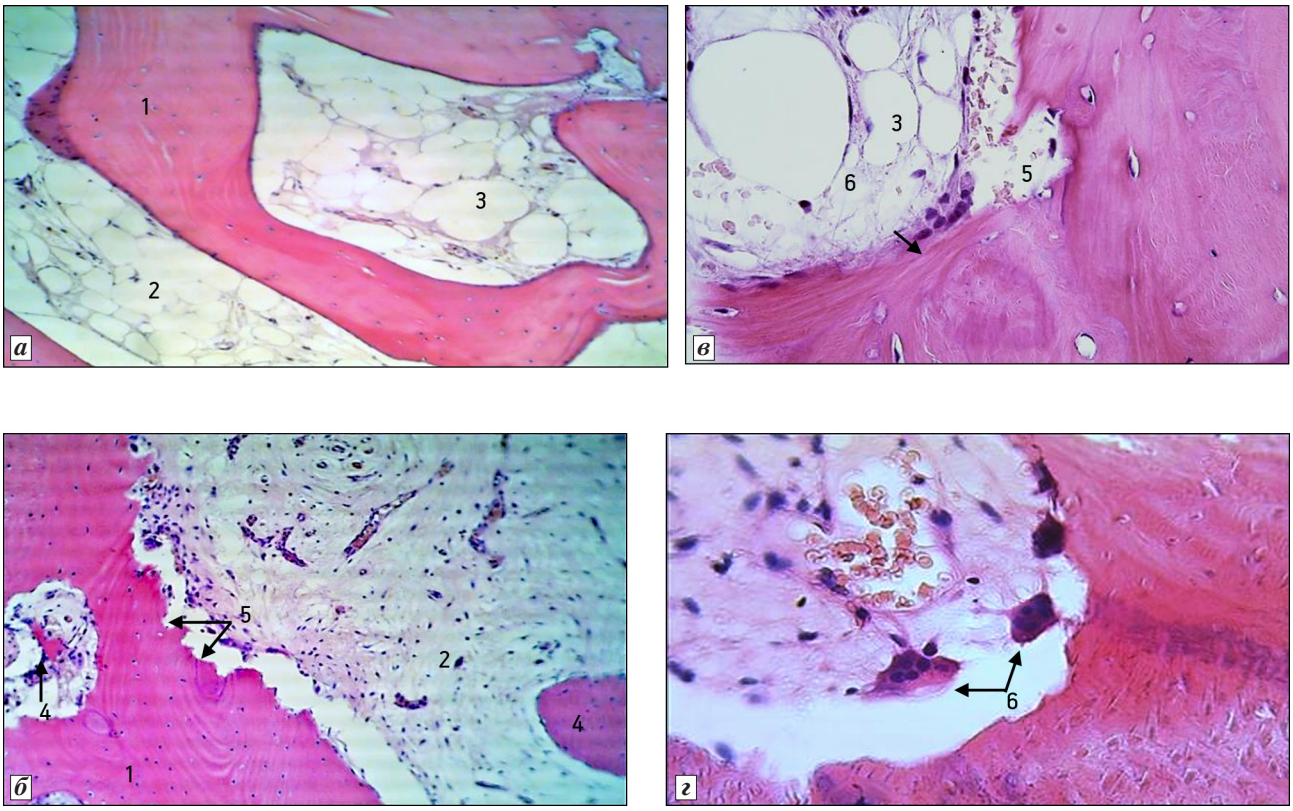


Рис. 7. Гистологические препараты костной ткани нижней челюсти пациента Д. (55 лет) и пациента А. (58 лет). 1 — костные трабекулы; 2 — костный мозг; 3 — жировая ткань; 4 — феномен свободных трабекул; 5 — лакуны резорбции; 6 — остеокласты. Ув.: а, б — 200, в, г — 400, окраска гематоксилином и эозином

чена, разрушена, в губчатой — участками трабекулярный каркас отсутствовал, отмечали замещение его на компактную, метаболически менее активную костную ткань (см. рис. 6, *б*).

При гистологическом анализе биопсийного материала альвеолярной части нижней челюсти в области отсутствующих зубов у мужчин 1-й и 2-й групп с ОП на морфоанатомическом уровне были выявлены следующие изменения: разобщение и резкое истончение костной балочной архитектуры с наличием феномена свободных трабекул; малое количество клеток остеогенного пула в эндоссальном слое, необходимых для реализации морфогенетических процессов в ходе репаративной регенерации; выраженное перитрабекулярное заполнение жировой тканью; редкие линии склеивания; множественные остеокласты в поле зрения без заполнения лакун остеобластами (*рис.* 7).

Данная гистологическая картина иллюстрирует снижение процессов перестройки кости, медленное образование костного вещества, не подвергающегося адекватному моделированию, превалирование фазы резорбции над костеобразованием. Костные потери обусловлены повышением пула остеокластов и уменьшением активности клеток остеобластического дифферона, с замедлением или отсутствием восстановления поврежденных костных структур в зоне лакунарной резорбции. Нарушение микроархитектоники губчатого и кортикального слоев альвеолярной кости у данной группы больных приводит к снижению ее прочностных характеристик, потере адекватной сопротивляемости к стандартной нагрузке и обусловливает ее атрофию.

Анализ гистоморфометрических параметров у мужчин с ОП демонстрировал качественные изменения альвеолярной части нижней челюсти, согласующиеся с данными гистологического исследования: объем губчатой кости *TBV* (метаболически активной, где протекают все репаративные процессы) был в 2,9 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Отмечали потерю костной массы, о чем свидетельствовало снижение ширины костных трабекул *Tb.Th* на 46,9 % ($p<0,01$) и увеличение общей резорбируемой поверхности *ES/BS* в 2,9 раза, $p<0,01$.

Мужчинам 1-й группы были установлены дентальные имплантаты в качестве опоры для буду-

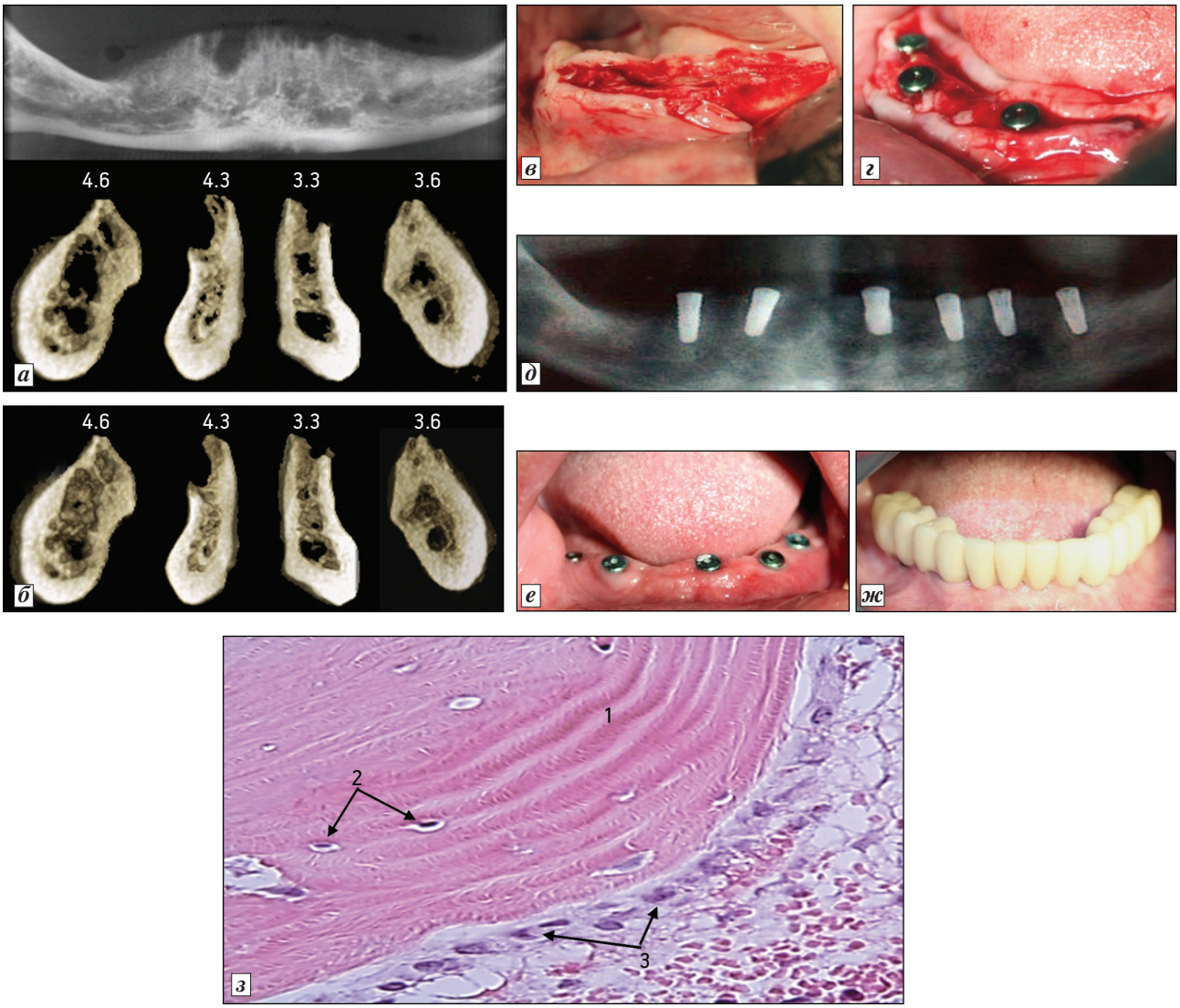


Рис. 8. Конусно-лучевая КТ нижней челюсти пациента П. (59 лет), 3D кросс-секции альвеолярной части в области отсутствующих зубов:

а — до коррекции; б — через 3 мес антиостеопоротической терапии; в — отслоен слизисто-надкостничный лоскут; г — установлены дентальные имплантаты в области 4.6, 4.4, 3.1, 3.3, 3.4, 3.6; д — КЛКТ нижней челюсти, панорамный реформат после установки имплантатов; е — состояние через 3 месяца; ж — ортопедическая конструкция в полости рта; з —гистологический препарат через 3 мес после антиостеопоротической коррекции (ув. 400, окраска гематоксилином и эозином): 1 — костные трабекулы; 2 — остеоциты; 3 — остеобласты

щих ортопедических конструкций. У данных пациентов развился периимплантит, имплантаты были удалены у 11 человек через 1 мес, у 19 определено отсутствие остеоинтеграции через 3 мес на этапе установки формирователя десны.

Пациентам 2-й группы с диагностированным ОП в комплекс предоперационной подготовки был включен ибандронат по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в мес. В связи с его гипокальциемическим эффектом прием сочетали с препаратами кальция 1 000 мг и витамина *D* (колекальциферол) 800 МЕ. Перед хирургическим вмешательством на фоне антиостеопоротической терапии им повторно выполняли КЛКТ, а в ходе операции — забор биоптатов альвеолярной кости для сравнительного гистоморфометрического исследования. Через 3 мес фармакоррекции на КЛКТ в 3D кросс-секционном окне визуализировали восстановление костной микроархитектоники по сравнению с данными до лечения ОП.

Гистологическое исследование фрагментов костной ткани альвеолярной части нижней челюсти через 3 мес свидетельствовало при наличии участков разрушения костного матрикса об усилении остеобластической активности с зонами вновь сформированного слабоминерализованного остеоида. На основании многочисленных линий склеивания во взаимосвязанных трабекулах можно судить

об активации процессов костного ремоделирования. Несмотря на отсутствие большого количества остеогенных предшественников, количество жировой ткани в перитрабекулярном пространстве сократилось, что свидетельствует о восстановлении метаболических процессов костной ткани на фоне антиостеопоротической терапии.

Динамика вышеописанных изменений подтверждена нормализацией гистоморфометрических параметров (*TBV*, *Tb.Th*, *ES/BS*) альвеолярной части нижней челюсти у пациентов 2-й группы до контрольного уровня.

Через 3 мес после дентальной имплантации установлены формирователи десны с последующим ортопедическим лечением. Динамический контроль через 1 и 3 года не выявил патологических изменений костной ткани альвеолярной части нижней челюсти и окружающих мягких тканей (*рис. 8*).

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что у мужчин старше 50 лет с нормальной минеральной плотностью костной ткани по результатам DEXA при сохранении объема альвеолярной кости на морфоанатомическом уровне в ней имеются изменения, свидетельствующие при положительном костном балансе о возрастзависимом замедлении метаболических процессов и снижении остеогистогенеза.

Комплексная фармакоррекция дисбаланса костного ремоделирования ибандронатом с препаратами кальция и витамина *D* способствует восстановлению костной микроархитектоники по данным конусно-лучевой КТ и гистоморфометрического исследования.

Пациентов старше 50 лет с полным отсутствием зубов при нарушении микроархитектоники по данным конусно-лучевой КТ необходимо направлять на денситометрию и консультацию к эндокринологу с последующим мониторингом и динамическим контролем данных конусно-лучевой КТ в предоперационном периоде для повышения эффективности дентальной имплантации и профилактики развития осложнений.

Комплексное обследование мужчин старше 50 лет с полным отсутствием зубов способствует раннему выявлению остеопенического синдрома (остеопения, остеопороз), что имеет большое медико-социальное значение для предупреждения инвалидизации и сохранения качества жизни.

Литература

1. Бартл Р. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

2. Воронов А.П., Лебеденко И.Ю., Воронов И.А. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. М.: Медпресс–информ, 2006.

3. Иорданишвили А.К., Веретенко Е.А., Сериков А.А. и др. Полная утрата зубов у взрослого человека: возрастные особенности распространенности, нуждаемости в лечении и клинической картины // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2015. № 1. С. 23–32.

4. Козлова М.В., Мкртумян А.М., Панин А.М. Дентальная имплантация у больных с эндокринной патологией (особенности костного ремоделирования, диагностика и коррекция метаболических нарушений). М.: Медфорум, 2015.

5. Котельников Г.П. Остеопороз: Рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

6. Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Рос. семейный врач. 2016. Т. 20. № 2. С. 43–46. https://doi.org/10.17816/rfd2016243–46.

7. Макаров М.А., Макаров С.А., Павлов В.П., Вардикова Г.Н. Стрессовое ремоделирование костной ткани после эндопротезирования крупных суставов и его консервативная коррекция // Современная ревматол. 2009. Т. 3. № 1. С. 62–67. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2009-526.

8. Невская В.В., Малый А.Ю., Морозов К.А., Любенко О.Г. Изменение рельефа протезного ложа при использовании съемных протезов у пациентов с частичным отсутствием зубов // Рос. стоматол. 2010. Т. 3. № 2. С. 47–51.

9. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012. № 6. С. 90–93.

10. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011610399 / 11.01.11. Козлова М.В., Панин А.М., Зайратьянц О.В. Метод гистоморфометрической оценки челюстных костей [Certificate of state registration of computer programs № 2011610399 / 11.01.11].

11. Шиханов А.В., Малый А.Ю., Ирошникова Е.С. и др. Оценка качества лечения пациентов с полным отсутствием зубов в конфликтных ситуациях // Рос. стоматол. 2014. Т. 7. № 3. С. 3–7.

12. Янушевич О.О., Козлова М.В., Мкртумян А.М. и др. Качественная оценка челюстных костей у пациентов при комплексной антиостеопоротической терапии // Рос. стоматол. 2014. Т. 7. № 4. С. 34–40. https://doi.org/10.17116/rosstomat20147434–40.

13. Diehl J.W., Chiu M.W. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status // Dermatol. Ther. 2010. Vol. 23. № 1. P. 48–60. https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x.

14. Gun'ko M.V. Osteoporosis and dental implantation // Стоматология. 2009. Vol. 88. № 6. P. 73–78.

15. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly // Clin. Endocr. (Oxf.). 2005. Vol. 62. № 3. P. 265–281. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x.

16. Orwoll E.S., Binkley N.C., Lewiecki E.M. et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone // Bone. 2010. Vol. 46. № 4. P. 970–976. https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.034.

Поступила в редакцию 15.12.2018
После доработки 25.01.2018
Принята к публикации 04.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 218–226

M. V. Kozlova[1], *A. M. Mkrtumyan*[2], *A. S. Belyakova*[2], *L. S. Dzikovitskaya*[3]

FEATURES OF RESTORATION OF CHEWING EFFICIENCY IN PATIENTS OVER 50 YEARS WITH COMPLETE ABSENCE OF TEETH AND ALVEOLAR BONE ATROPHY

[1] Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, 19 bld. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow 121359; [2] A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 bld. 1 Delegatskaya str., Moscow 127473, e-mail: bel.stom@mail.ru; [3] Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, 16 Timur Frunze str., Moscow 119991

The base of osteoporosis is an imbalance of bone remodeling processes, with a predominance of the resorption phase that in the maxillofacial region is manifested by a partial and complete absence of teeth with a decrease in the volume of bone tissue of the jaws and a violation of its microarchitectonics. Atrophy of the alveolar bone reduces the degree of fixation of the removable prosthesis, can develop various diseases of the underlying mucosa. In this regard, the installation of dental implants as a support for removable orthopedic structures is relevant, however, in patients with osteoporosis, the risk of complications in the early and late postoperative period remains high to 44%. Objective: to improve the efficiency of dental implantation in patients with osteoporosis. 80 men over 50 years old with complete absence of teeth on the lower jaw with alveolar atrophy and osteoporosis were under observation. Carried out condition monitoring of the micro alveolar bone in patients with osteoporosis without a comprehensive antiosteoporotic therapy and in patients receiving ibandronate for 1 tablet (150 mg), 1 time a month with calcium 1 000 mg and vitamin *D* (cholecalciferol) 800 IU daily. It was found that taking antiresorptive therapy for 3 months improves the quality of the alveolar bone, increases the effectiveness of dental implantation in patients with complete absence of teeth and atrophy of the alveolar part.

Key words: *osteoporosis, dental implantation, histomorphometry, cone-beam computed tomography, ibandronate*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.314-77:616.716-006-089-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 227–233

Е. В. Кочурова[1], Н. В. Лапина[2], С. Д. Гришечкин[2], Е. В. Ижнина[1, 2]

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2, e-mail: evkochurova@mail.ru; [2] Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности применения стоматологических ложек-трансформеров для обеспечения возможности изготовления протетических конструкций пациентам пожилого возраста с приобретенным нарушением открывания рта. Проведено клиническое исследование с участием 12 пациентов, нуждающихся в ортопедическом стоматологическом лечении после частичной резекции верхней челюсти по поводу злокачественного новообразования твердого неба. В 1-ю группу вошли 6 пациентов с приобретенным послеоперационным нарушением открывания рта, оттиски челюстей которых получали с помощью стоматологических оттискных ложек-трансформеров, во 2-ю — 6 пациентов с наименее травматичным нарушением открывания рта, оттиски которых получали стандартными металлическими ложками. Результаты исследования позволяют предположить эффективность использования ложек-трансформеров для получения оттисков челюстей у пожилых пациентов с нарушением открывания рта наряду с клиническими показателями у пациентов с нормальным для данной возрастной группы открыванием рта. Оптимизация некоторых клинических этапов изготовления сложночелюстных протезов позволяет обеспечить качественное ортопедическое лечение пациентов пожилого возраста, проходящих лечение по поводу злокачественных новообразований орофарингеальной области, что оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов с приобретенными дефектами орофарингеальной области.

Ключевые слова: пожилой возраст, нарушение открывания рта, стоматологическая реабилитация, оттискная ложка-трансформер, челюстно-лицевое протезирование, злокачественные новообразования, челюстно-лицевая область

Несмотря на возрастное уменьшение чувствительности тканей к инициации опухолевого процесса, есть данные о промоции и прогрессии канцерогенеза у данной возрастной группы [1, 6, 21, 22].

При изучении возрастных изменений весьма наглядно выступает влияние функции на анатомо-топографические особенности структур челюстно-лицевой области [17]. Физиологические изменения в окклюзионных взаимоотношениях челюстей и зубных рядов с возрастом обусловлены снижением активности жевательного аппарата челюстно-лицевой области, уменьшением эластичности мышечного каркаса [5], изменениями строения суставных головок нижнечелюстной кости ввиду их стираемости [6, 11], истончением внутрисуставного диска и изменением его положения в суставной ямке вследствие потери зубов [7], что во многом способствует нарушению открывания рта [14, 15, 16].

Наряду с этим, клинико-стоматологическое обследование пациентов данной возрастной группы демонстрирует необратимые физиологические процессы, такие как атрофия альвеолярных отростков, резорбция кортикальной пластинки, уменьшение кровоснабжения в подслизистом слое слизистой оболочки полости рта, в результате — ее истончение и снижение тургора, уменьшение количества минеральных веществ в структуре костной ткани [8, 20] и др.

Фиксация протезов на челюстях с вышеописанными неблагоприятными клиническими условиями, осложненными следствием обширных хирургических вмешательств [5, 9], наличием рубцово-измененных тканей протезного поля [10, 13], деформаций кожи лица посредством рубцевания на фоне осложнений противоопухолевого лечения [18], резкой степени атрофии альвеолярных отростков, является весьма затруднительной задачей [19].

Возникает необходимость анализа существующих методик получения оттисков челюстей

у пациентов с приобретенным нарушением открывания рта при помощи стоматологических оттискных ложек-трансформеров [3, 4], особенно при работе с пожилыми пациентами. Таким образом, достижение надежной фиксации и стабилизации съемных протезов, улучшение их функциональных и эстетических характеристик является актуальной проблемой геронтологической стоматологии [7, 8, 12].

В связи с этим, целью исследования явилась оптимизация некоторых клинических этапов изготовления съемных протетических конструкций пациентам пожилого возраста при нарушении открывания рта.

Материалы и методы

Проведено клиническое исследование с участием 12 пациентов (50 % мужчин, 50 % женщин, средний возраст — 68±2,2 года), нуждающихся в ортопедическом стоматологическом лечении после частичной резекции верхней челюсти по поводу злокачественного новообразования твердого неба. Дефекты классифицировали по Aramany и относили к I классу (дефект твердого неба и альвеолярного отростка без пересечения средней линии и с сохранением зубов на противоположной стороне) [6], по Кеннеди — ко II классу (частичное отсутствие зубов — односторонний концевой дефект).

Пациентов условно разделили на две группы: 1-я группа — 6 пациентов с приобретенным послеоперационным нарушением открывания рта (15±1,7 мм); 2-я группа — 6 пациентов с наименее травматичным нарушением открывания рта (28±2,3 мм).

Для определения функциональной активности височных и жевательных мышц использовали специализированный адаптивный электромиограф для стоматологических исследований «Synapsis» («Neurotech», Россия). Отведение биопотенциалов проводили накожными электродами размером 32×36 мм, которые фиксировали в центре моторных точек височных (переднее брюшко) и жевательных мышц с обеих сторон. Электромиографическое исследование (ЭМГ) жевательных и височных мышц состояло из акта жевания и максимального сжатия челюстей в положении центральной окклюзии. Сравнение данных ЭМГ проводили до и после оказания стоматологической ортопедической помощи пациентам обеих групп.

Все пациенты, обратившиеся на кафедру ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ после хирургического вмешательства по поводу злокачественного новообразования орофарингеальной области, предъявляли жалобы на нарушение функций жевания, глотания, речи и дыхания. У всех пациентов наблюдали сообщение ротовой и носовой полостей, сопровождающееся ринофонией и ринолалией, носовое дыхание было затруднено, наблюдали регулярное самопроизвольное отделяемое серозного характера из наружного носа на стороне поражения. Жевательная эффективность у пациентов обеих групп при первичном обследовании составляла 12±4 %.

Объективно у пациентов 1-й группы конфигурация лица изменена за счет деформации мягких тканей посредством выраженных рубцовых изменений на стороне дефекта (*рис. 1*). Слизистая оболочка полости рта в области дефекта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Пальпация области дефекта безболезненная. Движение суставных головок безболезненное, асинхронное. Ротовое отверстие сужено посредством рубцовых деформаций мягких тканей лица и губ (*рис. 2, а*). Открывание рта ограничено до 15±1,7 мм.

Пациенты 2-й группы предъявляли жалобы на болевые ощущения в области послеоперационного дефекта. Конфигурация лица изменена за счет припухлости на стороне дефекта. Слизистая оболочка полости рта в области дефекта гиперемирована, умеренно увлажнена. Пальпация области дефекта болезненная. Движение суставных головок болезненное, синхронное. Открывание рта в пределах 28±2,3 мм (см. рис. 2, *б*).

На этапе планирования ортопедического лечения всем пациентам проведена предварительная санация полости рта. В 1-й группе оттиски обеих челюстей пациентов получали при помощи стоматологических ложек-трансформеров верхнечелюстной и нижнечелюстной принадлежностей. Пациентам 2-й группы оттиски челюстей получали стандартными металлическими перфорированными ложками с использованием массы альгинатного ряда Hydrogum 5 («Zhermack», Италия).

Ложку-трансформер использовали согласно практическим рекомендациям (*рис. 3, а*) [2]. Альгинатную массу наносили после сборки ложки в полости рта, далее фиксировали съемную рукоятку. Получение оттисков нижней челюсти у пациентов 1-й группы для изготовления гипсовой модели



Рис. 1. Вид пациентов 1-й группы при первичном обращении:
а — пациентка Б., 60 лет (диагноз злокачественного новообразования слюнной железы слева);
б — пациент М., 72 года (диагноз меланомы носа справа)

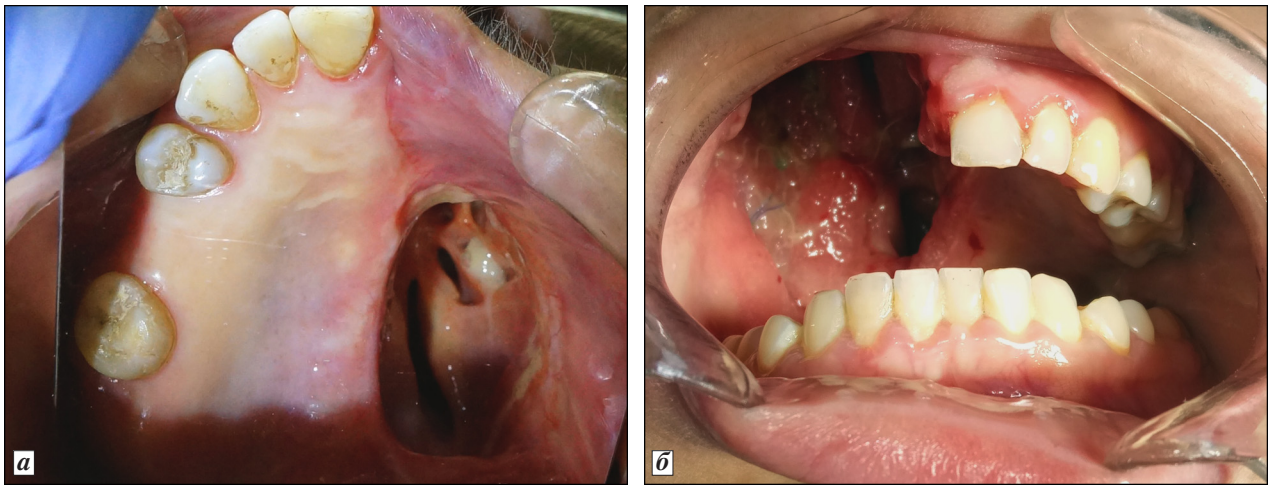


Рис. 2. Вид полости рта:
а — у пациентки Б. 1-й группы (через интраоральное зеркало); б — у пациентки В. 2-й группы

зубов-антагонистов производили аналогично (см. рис. 3, *б*) [3].

У пациентов 2-й группы оттиски обеих челюстей получали с помощью стандартных металлических перфорированных ложек для верхних и нижних челюстей.

Последующие клинико-лабораторные этапы изготовления протетических конструкций производили по общепринятой методике (*рис. 4*).

После наложения протезов в полость рта, в стандартные сроки проводили коррекцию при необходимости. Пациентам даны рекомендации по гигиене полости рта, использованию протезов и логопедической коррекции.

Результаты и обсуждение

Исследование сроков адаптации к протезам у пациентов 1-й группы показало, что полная

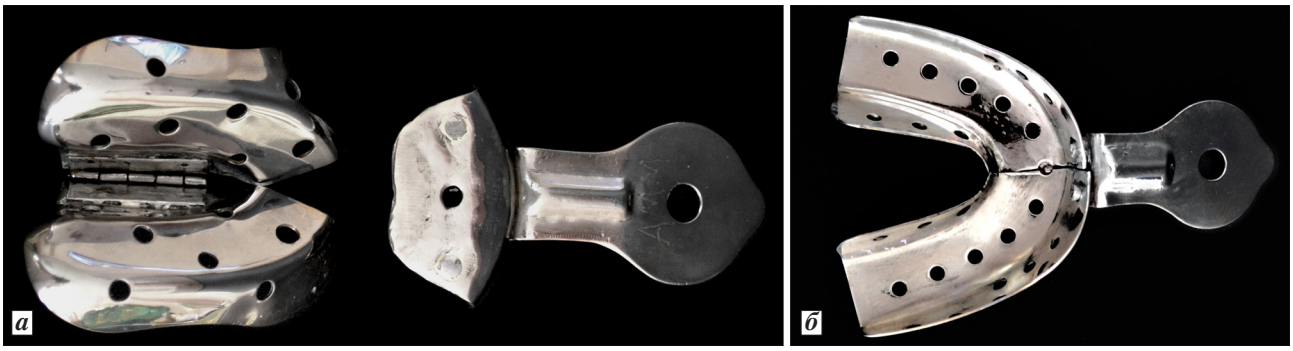


Рис. 3. Стоматологические оттискные ложки-трансформеры:
а — для верхней челюсти; б — для нижней челюсти



Рис. 4. Протезы-обтураторы на верхнюю челюсть

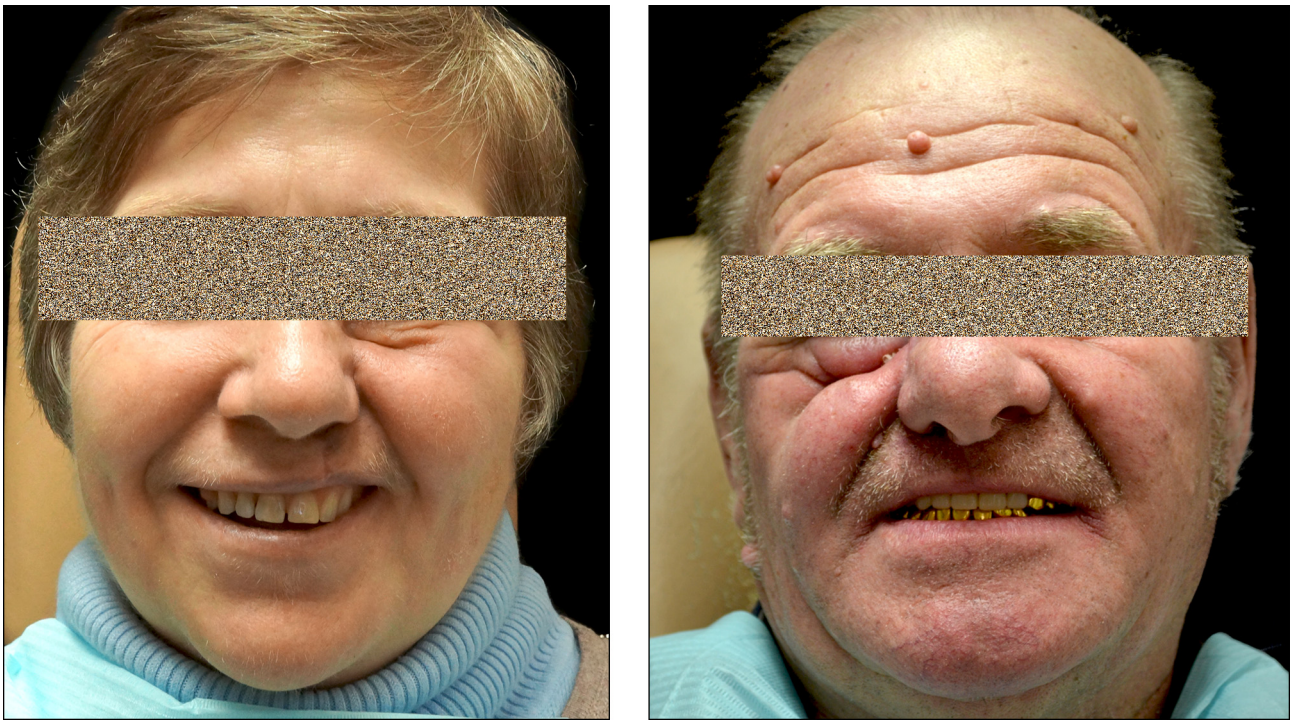


Рис. 5. Пациенты 1-й группы после ортопедической реабилитации (с протезами в полости рта)

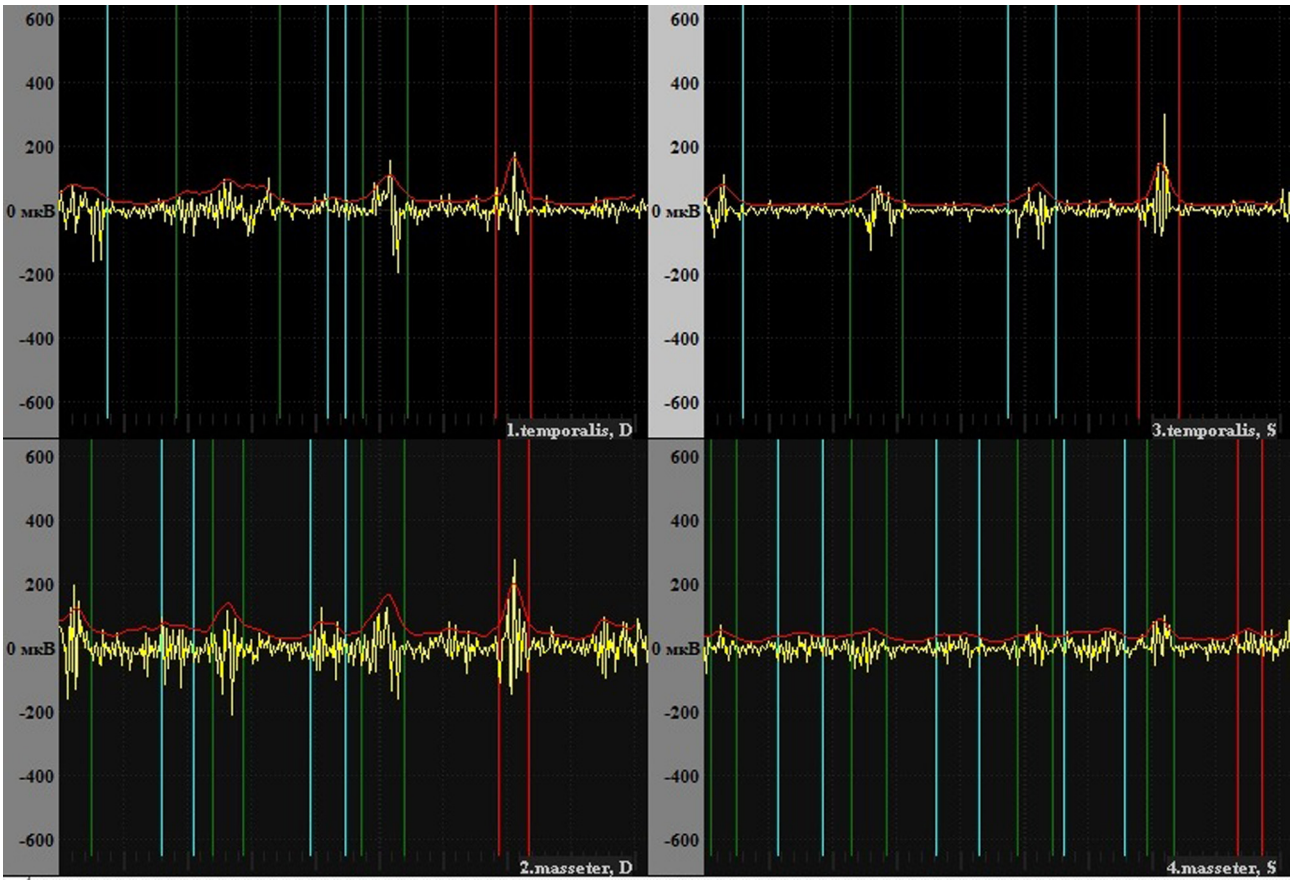


Рис. 6. Электромиограмма пациентки Б., 62 года (1-я группа), до ортопедического лечения (нарушение синхронной деятельности височных и жевательных мышц до лечения)

Таблица 1

Биоэлектрическая активность жевательных и височных мышц до ортопедического лечения (*M±m*), мкВ

Показатель ЭМГ	1-я группа, *n*=6				2-я группа, *n*=6			
	m. masseter		*m. temporalis*		*m. masseter*		*m. temporalis*	
	Р	Д	Р	Д	Р	Д	Р	Д
Жевание	202±4,2	134±3,8	165±3,7	132±4,0	274±4,1	203±3,9	220±4,7	181±3,93
Сжатие	281±4,3	243±4,2	248±4,2	271±4,3	312±4,5	272±4,1	287±4,2	294±4,3

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЭМГ — электромиографическое исследование; Р — рабочая сторона; Д — сторона дефекта.

адаптация наступила через 36,3±0,54 дня использования, у пациентов 2-й группы — через 33,3±0,36 дня (*рис. 5*), что ввиду возрастных особенностей превышает общепринятые значения по В. Ю. Курляндскому (1958) [6].

Исследование жевательной функции у пациентов 1-й группы показало положительную динамику, достигая максимальных значений для данной возрастной группы после адаптации к протезам (66±0,56 %). У пациентов 2-й группы жевательная функция составила 71±0,68 %.

При сравнительном анализе суммарной ЭМГ парных жевательных мышц у пациентов 1-й и 2-й групп до лечения наблюдали асинхронное сокращение жевательных мышц (*рис. 6*). Амплитуда биопотенциалов при максимальном сжатии челюстей на стороне дефекта (Д) ниже, чем на рабочей (Р), *табл. 1*. Показатели ЭМГ у пациентов 1-й группы исходно были более низкими, чем у пациентов 2-й группы. В целом средняя амплитуда у пациентов основных групп имеет относительно низкие значения, что безусловно связано с клиническими проявлениями основного заболевания.

После адаптации к изготовленным ортопедическим конструкциям амплитудные показатели ЭМГ достоверно увеличились у пациентов обеих групп (*табл. 2*), что свидетельствует об улучшении функционального состояния жева-

Таблица 2

Биоэлектрическая активность жевательных и височных мышц после ортопедического лечения (*M±m*), мкВ

Показатель ЭМГ	1-я группа, *n*=6				2-я группа, *n*=6			
	m. masseter		*m. temporalis*		*m. masseter*		*m. temporalis*	
	Р	Д	Р	Д	Р	Д	Р	Д
Жевание	206±4,3	148±3,9	149±4,3	122±3,9	298±4,4	256±4,3	249±5,7	222±4,7
Сжатие	268±4,1	282±5,3	243±4,1	323±4,2	278±4,1	401±4,3	263±3,3	386±4,2

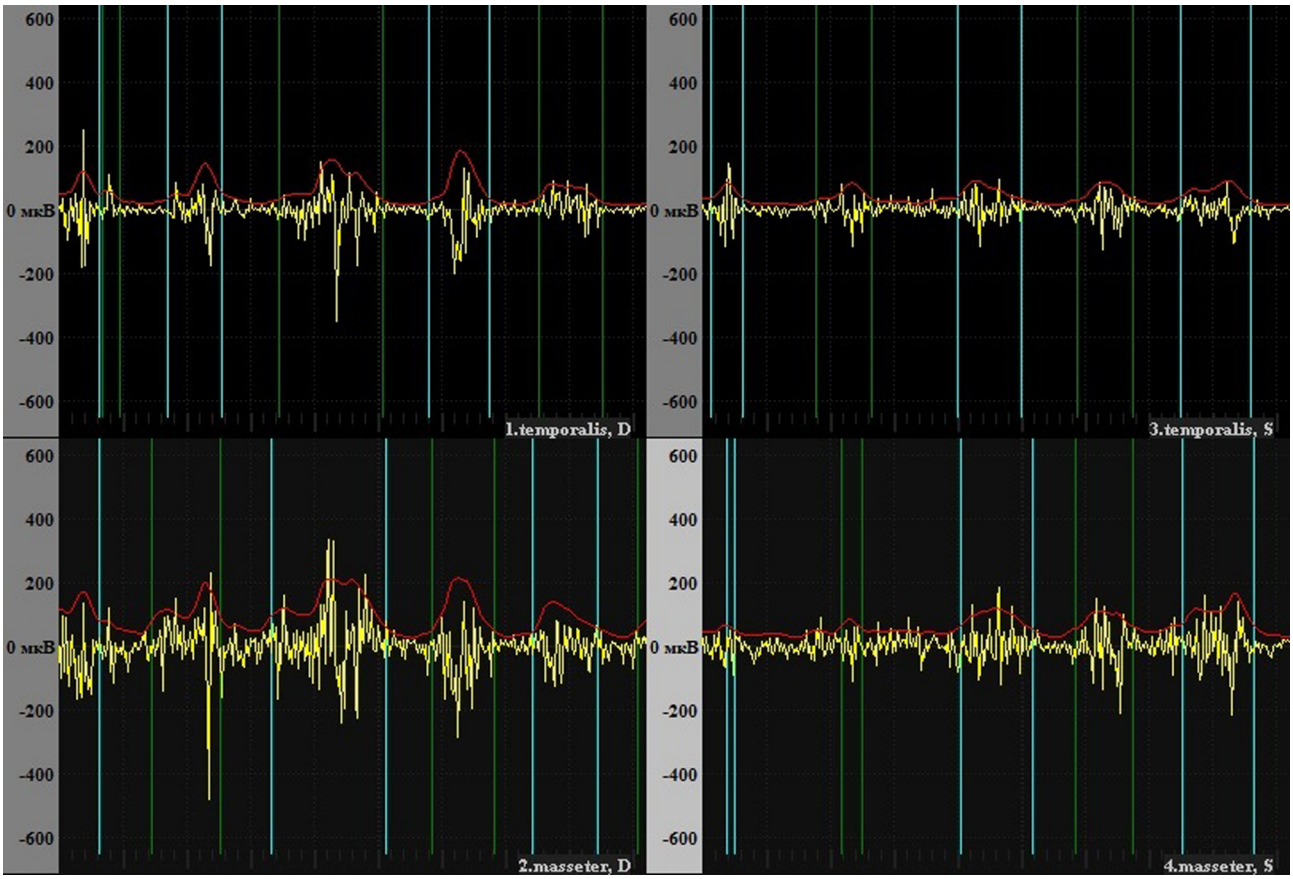


Рис. 7. Электромиограмма пациентки Б., 62 года (1-я группа), после ортопедического лечения (снижение амплитуды на стороне дефекта)

тельных мышц. Количественные показатели ЭМГ у пациентов 1-й группы стали приближаться к соответствующим показателям у пациентов 2-й группы.

Средняя амплитуда у пациентов 1-й и 2-й групп на стороне дефекта по-прежнему оставалась снижена по сравнению с рабочей стороной, что может быть связано с возрастными изменениями жевательного аппарата и структур височно-нижнечелюстных суставов у данной группы обследуемых (*рис.* 7).

Заключение

Клинико-стоматологические показатели у пациентов с нарушением открывания рта практически не уступают в сроках адаптивных реакций и функциональной составляющей у пациентов 2-й группы, что оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов с приобретенными дефектами орофарингеальной области.

Оптимизация некоторых клинических этапов изготовления сложночелюстных протезов позволяет обеспечить достаточную их фиксацию и стабилизацию у пациентов пожилого возраста с нарушением открывания рта.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить эффективность использования ложек-трансформеров для получения оттисков челюстей у пациентов пожилого возраста при изготовлении сложночелюстных аппаратов.

Литература

1. Анисимов В.Н. Рак и старение: состояние проблемы и перспективы профилактики // В кн.: Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» СПб., 2017. С. 79–80.

2. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В., Скориков В.Ю. Патент РФ на полезную модель № 173902/27.03.17. Стоматологическая ложка-трансформер для получения анатомических оттисков верхних челюстей пациентов с микростомией.

3. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В. и др. Патент РФ на полезную модель № 175521/03.10.17. Стоматологическая ложка-трансформер для получения анатомических оттисков нижних челюстей пациентов с микростомией.

4. Коннов В.В., Николенко В.Н., Гооге Л.А. и др. Морфометрические характеристики височно-нижнечелюстного сустава у людей зрелого возраста с ортогнатическим прикусом // Морфол. ведомости. 2005. № 3–4. С. 181–182.

5. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения // Вопр. онкол. 2017. Т. 63. № 1. С. 90–94.

6. Курляндский В.Ю. Ортопедическая стоматология: Учеб. для мед. вузов. М., 1958.

7. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 29–37.

8. Aramany M.A. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: classification // J. Prosthet. Dent. 1978. Vol. 40. P. 554–557.

9. Bahrami M., Alsharbaty M.H. Using Bar and Ball Attachments in Maxillary and Mandibular Implant-Supported Overdentures in a Patient with Adenoid Cystic Carcinoma Associated with Microstomia: A Clinical Report // Int. J. Prosthodont. 2017. Vol. 30. P. 66–67.

10. Gözde Türk A., Ulusoy M.A. Collapsible Partial Denture for a Patient with Limited Mouth Opening Induced by Scleroderma: A Clinical Report // J. Prosthodont. 2015. Vol. 24. P. 334–338.

11. King E. Flexible and Sectional Complete Dentures with Magnetic Retention for a Patient with Microstomia — A Case Report // Dent. Update. 2016. Vol. 43. P. 212–213.

12. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures // Bull. exper. biol. Med. 2017. Vol. 163. № 5. P. 663–666.

13. Kumar K.A., Bhat V., Nair K.C., Suresh R. Preliminary impression techniques for microstomia patients // J. Indian. Prosthodont. Soc. 2016. Vol. 16. P. 229–233.

14. Kuric K.M., Harris B.T., Morton D. et al. Integrating hinge axis approximation and the virtual facial simulation of prosthetic outcomes for treatment with CAD-CAM immediate dentures: A clinical report of a patient with microstomia // J. Prosthet. Dent. 2017. Vol. 119. № 6. P. 879–886.

15. Kranjčić J., Džakula N., Vojvodić D. Simplified Prosthetic Rehabilitation of a Patient after Oral Cancer Removal // Acta Stomatol. Croat. 2016. Vol. 50. P. 258–264.

16. Kumar S., Arora A., Yadav R. Foldable denture: for microstomia patient // Case Rep. Dent. 2012. Vol. 16. № 3. P. 229–233.

17. Mantri S.S., Bhasin A.S., Shankaran G., Gupta P. Scope of prosthodontic services for patients with head and neck cancer // Indian. J. Cancer. 2012. Vol. 49. P. 39–45.

18. Nanda A., Krishnan S., Kaur H. et al. Correction of microstomia in an edentulous patient // J. Prosthet. Dent. 2016. Vol. 115. P. 137–140.

19. Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. The effect of risk factors for a malignant neoplasm in the maxillofacial region on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in elderly and old patients // Adv. Geront. 2015. Vol. 5. № 1. P. 50–53.

20. Soumya S.V., Daniel S.S., Ashish K.G., Santosh K. Novel Use of Orthosis in a Case of Burn Contracture Microstomia // J. Maxillofac. Oral. Surg. 2016. Vol. 15. P. 281–284.

21. Tirelli G., Rizzo R., Di Lenarda R. Obturator prostheses following palatal resection: clinical cases // Acta otorhinolaryngol. Ital. 2010. № 30. P. 33–39.

22. Tulunoglu I., Lee M.H., Taifur M.L., Tulunoglu O. Restoring masticatory function in a patient with severe microstomia using rapid prototyped mesh and a custom-made hinge and swing-lock prosthesis // J. Prosthet. Dent. 2017. Vol. 119. № 6. P. 887–892.

Поступила в редакцию 14.08.2018
После доработки 30.10.2018
Принята к публикации 01.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 227–233

E. V. Kochurova [1], N. V. Lapina [2], S. D. Grishechkin [2], E. V. Izhnina [1, 2]

FEATURES OF DENTAL REHABILITATION OF ELDERLY PATIENTS AFTER TREATMENT OF MAXILLOFACIAL NEOPLASM

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubeckaya street, Moscow 119991, e-mail: evkochurova@mail.ru; [2] Kuban State Medical University, 4 Sedina str., Krasnodar 350063

The purpose of this study is a comparative analysis of the effectiveness of the use of dental trays-transformers for the manufacture of prosthetic designs for elderly patients with acquired microstomia. Was conducted a clinical study of 12 hemimaxillectomy patients from 60 to 72 years. The 1st group included 6 patients with acquired microstomia, impressions of the jaws were obtained with dental trays-transformers. The 2nd group includes 6 patients who have less traumatic oral opening, they were removed with standard dental trays. The group of clinical control consisted of 6 patients with partial absence of maxillary teeth, who needed to prosthetic dentistry. The results of the study indicate the effectiveness of the use of trays-transformers to impressions of the jaw in elderly patients with restricted oral opening, as well as in patients with normal oral opening. Optimization of the stages of obturator prostheses allows to provide qualitative prosthetic care of patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region, which has a positive effect on the quality of life of elderly patients with acquired defects of the oropharyngeal region.

Key words: *elderly age, restriction oral opening, dental rehabilitation, tray-transformer, maxillofacial prosthetics, malignant neoplasm, maxillofacial region*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 613.98

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 234–242

N. Asiamah [1], K. Kouveliotis [2], C. Petersen [3], R. Eduafo [4]

THE ASSOCIATION BETWEEN SOCIAL CAPITAL FACTORS AND SEDENTARY BEHAVIOUR AMONG OLDER ADULTS: DOES THE BUILT ENVIRONMENT MATTER?

[1] Teesside University, School of Health and Social Care, Southfield Rd, Middlesbrough TS1 3BX, United Kingdom, e-mail: nestorasiamah1984@gmail.com; [2] International Telematic University UNINETTUNO, Department of Health Management, Corso Vittorio Emanuele II, n.39 - 00186, Rome, Italy, e-mail: k.kouveliotis@uninettunouniversity.net; [3] University of Canterbury, School of Applied Sciences, Private Bag 4800, Christchurch 8140, New Zealand, e-mail: carl.petersen@canterbury.ac.nz; [4] Africa Centre for Epidemiology, Gerontology Department, No. 1, Greenstone Road, Shai Hills, Greater Accra, Ghana, e-mail: reduafo@yahoo.com

Evidences in the literature uphold social capital factors, namely social networks and support as a buffer against sedentary behaviour. A recent school of thought also contends that the built environment supports these factors to reduce sedentary behaviour. This study examined the role of the built environment in the association between the said social capital factors and sedentary behaviour. Participants of the study were 504 volunteer older adults in Accra, Ghana. A self-reported questionnaire was used to gather data, and structural equation modelling was used to present findings through Amos. The structural model through which the associations were tested produced a good fit (χ^2=231,32; *p*=0,198). The study confirmed that the built factors are directly and indirectly (via social capital factors) associated with sedentary behaviour. «Road structure and safety» and «health and paramedical services» directly reduced sedentary behaviour, while «public security services» was positively associated with sedentary behaviour. All the built environmental factors, except «care and recreational homes», influenced sedentary behaviour through the social capital factors. We conclude that built environmental factors reinforce social capital to reduce sedentary behaviour, but this support may also increase sedentary time if the built environment is not well structured.

Key words: sedentary behaviour, social capital size, social support, built environmental factors

Keeping physically active is a way to reduce sedentary behaviour and physical inactivity. That is, sedentary time decreases with increasing PA in any period. This idea influences programs aimed at encouraging PA opportunities for avoiding or reducing sedentary behaviour at the individual level and explains why maintaining physical activity is as important as the avoidance of sedentary behaviour. At the core of public health interventions are measures to discourage sedentary behaviour in populations, specifically older populations. These steps include informing older people about the value of social networks and guiding them to utilise social capital towards their continuous social inclusion and activity [3, 9, 15, 20, 27]. This effort has been informed by theory (e.g. social capital theory of health, continuity theory, and activity theory) and studies [8, 15, 22, 23, 27] that have shown that social participation reduces sedentary behaviour.

Social networks and their support are key to social participation — without social networks and availability of support within them, there is little or no incentive to be socially inclusive. Even if these social capital factors (i.e. social networks and support) are available, they can only be accessed through the built environment. So, social networks and support cannot serve as opportunities for reducing sedentary time (through engagement in regular PA) when a suitable built environment is not available. For example, the availability of cycling tracks and walking trails in the community is a built environmental factor that can promote social connectedness, increase PA and as a result decrease sedentary time. The allocation and location of public services (e.g. police, ambulance, and fire services) in the community is also a built environmental factor that can contribute to social stability and peace, thereby encouraging community dwellers to widen out. Older populations are potentially frail and are therefore much more in need of dwelling places characterised by the above and other appropriate built conditions. Our thinking is supported by some researchers [3, 5, 17, 24] who have observed that the said built environmental factors present a hallmark for maintaining PA, but we have not seen any study focused on the assessment of the nexus between sedentary behaviour and the built environment, particularly for older populations in developing countries. Given that PA and sedentary behaviour are independent determinants

of health, it is necessary for any argument regarding the potential link between sedentary behaviour and the built environment to be empirically evidenced to advance academic debate and make way for the development of new public health policies.

Drawing on the discussion so far, it can be contended that the built environment plays a key role in the association between the said social capital factors and sedentary behaviour. To illustrate, the absence of built environmental conditions mentioned above can make social network members and support provided by them less accessible and, as a consequence, worsen the reluctance of older adults to socially engage. From this point of view, social capital factors cannot do much in discouraging or reducing sedentary behaviour. This is true of older adult populations that are characteristically frail. This study insinuates that the built environment substantially mediates the influence of social capital factors on sedentary behaviour. For reasons earlier mentioned, increased social capital factors could fail to reduce sedentary behaviour in the absence of appropriate built environmental conditions. Though our idea possibly sounds laudable, its verification is worthwhile, as a result of which this study attempts to examine the role of relevant built environmental factors in the association between social capital factors and sedentary behaviour in an older population. This assessment is expected to corroborate and justify emerging schools of thought that advocate for the design and development of the built environment to discourage sedentary behaviour in older populations.

Materials and methods

Study design and selection

This study was a correlational design that employed a cross-sectional survey method. The study took place in Accra at the head office of the Social Security and National Insurance Trust (SSNIT), which administers Ghana's pension scheme. This office was chosen as the study setting because it was visited on daily basis by a relatively large number of working and retired older adults, as a result of which using it as the study setting eased access to volunteer participants. Participants of the study were volunteer older people who visited the office. The criteria for selection were being aged 60 or higher, having at least a basic educational qualification (which was an indicator of the ability to read and write in English, which was the medium in which questionnaires were administered) and being free of all physical and mental disabilities (e.g. blindness, mental disorders, etc.) that question the ability of participants to provide accurate and objective responses. A total of 673 older people who met these criteria volunteered to participate in the study.

Variables and their operationalisation

Sedentary behaviour is the main outcome variable of the study, which was measured in accordance with WHO's GPAQ II (i.e. sedentary behaviour in a typical day) using different domains borrowed from some recent studies [19, 25, 26, 28]. Social capital factors were measured in terms of social network size and supporting social network. Gender (i.e. sex of the individual), education (i.e. the highest formal education attained), age (in years), income (i.e. net monthly income in Ghana cedis), and marital status (i.e. whether the individual was not married, divorced, widowed, or married) are the personal or demographic factors adjusted for. The relevant built environmental indicators were selected from the literature [3, 5, 17], with those not previously considered in any identifiable study but are implied by N. Asiamah's [3] adaptation of the DTA included. These new ones are availability of *care and social homes*, *well networked roads*, *secure tarred highways*, and *spacious road pavements*. 'Availability of care and social homes' is part of the 'Care and recreational homes (CRHs)' factor, while the other three new variables are indicators of the 'road structure and safety (RSS)' factor. Demographic variables measured as nominal categorical variables were dummy coded, with one level of each of these variables set as the reference.

Data collection and ethics

This study received approval from the office of SSNIT used, and all participants were made to sign an informed consent form to confirm their voluntary participation in the study. The informed consent form gave details about the study's risks and benefits to respondents and the community. Questionnaires were delivered in hand to participants at the head office of SSNIT in Accra over three weeks (March 1—23, 2018). Participants were asked to complete and return questionnaires instantly. Out of 673 questionnaires administered, 532 were completed and returned; however, 28 of the questionnaires were not usable and were discarded. That is, 504 questionnaires were analysed. As seen in *tabl. 1*, the average age of participants was about 65 years (Mean=64,86; Std. Dev.=11,01) and the proportions of male (n=252) and female (n=252) participants were equal. Moreover, 25 %

Table 1

Descriptive Statistics and Correlation Matrix of Variables

Variable	Mean (*SD*)	#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
SB	1290,78 (296,44)	1	1	–0,261**	–0,284**	–0,046	–0,164**	–0,024	–0,064	0,195**	0,01	0,343**	–0,194**	–0,112*	–0,032	0,249**
SNS	24,31 (8,22)	2		1	–0,035	–0,162**	–0,092*	–0,195**	–,172**	–0,082	–0,149**	–0,270**	0,014	–0,107*	–0,159**	0,056
SSN	2,54 (1,47)	3			1	–0,046	0,042	0,074	0,028	0,193**	0,227**	–0,105*	0,253**	0,090*	0,149**	–0,293**
CRHs	3,50 (1,35)	4				1	0,450**	0,292**	0,320**	–0,034	–0,224**	0,011	–0,170**	–0,01	0,147**	0,134**
RSS	8,64 (2,87)	5					1	0,684**	0,639**	0,158**	0,091*	–0,113*	0,135**	0,167**	0,101*	–0,024
PSS	4,76 (1,52)	6						1	0,916**	0,118**	0,062	0,073	0,174**	0,012	0,111*	–0,035
HPS	4,79 (1,46)	7							1	0,131**	0,07	0,07	0,180**	0,006	0,148**	–0,032
Gender	0,51 (0,50)	8								1	0,433**	0,013	0,343**	0,038	0,032	0,071
Education	3,40 (1,19)	9									1	0,04	0,744**	–0,005	–0,123**	0,014
Age	64,86 (11,01)	10										1	–0,076	–0,165**	0,073	0,231**
Income	3,81 (1,83)	11											1	0,106*	–0,193**	–0,048
Single	0,06 (0,24)	12												1	–0,201**	–0,147**
Divorced	0,39 (0,49)	13													1	–0,471**
Widowed	0,26 (0,44)	14														1

Note. SB = sedentary behaviour; SNS = social network size; SSN = supporting social network; CRHs = care and recreational homes; RSS = road structure and safety; PSS = public security services; HPS = health and paramedical services; SD = standard deviation; * p<0,05; ** p<0,0001.

(*n*=125) of all participants were not married; 25 % (*n*=124) were divorced; 26 % (*n*=133) were widowed; and 24 % (*n*=122) were married.

Data analysis method

Data was analysed using IBM SPSS Statistics, version 22 (IBM Corporation, NY, USA). Descriptive statistics (i.e. mean, standard deviation, frequency, and percentage) were used to summarise the data. The *Expectation Maximisation* option was applied to address missing items in the data, whereas the *z*-score approach was employed to look for outliers in the data. Data was analysed using structural equation modelling (SEM), which is robust for the assessment of direct and indirect effects simultaneously. In data analysis, a structural model was specified to estimate the direct associations of the social capital factors with sedentary behaviour as well as their indirect associations (with sedentary behaviour) through the built environmental factors. The control variables were incorporated into the structural model. Values of ρ<0,001 and ρ<0,05 were considered statistically significant. Mediation assessment through this model was done in line with some studies [12, 24]. Prior to fitting the structural model, Pearson's correlation test was used to examine the correlation between relevant variables. Multivariate normality of data was assumed and confirmed through the structural model. In line with procedures applied elsewhere [4], multivariate normality was confirmed on the basis of each ρ_2 value of the Mahalanobis distance test meeting the criterion ρ_2>0,05.

Results and discussion

Tabl. 1 shows the correlation between variables. In this table, the correlation between two variables is significant at ρ<0,05 and non-significant at ρ>0,05. For example, sedentary behaviour is negatively correlated with social network size (r=–0,261; ρ<0,0001; two-tailed) and supporting social network (r=–0,284; ρ<0,0001; two-tailed) at 1% significance level. This result can be interpreted as a decrease in sedentary behaviour when social capital size and so-

cial support increase. Coefficients in *tabl. 2* are based on these and other correlations in tabl. 1.

In tabl. 2, social network size and supporting social network each is negatively associated with sedentary behaviour at $\rho<0,0001$. It is thus confirmed that sedentary behaviour decreases as social network size and supporting social network increase. Comparatively, supporting social network more strongly reduces sedentary behaviour than social network size. Availability of CRHs is the only built environmental factor that fails to predict sedentary behaviour directly ($\rho>0,05$). Availability of RSS and HPS is negatively associated with sedentary behaviour at $\rho<0,0001$, which implies that sedentary time decreases as availability of these factors increases. PSS is on the other hand positively associated with sedentary behaviour at $\rho<0,0001$. That is, sedentary behaviour increases as availability of police and fire services in the community increases. Availability of PSS and CRHs is negatively associated with social network size at $\rho<0,0001$, a result that indicates that social network size decreases as the availability of these built environmental characteristics increases.

Availability of RSS and HPS are positively associated with social network size at $\rho<0,0001$ and $\rho<0,05$ respectively. By implication, social network size increases as availability of health and paramedical services as well as the availability of spacious road pavements and safe tarred roads in the community increases. Availability of CRHs fails to predict supporting social network, but availability of PSS is positively associated with it at $\rho<0,0001$. Thus, supporting social network increases as availability of public security services (i.e. fire and police services) increases. Interestingly, supporting social network decreases as availability of HPS and CRHs increases.

Notably, availability of PSS, RSS and HPS are factors whose influence on sedentary behaviour is mediated by social network size. In other words, these factors make both direct and indirect influences on sedentary behaviour. The influence of the same set of built environmental attributes on sedentary behaviour is also mediated by supporting social network. That being so, availability of CRHs is the only factor that fails to influence sedentary behaviour directly and indirectly. Education is positively associated with sedentary behaviour at $\rho<0,05$, likewise gender and age. This finding indicates that sedentary behaviour increases with education and age, and females were about 153 minutes (per day) more sedentary than males. Those who were not married were about 110 minutes more sedentary in behaviour than those who were married, and a cedi increase in income would decrease sedentary behaviour by about 56 minutes when the influences of the other predictors (of SB) are held off.

This study confirms a significant overlap between sedentary behaviour and each of the two social capital factors, a result that converges with the thinking that social networks and support are resources for social and physical activity. Invariably, having more social capital could reduce sedentary behaviour because social network members and their support can encourage uptake of physical and social activity to a level that appreciably reduces sedentary time. This idea is consistent with the import of the social capital theory of health and activity and continuity theories of ageing, which recognise physical activity as a way to reduce sedentary time and remain healthy. These theories and previous research [5, 7, 11, 13] indicate that the avoidance of sedentary behaviour through social and physical activity confers several health benefits on older people. Interpretations of the above theories and empirical evidences [3, 13, 14], including anecdotal evidences, have appreciated the reduction of sedentary behaviour in older populations as a top responsibility for both individuals and public health stakeholders in line with the principle of healthy ageing.

The idea that the built environment is a determinant of social participation, physical activity, and health is increasingly prominent in the literature, and proponents of this school of thought [3, 13, 17] have put forth a meaningful rhetoric regarding the capability of the built environment to positively influence community health and healthy ageing. This study supports this school on the basis of the direct association between the built environmental factors and sedentary behaviour it confirms. Nevertheless, not all built environmental factors can reduce sedentary behaviour in a developing country. In the current study for example, availability of public security services is a built environmental factor that rather increases sedentary behaviour, and there are potentially good explanations to this finding. First of all, public security services may fail to reduce sedentary behaviour and can increase it when they are difficult to access and are poorly administered. Ghana Police, for instance, are not well equipped to combat crime and free communities of violence [2, 6]. The responsiveness of the police to community-level violence and SOS calls leaves much to be desired as a result. Worst of all, individuals who make time to visit charge offices to report crimes or seek the services of the police are coerced to pay unofficial fees that are often referred

Table 2

The association between built environmental factors, social capital factors, and sedentary behaviour

Dependent variable	Path	Independent variable	Coefficients					
			Unstandardized (B)	95 % CI	Beta (β)	Std. Error	*t*	*p*
Main influence								
Sedentary behaviour	←	Social network size	–6,78	±3,04	–0,20	1,55	–4,38	***
Sedentary behaviour	←	Supporting social network	–55,02	±16,01	–0,26	8,17	–6,73	***
Sedentary behaviour	←	Care and recreational homes	–10,31	±2,88	–0,04	1,47	–1,22	0,224
Sedentary behaviour	←	Road structure and safety	–21,40	±7,76	–0,18	3,96	–5,41	***
Sedentary behaviour	←	Health and paramedical services	–44,38	±15,01	–0,19	7,66	–5,79	***
Sedentary behaviour	←	Public security services	61,21	±15,56	0,27	7,94	7,71	***
Social network size	←	Public security services[b]	–2,08	±0,41	–0,32	0,21	–9,82	***
Social network size	←	Care and recreational homes[a]	–1,37	±0,47	–0,19	0,24	–5,74	***
Social network size	←	Road structure and safety[b]	0,61	±0,22	0,18	0,11	5,46	***
Social network size	←	Health and paramedical services[b]	0,72	±0,43	0,11	0,22	3,28	0,001
Supporting social network	←	Public security services[b]	0,36	±0,08	0,34	0,04	9,29	***
Supporting social network	←	Care and recreational homes[a]	0,09	±0,08	0,07	0,04	1,92	0,055
Supporting social network	←	Road structure and safety[b]	–0,06	±0,04	–0,11	0,02	–2,99	0,003
Supporting social network	←	Health and paramedical services[b]	–0,34	±0,08	–0,31	0,04	–8,25	***
Covariate influence								
Social network size	←	Education	–3,01	±0,53	–0,37	0,27	–11,13	***
Social network size	←	Gender (reference = male)	0,01	±1,25	0,00	0,64	0,01	0,991
Social network size	←	Income	1,36	±0,35	0,25	0,18	7,72	***
Social network size	←	Divorced (reference = married)	–1,94	±1,29	–0,10	0,66	–2,95	0,003
Social network size	←	Widowed (reference = married)	–7,90	±2,69	–0,19	1,37	–5,79	***
Social network size	←	Single (reference = married)	1,27	±1,45	0,06	0,74	1,72	0,086
Social network size	←	Age	–2,25	±0,76	–0,19	0,39	–5,84	***
Sedentary behaviour	←	Education	28,88	±20,36	0,10	10,39	2,78	0,005
Sedentary behaviour	←	Gender (reference = male)	153,14	±43,28	0,23	22,08	6,94	***
Sedentary behaviour	←	Income	–55,94	±12,56	–0,30	6,41	–8,73	***
Sedentary behaviour	←	Age	66,89	±26,77	0,16	13,66	4,90	***
Sedentary behaviour	←	Divorced (reference = married)	–24,33	±15,31	–0,04	7,81	–1,07	0,286
Sedentary behaviour	←	Widowed (reference = married)	–33,22	±8,58	–0,02	4,38	–0,69	0,492
Sedentary behaviour	←	Single (reference = married)	110,16	±19,67	0,14	25,34	4,35	***
Supporting social network	←	Education	0,13	±0,10	0,10	0,05	2,63	0,008
Supporting social network	←	Gender (reference = male)	0,38	±0,24	0,12	0,12	3,16	0,002
Supporting social network	←	Income	0,12	±0,06	0,14	0,03	3,72	***
Supporting social network	←	Age	–0,11	±0,14	–0,06	0,07	–1,50	0,135
Supporting social network	←	Divorced (reference = married)	0,31	±0,24	0,09	0,12	2,52	0,012
Supporting social network	←	Widowed (reference = married)	–0,79	±0,27	–0,21	0,14	–5,79	***
Supporting social network	←	Single (reference = married)	0,40	±0,49	0,06	0,25	1,59	0,112

[a] Built environmental factor whose influence on sedentary behaviour **is not** mediated by the corresponding social capital factor; [b] Built environmental factor whose influence on sedentary behaviour **is** mediated (at $p<0,0001$ or $p<0,05$) by the corresponding social capital factor. *Fit Statistics*: $\chi^2=231,32$; $p=0,198$; RMSEA =0,032; TLI =0,932; GFI =0,927; *** $p<0,0001$; CI = confidence interval.

to as «bribe» [1, 21]. These and other factors apply to other security services such as Ghana Fire Service [1] and are part of environmental conditions in developing countries that N. Asiamah [3] identifies as situations that limit older people's social engagement and physical activity. Drawing on these arguments, this study contends that the built environment can be a threat to geriatric health if not appropriately structured to facilitate social activity.

The built environmental factors are found to be indirectly associated with sedentary behaviour through the social capital factors, albeit this indirect influence does not wholly reduce physical inactivity for reasons mentioned above. This notwithstanding, our result reinforces the theorised impact of the physical environment on healthy behaviour i.e. social and physical activity. It is worthwhile to differentiate between the resulting direct and indirect influences of the built environment on sedentary behaviour and their respective implications for health promotion. The direct influence implies that the physical environment can have a buffering effect on sedentary behaviour independent of the social capital factors. This explanation can be buttressed from the point of view of loners who are often reluctant to widen out or integrate with society but make use of community facilities (e.g. gyms and cycling trails) to reduce sedentary time by engaging in physical activity. If so, the ecological approach to health promotion delineated elsewhere [5, 13, 17] should prioritise community infrastructural development. Stakeholders, especially politicians, should therefore view relevant built environmental factors (i.e. those captured in this study) and investment in them as community-level attributes that can influence health and consequently national wealth. The foregoing indirect influences make a portrait of the role of social capital in health promotion and uphold the conception that having more social capital is an opportunity to maximise the direct buffering influence of the built environment on sedentary behaviour.

In agreement with the disengagement theory of ageing (DTA), this study found a positive association between age and sedentary behaviour. This is to say that sedentary behaviour increases with age due to factors explained by the DTA such as the withdrawal of older persons from society. This evidence is supported by N. Asiamah [3], who in his review of some ageing theories, argued that social isolation in older populations (as posited by the DTA) is more applicable to developing countries owing to unavailability of appropriate built environmental factors in the communities of these countries. This idea and our evidence thus refute the continuity and activity theories with which the DTA comes to odd. As reasoned by N. Asiamah [3], however, this disagreement does not discredit any of these ageing theories because their primary inputs are justifiable. Invariably, the DTA and ATA have been confirmed significantly in research and their disagreement does not necessarily imply that at least one of them is not valid. The basis of the conflict between them is their failure to explain environmental and psychosocial factors that can influence social isolation and activity in older populations. For instance, the DTA is blind to the idea that availability of public services and suitable conditions for social engagement (e.g. volunteering, peace and stability in the community, etc.) is an opportunity for older people to maintain social ties and remain physically and socially active. On the other hand, the ATA, which was propounded in a developed country (i.e. U. S.), does not consider a lack of opportunities in developing countries for older adults to remain socially and physically active. By implication, these theories are weak for ignoring the possible impact of the environment on ageing and behaviour at old age. As a consequence, their adaptation to develop models that are cognizant of the role of the built environment in influencing geriatric health and behaviour is worthwhile.

Education is positively associated with sedentary behaviour, which means that physical inactivity increases with increasing formal education. To explain, high education is associated with more employment responsibility, which in both developed and developing countries decrease physical activity time and increase sedentary time [11, 16]. With income being negatively associated with sedentary behaviour in this study, it could be argued that earning highly is an opportunity to pay for public services (e.g. gyms, tennis, golf, etc.) that contribute to the reduction of sedentary time. Along this line of thinking, it is clear that the positive influence of education on sedentary behaviour is opposed by well-paying employment. Needless to say, any employment that pays well demands a high level of job commitment from employees who are highly educated. It could be insinuated therefore that formal education does not always support healthy behaviour when it leads to jobs that demand high commitment from the individual. Furthermore, being single is found to be positively associated with sedentary behaviour. In other words, those who were not married had a higher sedentary behaviour by about 110 minutes compared with those who were married. This result supports the

reasoning of N. Asiamah [3] that older people who are married have a higher chance of receiving social support from peripheral relations like spouses, children, in-laws, among others.

Our study illustrates that social capital is indeed a resource that older adults can utilize to remain socially and physically active into late life, but if not well structured, the built environment can be a limiting factor in the use of social capital to leverage social support. Hence, communities that are well-planned and built to support social connectedness for all social groups, including older people, are the standard for encouraging healthy behaviour (e.g. social and physical activity) and play a central role in the community development approach to health promotion. In conformity with what others [3, 5, 9, 10, 13] have done on this topic therefore, it is high time stakeholders saw the subjection of healthy ageing to the physical environment, particularly the immediate built environment.

Conclusion

Social network size and supporting social network are negatively associated with sedentary behaviour as a result of which the study concludes that sedentary behaviour reduces as one's social network size and support emanating from this network increase. The buffering influence of the social capital factors on sedentary behaviour is however not independent of the built environmental factors. That is, social network size decreases as the availability of public security services and care and recreational homes (for older people) in the community increase, which implies that availability of PSS and CRHs influence sedentary behaviour through social capital size. Availability of health and paramedical services as well as safe roads and spacious road pavements in the community also impact sedentary behaviour indirectly by increasing social network size. Since social network size reduces sedentary behaviour, it is apparent that availability of HPS and RSS indirectly decreases sedentary behaviour through it, while the other two built environmental factors indirectly promote sedentary behaviour among elderly through social network size.

Similarly, availability of PSS indirectly reduces sedentary behaviour by increasing supporting social network, whereas availability of CRHs has no indirect influence on sedentary behaviour through supporting social network. Availability of RSS and HPS are negatively associated with supporting social network and therefore indirectly increase sedentary behaviour through supporting social network. More interestingly, all the built environmental variables, except availability of public security services, are directly negatively associated with sedentary behaviour. Contrary to this result, availability of public security services increases sedentary behaviour. It is concluded in effect that the built environmental factors directly and indirectly influence sedentary behaviour in the chosen population of older people. Thus, older people have a better opportunity to utilise social networks and support to reduce sedentary time when the built environment allows them to move about freely and safely in their communities.

Findings of this study imply that social engagement by older people should not only aim at creating social networks and increasing their size but should also prioritize the elicitation and maintenance of support within these networks. This approach is rationally a way to maximize the degree to which social networks increase physical activity and reduces sedentary time. It has been opined elsewhere [13, 16, 18] that social support abounds more in social networks characterized by trust, cohesion, and reciprocity, which are outcomes of positive behaviour in the community and within social groups. Of course, bad behaviour is destructive to trust, cohesion and reciprocity and is the literal hallmark of negative social capital. This study therefore bolsters the importance of older people doing away with resentful behaviours and cultivating those that result in cohesion and trust. Furthermore, trust and reciprocity grow when altruistic behaviour flourish in social networks. For this reason, volunteering and other forms of altruistic behaviour in older populations should be encouraged at the national and community levels. That being so, it is incumbent on stakeholders to provide opportunities for older people to contribute to societal growth in the way of volunteering. For instance, older people could be made key facilitators in sporting events, research, and election activities in developing countries where the social roles of older people more quickly diminish.

Not all built environmental factors enable older people to increase their social capital and support — some decrease both social network size and support. This situation is apparently owing to the poor and inappropriate nature of some built environmental factors in Ghana and possibly other developing countries. For example, care and recreational homes in Ghana, per our result, host and isolate older people from the rest of society instead of empowering them to engage in social and physical activity. By induction, the built environment is not an automatic buffer against seden-

tary behaviour — it only contributes to social integration and activity when well-planned and structured. An environment that encourages uptake of healthy behaviour, including physical activity, is therefore an intelligent creation rather than a natural habitat for humans. Consequently, federal and local governments have to see community infrastructural development as an opportunity to improve public health, economic development of communities, and national wealth.

The built environment's direct influence on physical inactivity implies that the availability of its structures is a requirement for physical activity in older populations, regardless of whether or not individuals belong to social groups and receive social support. For example, individuals who do not have any social network to engage with can utilize community facilities like gyms and cycling tracks to reduce sedentary time. It can be concluded therefore that the built environment is essential to regular uptake of PA by community-dwelling older adults even when treated as an independent social factor, a fact that highlights the need for governments to pursue a community development approach to health promotion. Within this paradigm, policies should be developed and implemented to maximize access to public services and create activity-oriented community road networks.

References

1. Addai E.K., Tulashie S.K., Annan J. et al. Trend of Fire Outbreaks in Ghana and Ways to Prevent These Incidents // Saf. Heal. Work. 2016. P. 1–9.

2. Aning E.K. An Overview of the Ghana Police Service // J. Sec. Sec. Man. 2006. Vol. 4. № 2. P. 1–37.

3. Asiamah N. Social engagement and physical activity: Commentary on why the activity and disengagement theories of ageing may both be valid // Cog. Med. 2017a. Vol. 4. P. 1–3.

4. Asiamah N. The nexus between health workers' emotional intelligence and job performance Controlling for gender, education, tenure and in-service training // J. Glo. Resp. 2017b. Vol. 8. № 1. P. 1–16.

5. Aznar S., Lara M.T., Queralt A. et al. Psychosocial and Environmental Correlates of Sedentary Behaviours in Spanish Children // BioMed. Res. Int. Vol. 2017. P. 1–6.

6. Baffoe M., Dako-Gyeke M. Social problems and social work in Ghana: Implications for sustainable development // Int. J. Dev. Sust. 2013. Vol. 2. № 1. P. 347–363.

7. Bibiloni M.D., Pich J., Córdova A. et al. Association between sedentary behaviour and socioeconomic factors, diet and lifestyle among the Balearic Islands adolescents // BMC Pub. Heal. 2012. Vol. 12. № 718. P. 1–11.

8. Biddle S.J.H. Fit or sit? Is there a psychology of sedentary behaviour? // Spo. Ex. Psy. Rev. 2011. Vol. **7**. № 2. P. 3–7.

9. Birrer-Hardwick R., Greenwood R.M. Older Adults' Social Capital and Generative Activity in Rural Ireland // Comm. Psych. Glo. Persp. 2017. Vol. 3. № 1. P. 15–32.

10. Bloom D.E., Canning D., Fink G. Implications of population ageing for economic growth // Oxf. Rev. Eco. Pol. 2010. Vol. 26. № 4. P. 583–612.

11. Chastin S.F.M., Fitzpatrick N., Andrews M. et al. Determinants of Sedentary Behavior, Motivation, Barriers and Strategies to Reduce Sitting Time in Older Women: A Qualitative Investigation // Int. J. Env. Res. Pub. Hlth. 2014. Vol. 11. P. 773–791.

12. De Stavola B.L., Daniel R.M., Ploubidis G.B. et al. Mediation Analysis with Intermediate Confounding: Structural Equation Modelling Viewed Through the Causal Inference Lens // Amer. J. Epi. 2014. Vol. 181. № 1. P. 64–80.

13. Eriksson M. Social capital and health — implications for health promotion // Glo. Heal. Act. 2011. Vol. 4. P. 1–11.

14. Ford E.S., Caspersen C.J. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies // Int. J. Epi. 2012. Vol. 41. P. 1338–1353.

15. Ho E.C., Hawkley L., Dale W. et al. Social capital predicts accelerometery-measured physical activity among older adults in the U.S.: a cross-sectional study in the National Social Life, Health, and Aging Project // BMC Pub. Heal. 2018. Vol. 18. P. 1–11.

16. Huffman S., Szafron M. Social correlates of leisure-time sedentary behaviours in Canadian adults // Prev. Med. Rep. 2017. Vol. 5. P. 268–274.

17. Ikeda E., Stewart T., Garrett N. et al. Built environment associates of active school travel in New Zealand children and youth: A systematic meta-analysis using individual participant data // J. Trans. Heal. 2018. P. 1–15.

18. Kim J., Kang J., Lee M. et al. Volunteering Among Older People in Korea // J. Geront.: Soc. Sci. 2007. Vol. 62B. № 1. P. S69–S73.

19. Langøien L.J., Terragni L., Rugseth G. et al. Systematic mapping review of the factors influencing physical activity and sedentary behaviour in ethnic minority groups in Europe: a DEDIPAC study // Int. J. Beh. Nut. Phy. Act. 2017. Vol. 14. № 99. P. 1–24.

20. Lynch J., Muntaner C., Due P. et al. Social capital — Is it a good investment strategy for public health? // J. Epi. Comm. Heal. 2000. Vol. 54. P. 404–408.

21. Norman I.D., Dzidzonu D., Aviisah M.A. et al. The Incidence of Money Collected by the Ghana Police from Drivers during Routine Traffic Stops and Ad Hoc Road Blocks // Adv. App. Socio. 2017. Vol. **7**. P. 197–225.

22. Orlická E. Impact of population ageing and elderly poverty on macroeconomic aggregates // Pro. Eco. Fin. 2015. Vol. 30. P. 598–605.

23. Owen N. Sedentary Behaviour: Emerging for a New Health Risk // Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85. № 12. P. 1138–1141.

24. Richiardi L., Bellocco R., Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias // Int. J. Epi. 2013. Vol. 42. P. 1511–1519.

25. Tam-Seto L., Weir P., Dogra S. Factors Influencing Sedentary Behaviour in Older Adults: An Ecological Approach // AIMS Pub. Heal. 2016. Vol. 3. № 3. P. 555–572.

26. Teychenne M., Costigan S.A., Parker K. The association between sedentary behaviour and risk of anxiety: a systematic review // BMC Pub. Heal. 2015. Vol. 15. P. 3–8.

27. Uphoff E.P., Pickett K.E., Cabieses B. et al. A systematic review of the relationships between social capital and socioeconomic inequalities in health: a contribution to understanding the psychosocial pathway of health inequalities // Int. J. Equ. Heal. 2013. Vol. 12. № 54. P. 1–12.

28. Van Cauwenberg J., Van Holle V., De Bourdeaudhuij I. et al. Diurnal Patterns and Correlates of Older Adults' Sedentary Behaviour // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 8. P. 1–14.

Поступила в редакцию 30.10.2018
После доработки 17.11.2018
Принята к публикации 29.11.2018

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 234–242

N. Asiamah [1], K. Kouveliotis [2], C. Petersen [3], R. Eduafo [4]

СВЯЗЬ МЕЖДУ ФАКТОРАМИ СОЦИАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ И СИДЯЧИМ ПОВЕДЕНИЕМ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА?

[1] Teesside University, School of Health and Social Care, Southfield Rd, Middlesbrough TS1 3BX, United Kingdom, e-mail: nestorasiamah1984@gmail.com; [2] International Telematic University UNINETTUNO, Department of Health Management, Corso Vittorio Emanuele II, n.39 - 00186, Rome, Italy, e-mail: k.kouveliotis@uninettunouniversity.net; [3] University of Canterbury, School of Applied Sciences, Private Bag 4800, Christchurch 8140, New Zealand, e-mail: carl.petersen@canterbury.ac.nz; [4] Africa Centre for Epidemiology, Gerontology Department, No. 1, Greenstone Road, Shai Hills, Greater Accra, Ghana, e-mail: reduafo@yahoo.com

Ряд исследований признают существенными социальные факторы, такие как социальные сети, и предостерегают от пассивного (сидячего) образа жизни. Утверждается, что преобразованная человеком окружающая среда способствует снижению негативного влияния пассивного образа жизни. Изучали роль урбанизированной окружающей среды во взаимосвязи с так называемыми социальными факторами и пассивным образом жизни. Исследование было проведено на 504 добровольцах пожилого возраста из Аккре, Гана. Для сбора сведений был использован самозаполняемый опросник, а для предоставления данных через систему AMOC использовалась структурно-управленческая модель. Структурная модель, с помощью который были протестированы эти взаимосвязи, показала хороший результат (χ^2=231,32; p=0,198). Исследование подтвердило, что урбанизированная окружающая среда как прямо, так и косвенно (через социальные факторы) связана с пассивным образом жизни. «Структура безопасности на дорогах», «медицинское обслуживание» непосредственно ослабляют последствия пассивного образа жизни, в то время как «служба общественной безопасности» напрямую связана с сидячим образом жизни. Все стороны урбанизированной окружающей среды, за исключением «домов отдыха и досуга», так или иначе влияли на пассивный образ жизни посредством социальных факторов. Основной вывод работы состоит в том, что урбанизированная окружающая среда способствует влиянию социальных факторов, снижающих последствия сидячего образа жизни, но это обстоятельство может и увеличить время малоподвижного образа жизни, если не будет четко отрегулированной структуры.

Ключевые слова: *малоподвижный образ жизни, размер социального капитала, социальная поддержка, факторы урбанизированной окружающей среды*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 362.6+613.98

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 243–249

А. Н. Ильницкий[1], К. И. Прощаев[1], С. С. Султанова[1], В. В. Люцко[1, 2], С. Г. Горелик[1]

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ АКТИВИРУЮЩЕГО УХОДА ЗА ЛЮДЬМИ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ДОМУ

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: a-ilnitski@yandex.by; [2] Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

В связи с внедрением новых медицинских технологий имеет место увеличение количества людей, в том числе пожилого и старческого возраста, которым продлена жизнь, но которые нуждаются в постоянном уходе со стороны медико-социальных служб на дому. При изучении возрастных различий биологических потребностей при уходе на дому было выявлено, что для людей среднего возраста наибольшие затруднения и вклад в снижение качества жизни приносили недостаточное питание, ограничение самостоятельности при выполнении бытовых манипуляций из-за поражения суставов, болевого синдрома и других биологических причин, а также синдром гипотермии по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста. Для людей старших возрастных групп были характерны потребности в устранении дефицита общения; повышение роли семьи при осуществлении ухода; повышение доверия к персоналу, осуществляющему уход; повышение доступности медикаментов; повышение доступности религиозных обрядов. Разработанная на основе выявленных нами возраст-ориентированных детерминант качества жизни, оригинальная модель биопсихосоциального активирующего ухода за такими пациентами на дому, отличием которой от традиционных подходов является применение активирующей кинезиотерапии и когнитивной гимнастики, способствует достижению более высокого уровня функциональности и самостоятельности гериатрического пациента, что сопровождается повышением качества жизни.

Ключевые слова: биопсихосоциальный активирующий уход, гериатрический пациент, уход на дому, кинезиотерапия, когнитивная гимнастика

В последние годы в связи с внедрением новых медицинских технологий имеет место увеличение количества людей, в том числе пожилого и старческого возраста, которым продлена жизнь, но которые нуждаются в постоянном уходе со стороны медико-социальных служб на дому [11, 14–18]. Ведущим правилом ухода является принцип совокупности, который подразумевает единство биологических, психологических, медицинских и социальных факторов, направленных на обеспечение различных потребностей человека, обеспечение достоинства личности, право пожилого человека вести нормальную жизнь в благоприятных условиях [2–5]. Ведущими биологическими и психосоциальными потребностями человека пожилого и старческого возраста как объекта ухода являются комплексная необходимость удовлетворения благополучия, принимая во внимание психологические, физические и социальные нужды; обеспечение участия человека в собственной жизни и окружающего его социума; сотрудничества человека пожилого и старческого возраста с другими людьми в условиях нормальной и стимулирующей окружающей среды [2, 8]. Надо отметить, что при имеющемся теоретическом понимании потребностей человека при осуществлении гериатрического ухода на практике их реализация далеко не совершенна, что в значительной степени снижает качество жизни человека [6, 7, 9, 10]. Важным и актуальным является выявление конкретных биологических и психосоциальных детерминант обеспечения качества жизни людей пожилого и старческого возраста при уходе на дому, на основе которых станет возможным построение активирующих программ ухода, которые позволяют достичь максимального уровня достоинства и неприкосновения личности [12, 13].

Цель исследования — обоснование оптимальных активизирующих программ ухода на дому за людьми пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе исследования, посвященном выявлению биологических и психосоциальных потребностей, приняли участие 746 человек 52–81 года (*табл. 1*).

Таблица 1

Характеристика пациентов, отобранных для возрастного анализа биологических и психосоциальных потребностей при уходе на дому

Нозологическая форма/синдром	Возраст (*M±m*), годы						Итого
	средний, 55,2±2,2		пожилой, 67,1±2,4		старческий, 78,1±1,9		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Последствия инсульта	31	33,3	32	34,4	30	32,3	93
Переломы разной локализации	30	32,3	31	33,3	32	34,4	93
Послеоперационный период	31	33,3	30	32,6	32	34,1	93
Онкологическая патология	32	33,7	31	32,6	32	33,7	95
ХСН	30	32,9	31	34,1	30	33	91
Хроническая дыхательная недостаточность	31	32,9	32	34	31	33,1	94
Нарушение тазовых функций	31	32,9	32	34,2	31	32,9	94
Хронический болевой синдром	32	34	31	33,3	30	32,7	93
Всего	248	100	250	100	248	100	746

Для выявления биологических и психосоциальных потребностей обследуемых был разработан специальный опросник, который включал следующие блоки: биологические и медицинские проблемы пациента (проблемы питания, болевой синдром, слабость, контроль тазовых функций, ограничение самостоятельности, проблемы внимания и прочее); психологические проблемы (внутренняя картина болезни, уровень семейной поддержки, доступность религиозных ритуалов, чувство вины перед родственниками и прочее); социальные проблемы (чувство изоляции, финансовые затруднения).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить вклад отдельных биологических и психосоциальных потребностей людей пожилого и старческого возраста в обеспечение качества их жизни при уходе на дому.

На втором этапе исследования приняли участие 250 пациентов пожилого возраста 65–73 лет (средний возраст — 67,1±2,4 года) и 248 пациентов старческого возраста 75–82 лет (средний возраст — 78,1±1,9 года). Людей среднего возраста в данный этап исследования не включали. Для определения качества жизни был применен опросник SF-36 [1]. На данном этапе работы были выявлены наиболее важные биологические и психосоциальные детерминанты качества жизни людей пожилого и старческого возраста при уходе на дому.

Была проведена экспертная оценка мер, которые в наибольшей степени способны реализовать достижение максимально возможного качества жизни посредством воздействия на выявленные биологические и психосоциальные детерминанты. Была создана экспертная группа из 4 человек (один доктор медицинских наук, три кандидата медицинских наук). Все члены экспертной группы имели шифр научной специальности 14.01.30 — геронтология и гериатрия.

Третий этап исследования — внедрение разработанной модели и оценка ее эффективности — был выполнен на базе агентства «ЮСИ» в Красносельском р-не Санкт-Петербурга. Для этого были сформированы две группы лиц пожилого и старческого возраста 65–77 лет: контрольная (n=32, средний возраст — 67,4±1,8 года) и основная (n=31, средний возраст — 67,9±1,6 года). Пациенты контрольной группы получали стандартные меры ухода со стороны медицинских и социальных служб, в отношении пациентов основной группы была применена разработанная биопсихосоциальная модель активирующего ухода. Критериями включения в исследование были наличие заболеваний, которые требуют мер ухода на дому, пожилой и старческий возраст; критерием исключения — наличие психиатрических заболеваний, требующих ухода и затрудняющих вербальный контакт с пациентом. Период наблюдения составил 3 мес. По его окончании была проведена оценка эффективности разработанной модели, для чего учитывали следующие позиции: наличие дефектов ухода (неопрятный внешний вид, дерматит, сыпи, пролежни, нарушение гигиенических правил), нарушение пациентом объема, кратности, сроков приема лекарственных форм, изменения в области инъекций (уплотнение, инфильтрат, флебит), выполнение пациентом программ активирующей кинезиотерапии [1]. До и после периода наблюдения

определяли индекс активности повседневной жизни Бартел и качество жизни по опроснику SF-36. Заключительным этапом стало научное обоснование эффективности разработанной биопсихосоциальной модели активирующего ухода в гериатрической практике.

Для статистической обработки результатов был использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения *t*-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона, при экспертной оценке — методика 0-гипотезы с расчетом коэффициента χ^2. При статистической обработке была применена программа Statgraphics plus for Windows (версия 7.0).

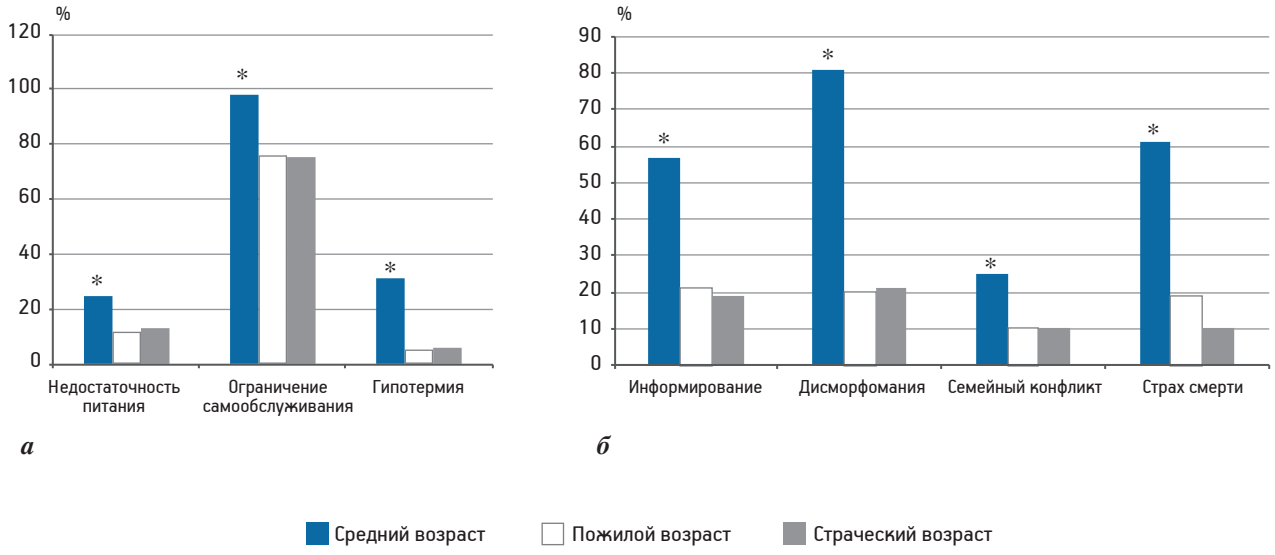
Результаты и обсуждение

При изучении возрастных различий биологических потребностей при уходе на дому было выявлено, что для людей среднего возраста наибольшие затруднения и вклад в снижение качества жизни приносили недостаточное питание — 24,5±2,3 %, ограничение самостоятельности при выполнении бытовых манипуляций из-за поражения суставов, болевого синдрома и других биологических причин — 98,4±8,7 %, а также синдром гипотермии — 31,4±3,1 % ($p<0,05$) по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста (*рисунок, а*).

В пожилом и старческом возрасте в достоверно большей степени были распространены такие потребности, как необходимость снизить болевой синдром — в пожилом возрасте 19,7±1,8 %, в старческом возрасте — 28,9±2,3 %; уменьшить чувство жажды (уменьшить степень обезвоживания) соответственно в пожилом и старческом возрасте 7,9±0,9 и 14,5±1,2 %; уменьшить выраженность дыхательных расстройств — 5,7±0,7 и 9,8±0,9 %; купирование синдрома задержки/недержания мочи — 7,4±0,8 и 12,5±1,1 %; купирование нарушений дефекации — 8,9±0,9 и 15,4±1,3 %; разрешение кожных проблем — 10,9±1 и 21±1,4 %; устранение слабости — 85,2±4,8 и 98,4±4,9 %; купирование нарушений терморегуляции в виде гипотермии — 10,4±1 и 31,5±2,1 % ($p<0,05$). Перечисленные потребности в достоверно большей степени были характерны для людей старческого возраста.

Такие биологические потребности, как необходимость в коррекции нарушений глотания, отечного синдрома, нарушений речи, дефицита внимания, были распространены в группах людей разного возраста без статистически достоверных различий.

В плане психологических потребностей для пациентов среднего возраста было характерно достоверное преобладание следующих из них: потребность более точного информирования о заболевании и его течении — 57,5±2,9 % (пожилой возраст — 21,4±1,9 %, старческий возраст — 19,8±1,8 %); купирование чувства тревоги и страха — 59,6±2,8 % (пожилой возраст — 31,5±2,0 %, старческий возраст — 31,6±2,1 %); купирование дисморфомании — 81,4±3,3 % (пожилой возраст — 20,1±1,8 %, старческий возраст — 21,2±1,7 %); устранение конфликта в семье, причиной которого является забо-



Распределение биологических (а) и психологических (б) факторов в соответствии с возрастом пациентов, M±m.

** $p<0,05$ при сравнении пациентов среднего и пожилого/старческого возраста*

левание, — 25,7±2,4 % (пожилой возраст — 10,3±1,5 %, старческий возраст — 10,4±1,4 %); купирование страха смерти — 61,2±3,0 % (пожилой возраст — 19,1±1,7 %, старческий возраст — 10,2±1,1 %); устранение ложной вины перед близкими родственниками в связи с заболеванием — 35,4±2,7 % (пожилой возраст — 20,2±1,8 %, старческий возраст — 5,7±0,7 %), $\rho<0,05$ (см. рисунок, *б*).

В то же время, для людей старших возрастных групп были характерны потребности в устранении дефицита общения (соответственно в среднем, пожилом и старческом возрасте — 71,6±3,4; 89,3±4,1 и 89,2±4,2 %); повышение роли семьи при уходе — 21,4±1,8; 56,3±2,3 и 72,9±3,1 %; повышение доверия к персоналу, осуществляющему уход, — 7,5±0,9; 21,3±1,8 и 39,4±2,2 %; повышение доступности медикаментов — 2,1±0,3; 5,7±0,9 и 12,9±1,1 %; повышение доступности религиозных обрядов — 5,3±0,7; 21,2±1,8 и 20,5±1,7 %, $\rho<0,05$.

Что касается изученных социальных потребностей, то распространенность их при уходе достоверно снижалась по мере увеличения возраста: потребность в уменьшении степени социальной изоляции была характерна для 78,4±3,1 % человек среднего возраста, 56,2±2,3 % пожилого и 31,5±1,9 % старческого возраста; потребность в повышении финансовой состоятельности — соответственно 95,8±4,0; 50,4±2,1 и 25,7±1,8 % ($\rho<0,05$) при сравнении пациентов среднего и пожилого, пожилого и старческого возраста.

Максимальными показателями физического компонента качества жизни в процессе ухода в изученной выборочной совокупности были следующие: физическое функционирование — 24,1±2,5 балла, ролевое функционирование — 26,2±2,7 балла, интенсивность боли — 19,4±2,1 балла, общее состояние здоровья — 17,3±2 балла. Положительную корреляцию с ними имели следующие биологические детерминанты качества жизни при уходе на дому: уменьшение астенических явлений посредством активирующей кинезиотерапии ($r=+0,9$, $\rho<0,05$); адекватная курация болевого синдрома согласно врачебным назначениям ($r=+0,8$, $\rho<0,05$); правильный уход за кожными покровами ($r=+0,8$, $\rho<0,05$); обеспечение комфортного температурного режима при наличии синдрома гипотермии ($r=+0,7$, $\rho<0,05$); обеспечение режима поступления жидкости для достижения адекватной гидратации ($r=+0,7$, $\rho<0,05$); нормализация стула посредством комплекса мер ухода ($r=+0,6$, $\rho<0,05$); нормализация мочеиспускания/устранение гигиенических последствий его нарушений ($r=+0,6$, $\rho<0,05$); максимально возможное восстановление дыхательной функции, в том числе посредством дыхательной гимнастики ($r=+0,5$, $\rho<0,05$); поддержание когнитивных способностей ($r=+0,5$, $\rho<0,05$); максимально возможное восстановление нарушенных двигательных способностей ($r=+0,5$, $\rho<0,05$); достижение адекватного потребностям пациента нутритивного статуса ($r=+0,5$, $\rho<0,05$).

Максимальными показателями психического компонента качества жизни при уходе в изученной совокупности были: психическое здоровье — 18,4±2,5 балла, ролевое эмоциональное функционирование — 26,5±2 балла, социальное функционирование — 28,3±2,3 балла, жизнеспособность — 23,1±2,3 балла. Положительную корреляцию с ними имели следующие психосоциальные детерминанты качества жизни при уходе на дому: создание среды для общения с человеком пожилого и старческого возраста, который нуждается в уходе ($r=+0,9$, $\rho<0,05$); активное участие семьи (микроокружения) в процессе ухода ($r=+0,9$, $\rho<0,05$); обеспечение доверия к обслуживающему медицинскому и социальному персоналу ($r=+0,8$, $\rho<0,05$); участие в процессе ухода представителей духовенства ($r=+0,7$, $\rho<0,05$); наличие физической доступности необходимых медикаментов ($r=+0,6$, $\rho<0,05$); купирование тревожно-депрессивного синдрома ($r=+0,5$, $\rho<0,05$).

Разработанная нами биопсихосоциальная модель активирующего ухода за пациентами пожилого и старческого возраста, согласно данным экспертной оценки, включает следующие основные элементы.

I. *Отбор для осуществления ухода*. По данным экспертных оценок производится по общепринятым критериям при возникновении состояния, когда автономная жизнедеятельность человека невозможна ($\chi^2=8,3$, $\rho<0,05$).

II. *Меры активирующего ухода*. Для поддержания максимально возможного качества жизни посредством влияния на его биологические детерминанты целесообразны следующие меры:

1) динамическое наблюдение со стороны лиц, осуществляющих уход, для своевременного обеспечения пациента медицинской помощью при необходимости, в частности при усилении астенического синдрома как индикатора ухудшения или осложнений основного процесса ($\chi^2=8,3$, $\rho<0,05$);

усилении/возобновлении болевого синдрома (χ^2=8,2, ρ<0,05); появлении/усилении поражения кожных покровов — зуд кожи, пролежни, сыпи, кожные осложнения инвазивных манипуляций (χ^2=8,1, ρ<0,05); незамедлительная консультация врача при появлении новой или усилении имеющейся у пациента симптоматики (χ^2=8,1, ρ<0,05);

2) применение приемов ухода для поддержания активности в повседневной жизни, то есть проведение активирующей кинезиотерапии и когнитивной гимнастики, минимизация пассивного ухода для достижения максимально возможного уровня самостоятельного функционирования, в том числе при наличии когнитивного дефицита (χ^2=8,1, ρ<0,05), двигательных нарушений (χ^2=8, ρ<0,05), дыхательных нарушений (χ^2=7,9, ρ<0,05);

3) создание благоприятных условий внешней и внутренней биологической среды при уходе: адекватная гидратация (χ^2=8,2, ρ<0,05); адекватный самочувствию пациента температурный режим (χ^2=8,1, ρ<0,05); адекватная гигиена при нарушении тазовых функций (χ^2=8, ρ<0,05).

Для поддержания максимально возможного качества жизни посредством влияния на психосоциальные детерминанты целесообразны следующие меры:

1) организация психологической поддержки в процессе ухода за счет подключения к уходу семьи пациента и других значимых для него людей (χ^2=8,2, ρ<0,05); формирование положительного образа медицинского и социального персонала, осуществляющего уход (χ^2=8,1, ρ<0,05); привлечение к уходу представителей церкви в зависимости от вероисповедания пациента (χ^2=8, ρ<0,05);

2) своевременное оказание психотерапевтической помощи при развитии тревожно-депрессивного синдрома (χ^2=8,1, ρ<0,05).

III. *Оценка эффективности ухода*. В практических целях, по данным экспертных оценок, эффективность ухода целесообразно определять по следующим критериям:

1) общий вид пациента без явных нарушений ухода (χ^2=8,1, ρ<0,05);

2) улучшение/поддержание на возможном уровне функционального статуса (χ^2=8, ρ<0,05);

3) определение в динамике при стабильном состоянии пациента индекса активности повседневной жизни Бартел (χ^2=8, ρ<0,05);

4) определение качества жизни по опроснику SF-36 (χ^2=8, ρ<0,05).

При общей оценке эффективности разработанной модели ухода были получены следующие результаты. В контрольной группе пациентов имела место положительная динамика лишь некоторых изученных показателей, в частности степени внешней опрятности (31,5±3,1 и 22,1±3,2 %, ρ<0,05), частоты развития пролежней (1,2±0,2 и 0,6±0,1 %, ρ<0,05), степени неадекватной гигиены кожи (61,5±5,4 и 10,1±1,5 %, ρ<0,05), частоты формирования патологических изменений в области инъекций (18,4±2,4 и 6,6±2,3 %, ρ<0,05). Такие показатели, как наличие дерматита, кожной сыпи, соблюдение предписанного режима и приверженность выполнению активирующей кинезиотерапии не претерпели изменений. При этом в основной группе пациентов по всем изученным

Таблица 2

Эффективность разработанной модели ухода за людьми пожилого и старческого возраста, *M±m* (%)

Изученный параметр	Контрольная группа, *n*=32		Основная группа, *n*=31	
	до начала наблюдения	через 3 мес	до начала наблюдения	через 3 мес
Внешняя опрятность	31,5±3,1	22,1±3,2 [3)*]	31,6±3,2	8,4±1,3 [1)*, 2)*]
Наличие дерматита	17,1±2,5	17,2±2,3	18±2,6	6,1±1,1 [1)*, 2)*]
Наличие кожной сыпи	5±1	5,1±1,1	5,1±1,1	2±0,9 [1)*, 2)*]
Наличие пролежней	1,2±0,2	0,6+0,1 [3)*]	1,2±0,3	0,3±0,1 [1)*, 2)*]
Неадекватная гигиена кожи	61,5±5,4	10,1±1,5 [3)*]	61,7±5,3	8,3±1,2 [1)*, 2)*]
Несоблюдение предписанного лечения	41,1±3,9	42,3±4,1	41,7±3,8	8,4±1,3 [1)*, 2)*]
Наличие изменений в области инъекций	18,4±2,4	6,6±2,3 [3)*]	18,3±2,3	6,3±1,1 [1)*, 2)*]
Выполнение активирующей кинезиотерапии	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,2	69,4±5,8 [1)*, 2)*]

[1)*] p<0,05 при сравнении с контрольной группой; [2)*] p<0,05 в динамике ухода за пациентами основной группы; [3)*] p<0,05 в динамике ухода за пациентами контрольной группы.

позициям был достигнут статистически достоверный положительный эффект (*табл. 2*).

При определении индекса активности повседневной жизни Бартел в динамике наблюдения, который во многом характеризует качество жизни пациента, нуждающегося в уходе, были получены следующие результаты. По истечении периода наблюдения по всем изученным позициям в основной группе пациентов имела место положительная динамика оцениваемых показателей, а также достоверная разность показателей по отношению к контрольной группе.

Так, в контрольной и основной группах через 3 мес наблюдения имели место следующие оцененные показатели: контролирование дефекации — соответственно 4,1±0,8 и 6,1±0,9 балла; контролирование мочеиспускания — 4,2±0,9 и 6,2±0,8 балла; персональная гигиена (чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причесывание, бритье, умывание лица) — 4,1±0,8 и 6,2±0,9 балла; посещение туалета (перемещения в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета) — 4,2±0,9 и 6,3±0,9 балла; прием пищи — 4,3±1,1 и 7,3±1,2 балла; перемещение (с кровати на стул и обратно) — 3,8±0,9 и 5,8±1,1 балла; мобильность (перемещения в пределах дома, в том числе при использовании вспомогательных средств) — 4±0,9 и 6,1±0,9 балла; одевание — 4,6±0,8 и 6,4±1 балла; подъем по лестнице — 3,3±0,6 и 4,5±0,4 балла; прием ванны — 4,4±0,7 и 6,5±0,9 балла ($\rho<0,05$). Надо отметить, что применение разработанной модели ухода способствует переходу пациента из состояния выраженной зависимости к состоянию умеренной зависимости — 39,6±2,6 и 71,2±2,9 балла ($\rho<0,05$), чего не наблюдали в контрольной группе.

При оценке эффективности разработанной модели ухода по динамике качества жизни были получены следующие данные. В основной группе под влиянием предложенной модели ухода имело место достоверное улучшение параметров качества жизни, которые достоверно отличались от таковых в контрольной группе. В частности, соответственно в контрольной и основной группах после окончания наблюдения имели место следующие показатели: общее здоровье — 18,3±2,2 и 25,1±2,1 балла; ролевое функционирование — 21,6±2,1 и 25,4±2,1 балла; боль — 11,5±1,4 и 8,1±0,9 балла; физическое функционирование — 23,3±2,1 и 27,3±2 балла; жизнеспособность — 22,2±2 и 26,1±2,1 балла; психическое здоровье — 21,7±2,1 и 25,4±1,9 балла; ролевое эмоциональное функционирование — 25,8±1,9 и 31,5±1,6 балла; социальное функционирование — 27,4±1,8 и 32,1±1,6 балла ($\rho<0,05$).

Таким образом, разработанная на основе выявленных нами возраст-ориентированных детерминант качества жизни, оригинальная модель биопсихосоциального активирующего ухода за гериатрическим контингентом пациентов на дому, отличием которой от традиционных подходов является применение активирующей кинезиотерапии и когнитивной гимнастики, способствует достижению более высокого уровня функциональности и самостоятельности гериатрического пациента, что сопровождается повышением качества жизни.

Заключение

Основными биологическими детерминантами обеспечения качества жизни при уходе за людьми старших возрастных групп на дому являются уменьшение астенических явлений посредством активирующей кинезиотерапии; адекватная курация болевого синдрома; уход за кожными покровами; обеспечение комфортного температурного режима и адекватная гидратация организма. Основными психосоциальными детерминантами обеспечения качества жизни пациентов данной категории являются создание среды для общения; активное участие семьи (микроокружения) в процессе ухода; обеспечение доверия к обслуживающему медицинскому и социальному персоналу; участие в процессе ухода представителей духовенства; наличие физической доступности необходимых медикаментов; купирование тревожно-депрессивного синдрома.

Модель биопсихосоциального активирующего ухода за гериатрическим контингентом пациентов на дому, ориентированная на повышение качества жизни, заключается в модификации биологической внутренней и внешней среды пациента, в основном за счет поддержания сил путем активирующей кинезиотерапии и когнитивной гимнастики, минимизации пассивного ухода для достижения максимально возможного уровня самостоятельного функционирования, а не просто уход для удовлетворения базисных потребностей.

Внедрение модели биопсихосоциального активирующего ухода за гериатрическим контингентом пациентов на дому обладает высокой эффективностью за счет улучшения степени опрятности пациентов на 23,6 %, повышения значения индекса активности повседневной жизни Бартел на 21,5 %

и улучшения качества жизни на 24,7 % по сравнению с традиционным уходом.

Литература

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями (в 2-х т.). Т. 2. М.: Антидор, 1998.

2. Денисов И.Н., Куницына Н.М., Ильницкий А.Н. и др. Маркетинг в здравоохранении и проблемы организации гериатрической службы // Фундаментальные исследования. 2012. № 4. С. 7.

3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Медико-социальная помощь пожилым группы повышенного риска // Клин. геронтол. 2005. № 1. С. 88–91.

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

5. Лисица Д.Н. Мобильная гериатрическая служба в общей врачебной практике // Врач. 2006. № 1. С. 32–34.

6. Максимова Н.Е. Катамнестическое исследование диспансерной когорты больных в возрасте старше 60 лет // Казан. мед. журн. 2006. № 6. С. 469–472.

7. Максимова Н.Е. Популяционная частота психических расстройств позднего возраста // Соц. и клин. психиат. 2005. № 1. С. 40–43.

8. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. Старческая астения как современная концепция геронтологии и гериатрии // Геронтология. 2013. № 2. С. 3–8.

9. Тиунова О.В. Методические особенности физкультурно-оздоровительной работы с людьми пожилого возраста // ЛФК и массаж. 2007. № 4. С. 20–32.

10. Шабалин В.Н. Современные задачи геронтологии и гериатрии // В сб.: Пожилой человек и общество: Материалы конф. М., 2012. С. 88–92.

11. Шикина И.Б., Вечорко В.И., Сергеева Ю.Б. Анализ заболеваемости населения старше трудоспособного возраста, обслуживаемого в амбулаторном центре города Москвы // Клин. геронтол. 2016. № 9–10. С. 71–72.

12. El-Faizy M., Reinsch S. Home safety intervention for the preventionof falls // Phys. Occup. Ther. Geriat. 1994. Vol. 12. P. 33–49.

13. Feder G., Cryer C., Donovan S., Carter Y. Guideline for the prevention of falls in people over 65 // Brit. med. J. 2000. Vol. 321. P. 1007–1011.

14. Tennstedt S., Howland J., Lachman M. et al. A randomized, controlled trial of a group intervention to reduce fear of falling and associated activity restriction in older adults // J. Geront. 1998. Vol. 53B. P. 384–392.

15. Thapa P.B., Gideon P., Cost T.W. et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 875–882.

16. Thapa P.B., Gideon P., Fought R.L., Ray W.A: Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents // Amer. J. Epidem. 1995. Vol. 142. P. 202–211.

17. Wagner E.H., LaCroix A.Z., Grothaus L. et al. Preventing disability and falls in older adults: A population-based randomized trial // Amer. J. Publ. Hlth. 1994. Vol. 84. P. 1800–1806.

18. Whooley M.A., Kip K.E., Cauley J.A. et al. Depression, falls, and risk of fracture in older women // Arch. intern. Med. 1999. Vol. 159. P. 484–490.

Поступила в редакцию 13.07.2018
После доработки 25.07.2018
Принята к публикации 02.08.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 243–249

A. N. Ilnitski[1], *K. I. Prashchayeu*[1], *S. S. Sultanova*[1], *V. V. Liutsko*[1, 2], *S. G. Gorelik*[1]

BIO-PSYCHO-SOCIAL MODEL OF ENERGIZING CARE OF THE ELDERLY AND SENILE AGE AT HOME

[1] Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371, e-mail: a-ilnitski@yandex.by;
[2] Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 11 Dobrolubova str., Moscow 127254

Due to the introduction of new medical technologies, there is an increase in the number of people, including the elderly and senile age, who have extended their lives, but who need constant care from medical and social services at home. In the study of age differences of biological needs in home care, it was found that for middle-aged people the greatest difficulties and contribution to the reduction of quality of life brought insufficient nutrition, limited independence in the performance of household manipulations due to joint damage, pain and other biological causes, as well as hypothermia syndrome compared with elderly and senile age. For people of older age groups was characterized by the need to bridge the lack of communication; enhancing the role of the family in the implementation of care; increased confidence in caregivers; increased availability of medicines; and increased availability of religious services. Developed on the basis of identified age-based determinants of quality of life, the original model of the bio-psychosocial activating care for the geriatric contingent of patients at home, the difference from traditional approaches is the use of activating kinesitherapy and cognitive exercises, contributes to the achievement of a higher level of functionality and independence of the geriatric patient, which is accompanied by improving the quality of life.

Key words: *bio-psychosocial activating care, geriatric patient, home care, kinesotherapy, cognitive gymnastic*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 314.44:616.12-005.4-0057.75(470)«2006/2017»

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 250–255

С. А. Чандирли[1], С. Н. Пузин[2], О. Т. Богова[1], В. Н. Потапов[1]

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД 2006–2017 гг.

[1] Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, e-mail: rmapo@rmapo.ru; [2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: rektorat@sechenov.ru

В статье проанализированы структура и динамика инвалидности вследствие ИБС населения РФ в пенсионном возрасте в период 2006–2017 гг. Выявлено преобладание в структуре инвалидов пенсионного возраста во все годы исследования. Их общее число большое — 2,3 млн человек за 12 лет, и в динамике постоянно снижается. Уровень инвалидности в данной возрастной группе высокий, в среднем в год — 61,5 на 10 тыс. соответствующего населения, в первые годы исследования значительно меньше уровня инвалидности в группе инвалидов среднего возраста, однако в последние годы эти показатели близки по значению. Структура инвалидности лиц пенсионного возраста с 2010 г. сформирована повторно признанными инвалидами.

Ключевые слова: инвалидность, пенсионный возраст, первичная инвалидность, повторная инвалидность, ишемическая болезнь сердца

Современное демографическое состояние мирового общества характеризуется необратимым процессом старения населения [6]. Увеличение численности пожилых людей с высокой потребностью в медицинской и социальной поддержке со стороны государства ложится тяжелым бременем на экономику стран мира. Драматичность ситуации определяется также тем, что присущие данному контингенту болезни часто вызывают стойкие нарушения здоровья, приводя к ограничению жизнедеятельности и инвалидности [2, 3, 5]. Исследования, проведенные в странах с продолжительностью жизни более 70 лет, показали, что около 11,5 % жизни человека приходится на годы, связанные с инвалидностью [1, 8]. Ведущие позиции среди всех классов болезней, приводящих к инвалидизации, на протяжении многих лет занимали сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС [4, 7, 9].

Цель работы — изучение структуры инвалидности вследствие ИБС населения РФ в пенсионном возрасте за 2006—2017 гг., выявление особенностей формирования, основных тенденций динамики.

Материалы и методы

Материалом послужили сведения формы государственного статистического наблюдения (7-собес), статистические сборники ФГБУ ФБМСЭ Минтруда России, Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Методы исследования — ретроспективный анализ, выкопировка данных, статистический, графический методы.

Результаты и обсуждение

В структуре инвалидности класса болезней системы кровообращения в РФ в 2006—2017 гг. на долю ИБС приходится в среднем 40,5 %, что выводит данную нозологическую форму в число лидеров. Несмотря на общую тенденцию к снижению инвалидности по всем классам болезней, общее число инвалидов вследствие ИБС остается значительным — 4,6 млн человек за период 2006—2017 гг. Анализ структуры инвалидности по возрасту выявил, что половина признанных инвалидами за этот период, а именно около 2,3 млн человек, составляют лица пенсионного возраста. Преобладание инвалидов пенсионного возраста обнаруживается в течение всего периода исследования, особенно значительно в последние годы, что связано, прежде всего, с разным темпом убыли в исследуемых возрастных группах. Если инвалидов пенсионного возраста в 2006 г.

было 272,8 тыс. при 248,4 тыс. лиц среднего возраста, то уже в 2017 г. эти значения составляют 122,8 и 84,8 тыс. Число инвалидов молодого возраста во все годы исследования было небольшим — всего 216,6 тыс. за 12 лет.

Удельный вес лиц пенсионного возраста также выше — в среднем 51,6 % против 43,8 и 4,6 % инвалидов среднего и молодого возраста соответственно. Следует отметить, что с 2010 г. более половины всех инвалидов составили пенсионеры, причем их удельный вес в динамике за 12 лет постоянно увеличивался (с 48,8 % в 2006 г. до 56,7 % в 2017 г.) за счет инвалидов среднего и молодого возраста (*рис. 1*).

По интенсивному показателю инвалидности наблюдается несколько иная картина. Среднемноголетнее значение уровня инвалидности у лиц пенсионного возраста составляет 61,6 на 10 тыс. соответствующего населения, и это несколько меньше аналогичного показателя для средней возрастной группы. В первые годы исследования разница в показателях была значительной в группах инвалидов пенсионного и среднего возраста — 93,7 против 119,6 на 10 тыс. соответствующего населения в 2006 г. Однако в связи с резким снижением уровня инвалидности лиц среднего возраста в 2010 г. (темп убыли составил 31,5 %) с 2010 г. уровень инвалидности в группе пенсионеров почти сравнялся по значению с аналогичным показателем у лиц среднего возраста, а именно, в 2010 г. — 69,1 на 10 тыс. соответствующего населения средней возрастной группы и 66,9 на 10 тыс. соответствующего населения в группе пенсионеров, в 2017 г. — 35,2 и 33,4 на 10 тыс. соответствующего населения (*рис. 2*).

Инвалидность вследствие ИБС в РФ сформирована, в основном, повторно признанными инвалидами (ППИ) — 2,9 млн за 2006–2017 гг., впервые признано инвалидами (ВПИ) за тот же период 1,7 млн. Такое соотношение ВПИ и ППИ наблюдают для инвалидов среднего и молодого возраста. В то же время, структура инвалидности лиц пенсионного возраста имеет свои особенности. В 2006 г. число ВПИ значительно превышает ППИ — 238,5 тыс. против 34,4 тыс. Однако динамика ВПИ и ППИ имеет разнонаправленный характер: число ВПИ резко снижалось в 2007–2008 гг. (темп убыли –33,5 и –21,9 %) и продолжает постоянно снижаться, а число ППИ, наоборот, увеличивается (особенно резко в 2007–2008 гг., с темпом роста +173,8 и +28 %). Такая динамика привела к тому, что в 2006–2009 гг. превалирует число ВПИ, а с 2010 г. ППИ становится больше, и к 2017 г. их число равно 81,6 тыс., в то время как ВПИ — только 41,1 тыс. Вероятно, причиной значительного числа ВПИ лиц пенсионного возраста в начале исследования является вступление в силу Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ, который заменил льготы на денежные выплаты (*рис. 3*).

В структуре первичной инвалидности по возрасту пенсионеры во все годы преобладают — в среднем в год 66,6 %, хотя их удельный вес в динамике за 12 лет уменьшается с 78 % в 2006 г. до 60,1 % в 2017 г. Несколько иную структуру имеет повторная инвалидность лиц пенсионного возраста. По среднемноголетним показателям, удельный вес инвалидов среднего возраста несколько выше, чем лиц пенсионного возраста, — 53,2 против 41,7 %, что особенно выражено в первые годы



Рис. 1. Структура общей инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг.

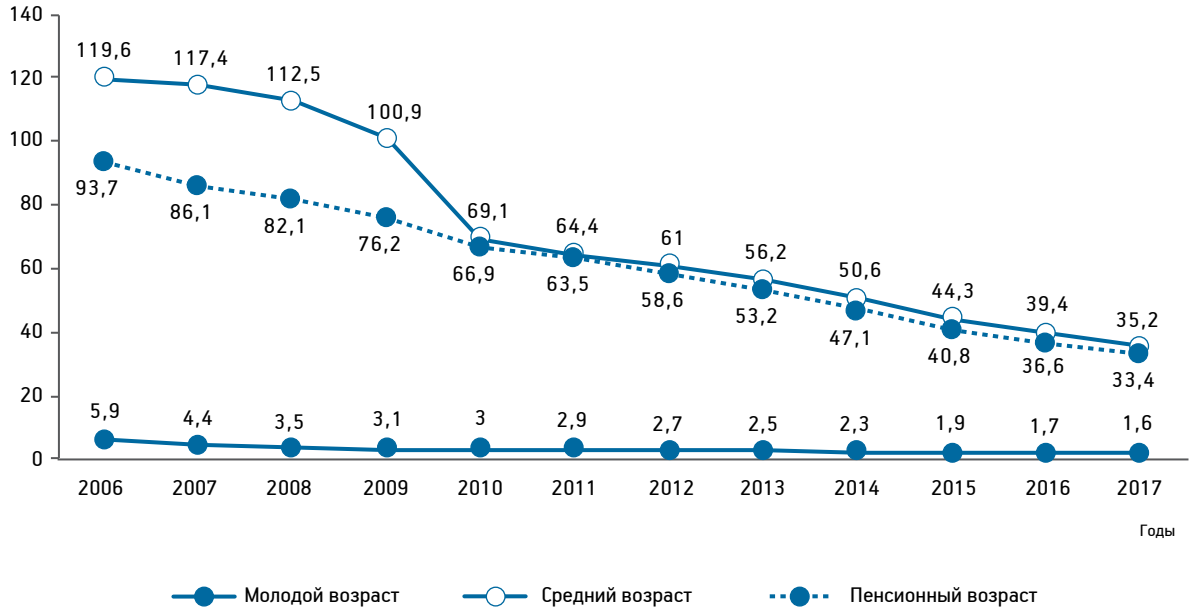


Рис. 2. Уровень общей инвалидности вследствие ИБС в различном возрасте в РФ в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).

Среднее значение в молодом возрасте — 2,9; в среднем — 72,6; в пенсионном — 61,5

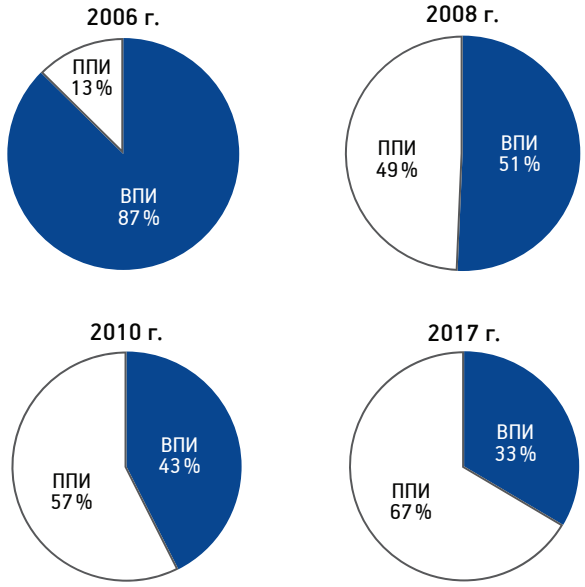


Рис. 3. Соотношение впервые признанных инвалидами (ВПИ) и повторно признанных инвалидами (ППИ) вследствие ИБС у лиц пенсионного возраста

исследования, когда в 2006 г. доля инвалидов-пенсионеров составила всего лишь 13,6 %, в то время как основную массу составляли инвалиды среднего возраста — 75,8 %. Но в динамике за 12 лет доля инвалидов пенсионного возраста увеличивалась, а среднего возраста — уменьшалась, и с 2014 г. больше половины всех ППИ была представлена инвалидами пенсионного возраста (*рис. 4*).

Уровень первичной инвалидности лиц пенсионного возраста в среднем равен 30,1 на 10 тыс. соответствующего населения и превышает аналогичные показатели в других возрастных группах, особенно значительно в первые годы исследования. Однако впоследствии, в связи с резким уменьшением значения уровня первичной инвалидности пенсионеров в 2007–2008 гг. (темп убыли составил –34,1 и –23 %), превышение оказалось не столь существенным: 81,9 (пенсионный возраст) и 27,2 (средний возраст) на 10 тыс. соответствующего населения в 2006 г. и 11,2 и 10 на 10 тыс. соответствующего населения — в 2017 г. (*рис. 5*).

В отличие от первичной инвалидности, уровень повторной инвалидности во все годы наиболее высокий у инвалидов среднего возраста (в среднем 55,2 % на 10 тыс. соответствующего населения). Разница в уровне инвалидности лиц пенсионного и среднего возраста определяется особенностями их динамики за 12 лет исследования. Так, уровень повторной инвалидности лиц среднего возраста постоянно уменьшался, особенно значительно в 2010 г., темп убыли составил 34,6 %, а показатель наглядности — 27,3 %. У лиц пенсионного возраста этот показатель резко возрастал в 2007–2008 гг. — почти в 3,5 раза (темп роста +95,8 и +26,2 %), а затем постоянно снижался. Следовательно, если в 2006 г. уровень повторной инвалидности определялся значениями 11,8 (пенсионный возраст) и 92,4 (средний возраст),

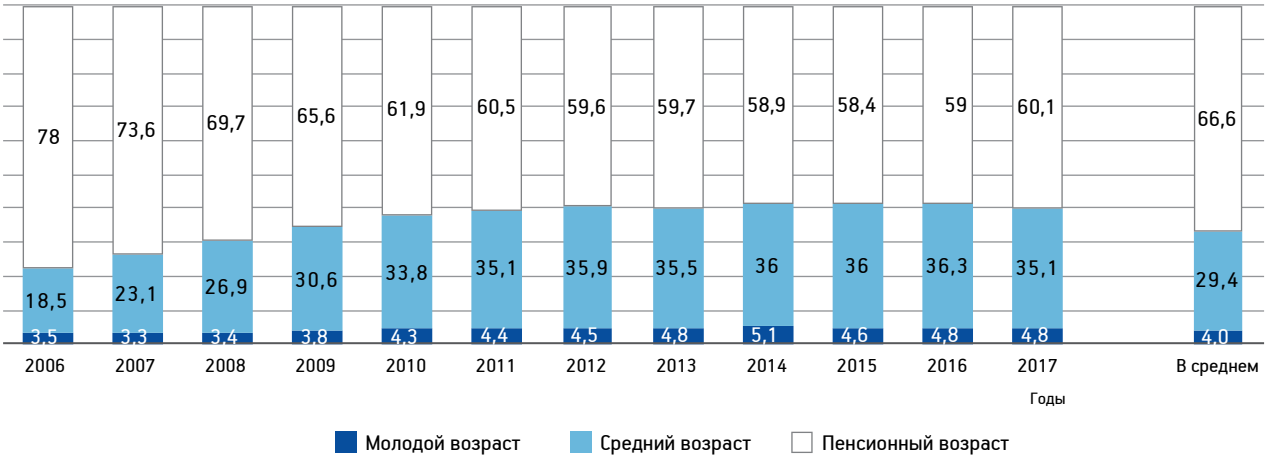


Рис. 4. Структура первичной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг.

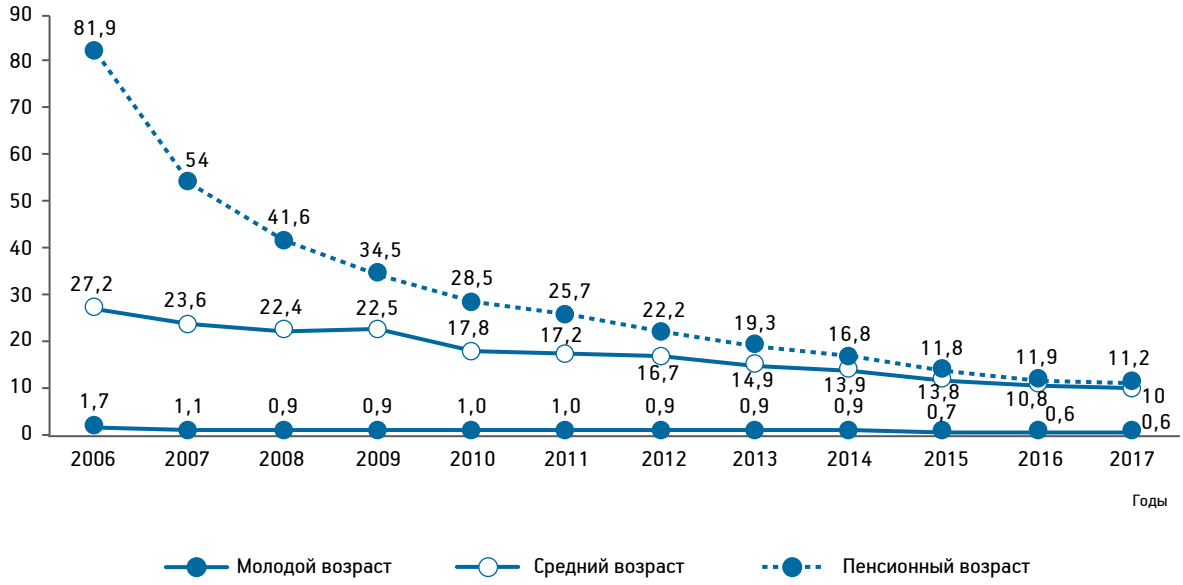


Рис. 5. Уровень первичной инвалидности вследствие ИБС в РФ с учетом возраста в 2006–2017 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).

Среднее значение в молодом возрасте — 0,9; в среднем — 17,4; в пенсионном — 30,1



Рис. 6. Структура повторной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг.

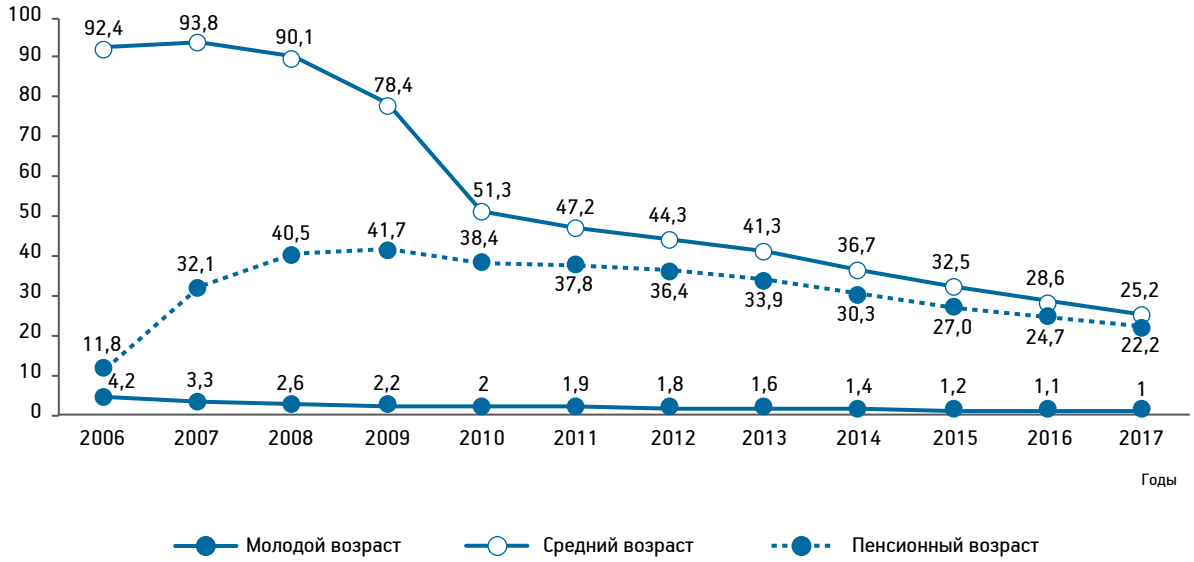


Рис. 7. Уровень повторной инвалидности вследствие ИБС в РФ с учетом возраста в 2006–2017 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).

Среднее значение в молодом возрасте — 2; в среднем — 55,2; в пенсионном — 31,4

то в 2017 г. — 22,2 и 25,2 на 10 тыс. соответствующего населения (*рис. 6*). Соответственно, в 2006 г. доля лиц пенсионного возраста в структуре повторной инвалидности незначительна — всего 13,6 %, но в динамике за 12 лет постоянно увеличивалась, и к 2017 г. удельный вес достиг 55,2 %, при этом с 2012 г. доля пенсионеров в структуре становится преобладающей (*рис. 7*).

Заключение

Таким образом, инвалидность вследствие ИБС в РФ за 2006–2017 гг. составляет значительную долю в структуре всего класса болезней системы кровообращения. Общее число инвалидов вследствие ИБС за 12 лет большое, но имеет четкую тенденцию к снижению. Согласно нашим данным, инвалиды пенсионного возраста преобладали в структуре по возрасту во все годы, и их удельный вес в динамике за 12 лет увеличивался за счет инвалидов среднего и молодого возраста. При этом в структуре повторно признанных инвалидами лица пенсионного возраста преобладают с 2012 г., в то время как в 2006–2011 гг. их существенно меньше, чем инвалидов среднего возраста, причиной чему является увеличение численности повторно признанных инвалидами пенсионного возраста более чем в 3 раза в 2007–2008 гг. Кроме того, удельный вес впервые признанных инвалидами лиц пенсионного возраста за 12 лет уменьшался за счет инвалидов среднего и молодого возраста, что связано со значительным снижением первичной инвалидности у граждан пенсионного возраста, особенно в первые годы исследования.

Уровень инвалидности лиц пенсионного возраста во все годы уступает аналогичному показателю у инвалидов среднего возраста, причем в первые годы исследования значительно. Лишь у впервые признанных инвалидами наиболее высокий уровень инвалидности отмечается у пенсионеров. Динамика уровня инвалидности характеризуется снижением показателя во всех возрастных группах. При этом у лиц пенсионного возраста, впервые признанных инвалидами, наблюдается значительное уменьшение уровня первичной инвалидности в 2007–2008 гг., а у повторно признанных инвалидами пенсионеров при сохранении общей тенденции к снижению уровня повторной инвалидности к 2017 г., в первые годы исследования наблюдали увеличение показателя почти в 3,5 раза.

Проведенный анализ свидетельствует о преобладании лиц пенсионного возраста в структуре инвалидности вследствие ИБС в РФ за 2006–2017 гг., особенно в последние годы. Высокий уровень инвалидности, увеличение доли инвалидов данной возрастной группы, подтверждающих инвалидность при переосвидетельствовании, актуализируют вопросы создания дифференцированных

программ по профилактике и снижению инвалидности граждан пенсионного возраста.

Литература

1. *Всемирная организация здравоохранения*. Информационный бюллетень. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru/.

2. *Дымочка М.А., Гришина Л.П.* Анализ показателей инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в динамике за 2011–2015 гг. // Мед.-соц. пробл. инвалидности. 2016. № 4. С. 97–103.

3. *Зверев К.В.* Инвалидность вследствие ИБС у лиц пенсионного возраста и их социальная реабилитация: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.

4. *Каусова Г.К.* Инвалидность от сердечно-сосудистых заболеваний // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и истории мед. 2005. № 2. С. 24–25.

5. *Коробов М.В., Хорьков О.В.* Особенности инвалидности граждан пенсионного возраста Санкт-Петербурга // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2015. Т. 18. № 4. С. 12–17.

6. *Соколовская Т.А.* Демографические проблемы и состояние здоровья населения пожилого возраста // Геронтология. 2013. № 1. URL: gerontology.esrae.ru/ru/1–6 (дата обращения: 26.01.2019).

7. *Шмыкова М.В.* Инвалидность вследствие БСК у лиц пенсионного возраста и потребность в медико-социальной реабилитации: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.

8. *Dolansky M.A., Moore S.M.* Older adults' early disability following a cardiac event // West J. Nurs. Res. 2008. Vol. 30. № 2. P. 63–80.

9. *Mendes de Leon C.F., Bang W., Bienias J.L. et al.* Changes in disability before and after myocardial infarction in older adults // Arch. intern. Med. 2005. T. 165. № 7. P. 763–768.

Поступила в редакцию 24.01.2019
После доработки 28.01.2019
Принята к публикации 12.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 250–255

S. A. Chandirli [1], S. N. Puzin [2], O. T. Bogova [1], V. N. Potapov [1]

FEATURES OF THE FORMATION OF DISABILITY DUE TO CORONARY HEART DISEASE IN PEOPLE OF RETIREMENT AGE IN THE RUSSIAN FEDERATION IN THE PERIOD 2006–2017

[1] Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, 2/1 bld. 1 Barrikadnaya str., Moscow 125993, e-mail: rmapo@rmapo.ru; [2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow 119881, e-mail: rektorat@sechenov.ru

The article analyzes the structure and dynamics of disability due to coronary heart disease of the Russian Federation at the retirement age in the period 2006–2017. Revealed the prevalence in the structure disabilities of retirement age in all years of the study. Their total number is large — 2,3 million and constantly decreases. The level of disability in this age group is high, in the first years of the study it is much less than the level of middle-aged disabilities, but in recent years they differ slightly. The structure of disability of retirement age since 2010 is formed by re-recognized disabled people.

***Key words**: disability, retirement age, primary disability, repeated disability, coronary heart disease*

© Е. М. Васильченко, 2019
УДК 617.58-089.873-053.9-058.57

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 256–261

Е. М. Васильченко

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С УТРАТОЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ

Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, 654055, Кемеровская обл., Новокузнецк, ул. Малая, 7, e-mail: root@reabil-nk.ru

Изучали обращаемость за оказанием протезно-ортопедической помощи пациентов с культей конечности вследствие облитерирующих заболеваний периферических артерий на основе популяционного регистра ампутаций конечности. Установлено, что на первичное протезирование обращаются не более 34% инвалидов после ампутации нижней конечности. Показатель снижается у пациентов старше 60 лет, резкое падение — до 16,2% — наблюдали в возрастной группе 70 лет и старше. Особенно низкие показатели обращаемости на протезирование выявлены у женщин старше 70 лет. Предлагается формирование и реализация в регионах межведомственных реабилитационных программ для повышения уровня мобильности и качества жизни данного контингента.

Ключевые слова: ампутация нижней конечности, инвалиды, обращаемость за оказанием протезно-ортопедической помощи, пожилой и старческий возраст

Ампутация нижней конечности не только негативно влияет на продолжительность жизни, но и влечет за собой существенные социальные потери самого пациента, его окружения, приводит к значительному социально-экономическому ущербу общества в целом [8, 9]. В экономически развитых странах заболевания периферических артерий являются основной причиной ампутации (70—90 % случаев) [12, 17, 18, 23]. Сходная тенденция зафиксирована в России [6]. Распространенность заболеваний периферических артерий и связанных с ними ампутаций нижней конечности увеличивается в старших возрастных группах [1, 11, 14, 16, 19]. С другой стороны, по данным статистики, увеличивается доля женщин пожилого и старческого возраста, что придает проблеме ампутации нижней конечности особую остроту в связи с их физическими, эмоциональными и психическими особенностями [19, 22].

Ампутация конечности на уровне голени или бедра является основанием для установления таким пациентам группы инвалидности в учреждении медико-социальной экспертизы. Хотя для инвалидов с культей нижней конечности обеспечение функциональным протезом является ключевым звеном процесса реабилитации, только часть пациентов обращаются за оказанием протезно-ортопедической помощи [20, 21]. Вполне очевидно, что в старших возрастных группах увеличивается доля лиц с тяжелой сопутствующей патологией, препятствующей проведению мер первичного протезирования, что делает перспективы реабилитации и качества жизни данного контингента весьма сомнительными [8]. Статистические данные об обеспеченности протезно-ортопедическим изделиями инвалидов с утратой нижней конечности в зависимости от возраста и пола отсутствуют.

Цель работы — сравнительный анализ обращаемости пациентов с утратой конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий за оказанием протезно-ортопедической помощи в зависимости от возраста и пола.

Материалы и методы

Анализ обращаемости на первичное протезирование нижних конечностей проводили в разных половозрастных группах жителей Новокузнецка, которым была проведена ампутация нижней конечности по поводу облитерирующих заболеваний артерий недиабетического генеза (атеросклероз, тромбангиит; коды по МКБ-10 — I70—I89) в период 1996—2015 гг. Больных сахарным диабетом не включали в исследование. Последнее было вызвано необходимостью формирования однородной выборки по признаку «причина ампутации», которой при атеросклерозе и тромбангиите была крити-

ческая ишемия конечности. При сахарном диабете причиной ампутации конечности, помимо ишемии, могут быть другие факторы, в первую очередь тяжелые инфекционные осложнения, наличие сепсиса, угрожающего жизни больного, что вынуждает хирурга к проведению ампутации даже в тех случаях, когда признаки ишемии выражены не столь значительно.

Основой для исследования послужили сведения информационной системы «Регистр больных с ампутациями конечности г. Новокузнецка», функционирующей на базе ГБУЗ КО «Новокузнецкий медицинский информационно-аналитический центр» (ГБУЗ КО НМИАЦ), за период 1996–2015 гг. [4]. Информационная система аккумулирует персонифицированные сведения обо всех госпитализациях жителей города в хирургические стационары медицинских организаций, связанные с ампутацией конечности. Критерий включения в базу данных регистра — случаи утраты нижней конечности на уровне голени или бедра, плеча или предплечья.

Медицинский раздел регистра ампутаций конечности сформирован на основе автоматизированной информационной системы «Учет и анализ деятельности стационаров города» (форма № 066/у) ГБУЗ КО НМИАЦ Новокузнецка. Медицинская информация дополнена сведениями органов ЗАГС о статусе (жив или умер) пациента и о факте протезирования в соответствии с базой данных Лаборатории сложного и атипичного протезирования ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, осуществляющей первичное протезирование конечности в Кемеровской обл.

Перечень реквизитов для персонифицированного учета случаев ампутации конечности включает: личные идентификационные данные, пол, дату рождения пациента; код операции (уровень усечения конечности); дату операции; диагноз (заболевание, по поводу которого выполнена ампутация конечности по МКБ 9-го и 10-го пересмотра); стационар, в котором выполнена операция; дата смерти (по данным органов ЗАГС); дата и уровень протезирования. В регистре учитываются данные об ампутациях, выполненных только жителям Новокузнецка.

В исследование были взяты 1 958 больных с постампутационными дефектами (ПАД) нижней конечности на уровне голени или бедра вследствие облитерирующих заболеваний артерий (ОЗА). Средний возраст пациентов составил 67±0,2 года. По полу пациенты с ПАД конечности распределились следующим образом: 1 290 мужчин (средний возраст 64,3±0,2 года); 678 женщин (средний возраст 71,6±0,4 года). Приведенные данные о возрасте пациентов представлены в формате $M \pm m_x$, где M — среднее арифметическое, m_x — ошибка среднего арифметического. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину в процентах. Выделены следующие возрастные группы мужчин и женщин: младше 50 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше. Для формирования возрастных групп использовали возраст пациентов на момент ампутации конечности.

Для определения времени, прошедшего после ампутации конечности до начала протезирования, использовали дату выдачи заказа при первом обращении пациентов за оказанием протезно-ортопедической помощи и дату первой ампутации. Анализ обращаемости на протезирование конечности через 6, 12, 18, 24, 36 мес после выполненной первой большой (на уровне голени или бедра) ампутации у данного контингента больных изучали с помощью таблиц дожития [10]. В качестве конечной точки исследования установлен срок 36 мес, так как через 3 года после ампутации мероприятия первичного протезирования фактически завершаются. Для иллюстрации использованного статистического метода анализа, таблица дожития приведена в разделе «Результаты и обсуждение» (*табл. 1*). Остальные результаты представлены в работе без демонстрации промежуточных данных. Моментом включения больных в когорту считали дату первой ампутации. Выбывшими считали пациентов, не обратившихся за оказанием протезно-ортопедической помощи (в том числе и умерших) на дату исследования. Определяли долю участников исследования, у которых изучаемый исход (протезирование конечности) не наступил на конец интервала наблюдения. В соответствии с алгоритмом статистического метода вначале определяли вероятность (или относительную частоту) протезирования конечности в течение интервала (см. табл. 1, столбец E). Далее рассчитывали кумулятивную (результирующую) вероятность не протезировать конечность для данного контингента пациентов (см. табл. 1, столбец F). Кумулятивную вероятность появления изучаемого исхода на конец каждого интервала (начиная со второго) вычисляли путем умножения вероятности для данного интервала на предыдущую кумулятивную вероятность. Обращаемость на протезирование (см. табл. 1, столбец H) определяли по формуле:

Таблица 1

Обращаемость на протезирование пациентов с постампутационным дефектом нижней конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий

A	B	C	D	E	F	G	H	I
0–6	1 958	90	650	0,06	0,945	94,5	5,5	0,5
6–12	1 218	152	163	0,13	0,866	81,9	18,1	1
12–18	903	59	109	0,07	0,930	76,2	23,8	1,2
18–24	735	34	112	0,05	0,950	72,3	27,7	1,4
24–36	589	23	149	0,04	0,955	69,1	30,9	1,6

Примечание. A — интервал в месяцах; B — число лиц с утратой конечности на начало интервала (чел.); C — число лиц, обратившихся на первичное протезирование в течение интервала (чел.); D — число пациентов, выбывших из наблюдения в результате смерти или у которых закончился период наблюдения в течение периода (чел.); E — вероятность протезирования конечности в течение интервала; F — вероятность не протезировать конечность в течение интервала; G — кумулятивная вероятность не протезировать конечность на конец интервала, %; H — кумулятивная обращаемость на протезирование конечности на конец интервала, %; I — стандартная ошибка кумулятивной обращаемости, %.

$X=(1-Y)\cdot 100\,\%$, где X — обращаемость на протезирование конечности; Y — кумулятивный шанс не протезировать конечность.

Вычисляли стандартную ошибку кумулятивной обращаемости (m_x) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) [10]. Сравнительный анализ обращаемости на протезирование в группах, различающихся по полу и возрасту, проводили на конец интервала 0–12 мес (1 год), 12–24 мес (2 года) и 24–36 мес после ампутации с помощью log-rank-теста [10]. Нулевую гипотезу отвергали в случае $\rho<0,05$. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что через 1 год после ампутации протезно-ортопедическая помощь может быть оказана 18,1±1 % пациентов с ОЗА, через 2 года — 27,7±1,4 %, через 3 года — 30,9±1,6 % (см. табл. 1).

В среднем (на конец периода исследования) не более 30,9 % (95 % ДИ 27,8–34) инвалидов с утратой конечности вследствие ОЗА могут восстановить мобильность с помощью протеза. Анализ распределения пациентов с культей конечности вследствие ОЗА по возрасту выявил, что доля лиц младше 50 лет не превышала 6 %; удельный вес больных 50–59 лет составил 18 %, 60–69 лет — 32 %. Самой многочисленной была возрастная группа 70 лет и старше — 44 % от всех пациентов, включенных в исследование. Как видно из представленных данных, 76 % пациентов с культей нижней конечности вследствие ОЗА были лицами пожилого и старческого возраста (60 лет и старше).

Установлено, что обращаемость за оказанием протезно-ортопедической помощи в группах младше 50 лет, 50–59 лет, 60–69 лет варьировала в пределах: 22,2–29,5 % через 1 год после ампутации; 33,3–43,3 % через 2 года после усечения конечности; 36,3–47,4 % через 3 года (*табл. 2*). Отчетливо видно, что относительно более молодые пациенты (до 60 лет) чаще обращались за оказанием протезно-ортопедической помощи. Через 3 года шансы протезироваться у лиц младше 50 лет были в 1,3 раза выше, чем у пациентов 60–69 лет ($\rho=0,017$). Анализ показал, что в возрастной группе 70 лет и старше наблюдали резкое падение величины изучаемого показателя на конец периода исследования (36 мес) по сравнению с пациентами трех более молодых возрастных групп (в 2,9; 2,6; 2,2 раза соответственно), достигнутый уровень статистической значимости различий $\rho<0,01$ (для всех групп). Из всех пациентов, утративших конечность в возрасте 70 лет и старше, протезно-ортопедическая помощь в среднем может быть оказана 16,2 % (95 % ДИ 12–20,5).

Анализ численности половозрастных групп показал, что, наряду с неуклонным увеличением доли лиц старших возрастных групп, растет удельный вес женщин в этих группах (*рисунок*). Так, в возрастной группе младше 50 лет доля женщин составила 13 %, в группе 50–59 лет — 20 %, в группе 60–69 лет — 25 %, в группе 70 лет и старше — 50 %.

Обращаемость на протезирование через 36 мес после ампутации нижней конечности мужчин и женщин статистически не различалась в трех возрастных группах — младше 50 лет, 50–59 лет и 60–69 лет, $\rho>0,05$. В возрастной группе старше 70 лет зафиксировано резкое падение показателя обращаемости у женщин — 9,1 % (95 % ДИ 3,9–

Таблица 2

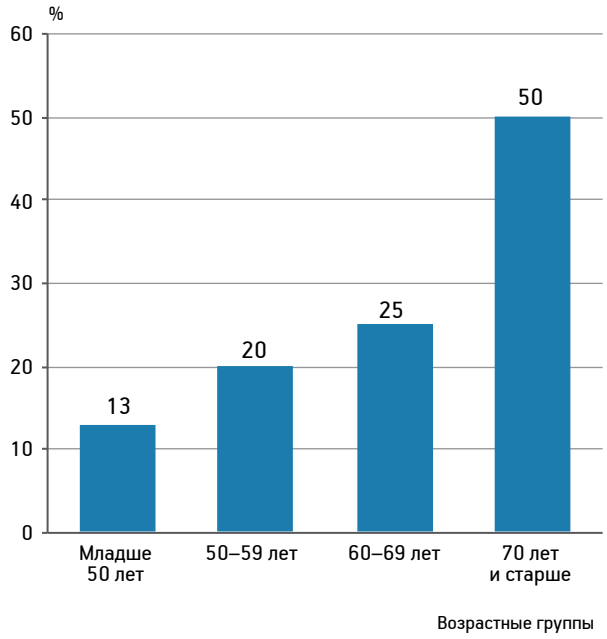
Обращаемость на протезирование пациентов разных возрастных групп после ампутации нижней конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий, $M \pm m_x$ (%)

Интервал, мес	Возрастные группы			
	младше 50 лет, *n*=112	50–59 лет, *n*=353	60–69 лет, *n*=636	70 лет и старше, *n*=857
0–6	15±3,1	8,3±1,4	6,5±1	1,9±0,5
6–12	29,5±4,2	23,6±2,3	22,2±1,8	9,4±1,3
12–18	40,8±4,7	32,7±2,8	28±2,3	12±1,6
18–24	43,3±5,3	36,7±3,2	33,3±2,5	14,2±1,8
24–36	47,4±5,5	41,9±3,5	36,3±2,9	16,2±2,1

14,3) по сравнению с мужчинами — 22 % (95 % ДИ 15,9–28,2), ρ<001.

Как видно из представленных данных, согласующихся с данными многочисленных исследований, ампутация конечности — это проблема лиц, в первую очередь, пожилого и старческого возраста [1, 11, 14, 16, 19]. В более ранних работах нами было установлено, что показатель частоты ампутаций нижней конечности вследствие ОЗА достигает своего максимума в возрастной группе 70 лет и старше [5]. Традиционно протезирование нижней конечности является основой реабилитации и обеспечивает восстановление мобильности, независимость в повседневной жизни [8]. Вместе с тем, как показано в настоящем исследовании, для проведения мер первичного протезирования обращаются не более 34 % от числа всех пациентов, перенесших большую ампутацию нижней конечности вследствие заболеваний периферических артерий недиабетического генеза. Более того, шанс протезироваться резко падает у инвалидов старше 70 лет. Согласно полученным результатам, особенно низка обеспеченность протезами женщин с культями конечности, также преимущественно в возрастной группе 70 лет и старше.

По нашему мнению, одной из причин низкой обращаемости за оказанием протезно-ортопедической помощи данного контингента является высокая смертность пациентов после ампутации конечности. По данным исследования, проведенного в Новокузнецке в период 1996–2008 гг., 50 % порог смертности лиц, перенесших ампутацию конечности по поводу заболеваний периферических артерий, достигался через 2 года [3]. 50 % порог смертности у женщин достигался уже через 1 год после операции. В настоящем исследовании средний возраст женщин (71,6 года) был существенно выше, чем мужчин (64,3 года). Таким образом, в ряде случаев пациенты просто не доживают до начала реабилитационных мер.



Распределение женщин с утратой нижней конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий по возрастным группам

Препятствием для протезирования и пользования протезом, кроме того, являются физические, когнитивные и психические особенности контингента лиц старческого возраста, наличие полиморбидной патологии [8, 13]. Так, например, освоение протеза нижней конечности, особенно бедра, требует значительных усилий и энергозатрат, что может привести к декомпенсации сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, присущих многим лицам старшего возраста, явиться противопоказанием для протезирования либо делает невозможным пользование протезом [8]. Требует усилий и сам факт обращения за оказанием протезно-ортопедической помощи: сбор и оформление документов, необходимых для освидетельствования в бюро медико-социальной экс-

пертизы, разработки индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, получения направления на протезирование в Фонде социального страхования. В развитых странах Европы и США получили практическое распространение программы по обучению маломобильных групп населения, в том числе инвалидов с культей конечности, навыкам передвижения, самообслуживания с использованием технических средств реабилитации [7, 15]. В нашей стране это направление практически не реализовано.

Заключение

Таким образом, бóльшая часть инвалидов пожилого и старческого возраста с утратой нижней конечности не обеспечены протезом, не обучены навыкам пользования креслом-коляской либо прикованы к постели и нуждаются в постороннем уходе [2]. В настоящее время в РФ вопросами реабилитации этой группы инвалидов, в силу ряда причин, медицинские и социальные службы занимаются мало. Вместе с тем, с учетом современных реабилитационных практик, в рамках региональной системы реабилитации возможно формирование реабилитационного комплекса для инвалидов с культей конечности пожилого и старческого возраста на основе внедрения альтернативных способов восстановления мобильности (адаптация к креслу-коляске), адекватной медицинской реабилитации, сопровождения силами специалистов социальной защиты при обращении за оказанием протезно-ортопедической помощи, организации мероприятий ухода на дому. Реализация этого направления на региональном уровне позволит повысить качество жизни данного контингента инвалидов.

Литература

1. Бурлева Е.П. Значение клинико-эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // Ангиол. и сосудистая хир. 2002. Т. 8. №. 4. С. 15–19.

2. Васильченко Е.М. Актуальные вопросы реабилитации инвалидов с утратой конечности. Значение протезирования и альтернативных способов восстановления мобильности // В сб.: Организационные и методические аспекты реализации индивидуальной программы реабилитации (абилитации) инвалида с нарушением функции опоры и движения. Актуальные вопросы формирования региональной системы реабилитации: Материалы докл. науч.-практич. конф. (5–6 октября 2017 г.). Новокузнецк: ИП Петровский К.В., 2017. С. 11.

3. Васильченко Е.М., Золоев Г.К. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий недиабетического генеза после ампутации нижней конечности: Популяционное исследование // Анналы хир. 2012. № 3. С. 48–54.

4. Васильченко Е.М., Золоев Г.К., Чеченин Г.И. Регистр ампутаций конечности. Впервые в России // Вест. Всерос. гильдии протезистов-ортопедов. 2010. № 2 (40). С. 27–29.

5. Васильченко Е.М., Золоев Г.К., Чеченин Г.И. Частота ампутаций нижней конечности вследствие облитерирующих заболеваний артерий в г. Новокузнецке. Значение медико-социальных и демографических факторов // В сб.: Всерос. науч.-практич. конф. «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке: приоритетные направления в диагностике и профилактике. Актуальные проблемы организации здравоохранения» (18–19 сентября 2014 г.). Новокузнецк, 2014. С. 27.

6. Васильченко Е.М., Золоев Г.К., Чеченин Г.И. Эпидемиология ампутации конечности в Новокузнецке // Здравоохр. РФ. 2011. № 3. С. 47–50.

7. Васильченко Е.М., Кислова А.С., Золоев Г.К. Организационно-методические аспекты адаптации к креслу-коляске инвалидов с ограничением способности к передвижению // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2013. № 2. С. 53–56.

8. Золоев Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности. М.: Литтерра, 2015.

9. Пузин С.Н. Социально-гигиеническая характеристика первичных инвалидов после ампутации нижних конечностей в Самарском регионе // В сб.: Человек и его здоровье: Материалы докладов VIII Рос. нац. конгресса. СПб., 2003. С. 308.

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2003.

11. Ahmad N., Thomas G.N., Gill P. et al. Lower limb amputation in England: prevalence, regional variation and relationship with revascularisation, deprivation and risk factors. A retrospective review of hospital data // J.R.Soc. Med. 2014. Vol. 107. № 12. P. 483–489.

12. Dillingham T.R., Pezzin L.E., MacKenzie E.J. Limb amputation and limb deficiency; epidemiology and recent trends in the United States // South. Med. J. 2014. Vol. 95. № 8. P. 875–883.

13. Firat S., Gore E., Byhardt R.W. Do «elderly fit» patients have less comorbidity? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 55. № 5. P. 1166–1168.

14. Fortington L.V., Rommers G.M., Postema K. et al. Lower limb amputation in Northern Netherlands: unchanged incidence from 1991–1992 to 2003–2004 // Prosthet. Orthot. Int. 2013. Vol. 37. № 4. P. 305–310.

15. Kirby R.L., Smith C., Parker K. et al. The Wheelchair Skills Program Manual // Access mode https://wheelchairskillsprogram.ca. Date of access: 02.08.2018.

16. Kolossváry E., Ferenci T., Kováts T. et al. Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004–2012) // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2015. Vol. 50. № 1. P. 78–85.

17. Ma V.Y., Chan L., Carruthers K.J. The Incidence, prevalence, costs and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the us: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain // Arch. Phys. Med. Rehab. 2014. Vol. 95. № 5. P. 986–995.

18. Mattes E., Norman P.E., Jamrozik K. Falling incidence of amputations for peripheral occlusive arterial disease in Western Australia between 1980 and 1992 // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997. Vol. 13. № 1. P. 14–22.

19. Rowe V.L., Lee W., Weaver F.A., Etzioni D. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996–2005 // J. Vasc. Surg. 2008. Vol. 49. № 4. P. 910–917.

20. Sansam K., Neumann V., Connor R.O. et al. Predicting walking ability following lower amputation: a systematic review of the literature // J. Rehab. Med. 2009. Vol. 41. № 8. P. 593–603.

21. Schoppen T., Boonstra A., Groothoff J.W. et al. Physical, mental, and social predictors of functional outcome in unilateral lower-limb amputees // Arch. Phys. Med. Rehab. 2003. Vol. 84. № 6. P. 803–811.

22. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D. et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences // J. Vasc. Surg. 2007. Vol. 45. № 6. P. 1185–1191.

23. Variations of rates of vascular surgical procedures for chronic critical limb ischemia and lower limb amputation rates in Western Swedish Counties. The West-coast Vascular Surgeons (WVS) Study Group // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997. Vol. 14. № 4. P. 310–314.

Поступила в редакцию 20.08.2018
После доработки 17.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 256–261

E. M. Vasilchenko

CURRENT ISSUES OF REHABILITATION OF THE DISABLED OLDER PERSONS WITH LIMB LOSS DUE TO OBLITERATIVE ARTERIAL DISEASE

Scientific and Practical Centre for Medical and Social Evaluation and Rehabilitation of Disabled Persons in Novokuznetsk, 7 Malaya str., Novokuznetsk 654055, Kemerovo region, e-mail: root@reabil-nk.ru

Utilization of prosthetic and orthotic care services among patients with limb stump due to obliterative diseases of peripheral arteries was analyzed based on population register of limb amputations. It was established that not more than 34% of patients apply for primary prosthesis after lower limb amputation. This rate decreases among patients older than 60 years, and significantly decreases among patients older than 70 years — down to 16,2%. In order to improve the mobility level and quality of life among this population of patients it is considered to design and implement interdepartmental rehabilitation programs in the regions.

Key words: *lower limb amputation, disabled persons, utilization of prosthetic and orthotic care services, elderly and senile age*

© В. А. Шептицкий, И. В. Птахина, О. А. Воронцова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 262–272
УДК 612.68(478.9)

В. А. Шептицкий, И. В. Птахина, О. А. Воронцова

СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКИЕ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА В ПРИДНЕСТРОВЬЕ

Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко, 3300-MD, Молдавия, ПМР, Тирасполь, ул. 25 Октября, 128, e-mail: septitchi@mail.ru

Проведено комплексное исследование социально-медицинских и конституциональных аспектов долгожительства в Приднестровье. Выявлен уровень долголетия, частота встречаемости наследственной предрасположенности к долголетию, особенности антропометрических показателей, соматической и психологической конституции долгожителей, состояние их здоровья, степень способности к самообслуживанию, семейное положение, профессиональная деятельность и уровень физической активности на протяжении жизни.

Ключевые слова: долгожители, индекс долгожительства, наследственная предрасположенность к долголетию, соматическая конституция, психологическая конституция, состояние здоровья, факторы долголетия

Проблема предупреждения преждевременного угасания функций различных органов и систем организма у современного человека и продления активного периода жизни становится одной из глобальных проблем человечества. В этой связи исследование функциональных особенностей организма, образа жизни людей, достигших 90-летнего возраста и сумевших в той или иной мере сохранить свое здоровье, выявление факторов долголетия приобретают особую ценность и активно проводятся в различных странах и регионах мира. Всестороннее исследование различных аспектов долгожительства, в том числе социально-медицинских и конституциональных, имеет высокий приоритет в современной геронтологии. Благодаря этим исследованиям выясняется ряд факторов, обусловливающих феномен долгожительства, их роль в связи с характерными региональными особенностями [1, 2, 6, 9, 10–25, 27–32].

Цель работы — выявление социально-медицинских и конституциональных аспектов долгожительства в Приднестровье.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие долгожители — представители населения 90 лет и старше, проживающие в Приднестровской Молдавской Республике (Приднестровье). В общей сложности обследованы и опрошены 448 долгожителей 90–107 лет (средний возраст — 93,86 года), 87 (19,4 %) мужчин, 361 (80,6 %) женщина, проживающих в Тирасполе, Бендерах, Дубоссарах, Рыбнице, Каменке, Григориополе, Слободзее, селах Слободзейского, Григориопольского, Дубоссарского, Рыбницкого и Каменского районов, что составляет 70,2 % от всех долгожителей Приднестровья. Участие в исследовании было добровольным, и обследуемые были проинформированы обо всех его аспектах. Долгожителей и их родственников заранее оповещали о предстоящем обследовании. В разновозрастную 1-ю контрольную группу вошли 360 человек 36–84 лет (средний возраст — 58,4 года), из них 80 мужчин и 280 женщин, постоянно проживающих в Приднестровье, отобранных по принципу случайной выборки. Во 2-ю контрольную группу пожилого и старческого возраста входили 200 человек 65–89 лет (средний возраст — 76,19 года), из них 40 мужчин и 160 женщин, отобранных по принципу случайной выборки. В ряде случаев (исследование социальных факторов долгожительства) для сравнения использовали данные Всесоюзных переписей населения 1926, 1939 и 1959 гг. [3, 4, 8].

Для исследования наследственной предрасположенности к долголетию, особенностей состояния здоровья, роли социальных факторов в долгожительстве, личностных особенностях проводили неоднократные опросы долгожителей, а также их близких родственников по стандартной многоаспектной медико-социальной карте ВОЗ (1987) и опросникам, разработанным на основе карты ВОЗ.

Общеклиническое исследование включало оценку жалоб, анализ личного и семейного анамнеза, наличие хронических заболеваний, возраст установления, изменения состояния здоровья в течение жизни, социофункциональный статус, общее самочувствие, субъективную оценку собственного здоровья, состояние психики, остроты зрения и слуха. Использовали систему анкетирования с последующим занесением результатов в компьютер и формированием базы данных в аналитической форме, позволяющей хранить материал, оперативно проводить дальнейший анализ. В качестве критериев уровня долгожительства были рассчитаны общепринятые индексы долгожительства: индекс долгожительства 1 (ИД 1) = число лиц 90 лет и старше/число лиц 60 лет и старше • 1000; индекс долгожительства 2 (ИД 2) = число лиц 100 лет и старше/число лиц 60 лет и старше • 1000. Гендерные различия в продолжительности жизни выявляли соотношением числа женщин/мужчин в разных возрастных группах долгожителей.

Для определения типа телосложения, антропоскопических признаков использовали общепринятые соматоскопические методы, схемы и шкалы. Антропометрические исследования включали следующие параметры: рост; масса тела; толщина кожно-жировых складок на плече, предплечье, спине, грудной клетке, животе, бедре и голени; обхватные размеры грудной клетки, в том числе при максимальном вдохе, плеча и предплечья, талии, бедер, бедра, голени, также определяли поперечный диаметр грудной клетки. Для определения площади поверхности тела (ППТ) использовали формулу Мостеллера:

$$BSA = \sqrt{\frac{weight \cdot height}{3600}},$$

где BSA — площадь поверхности тела, м^2; $weight$ — масса тела, кг; $height$ — рост, см.

Индекс Кетле (ИМТ) вычисляли по формуле: $I = m/h^2$, где I — индекс Кетле, кг/м^2; m — масса тела, кг; h — рост, м.

Помимо этого, части долгожителей (89 человек) была выполнена биоимпедансометрия [26] с помощью биоимпедансметра АВС-01 («МЕДАСС», Россия).

Определение конституционального типа мужчин проводили по широко известной схеме соматотипирования В. В. Бунака в модификации В. П. Чтецова, женщин — по схеме И. Б. Галанта. У 83 долгожителей проведены лабораторные исследования крови — общий анализ крови, биохимический анализ крови с применением общепринятых методов [7].

Для определения типа психологической конституции использовали тестовый опросник, разработанный нами на основе известных тестов Л. И. Санюкевича и Г. Айзенка, адаптированных к лицам преклонного возраста. В связи с тем, что основные четыре типа высшей нервной деятельности (ВНД) в популяции встречаются крайне редко, обработка результатов опросника позволяет выделить 24 «смешанных» типа. Расчет баллов для каждого из основных типов темперамента позволил определить его относительный вклад в индивидуальную структуру темперамента. В итоге, для каждого тестируемого выводится сочетание символов, отражающее степень выраженности черт, присущих тому или иному «основному» типу темперамента. Например, сочетание СФХМ демонстрирует, что у данного индивидуума превалируют свойства ВНД, присущие в большей степени для сангвиника, в меньшей — для флегматика и еще в меньшей мере — для холерика и меланхолика. Сравнение результатов, полученных при использовании разработанного опросника и опросника Л. И. Санюкевича на больших группах населения, демонстрирует его надежность. Исследования уровня экстраверсии—интроверсии у долгожителей проводили согласно методике Н. С. Глуханюк [5].

Статистический анализ полученных данных производили с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Office MS Excel 2007 и пакета прикладной статистической обработки данных IBM SPSS Statistics for Windows v. 20 (2011).

Результаты и обсуждение

Основные показатели долгожительства в Приднестровье

В результате исследований установлено, что в настоящее время на территории Приднестровья проживают 638 долгожителей, что составляет 0,13 % от численности населения, из них 525 (82,3 %) женщин и 113 (17,7 %) мужчин. Долгожителей 90–94 лет — 78,3 %, 95–99 лет — 19 %, 100 лет и старше — 2,7 %. Соотношение мужчин и женщин у долгожителей в целом составляет 1:4,7 и мало отличается в различных возрастных группах: в группе 90–94 года — 1:4,4, в группе 95–99 лет — 1:5,7, в группе 100 лет и старше — 1:4,6. Доля долго-

жителей в численности населения городов составляет менее 0,14 %, в селах — 0,12 %, причем большинство долгожителей, проживающих в настоящее время в городах, являются выходцами из сел. Так, в городах проживают 449 долгожителей (70,4 %), в селах — 189 (29,6 %), в то же время 75,9 % городских долгожителей ранее переехали в город из сельской местности. Наряду с этим следует отметить, что в возрастной группе 100 лет и старше нет ни одного выходца из сельской местности. В настоящее время ИД1 на территории Приднестровья составляет 5,02, ИД2 — 0,14.

Согласно нашим наблюдениям, доля лиц 90 лет и старше в общей численности населения Приднестровья за последние 10 лет не изменилась (0,13–0,14 %), ИД1 понизился на 20 %, в то время как ИД2 увеличился на 28,6 %. При исследовании региональных особенностей ИД на территории Приднестровья наиболее высокий ИД1 зафиксирован в Тирасполе (6,03) и Рыбницком районе (5,84), наиболее низкий — в Григориопольском районе (3,10). Наиболее высокий ИД2 зафиксирован в Бендерах (0,26) и Рыбницком районе (0,22), а в Каменском районе ИД 2 равен нулю. Наибольшая доля мужчин-долгожителей обнаружена в Бендерах (23,3 %) и Григориопольском районе (21,9 %), наименьшая — в Каменском и Дубоссарском районах (по 10,5 %). Больше всего



Рис. 1. Долгожители Феодора Николаевна Котоман (95 лет, Бендеры) и Павел Михайлович Сухань (97 лет, Тирасполь)

100-летних и старше проживают в Бендерах (35,2 % от всех столетних), Тирасполе и Рыбницком районе (в обоих случаях 23,5 % от всех столетних жителей Республики). На *рис. 1* представлены фотографии долгожителей Феодоры Николаевны Котоман (95 лет, Бендеры) и Павла Михайловича Сухань (97 лет, Тирасполь) с их любезного разрешения.

При исследовании частоты семейного долголетия у долгожителей Приднестровья обнаружено, что близких родственников-долгожителей (родители, бабушки, дедушки, тети, дяди и другие) имели 76 % из них, а доля долгожителей, чьи родители прожили 90 лет и более, составляет 38,6 %. Сравнительная оценка роли наследственных влияний по линиям отца и матери у долгожителей Приднестровья показала, что у мужчин-долгожителей выше частота наследственной предрасположенности к долголетию по линии отца, а у женщин-долгожителей — по линии матери. Частота встречаемости долголетних отцов у мужчин-долгожителей, чьи родители либо один из них прожили 90 лет и более, составляет 58,3 %, а долголетних матерей — 25 %; у 16,6 % долгожителей-мужчин и отец, и мать прожили более 90 лет. У женщин-долгожителей ситуация противоположная, а именно: частота наследственной предрасположенности к долголетию по линии матери составляет 67,4 %, по линии отца — 26,1 %, у 6,5 % женщин-долгожителей и мать, и отец были долгожителями.

Антропометрические особенности физического статуса и некоторые показатели системы периферической крови у долгожителей Приднестровья

В результате соматометрических исследований долгожителей в первую очередь были выявлены заметные различия массы тела между долгожителями и представителями 2-й контрольной группы: у мужчин 65–89 лет средняя масса тела составила 89,2±14,21 кг, у долгожителей — 69,8±10,3 кг, у женщин соответственно 80,4±12,3 и 58,8±8,9 кг (*таблица*). Средний рост у женщин 65–89 лет был несколько больше, чем у женщин-долгожителей (недостоверно). При исследовании компонентного состава тела с помощью биоимедансометрии были обнаружены существенные различия жировой массы тела у долгожителей и представителей 2-й контрольной группы. Так, у мужчин-долгожителей жировая масса составила 15,42±1,22 кг, в то время как у мужчин 2-й контрольной группы — 26,95±1,53 кг, у женщин-

Показатели у долгожителей и лиц 2-й контрольной группы

Параметр	Контрольная группа		Долгожители	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Рост, см	167±5,7	158±4,6	164,9±6,9	151±5,8
Масса тела, кг	89,2±14,21	80,4±12,3	69,8±10,3*	58,8±8,9*
Объем талии, см	98,1±15,3	96,2±11	100,5±79	99,2±10,9
Объем бёдер, см	105±6,9	112,2±9,4	109,3±6,9	106,1±9,6
ППТ, м^2	2,03±0,2	1,84±0,1	1,82±0,2	1,61±0,1

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

долгожителей — 16,81±1,17 кг, у женщин 2-й контрольной группы — 32,86±1,48 кг.

Исходя из этого, относительная доля жировой массы у мужчин-долгожителей составила около 22 %, у женщин-долгожителей — 28,5 %, в то время как у мужчин и женщин 2-й контрольной группы — 30,2 и 40,8 % соответственно. Следовательно, жировая масса тела и ее относительная доля в организме долгожителей существенно ниже, чем у представителей 2-й контрольной группы.

Согласно полученным данным, скелетно-мышечная масса у мужчин-долгожителей составила 24,34±1,78 кг, у мужчин 2-й контрольной группы — 29,04±2,08 кг, у женщин-долгожителей — 18,08±1,23 кг, а у женщин 2-й контрольной группы — 19,63±1,25 кг. Относительная доля скелетно-мышечной массы у мужчин-долгожителей составила 35 %, у женщин-долгожителей — 30,7 %, во 2-й контрольной группе у мужчин — 32 %, у женщин — 24,4 %. Следовательно, доля скелетно-мышечной массы в организме долгожителей несколько выше, чем у представителей 2-й контрольной группы.

Анализ толщины жировых складок на туловище и конечностях показал более слабое развитие подкожного жироотложения у долгожителей по сравнению с представителями 2-й контрольной группы, особенно на конечностях. У женщин-долгожителей подкожное жироотложение более выражено, чем у мужчин-долгожителей. Величина средней жировой складки живота у мужчин-долгожителей составляет 0,7±0,1 см, у женщин-долгожителей — 0,8±0,1 см.

Как известно, индекс Кетле позволяет оценить избыточную массу тела или, наоборот, хроническую энергетическую недостаточность. Согласно данным наших исследований, индекс Кетле у мужчин-долгожителей составил 25,8±3 кг/м, что значимо меньше, чем у мужчин 65–89 лет (32,8±3,9 кг/м). Аналогичную картину наблюдали при сравнении индекса Кетле у женщин-долгожителей (25,7±3,6 кг/м^2) с представительницами 2-й контрольной группы (32,2±4,5 кг/м^2). Анализ частоты встречаемости того или иного типа массы тела согласно индексу Кетле и особенностям соматической конституции у долгожителей обоих полов и представителей 2-й контрольной группы свидетельствует, что у долгожителей существенно выше доля лиц с нормальной массой тела (73 %) и значительно меньше — с избыточной массой тела (19,1 %). Доля лиц с дефицитом массы тела как у долгожителей, так и у представителей 2-й контрольной группы невелика, но вдвое больше у долгожителей (*рис. 2*).

Обнаружено, что у мужчин-долгожителей подавляющее большинство составляют лица с астеническим телосложением (по Черноруцкому) — 61,9 %, 28,6 % — нормостеники, 9,5 % — гиперстеники. Доля лиц с астеническим

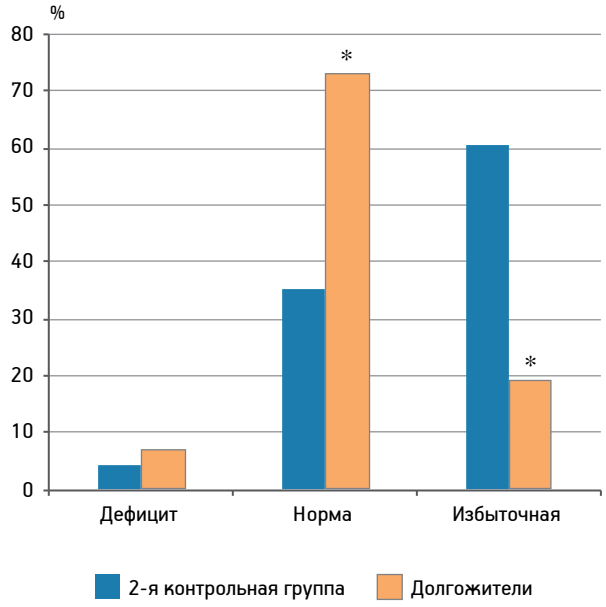


Рис. 2. Распределение представителей обеих групп по массе тела согласно индексу Кетле.

** Достоверные отличия от контрольных значений, p<0,05*

и нормостеническим телосложением существенно отличается от этого показателя в 1-й контрольной группе (25,6 и 64,1% соответственно). У женщин-долгожителей по сравнению с лицами 1-й контрольной группы также заметно больше лиц с астеническим телосложением и меньше — с нормостеническим.

Результаты определения соматотипов мужчин (по схеме Бунака) свидетельствуют, что у долгожителей существенно выше доля мужчин с грудным и неопределенным типом и ниже — с мускульно-грудным и мускульно-брюшным (*рис. 3*).

При определении соматотипов женщин (по схеме Галанта) было выявлено, что у женщин-долгожителей более чем в 2 раза выше доля лиц с астеническим типом и более чем в 1,5 раза — с мезопластическим. В то же время, частота встречаемости у женщин-долгожителей представителей стенопластического и субатлетического типа телосложения намного меньше (*рис. 4*).

Не выявлено достоверных отличий между долгожителями и лицами 1-й контрольной группы по таким признакам, как цвет волос и глаз. Большинство обследуемых имеют темно-русый (51,6% мужчин-долгожителей и 50,4% женщин-долгожителей), черный и русый цвет волос. В то же время, у долгожителей заметно

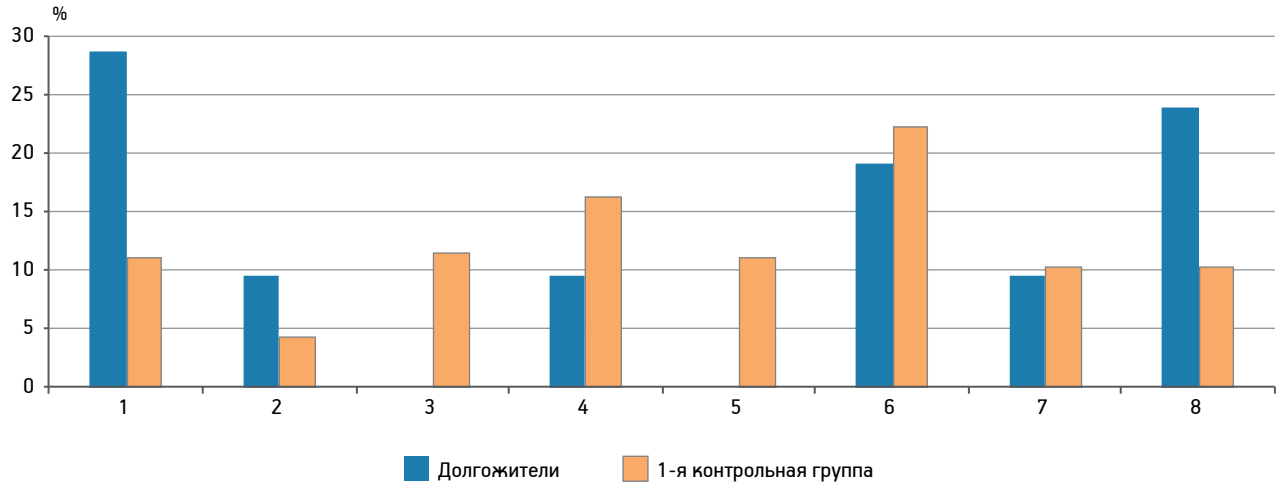


Рис. 3. Частота встречаемости соматотипов у мужчин обеих групп.

1 — грудной; 2 — грудомускульный; 3 — мускульно-грудной; 4 — мускульный; 5 — мускульно-брюшной; 6 — брюшно-мускульный; 7 — брюшной; 8 — неопределенный

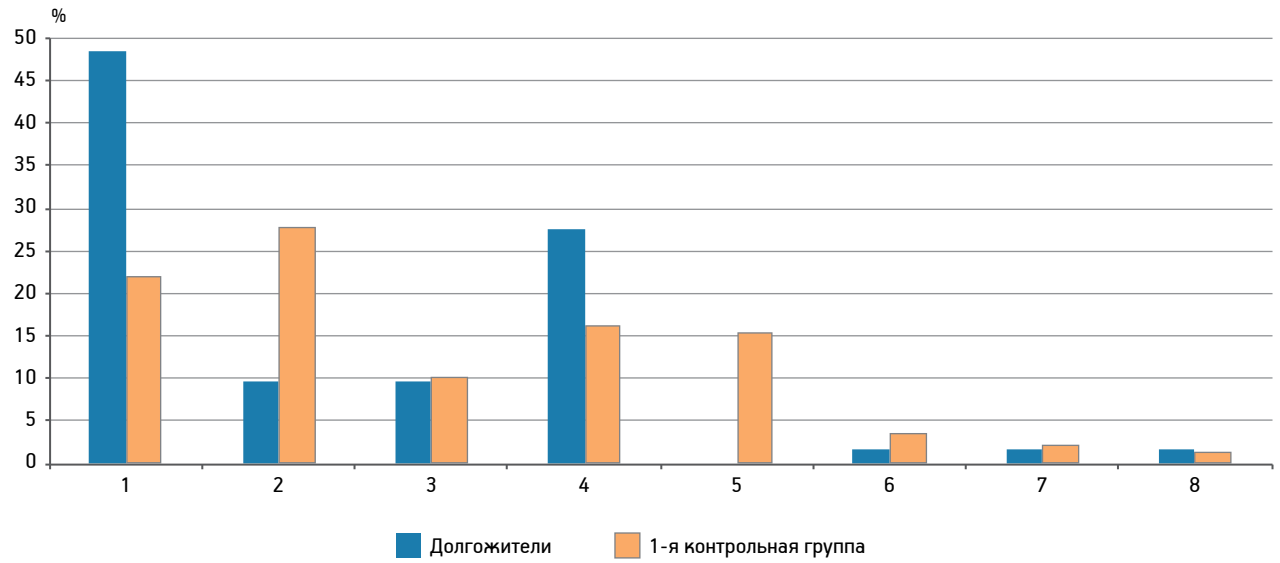


Рис. 4. Частота встречаемости соматотипов у женщин обеих групп.

1 — астенический; 2 — стенопластический; 3 — пикнический; 4 — мезопластический; 5 — субатлетический; 6 — атлетический; 7 — эурипластический; 8 — эурипластический низкорослый

выше частота встречаемости лиц со светлым цветом радужной оболочки глаз (58,5 %) по сравнению с лицами 1-й контрольной группы (37 %) и ниже — с темным цветом (10,9 и 34 % соответственно). Доля лиц со смешанным цветом радужной оболочки у долгожителей и лиц 1-й контрольной группы практически одинакова.

Следовательно, обнаружены существенные различия между долгожителями и представителями 2-й контрольной группы по таким показателям, как масса тела, развитие подкожного жироотложения, индекс Кетле, конституциональный тип. У долгожителей Приднестровья существенно выше доля лиц с нормальной массой тела и значительно меньше — с избыточной, существенно выше доля лиц астенического телосложения и ниже — нормостенического; преобладают мужчины с грудным и неопределенным соматотипом (по Бунаку), женщины — с астеническим и мезопластическим (по Галанту). Полученные данные свидетельствуют о важной роли соматической конституции как одного из наследственных факторов долголетия.

Обнаружено, что у долгожителей по сравнению с лицами 1-й контрольной группы существенно выше доля лиц с I группой крови, значительно меньше доля лиц с III группой крови (почти в 2 раза) и особенно — с IV (в 4,5 раза). Эти данные свидетельствуют о важной роли принадлежности к той или иной группе крови по системе АВО как одного из факторов долголетия (*рис. 5*). Не обнаружено достоверных различий между долгожителями и представителями 1-й контрольной группы населения Приднестровья по такому показателю, как резус-фактор крови (контрольная группа — Rh^+ 83 %, Rh^- — 17 %, долгожители — Rh^+ 82 %, Rh^- — 18 %). Согласно полученным данным, основные показатели системы периферической крови у большинства обследованных долгожителей находятся в пределах физиологической нормы. В то же время, у долгожителей (особенно у мужчин) значимо ниже содержание гемоглобина по сравнению с лицами среднего возраста, что связано, в основном, с более низким содержанием гемоглобина в одном эритроците. СОЭ у долгожителей достоверно выше, что обусловлено повышенным содержанием фибриногена. У долгожителей наблюдали достоверно более низкое количество лейкоцитов, в то время как процентное содержание лимфоцитов достигает верхней границы нормы, содержание амилазы и глюкозы в крови несколько выше, чем у лиц среднего возраста.

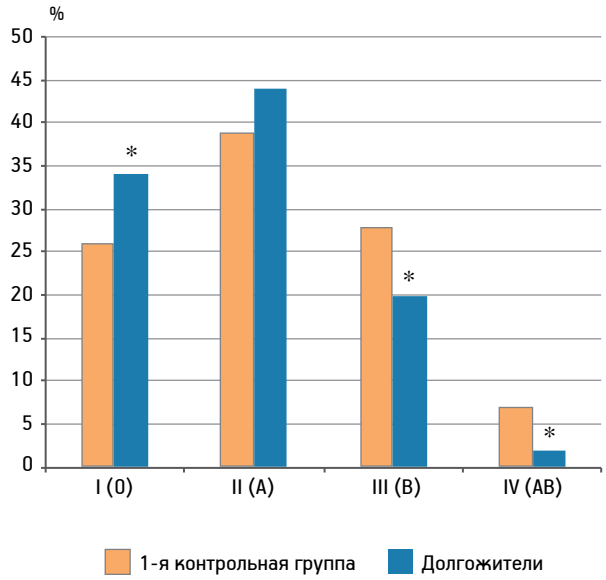


Рис. 5. Распределение представителей обеих групп по группе крови системы АВО

** Достоверные отличия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$*

Особенности состояния здоровья долгожителей Приднестровья

Анализ медицинской документации долгожителей показал, что 18,8 % из них имеют инвалидность, в том числе у 8,1 % — I группа, у 9,4 % — II. Гендерный анализ долгожителей, имеющих инвалидность, показал, что долгожители-женщины чаще имеют I группу, в то время как долгожители-мужчины — II и III группу. Большинство долгожителей не имеют инвалидности, что, однако, в ряде случаев, можно объяснить как недоработкой медицинских учреждений, так и нежеланием либо неспособностью самих долгожителей пройти процедуру оформления инвалидности.

Важным показателем сохранности здоровья в целом является способность пожилого человека самостоятельно передвигаться, его мобильность, способность к самообслуживанию, так как они определяются характером и степенью органических и функциональных изменений многих систем — опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной, органов зрения и др. Согласно полученным данным, степень сохранения способности обходиться без посторонней помощи, обслуживать себя в быту несколько ниже степени подвижности. Относительно хорошую подвижность наблюдали у 71,8 % долгожителей. Этот показатель несколько ниже у женщин-

долгожителей, чем у долгожителей мужчин. В то же время, способность к самообслуживанию сохранилась лишь у 65,2 %, при этом 21,4 % долгожителей нуждались в постоянной посторонней помощи и уходе. Следует отметить, что подавляющее большинство долгожителей Приднестровья (около 100 % мужчин и 78 % женщин) в течение жизни поддерживали высокий уровень физической активности (трудовая деятельность, связанная с регулярными физическими нагрузками, физические упражнения, в ряде случаев спорт и др.). Большинство долгожителей сохраняли высокую физическую активность в течение суток и хорошую работоспособность до преклонного возраста (80–90 лет), активно занимались умеренным физическим трудом, в основном — на приусадебном участке. Помимо ограничения подвижности, причинами потери способности к самообслуживанию чаще всего является частичная, реже полная, потеря слуха или зрения у долгожителей, а в некоторых случаях — нарушения психики. Согласно интегративной оценке состояния здоровья, 32,6 % долгожителей-мужчин и 29,7 % долгожителей-женщин являются относительно здоровыми, состояние здоровья 46,7 % можно определить как «промежуточное», в то же время более чем у 20 % состояние здоровья следует классифицировать как «плохое» и «очень плохое».

Согласно данным опроса, большинство обследованных долгожителей ощутили первые признаки старения, ухудшения состояния здоровья лишь после достижения 80-летнего возраста (80 % мужчин и 47,3 % женщин). В возрасте до 60 лет первые признаки старости, угасания функций организма отметили лишь 4,4 % мужчин-долгожителей и 5,4 % женщин-долгожителей. В период обследования 25,8 % долгожителей-мужчин и 24 % долгожителей-женщин утверждали, что до настоящего времени не ощущают себя стариками и не замечают каких-либо определенных признаков старения, помимо внешних. Оценили свое состояние здоровье как хорошее 26,9 % долгожителей (29 % мужчин и 26,4 % женщин). Большая часть долгожителей (56,6 %) оценивают состояние своего здоровья как промежуточное (больные и слабые) и лишь 12,9 % мужчин-долгожителей и 17,1 % женщин-долгожителей — как плохое. Более половины мужчин-долгожителей и $^1/_3$ женщин-долгожителей проявляют живой интерес к общественной жизни страны, своего города или села, в то же время 16,8 % демонстрируют потерю всякого интереса к окружающему, даже к своей семье.

Анализ структуры заболеваемости долгожителей Приднестровья свидетельствует, что чаще всего у них встречается патология зрения и слуха, нарушение деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной, респираторной систем, опорно-двигательного аппарата, психические расстройства. По частоте встречаемости тех или иных нарушений выявляются гендерные особенности. Так, у мужчин-долгожителей чаще встречаются нарушения деятельности слухового анализатора, пищеварительных органов, нервной системы, в то время как у женщин-долгожителей — болезни системы кровообращения, психические расстройства. Сравнительный анализ структуры патологии внутренних органов у долгожителей и представителей контрольной группы свидетельствует, что у долгожителей выше доля лиц с нарушениями деятельности пищеварительной, респираторной, сердечно-сосудистой систем, в то же время у них гораздо реже встречаются эндокринные нарушения (в 2,5 раза), онкологические заболевания (в 3 раза), болезни системы крови (почти в 7 раз).

Особенности психологической конституции долгожителей Приднестровья

В настоящее время большое внимание уделяется вопросу влияния индивидуальных особенностей психологической конституции человека на продолжительность жизни и состояние здоровья, однако данная проблема еще далека от своего решения. Полученные нами результаты показывают, что, в отличие от представителей 1-й контрольной группы, у которых выявлены представители всех 24 возможных смешанных типов темперамента (согласно вышеприведенной методике), у долгожителей обнаружены представители лишь 11. На *рис. 6* представлены данные только по тем смешанным типам ВНД, которые выявлены у долгожителей Приднестровья. У них существенно преобладает тип темперамента, который выражается сочетаниями символов ФСМХ, ФСХМ, СФХМ (С — сангвиник, Ф — флегматик, Х — холерик, М — меланхолик), причем свойства сангвиника и флегматика в подавляющем большинстве случаев существенно преобладают над свойствами холерика и меланхолика, и формулой СХФМ с заметным преобладанием свойств сангвиника над остальными.

Интересно, что у мужчин-долгожителей выявлено лишь три «смешанных» типа темперамента из возможных 24 (*рис. 7*). Почти половина всех мужчин-долгожителей относятся к смешанно-

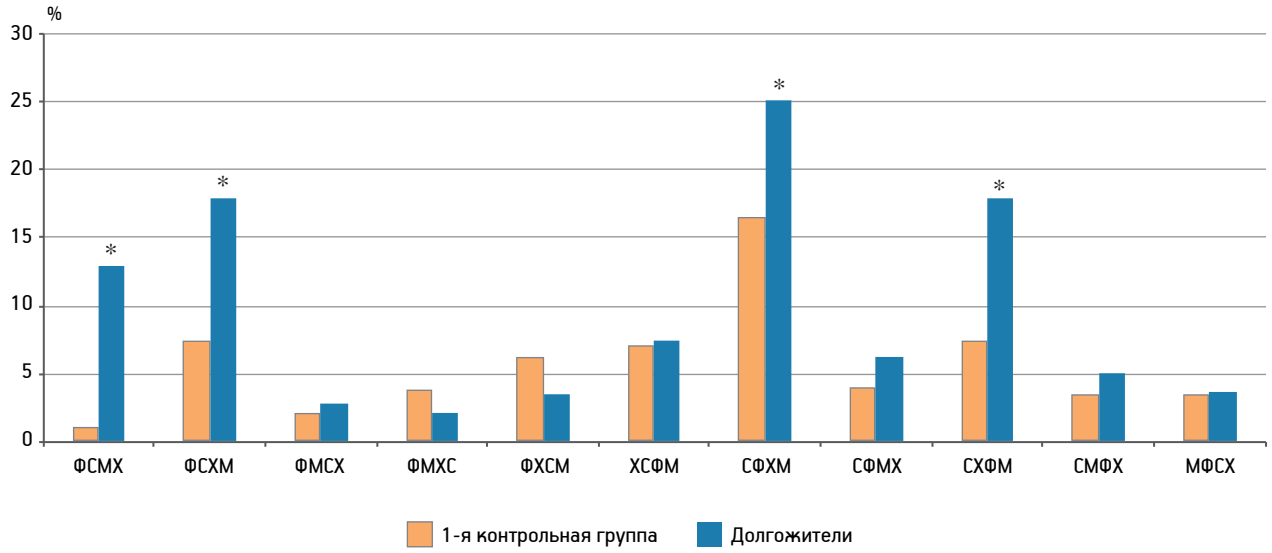


Рис. 6. Распределение лиц обеих групп по типам темперамента.
Здесь и на рис. 7: Ф — флегматик; С — сангвиник; М — меланхолик; Х — холерик.
** Достоверные отличия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05$*

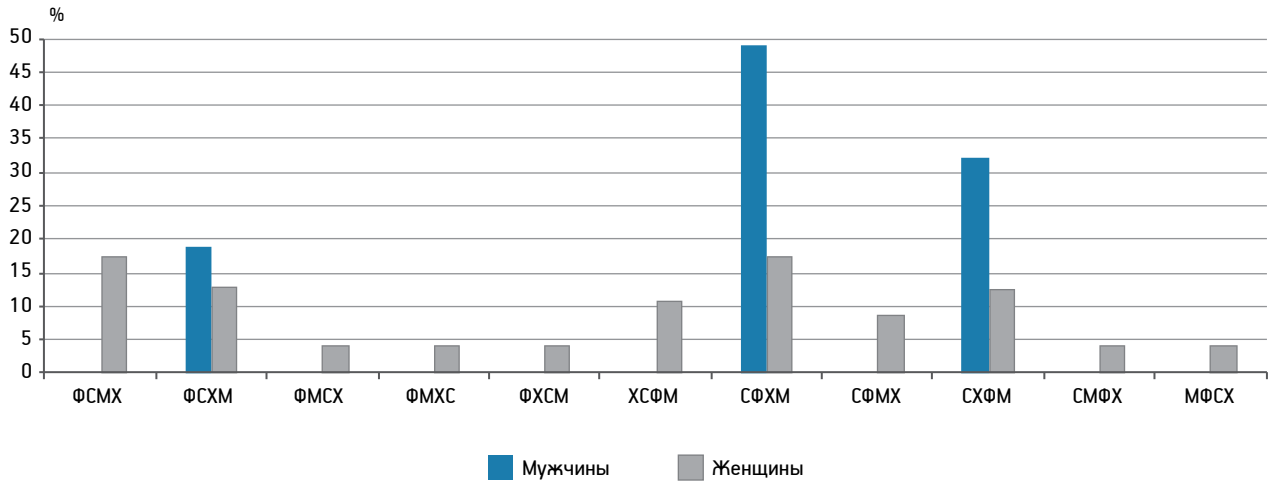


Рис. 7. Гендерные особенности темперамента долгожителей Приднестровья

му типу СФХМ, около 30 % — к типу ФСХМ, менее 20 % — к типу СХФМ. Для большинства женщин-долгожителей также характерны, в основном, свойства ВНД сангвиников и флегматиков — наиболее представлены смешанные типы СФХМ, ФСМХ, ФСХМ, СХФМ, а также ХСФМ.

Важно отметить, что более чем у 75 % долгожителей-мужчин и у около 55 % долгожителей-женщин в одинаковой степени высоко выражены свойства, присущие как сангвинику, так и флегматику и одновременно очень слабо выражены свойства холерика и меланхолика. Таких людей среднего возраста (как мужчин, так и женщин) — 20–25 %. В то же время, около 15 % людей среднего возраста можно охарактеризовать как выраженных меланхоликов, у долгожителей таких лиц не выявлено.

Обнаружено, что у долгожителей значительно выше доля лиц с экстравертивной направленностью личности (83 %) и низким уровнем невротизма. Исследование половых особенностей типа личности долгожителей показало, что значимо выше доля женщин-интровертов (24 %), чем мужчин (9 %). При опросе было выявлено, что большинство долгожителей — это психически здоровые люди, сохранившие черты ровного характера, дружелюбие по отношению к окружающим, без склонности к излишней гневности, которые проявляют в присущей им среде сравнительно высокий уровень адаптации, их переживания носят

относительно поверхностный характер. В то же время, любое впечатление из внешней действительности вызывает у них потребность в ответной реакции с обостренным к мелочам вниманием. Но вследствие лабильности их ВНД подобные реакции кратковременны. Они обычно не проникают в глубину личности и быстро проходят при изменении ситуации. У другой части долгожителей (около 18 %) вследствие старческих и болезненных изменений интеллектуальные и волевые активности снижены. Они характеризуются статичностью установки, их сфера интересов ограничена, они часто фиксированы на своих переживаниях. Следует отметить, что при исследовании типологии личности у долгожителей других регионов часто отмечали относительное преобладание, выраженное в той или иной степени, индивидуумов с сильным типом личности (в основном, флегматиков и сангвиников), а также с экстравертивной направленностью личности [9, 11, 16, 17]. Полученные результаты демонстрируют существенные различия доли представителей того или иного типа ВНД у долгожителей и людей среднего возраста и могут еще раз свидетельствовать о важной роли темперамента человека как фактора долголетия.

Социальная характеристика долгожителей Приднестровья

Выявлено, что все опрошенные долгожители, как мужчины, так и женщины, в основном, на протяжении длительного периода своей жизни состояли (или состоят до настоящего времени) в браке. Более 60 % всех долгожителей состояли в браке более 40 лет. Это заметно больше, чем в целом по населению региона за аналогичный период времени (начиная с 1926 г.) [4]. Продолжительность пребывания в браке у большинства мужчин составила 50–65 лет и более, а у большинства женщин — 40–60 лет. Исследования, проведенные в других регионах, также свидетельствуют о том, что практически все мужчины и подавляющее большинство женщин-долгожителей состояли в браке, проживали длительное время или постоянно вместе с другими членами семьи [14, 16, 23, 27]. Большинство долгожителей (78 % опрошенных) на протяжении жизни вступали в брак один раз, 20 % — дважды, 2 % долгожителей вступали в брак 3 раза. Основной причиной повторного брака была смерть супруга. Обнаружено, что большинство мужчин-долгожителей (54 %) вступили в первый и, чаще, единственный брак в 21–25 лет, около 25 % — в 26–30 лет, около 12 % — в 16–20 лет, 7 % — в 31–45 лет. Мужчины-долгожители чаще, чем представители населения региона в целом, вступали в брак в 21–25 лет (в 1,3 раза), реже — в 26–30 и 31–45 лет (в 1,25 и 1,2 раза соответственно). Женщины-долгожители вступали в брак, в основном, в более молодом возрасте, чем представительницы населения региона в целом. Так, в 16–20 лет вступили в брак 38 % женщин-долгожителей (почти в 1,5 раза больше, чем женщин, впоследствии не достигших 90-летия), в 21–25 лет — около 50 % (в 1,25 раза чаще), в 26–30 лет — 8 % (в 2,6 раза реже), в 31–45 лет — лишь 4 % (в 2,2 раза реже). Все долгожители, состоявшие в браке (за исключением одной женщины), имели детей. Большинство из них имели 2–3 (43 %) либо 4–5 детей (27 %), около 15 % долгожителей имели одного ребенка, остальные (15 %) — 6 детей и более (до 9). Выявлено, что для женщин-долгожителей в целом характерны более поздние сроки рождения первого ребенка по сравнению с недолгожителями. Так, например, в 16–26 лет первого ребенка родили 68,2 % женщин из общего числа долгожительниц, в то время как у женщин, не достигших впоследствии возраста долголетия, доля первородящих 16–26 лет составила 85,7 %. Наряду с этим, женщины-долгожители намного реже имели первого ребенка в возрасте до 16 лет (более чем в 8 раз реже, чем недолгожители), в возрасте свыше 27 лет родили первого ребенка 31,1 % женщин-долгожителей и лишь 7,1 % представительниц группы сравнения, то есть более чем в 4 раза больше, причем у отдельных женщин-долгожителей возраст при рождении первого ребенка достигал 40–48 лет.

При изучении профессиональной занятости в течение жизни выявлено, что большинство обследованных долгожителей Приднестровья (около 46 %) являлись сельскохозяйственными работниками, труд которых, наряду с трудом строителей, заводских рабочих, относится к категории тяжелого физического труда. Около 25 % долгожителей Приднестровья были работниками механизированного труда и сферы обслуживания. Трудовой деятельностью с незначительными мышечными движениями, умственным трудом (служащие, учителя, врачи) и среднетяжелым трудом (работники пищевой промышленности, железной дороги, городского транспорта) занимались соответственно 15,7 и 9,7 % долгожителей. Особо тяжелым физическим трудом (грузчики, землекопы, вальщики леса) длительное время занимались лишь

3,5 % долгожителей (мужчины). При сопоставлении результатов опроса долгожителей с данными о трудовой занятости населения региона за соответствующий период времени (начиная с 1926 г.) [3, 4, 8] обнаружено, что у долгожителей в 2 раза и более выше доля лиц, профессионально занимавшихся умственным и высококвалифицированным механизированным трудом, а также работников сферы обслуживания, в 1,3 и 2,2 раза меньше доля лиц, занимавшихся среднетяжелым и особо тяжелым трудом соответственно. Удельный вес лиц, занимавшихся тяжелым физическим трудом (сельскохозяйственные работники), у долгожителей (46 %) сопоставим с этим показателем для населения региона за соответствующий период времени (56 %). Как известно, о более высокой продолжительности жизни работников умственного труда и высококвалифицированных служащих свидетельствуют широко известные исследования, проведенные в различных регионах [15].

Выводы

Установлено, что доля долгожителей составляет около 0,13 % от общей численности населения Приднестровья. Соотношение мужчин и женщин у них в целом составляет 1:4,7 и мало отличается в различных возрастных группах долгожителей. Индекс долгожительства 1 (ИД1) в Приднестровье — 5,02 %, индекс долгожительства 2 (ИД 2) — 0,14 %. Доля лиц 90 лет и старше в общей численности населения Приднестровья за последние 10 лет не изменилась (0,13–0,14 %), ИД1 понизился на 20 %, в то время как ИД2 увеличился на 28,6 %.

Частота семейного долголетия у долгожителей Приднестровья составляет 76 %, а доля долгожителей, чьи родители прожили 90 лет и более, — 38,6 %, что свидетельствует о важной роли наследственности для достижения возраста долголетия. Согласно полученным данным, долгожительство у мужчин наследуется, в основном, по отцовской линии, а у женщин — по материнской.

У долгожителей Приднестровья по сравнению с представителями контрольной группы пожилого и старческого возраста существенно выше доля лиц с нормальной массой тела и значительно меньше — с избыточной, значительно выше доля лиц астенического телосложения и ниже — нормостенического; у мужчин преобладают лица с грудным и неопределенным соматотипом (по Бунаку), у женщин — с астеническим и мезопластическим (по Галанту). Полученные данные свидетельствуют о важной роли соматической конституции как одного из наследственных факторов долголетия.

У долгожителей Приднестровья по сравнению с представителями разновозрастной группы населения существенно выше доля лиц с I группой крови, значительно меньше — с III (почти в 2 раза) и особенно — с IV (в 4,5 раза).

Обнаружены существенные различия частоты встречаемости представителей того или иного типа высшей нервной деятельности у долгожителей и представителей разновозрастной группы населения Приднестровья, что еще раз может свидетельствовать о важной роли психологической конституции как одного из наследственных факторов долголетия.

Менее 20 % долгожителей Приднестровья имеют инвалидность, причем женщины-долгожители чаще имеют I группу, в то время как мужчины-долгожители — II и III. У долгожителей Приднестровья, в отличие от населения в целом, заметно выше доля лиц с нарушениями деятельности пищеварительной, респираторной, сердечно-сосудистой систем, в то же время у них гораздо реже встречаются эндокринные нарушения (в 2,5 раза), онкологические заболевания (в 3 раза), болезни системы крови (почти в 7 раз). У мужчин-долгожителей, по сравнению с женщинами, чаще встречаются нарушения деятельности слухового анализатора, пищеварительных органов, нервной системы, в то время как у женщин-долгожителей — болезни системы кровообращения, психические расстройства.

Большинство долгожителей сравнительно в более позднем возрасте ощущают признаки старения и оценивают состояние своего здоровья как хорошее либо промежуточное, сохраняют хорошую подвижность и способность к самообслуживанию, вместе с тем, каждый пятый долгожитель нуждается в постоянной посторонней помощи и уходе.

Полученные данные свидетельствуют о значимости для долголетия таких факторов, как продолжительность совместной семейной жизни, возраст вступления в брак, возраст рождения первого ребенка (для женщин), специфика профессиональной деятельности и ее продолжительность на протяжении жизни, уровень физической активности.

Литература

1. Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Долгожительство: социальные, клинические и некоторые ме-

таболические аспекты // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 611–620.

2. Болотнова Т.В., Логинова Н.В., Рупчева И.Н., и др. Долгожители Тюменского региона. Тюмень: Академия, 2005.

3. Всесоюзная перепись населения 1939 г. Основные итоги. М.: ЦУНХУ Госплана СССР, 1940.

4. Всесоюзная перепись населения 1926 года. М.: ЦСУ Союза ССР, 1928.

5. Глуханюк Н.С., Дьяченко Е.В., Семенова С.Л. Практикум по общей психологии: Учеб. пособие. М.: МПСИ, 2006.

6. Григоров Ю.Г., Гриненко Ю.А., Семесько Т.М. и др. Социально-гигиенические факторы образа жизни и их влияние на состояние питания людей пожилого и старческого возраста // Проблемы старения и долголетия. 2006. № 1. С. 66–75.

7. Ермолов С.Ю., Курдыбайло Ф.В., Радченко В.Г. Основы клинической гематологии. М.: Мед. лит-ра, 2003.

8. Итоги всесоюзной переписи населения 1959 г. РСФСР: М.: Госстатиздат, 1963.

9. Конопля Е.Ф., Тальчук А.А., Микулич А.И., Бердышев Г.Д. Наследственные и социально-гигиенические факторы долголетия. Минск: Наука и техника, 1986.

10. Никитин Ю.П., Татаринова О.В., Черных Н.И. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск: Нонпарель, 1999.

11. Норакидзе В.Г., Вахтадзе И.А. Исследование психических особенностей личности долгожителей // В кн.: Феномен долгожительства: антрополого-этнографический аспект исследования. М.: Наука, 1982.

12. Пушкова Э.С., Ленская Л.В. Долгожительство в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 1999. Т. 4. № 1. С. 120–124.

13. Сергина Е.П., Петрова П.Г., Николаев В.Г., Башарин К.Г. Антропометрические особенности физического статуса мужчин-долгожителей республики Саха (Якутия) // Сибир. мед. журн. (прилож. к № 2). 2007. С. 83–85.

14. Серова Л.Д., Серова Н.Д., Терёшина Е.В. и др. Медико-социальные характеристики долгожителей Москвы и ветеранов Великой Отечественной войны // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 3. С. 505–510.

15. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.

16. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Котко Д.Н. и др. Состояние здоровья и сердечно-сосудистой системы у долгожителей Абхазии и их родственников // В кн.: Феномен долгожительства: антрополого-этнографический аспект исследования. М.: Наука, 1982. С. 125–132.

17. Ailshire J.A., Crimmins E.M. Psychosocial factors associated with longevity in the United States: age differences between the old and oldest-old in the health and retirement study // Aging. Res. 2011. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199053/.

18. Andersen-Ranberg K., Schroll M., Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians // Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. № 7. P. 900–908.

19. Baranowska B., Bik W., Baranowska-Bik A. et al. Neuroendocrine control of metabolic homeostasis in Polish centenarians // Physiol. Pharmacol. 2006. Vol. 57. Suppl. 6. P. 55–61.

20. Broczek K.M., Pawlińska-Chmara R., Kupisz-Urbańska M., Mossakowska M. Anthropometric chest structure of Polish centenarians // Physiol. Pharmacol. 2005. № 56. Suppl. 4. P. 9–13.

21. Chen F., Short S.E. Household context and subjective well-being among the oldest old in China // Fam. Issues. 2008. Vol. 29. № 10. P. 1379–1403.

22. Cho J., Martin P., Margrett J. et al. The relationship between physical health and psychological well-being among oldest-old adults // Aging. Res. 2011. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3124935/.

23. Collerton J., Davies K., Jagger C. et al. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study // Brit. med. J. 2009. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797051/.

24. Dai J., Davey A., Siegler I.C. et al. GCSDB: an integrated database system for the Georgia Centenarian Study // Bioinformation. 2006. Vol. 1. № 6. P. 214–219.

25. Davey A., Elias M.F., Siegler I.C. et al. Cognitive function, physical performance, health and disease: norms from the Georgia Centenarian Study // Exp. Aging. Res. 2010. Vol. 36. № 4. P. 394–425.

26. Lorenzo A., Deurenberg P., Elia M. et al. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods // Clin. Nutrition. 2004. Vol. 23. № 5. P. 1226–1243.

27. Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Siasos G. et al. Sociodemographic and lifestyle statistics of oldest old people (>80 years) living in Ikaria island: The Ikaria Study // Cardiol. Res. Pract. 2011. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051199/.

28. Poon L. W., Jazwinski M., Green R.C. et al. Methodological considerations in Studying Centenarians: lessons learned from the Georgia Centenarian Studies // Ann. Rev. Geront. Geriat. 2007. Vol. 27. № 1. P. 231–264.

29. Poon L.W., Martin P., Bishop A. et al. Understanding centenarians' psychosocial dynamics and their contributions to health and quality of life // Curr. Geront. Geriat. Res. 2010. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948878/.

30. Schoenhofen E.A., Wyszynski D.F., Andersen S. et al. Characteristics of 32 supercentenarians // Amer. Geriat. Soc. 2006. Vol. 54. №8. P. 1237–1240.

31. Zeng Y., Shen K. Resilience significantly contributes to exceptional longevity // Curr. Geront. Geriat. Res. 2010. Published online. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004383/.

32. Zikic L., Jankelic S., Milosevic D. et al. Cross-sectional study on health and social status of the oldest old patients at home care in Belgrade // Adv. Geront. 2008. Vol. 21. № 4. P. 614–624.

Поступила в редакцию 02.07.2018
После доработки 22.09.2018
Принята к публикации 26.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 262–272

V. A. Sheptytskiy, I. V. Ptakhina, O. A. Vorontsova

SOCIO-MEDICAL AND CONSTITUTIONAL ASPECTS OF LONGEVITY IN PRIDNESTROVIE (TRANSNISTRIA)

T. G. Shevchenko Prindestrovian State University, 128 25 October str., Tiraspol 3300, Moldova,
e-mail: septitchi@mail.ru

A comprehensive study of socio-medical and constitutional aspects of longevity in Prindestrovie (Transnistria) was carried out. The level of longevity, the frequency of occurrence of hereditary predisposition to longevity, the features of anthropometric indicators, the somatic and psychological constitution of long-livers, their state of health, degree of ability to self-service, marital status, professional activity and level of physical activity throughout life are revealed.

Key words: *long-livers, longevity index, hereditary predisposition to longevity, somatic constitution, psychological constitution, health status, longevity factors*

© С. Микуленене, А. Юркевич, Г. Раполене, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 273–281
УДК 316.77-053.9

С. Микуленене, А. Юркевич, Г. Раполене

ПОТРЕБНОСТЬ В ОБЩЕНИИ И РОЛЬ ЭЙДЖИЗМА В ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ: КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ*

Центр социальных исследований Литвы, ул. А. Гоштауто, 9, Вильнюс LT-01108, Литва, e-mail: mikulioniene@lstc.lt

Исследования геронтологов подтверждают влияние повседневного общения пожилых людей на качество их жизни и физическое самочувствие. Однако в научной литературе отношение пожилых людей к общению и поддержанию социальных связей по-прежнему плохо задокументировано. Этой проблеме в Литве до сих пор уделялось недостаточно внимания, хотя 19,5% пожилых людей, проживающих в домохозяйствах из одного человека, признают, что вообще не встречаются с родственниками или друзьями, а 22,7% встречаются с близкими менее одного раза в месяц. Данное исследование анализирует восприятие общения самими субъектами — пожилыми людьми, а также вариативность их обоснований/установок по отношению к поддержке желаемого уровня общения. Анализ полуструктурированных интервью (*n*=27) выявил парадоксальное противоречие: при высокой потребности в межличностных контактах пожилые люди, все еще относительно здоровые и активные, проживающие в одиночку, могут иметь низкую социальную активность. Эмпирические данные указывают на эйджизм (как явный, так и латентный), а также приобретенный пожилыми людьми на протяжении жизни самоэйджизм как одну из причин неподдержания желаемого уровня общения и сравнительно слабых межпоколенческих отношений в Литве.

Ключевые слова: общение, эйджизм, самоэйджизм, пожилые люди, качественное исследование

Человек обычно ассоциирует старость с возможным риском слабого здоровья, материального недостатка, иногда с дискомфортным чувством никчемности, бренности своего существования. В частности, R. Fernandez-Ballesteros был проведен ряд исследований о влиянии повседневного общения пожилых людей на качество их жизни и интеграцию в общество [7, 15, 16]. К выводам о высокой значимости общения для полноценной жизни также приходят E. Gerino и соавт. [19], M. S. Herrera Ponce и соавт. [22], D. A. Glei [20]. Признано, что общение тесно связано с состоянием здоровья человека: меньшие ресурсы физического и психического здоровья ограничивают общение, а сокращенная коммуникация, в свою очередь, отрицательно влияет на физическое и психическое здоровье. Исследования J. Holt-Lunstad и коллег доказывают, что социальная изоляция и одиночество — недостаток/отсутствие общения и негативный результат субъективной оценки имеющихся отношений в сравнении с желательными — увеличивают смертность [23]. Развивая социальную политику, ориентированную на поддержку социальной интеграции пожилых людей и желаемого уровня общения, особенно важно выяснить, воспринимают ли пожилые люди коммуникацию как ценность и делают ли все от них зависящее, чтобы поддерживать желаемый уровень общения. Однако в научной литературе отношение пожилых людей к общению и их стратегии поддержания социальных связей по-прежнему плохо задокументированы.

В данном исследовании мы постарались выяснить, каково значение общения для пожилых людей и какие препятствия для реализации желаемого уровня общения они ощущают. Соответственно сформулированы следующие вопросы: 1) как пожилые люди, проживающие одиноко, воспринимают общение? 2) как они вербализируют причины (не)поддержки желаемого уровня общения? Методом получения эмпирических данных выбрано непосредственное полуструктурированное интервью с одиноко проживающими пожилыми людьми, то есть качественный метод.

* Данное исследование является частью проекта «Пожилые люди, живущие в одиночку: тенденции, профили и проблемы интеграции между поколениями» (номер контракта с Литовским исследовательским советом GER001/2017).

Социальные интеракции людей пожилого возраста: потребности и барьеры

Социальные интеракции, в процессе которых индивиды общаются и презентуют себя друг другу, формируя и осознавая свою личность, неизменно находятся в фокусе внимания исследователей. Однако, за исключением коммуникаций внутри организаций и браков, коммуникации зрелых индивидов уделяется сравнительно немного внимания [32].

Сокращение социальных интеракций вне дома у людей пожилого возраста находят различные объяснения в научной литературе. Появившаяся в 60-х гг. прошлого века *теория высвобождения* полагала сокращение социальных связей естественным и желаемым пожилыми людьми явлением [10], другие подходы акцентируют роль усиления избирательности в социальных коммуникациях и отсутствие мотивации для получения нового опыта [21] вместо привычных и налаженных связей (согласно теории *социоэмоциональной селективности* [9]). Современные исследователи акцентируют внимание на изучении влияния внешних неблагоприятных факторов [15].

N. R. Hooyman и H. A. Kiyak определяют социальную интеграцию как степень включенности индивида в социальные отношения с другими [24]. Однако, отмечая важность реализации субъективной потребности в социальной коммуникации, исследователи внимательно изучают возможные внешние и внутренние барьеры для ее осуществления, которые условно делятся на четыре группы: биофизические (хронические заболевания, ограничения двигательной активности, инвалидность, ухудшение зрения, слуха и так далее [17, 27, 37]), социальные (потеря социальных контактов, обязанности по уходу за больными и немощными, восприятие окружения как опасного, эйджизм [21, 39, 40]), материальные (ощущение недостатка ресурсов, проблемы транспортного характера, недостаток финансовых средств, физическое расположение места проживания [18, 31, 37]) и психологические (недостаток социальных навыков или уверенности, проблемы с принятием возрастных изменений, сложности с самоидентификацией [32, 37, 39]).

Проблема негативной стереотипизации и дискриминации пожилых людей напрямую связана с процессами исключения пожилых людей из жизни общества (самоизоляцией), что усиливает уязвимость этой группы [19]. В то же время, исследователи видят корни проблемы эйджизма как раз в том факте, что люди не изолированы друг от друга, и именно межличностные интеракции, внешние негативные представления о пожилых людях навязываются человеку даже в тех случаях, когда внутреннее самоощущение противоречит общепринятым «метафорам старения» [8]. Негативные предположения, ожидания и убеждения по отношению к пожилым людям, иначе — эйджизм, находят своё отражение не только в законах и политике, но также влияют на самовосприятие и участие старшего поколения в социальных активностях. В свою очередь, недостоверная или неполная информация о процессах старения содействует распространению стереотипов о пожилых людях, провоцируя и усугубляя дискриминационные практики в отношении старшего поколения [8].

Согласия в вопросе этиологии процессов сокращения социального участия нет, причинно-следственные связи исследователями выстраиваются по-разному, именно поэтому обоснование получил иной подход — изучение субъективного опыта ограничения социального участия пожилых людей, восприятия ими разного рода барьеров [21].

Контекст страны

Литва — небольшая страна Восточной Европы, которую можно охарактеризовать интенсивным старением населения и депопуляцией, вызванной не только многолетним превышением показателей смертности над рождаемостью, но и отчасти высокой многолетней эмиграцией [28]. За последние 10 лет в Литве резко уменьшилась средняя величина домохозяйства — с 2,6 человека в 2007 г. до 2,1 в 2017 г. [14]. В начале 2017 г. доля населения 65 лет и старше в Литве достигла 19,3 % [14]. Большинство пожилых людей (65 лет и старше) в стране проживают не одни (около $^1/_4$ в домохозяйствах даже из нескольких — двух—трех поколений) [35], но при этом наблюдается тенденция к быстрому увеличению доли проживающих в одиночных домохозяйствах: с 2001 по 2011 г. эта доля выросла с 29,8 % до 33,1 % [14].

В области государственной политики в Литве оказывается внимание к старшему поколению — созданы и функционируют системы пенсионного и социального обеспечения [33, 41]. Однако некоторые результаты немногочисленных международных исследований заставляют задуматься о том, что, возможно, социальному участию пожилых людей, и в частности их потребности в общении, в Литве

до сих пор уделялось недостаточное внимание. Согласно данным Европейского социального исследования [13], значительная часть людей 80 лет и старше, проживающих в Литве в домохозяйствах из одного человека, имеют очень ограниченные социальные отношения. Например, 19,5 % людей этого возраста, проживающих в одиночку, признали, что вообще не встречаются с друзьями или родственниками [13], а 22,7 % встречаются с друзьями или родственниками менее чем раз в месяц [13]. Данные также показывают, что повседневная практика межпоколенческих отношений в Литве крайне неразвита: доля молодых и пожилых людей, сообщающих о том, что у них есть друзья из других поколений (старше или моложе), является самой низкой среди 25 европейских стран [12]. Кроме того, пожилые люди Литвы сообщают о более высоком уровне испытанной дискриминации по возрасту по сравнению с другими европейскими странами [30]. Эти данные дают основание предполагать, что выявление особенностей общения пожилых людей в Литве очень актуально, особенно акцентируя раскрытие подлинного восприятия общения и барьеров к его осуществлению пожилыми людьми, проживающими в одиночных домохозяйствах.

Материалы и методы

Эмпирическое исследование проводили в соответствии с положениями Кодекса этики [26], одобренными Литовским обществом социологов. Мы применяли индуктивный качественный подход [29], основанный на тематическом анализе полуструктурированных интервью, и в 2017 г. провели 27 таких интервью с пожилыми людьми 60–89 лет, живущими в городах, поселках и деревнях Литвы.

Набор информантов осуществляли в соответствии с двумя базисными критериями: возраст 60 лет и старше; обособленное проживание в отдельном домохозяйстве. Неоднородность информантов была поддержана с точки зрения возраста (до 70 лет и от 71 года и старше), пола (17 женщин и 10 мужчин), семейного положения, наличия детей, образования, места проживания, продолжительности проживания в домохозяйстве из одного человека, этнической принадлежности. Интервью проводили на литовском, русском и белорусском языках.

Все интервью были записаны и транскрибированы, затем проанализированы с использованием программы MAXQDA. Кодирование и категоризацию собранного материала проводили два исследователя. В анализе коммуникаций мы сосредоточились на ее субъективной оценке, данной участниками в ходе интервью, выявляя не только ценность общения для одиноких пожилых людей (через прямые и косвенные ответы), но и коммуникационные мотивы.

Прямые и косвенные подтверждения значимости общения для пожилых людей

Прямое подтверждение значимости общения. Исследование позволило определить неоспоримую приоритетность важности общения. Прежде всего была выделена группа ответов, в которых прямо выражена ценность общения для информантов, значение, которое пожилые люди придают социальным коммуникациям.

Социальные контакты, а также круг близких людей для многих являются важнейшим элементом удовлетворенности жизнью, счастья. В одних случаях общение обозначается как базовая потребность: «*общаться с людьми — это основное*» (23МII[1]), «*Для меня ценность, которой у меня нет, ценность — это хорошие отношения между детьми и родителями. Это самая большая ценность*» (14ЖI), «*любить кого-то и быть любимым*» (22ЖII). В других — как одна из основных: «*Что самое важное? Ну, чтоб не заболеть... еще хочется пообщаться с детьми как можно дольше, пожить...*» (6ЖI), «*Второе — чтобы были вокруг люди, с которыми можно пообщаться. Да, поскольку общаться все равно нужно с людьми. Можешь почитать книгу, посмотреть телевизор, но все равно нужно того... того человека, с которым о чем-то поговоришь, что-то возьмешь своей душе... как говорят, обогатишься чем-то, о чем-то узнаешь, о чем-то поговоришь. Значит, всем необходимо, чтобы такой близкий душе человек был*» (4ЖII).

Наличие социальных связей является также основанием для ощущения себя полноценным и полноправным членом общества (17МII, 20МI, 22МII, «*Ну, так общаюсь с людьми, так я считаю все еще [полноценным]*» 23МII), и сокращение социальных контактов негативно отражается

[1] Информанты были обозначены кодами, первая цифра которых обозначает порядковый номер интервью (от 1 до 27), далее следует пол информанта (Ж — женщина, М — мужчина), а затем римскими цифрами отмечена возрастная категория I — до 70 лет, II — от 71 года и старше.

на самоощущении, появляется чувство ненужности: «*Нигде ты не нужен сейчас уже*» (17МII) или «*Ну, уже сейчас немного чувствую себя никому ненужным. ... В прошлом году еще звонили, все, понимаешь. А теперь звонков нет. Не нужен уже*» (21МII).

Общение позволяет пожилым одиноким людям снизить тревожность, снять напряжение и уменьшить состояние страха перед будущим. К примеру, информантка радуется соседству с очень приятными людьми, с которыми общается даже чаще, чем с дочерью, которая живет не так близко. И это тесное общение необходимо женщине, поскольку она отмечает, что в летние месяцы, когда ее соседи уезжают, ей плохо: «*Мне тогда... редко видимся тогда, не так спокойно, возвращаюсь — нет соседей, мне как-то не хватает их*» (3ЖII).

Важно отметить, что собранный материал свидетельствует не только о том, что потребность в общении переосмысливается пожилыми одиноко проживающими людьми. Он показывает и то, что оценка значимости общения индивидуально вариативна: от восприятия ее в качестве одной из базовых или даже основной до снижения ее значимости в силу различных причин и мотиваций: «*Мне как-то уже не хочется. (...) Тогда было и желание, и сильнее мы были [смеется], а теперь-то уже совсем, уже не хочется*» (1ЖII) или «*Я не хочу уже тех звонков. Что мне от тех звонков?*» (21МII).

Подтверждение значимости общения через боязнь его утраты. Нарративы страха потерять круг общения, беспокойства по поводу сужения круга общения или снижения интенсивности социальных интеракций являются косвенным подтверждением ценности общения для участников исследования. При этом обеспокоенность может быть вызвана как уже свершившейся утратой части социальных связей, так и ожиданиями, и представлениями о возможных перспективах.

В этом отношении выход на пенсию, сопряженный с прекращением социальных интеракций в трудовом коллективе, актуализирует рефлексии на тему значимости коммуникативных нужд индивида: «*Мне так лично не хватало бы общения. Я любительница общаться, мне нужны люди*» (9ЖI).

Случается, что информанты, еще не испытывающие недостатка в общении, уверены, что это временное положение дел, что будет не хватать круга общения, и уже думают о том, как это негативно отразится на их жизни: «*Так еще не было, чтобы я праздновала Рождество одна, еще так не было, но, если так случится, не знаю, знаете, как будет. Это тяжело будет, наверное*» (9ЖI). Ожидают одиночества и те, кто еще не успел его почувствовать, но считает его неотвратимым: «*Социального исключения еще пока не чувствую, поскольку, как сказала, совсем недавно еще работала*» (2ЖI). Или с радостью отмечают, что (вопреки ожиданиям, наверное) Каритас и церковь поздравляют с днём рождения, приглашают на праздники: «*Ну, так вот, еще меня не отделяют, что я старый, еще не выделяют*» (17МII).

Подтверждение значимости общения через опыт утраты партнера общения. Ценность человеческого общения и семейных уз переосмысливается в связи с утратой, и базовость этой потребности выявляется через несчастье — потерю близкого человека: «*Ну, как сначала было очень, очень печально (...) были такие моменты, что вот человек начинает ломаться, когда уже ничего больше не хочет. Ни есть, ничего, ни общаться. Вот это уже, смотрите, сломленностью и называется*» (22МII).

Потерявшие партнеров испытывают тоску по ощущению общности, совместным активностям и возможности разделить с кем-то радости и горести: «*Совсем нелегко. Уже страшно тяжело одной потому... как это... знаешь, я думала, как было бы хорошо с мужем поговорить, мы всегда были такими друзьями*» (1ЖII), «*Не знаю, как мы душа в душу жили, то мне сейчас всего не хватает. И того общения, и поговорить, и поделиться мнением*» (22МII). И эта тоска по ушедшему сопряжена не только с переоценкой социальных контактов, общения, она укрепляет убежденность одиноких пожилых людей в неотвратимости одиночества, которое рано или поздно настигнет.

Пожилые люди, высоко оценивающие значение социальных связей и привыкшие к активному взаимодействию с широким кругом людей, после выхода на пенсию могут испытывать серьезный дискомфорт в новых для них условиях и страдать от нереализованности потребности в коммуникации или неполной ее реализации. И даже внешнее вербальное смирение с недостатком общения, вынужденное согласие со сложившимися обстоятельствами иногда подчеркивает боль потери социальных интеракций и их ценность для собеседника: «*Два года я уже одна, да. Первое время было*

очень сложно, по правде очень уж... ну, а затем как-то человек свыкается и... жизнь есть жизнь, и так живешь» (5ЖI).

Препятствия для поддержания желаемого уровня общения в нарративах одиноких пожилых людей

Результаты исследования выявили различные реакции на сужение круга общения и стратегий поведения. Выделены выбор инициативного общения и проактивный поиск собеседников, а также ориентация на поддержание интенсивности коммуникаций без интенций к расширению круга общения, но веский массив данных свидетельствует о пассивном принятии нереализованности потребности в общении у пожилых людей и сужении круга общения при сохранении высокой значимости потребности в коммуникациях. Материалы исследования позволили раскрыть негативные установки социального характера, препятствующие проактивности и поддержанию желаемого уровня общения у одиноко проживающих пожилых людей.

Реакция на ощущаемый эйджизм. Возможно, смирение пожилых людей с сокращением частоты социальных коммуникаций и пассивное принятие нереализованности потребности в общении является реакцией на укорененные в обществе дискриминационные стереотипы. Серьезным барьером для социальных коммуникаций становится эйджизм, с которым сталкивались пожилые люди в процессе общения с более молодыми индивидами. Старость ощущается преградой для общения не только из-за физических ограничений, но по причине негативного отношения общества к пожилым людям. Пожилые могут чувствовать себя отвергнутыми обществом именно по причине своего возраста: *«Не хотят люди слишком много со старыми людьми [общаться], ... другой день никто и слова не скажет. И дети другой день не идут»* (26ЖII). Интервью с участниками исследования показывают, что опасения пожилых людей не беспочвенны: упоминаются различные случаи проявления негативного отношения к пожилым людям или примеры дискриминационных практик (вербальных или телесных), бытующих в обществе. Однако, проанализировав материалы исследования, хотелось бы акцентировать внимание на скрытом характере распространённых в обществе дискриминационных практик: *«А вам что-то говорили? Инф.: Прямо, конечно, не говорили, но нужно самим понять. Инт.: Но давали понять? Инф.: Чувствовала-чувствовала-чувствовала это — „Что тут этот пожилой?"»* (9ЖI). Латентный эйджизм, не явно влияя на социальные интеракции пожилых людей, зачастую не вербализируется и не анализируется в научной литературе в связи с проблемами коммуникации.

Самоэйджизм как следствие интернализированных дискриминирующих стереотипов. Более того, латентный эйджизм, циркулирующий в обществе на протяжении всей жизни, проникает в традиционные нормы, социальные установки и перестает ощущаться как дискриминация даже самими пожилыми людьми. Самоэйджизм может ограничивать социальные интеракции пожилого человека через самоуничижение по причине старости даже при отсутствии серьезных физических недугов и наличии высокой потребности в общении. Социальная активность признается прерогативой молодых, поэтому соотнесение себя с группой старых, пожилых может обозначать «естественное» прекращение общественной деятельности и отказ от участия в деятельности добровольческих организаций: *«Инт.: И вы не думаете попробовать? Инф.: Ну, так я не знаю, так я как-то... меня... эта добровольческая деятельность больше молодому кому-нибудь»* (11ЖII). Пожилые люди, которые активно ходят в костел, церковь, по поводу участия в других общественных мероприятиях или группах по интересам могут ответить: *«Нет, не бываю. Ну, знаешь, куда уже тут старые... Ну, N. такая „деловая", как говорят русские, я так... ну, нет, только на церковные службы»* (1ЖII). Именно церковные собрания согласно социальным нормам считаются наиболее подходящими человеку пожилого возраста, поэтому многие ожидают очередной воскресной литургии как возможности пообщаться, хотя и этого общения зачастую не хватает: *«Мало мы разговариваем, из костела все спешат домой. Не очень пообщаешься»* (6ЖI).

Самоограничения ради необременения собой. Негативный образ старости через восприятие себя как бремени и старых людей может лежать глубоко в сознании, и в таком случае единственно важным остается осознание собственной полезности, только через категорию полезности приходит принятие или непринятие себя: *«Ведь кому нужно старое? Все выбрасывается, все выметается, все... все ненужное ни в природе, ни среди людей, ничего. Вот, так что нужно чувствовать, что ты кому-нибудь нужен»* (15ЖII). И такое восприятие себя как бремени, а не полноправного члена общества и интересного собеседника, существенно влия-

ет на активность пожилого человека, «обрезает» его социальные связи: «*Другой раз там заедут заберут меня, кто-то там на машине завезет, ну, это опять же кому-то трудность, не хочется быть бременем для кого-либо*» (15ЖII). Это восприятие себя как «бремени» является проявлением доминирования негативного образа пожилого человека, не равного и ценимого собеседника, а бесполезной ноши, полагающейся лишь на снисходительность молодых: «*Не думайте, что все старые вот такие они неприятные, что они везде лезут, везде все хотят, — нет, просто им нечем жить, а жить чем-то должны. Вот так...*» (15ЖII).

Восприятие старости как времени угасания и неотвратимого одиночества. Образ старости как времени вынужденного и неотвратимого одиночества и угасания настолько силён в стереотипах, разделяемых самими пожилыми людьми, что у них может наблюдаться отсутствие даже стремления изменить ситуацию к лучшему, искать возможности или хотя бы стремиться к этому. Утрата друзей, привычных социальных связей заставляет желать смерти, ждать ее и не дает радоваться жизни: «*Ну, я уже... я такого мнения, что я уже и закончил бы жизнь. Ну, кому нужен?*» (21МII). И кроме того, что такие высказывания подчеркивают ценность общения для участников исследования, на наш взгляд, они являются важным свидетельством пагубного влияния социальных установок, общепринятого понимания «полезности» и «значимости» членов социума. Блокируя активность коммуникаций, эти навязанные и пассивно принятые установки лишают одиноких представителей старшего поколения важного источника положительных эмоций: «*Ну как живу, куда денешься? Не полезешь живым в землю. Живу себе так и все. (...) То уже что тут, а куда денешься... нужно жить*» (24ЖII); «*Что тут в одиночестве понравится? А куда денешься? Куда денешься?*» (19МII).

Предубеждение в невозможности продолжения либо возобновления полноценных коммуникаций, в том числе с молодыми. Наряду с другими мотивами воздержания от общения, в ответах информантов вербализируется уверенность в том, что если на мероприятии не будет ровесников, других пожилых людей, то не с кем будет поговорить, ведь молодым не захочется и не о чем будет говорить с пожилым человеком: «*Так вот, меня приглашают: придите! Так я отвечаю: вы знаете, я же приду, я не буду с кем иметь вот так посидеть, поговорить, потому что уже нет моих ровесников, сверстниц, я не имею с кем (...) просто я ищу по возрасту, с кем можно присесть и о чем-то поговорить*» (15ЖII). При этом вывод делается не тот, что необходимо создавать программы для вовлечения пожилых людей в коммуникацию, а обратный — о том, что нужно умирать раньше своих друзей: «*Ну, кому это интересно? Соседки моложе меня. Одна была — умерла, вторая жила — умерла, остальные уже вся молодежь, приходят уже на их место и дети, и внуки, вот. Так что жить долго не надо, действительно, действительно старые люди не имеют уже с кем дружить*» (15ЖII). Этот фрагмент интервью является также примером еще одного упоминаемого участниками исследования социального барьера — утраты локального круга общения, лишения сообщества/соседства, о котором говорят как жители столичных районов, так и деревень.

Постепенный уход (смерть) ровесников означает для некоторых утрату социальных связей в своем локальном кругу, поскольку с молодыми соседями они не общаются, скорее, наоборот — ощущают свою ущербность и ненужность: «*Общения нет, никакого (...) ну что, я туда подойду, я сам чувствую, что я там ненадолго только, с молодыми уже не будешь так долго*» (17МII). При этом в случаях личного опыта общения с молодыми, наоборот, стереотип о невозможности межпоколенческого общения заменяется уверенностью, что все индивидуально и зависит от человека, а не от возраста: «*Нет, а я смотрю, меняется молодежь, как-то сейчас смотрю, взгляд на пожилого человека меняется. Или мне только такие попадаются? Мне даже с молодыми лучше как-то пообщаться, нежели с такими своими ровесниками*» (9ЖI). И этот фрагмент, развенчивающий беспокойство конкретного пожилого человека о трудностях нахождения общего языка с представителями других возрастных групп, в то же время иллюстрирует устойчивость этого стереотипа у старшего поколения. Это подтверждают и другие исследователи, пришедшие к выводу, что негативный образ пожилых людей в большей степени разделяется самими представителями этой группы, нежели более молодыми поколениями [38].

Результаты и обсуждение

Исследование выявило значительную вариативность понимания значения общения и его же-

лаемой интенсивности. Анализ полученных в ходе интервью материалов обнаружил объяснения низкой социальной активности при высокой потребности в межличностных контактах, кроющиеся в социальных установках и их частном восприятии. Коммуникации с родственниками, друзьями, знакомыми или даже незнакомцами представляют собой одну из важнейших ценностей одиноко проживающих пожилых участников исследования. Эта значимость является объектом рефлексий участников исследования, а также выявляется через нарративы страха потери круга общения (что подтверждается и другими исследователями [21]) или ожидания неотвратимого одиночества как ужасающей перспективы. Повествования участников данного исследования раскрыли, что общение им приносит радость, помогает держать себя в тонусе, успокаивает, снимает тревожность, позволяет справиться с негативными эмоциями или же воспринимается как часть повседневной рутины, а его отсутствие или нереализованность желаемого уровня коммуникаций провоцирует множество негативных последствий для психологического комфорта и здоровья одиноко проживающих пожилых людей.

При том, что все участники данного исследования дееспособны, не имеют серьезных физических или психических заболеваний и проживают отдельно от родственников (некоторых посещают социальные работники), проактивный поиск собеседников и инициативное общение для них не являются распространенной стратегией поддержания желаемого уровня общения. Глубоко укорененные социальные установки по отношению к пожилым людям являются серьезным препятствием для полноценной реализации потребности в общении. Одинокие пожилые люди могут остаться пассивны и вместо проактивного поиска друга или собеседника (не) осознанно выбрать смирение с кажущимися неотвратимыми изменениями в социальных интеракциях.

Эмпирические данные указывают как на явный, так и латентный эйджизм, а также приобретенный пожилыми людьми на протяжении жизни самоэйджизм [8] как одну из возможных причин неподдержания желаемого уровня общения и сравнительно слабых межпоколенческих отношений в Литве [12]. Пожилые люди опасаются быть непринятыми молодым поколением [21], не хотят «навязывать» себя в качестве собеседника, полагая, что в силу своего возраста не будут интересны для молодежи, в то время как, согласно исследованиям [1, 2], усиление социальной интеграции может снизить предубеждение против пожилых людей и бороться со стереотипами. Нарративы некоторых участников о положительном опыте общения с молодыми людьми подтверждают этот тезис, однако эмпирические данные свидетельствуют о неоднозначности этой связи и предубежденности пожилых людей по отношению к межпоколенческим контактам, которая не позволяет им стремиться к социальной интеграции такого рода.

Кроме того, проблемы межпоколенческого общения требуют отдельного внимания, поскольку затрагивают разные группы социальных акторов. К примеру, исследование Г. Р.Хузеевой [6] выявило низкий статус пожилых людей в структуре межпоколенческих связей современной молодежи в России, отсутствие соприкосновения областей информационного пространства разных поколений, различия в субкультурах [6, 3]. Г. Р. Хузеева [6] приходит к выводу, что молодые люди осуществляют преимущественно горизонтальные (в пространстве ровесников) коммуникации, однако ожидают быть значимыми и включенными в межпоколенческие взаимоотношения в старости, то есть они разделяют негативные стереотипные представления о современных им пожилых людях, однако в перспективе видят себя другими по достижении пожилого возраста. Еще одним возможным объяснением низкого уровня межпоколенческих социальных интеракций по итогам исследования является негативный характер образа пожилых людей у молодежи [5]. Исследование социальной интеграции пожилых в Израиле показало, что более молодые респонденты демонстрируют меньший уровень эйджизма, чем люди старших возрастных групп [36].

Заключение

Хочется подчеркнуть, что результаты исследования показывают чрезвычайную устойчивость и негативное влияние эйджистских установок на дееспособных, самостоятельных и независимо проживающих пожилых людей. И хотя коммуникационным проблемам пожилых людей с различными физическими изъянами или болезнями посвящаются исследования [34], эйджизм как дополнительный барьер для общения недостаточно изучен. Данная работа показывает, насколько высоко влияние стереотипов в коммуникации даже физически не ограниченных или ограниченных частично пожилых людей. К подобным выводам приходит M. L. Hummert [25], проводившая

экспериментальное эмпирическое исследование в контексте больницы, а также А. И. Микляева, исследующая инфантилизацию как основанную на геронтостереотипах модель поведения с пожилым человеком [4].

Данное качественное исследование выявило парадоксальное противоречие: при высокой осознанной потребности в межличностных контактах пожилые люди, все еще относительно здоровые и активные, проживающие в одиночку, могут иметь низкую (относительно их потребности) социальную активность. Весомую роль в том, что они зачастую склонны смириться с нереализованными потребностями в общении, несет вездесущий, но зачастую неосознаваемый эйджизм, отпор которому должен стать повседневной задачей политиков, практиков, а также самих пожилых людей.

Авторы уведомляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Григорьева И. А., Бершадская Л. А., Дмитриева А. В. На пути к нормативной модели отношений общества с пожилыми людьми // Журн. социол. и социальной антропол. 2014. № 3. С. 151–167.

2. Дмитриева А. Социальное включение пожилых: продление занятости или «продвинутый» досуг? // Журн. исследований соц. политики. 2018. Т. 16. № 1. С. 37–50.

3. Марцинковская Т. Д., Юрченко Н. И. Проблема совладания в транзитивном обществе // Психол. исследования. 2016. Вып. 49. № 9. С. 9 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://psystudy.ru (дата обращения 29.11.2018).

4. Микляева А. В. Инфантилизация пожилых людей в повседневном взаимодействии: к постановке проблемы // Журн. исследований соц. политики: Смена парадигмы в понимании старения. 2018. Т. 16. № 1. С. 109–124.

5. Миннигалеева Г. А., Демина К. В., Зулкарнаев Т. Ш. и др. Образ пожилых людей сегодня // Психология зрелости и старения. 2013. № 4. С. 51–62.

6. Хузеева Г. Р. Межпоколенное взаимодействие пожилых и молодых людей: специфика коммуникации и образа старости // Психол. исследования. 2017. № 10. Вып. 51 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://psystudy.ru/index.php/num/2017v10n51/1385-huzeeva51.html (дата обращения 29.11.2018).

7. Шипунова Т. В. Социальная безопасность старения: постановка проблемы // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 3. С. 442–448.

8. Ayalon L., Tesch-Römer C. (eds.) Contemporary Perspectives on Ageism. Series Title: International Perspectives on Aging. Springer International Publishing AG, 2018. Vol. 19.

9. Carstensen L. L., Fung H. H., Charles S. T. Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life // Motivat. Emot. 2003. Vol. 27. № 2. P. 103–123.

10. Cumming E., Dean L. R., Newell D. S., McCaffrey I. Disengagement — A Tentative Theory of Aging // Sociometry. 1960. Vol. 23. № 1. P. 23–35.

11. Desrosiers J., Robichaud L., Demers L. et al. Comparison and correlates of participation in older adults without disabilities // Arch. Geront. Geriat. 2009. Vol. 49. № 3. P. 397–403.

12. Dykstra P. A., Fleischmann M. Are societies with a high value on the active ageing index more age-integrated? // In: A. Zaidi et al. (ed.). Building evidence for active ageing policies: Active ageing index and its potential. Singapore, Asia: Palgrave McMillan, 2016. *P.* 19–37.

13. European Social Survey. ESS Round 8 (2016/2017) Technical Report. London: ESS ERIC, 2017 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://nesstar.ess.nsd.uib.no/webview/ (дата обращения 29.11.2018).

14. Eurostat. Eurostat data base. 2018 [электронный ресурс]. Режим доступа: https://ec.europa.eu/eurostat/data/database (дата обращения 02.10.2018).

15. Fernández-Ballesteros R. Quality of Life in Old Age: Problematic Issues // Appl. Res. Qual. Life. 2011. Vol. 6. № 1. P. 21–40. doi: 10.1007/s11482-010-9110-x.

16. Fernández-Ballesteros R. Successful aging and related terms // In: R. Fernández-Ballesteros et al. (ed.). Cambridge Handbook of Successful Aging. Boston: Pearson Education, 2018.

17. Fristedt S., Björklund A., Wretstrand A., Falkmer T. Continuing Mobility and Occupational Participation Outside the Home in Old Age Is an Act of Negotiation // Activ. Adaptat. Aging. 2011. Vol. 35. P. 275–297.

18. Gele A. A., Harsløf I. Barriers and facilitators to civic engagement among elderly African immigrants in Oslo // J. Immigrant Minor. Hlth Center Minor. Publ. Hlth. 2012. Vol. 14. P. 166–74.

19. Gerino E., Marino E., Brustia P. et al. Quality of Life in the Third Age: A Research on Risk and Protective Factors // Procedia-Soc. Behav. Sci. 2015. Vol. 187. P. 217–222. doi:10.1016/j.sbspro.2015.03.041.

20. Glei D. A., Landau D. A., Goldman N. et al. Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly // Int. Epidem. 2005. Vol. 34. P. 864–871. pmid:15764689.

21. Goll J. C., Charlesworth G., Scior K., Stott J. Barriers to Social Participation among Lonely Older Adults: The Influence of Social Fears and Identity // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 2. e0116664 [электронный ресурс]. Режим доступа: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116664 (дата обращения 16.10.2018).

22. Herrera Ponce M. S., Barros Lazaeta C., Fernandez Lorka M. B. Predictors of Quality of Life in Old Age: A Multivariate Study in Chile // Popul. Ageing. 2011. Vol. 4. № 3. P. 121–139. doi: 10.1007/ s12062–011–9043–7.

23. Holt-Lunstad J., Smith T. B., Baker M. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // Perspect Psychol. Sci. 2015. Vol. 10. № 2. P. 227–237.

24. Hooyman N. R., Kiyak H. A. Social gerontology: A multidisciplinary perspective (8th ed.). Boston: Pearson Education, 2008.

25. Hummert M. L. Experimental research on age stereotypes: Insights for subjective aging // Ann. Rev. Geront. Geriat. 2015. Vol. 35. P. 79–97.

26. Lietuvos sociologų draugija. Etikos kodeksas. 2014 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://sociology.lt/etikos-kodeksas/ (дата обращения 11.07.2018).

27. Martinez I. L., Kim K., Tanner E. et al. Ethnic and Class Variations in Promoting Social Activities Among Older Adults // Activ. Adaptat. Aging. 2009. Vol. 33. P. 96–119.

28. Mikulionienė S., Gedvilaitė M. Population ageing in Lithuania at the begining of XXI century: sociodemographic aspects // In: Social development of Lithuania. Lietuvos socialinių tyrimų centras. Vilnius: Lietuvos socialinių tyrimų centras, 2014. № 3. P. 25–42.

29. Mills J., Birks M. Qualitative Methodology — A Practical Guide. Thousand Oaks, CA: Sage Publishing, 2014.

30. Rapolienė G. Old Age Stigmatization // Europ. Quarter. Politic. Attitudes Mentalities. University of Bucharest. 2015. Vol. 4. № 1. P. 63–81.

31. Rozanova J., Keating N., Eales J. Unequal social engagement for older adults: constraints on choice // Canad. J. Aging. 2012. Vol. 31. P. 25–36.

32. Sanecka A. Social Barriers to Effective Communication in Old Age // J. Educat. Culture Soc. 2014. Vol. 2. P. 144–153.

33. Skučienė D., Bartkus A., Moskvina J., Uleckienė A. Senėjanti visuomenė: Kaip mes pasirengę? [Ageing society: how prepared are we?]. Vilnius: Lietuvos socialinių tyrimų centras, 2015.

34. Stanyon M. R., Griffiths A., Thomas S. A., Gordon A. L. The Facilitatiors of communication with people with dementia in a care setting: an interview study with healthcare workers // Age and Ageing. 2016. Vol. 45. № 1. P. 164–170.

35. UN/DESA — United Nations Department of Economic and Social Affairs. 2018. Profiles of Ageing 2017 [электронный ресурс]. Режим доступа: https://population.un.org/ProfilesOfAgeing2017/index.html (дата обращения 15.10.2018).

36. Vitman A., Iecovich E. Alfasi N. Ageism and Social Integration of Older Adults in Their Neighborhoods in Israel // Gerontologist. 2013. Vol. 54. № 2. P. 177–189.

37. Walker J., Orpin P., Baynes H. et al. Insights and principles for supporting social engagement in rural older people // Ageing and Society. 2012. Vol. 33. P. 938–963.

38. Weiss D., Lang F. R. The Two Faces of Age Indentity // GeroPsych: J. Gerontopsychol. Geriat. Psychiat. 2012. Vol. 25. № 1. P. 5–14.

39. Yen I. H., Shim J. K., Martinez A. D., Barker J. C. Older people and social connectedness: How place and activities keep people engaged // J. Aging Res. 2012. Vol. 2012. P. 1–10.

40. Yuan R., Ngai S. S.-Y. Social exclusion and neighborhood support: a case study of emptynest elderly in urban Shanghai // J. Geront. Soc. Work. 2012. Vol. 55. P. 587–608.

41. Žalimienė L. «Socialiai remtini», «socialinės rizikos», «globotiniai»... Kokią visuomenę konstruoja Lietuvos socialinės paramos politika? [What Kind of Society does the Lithuanian Social Support Policy Construct?] // Kultūra ir visuomenė: socialinių tyrimų žurnalas [Culture and Society: Journal of Social Research]. Kaunas: Vytauto Didžiojo universiteto leidykla, 2011. № 2 (1). P. 49–60.

Поступила в редакцию 30.10.2018
После доработки 05.12.2018
Принята к публикации 12.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 273–281

S. Mikulionienė, A. Jurkevits, G. Rapolienė

NEED FOR COMMUNICATION AND THE ROLE OF AGEIST ATTITUDES IN ITS FULFILMENT: A QUALITATIVE STUDY OF OLDER PEOPLE

Lithuanian Social Research Centre, 9 A. Goštauto str., Vilnius LT-01108, Lithuania, e-mail: mikulioniene@lstc.lt

The influence of everyday communication of older people on their quality of life and physical well-being finds more and more evidence and is confirmed by the latest researches of gerontologists. However, in the scientific literature, the attitude of older people towards communication, as well as their strategies for maintaining social connections are still poorly documented. While 19,5% of older people living alone recognize that they do not meet with relatives or friends at all, and 22,7% meet with relatives less than once a month, the social participation of older people, and in particular, their communication needs has so far been paid insufficient attention in Lithuania. This study analyzes the perception of communication by the subjects themselves — older people, as well as the variability of their rationales / attitudes in relation to supporting the desired level of communication. The analysis of semi-structured interviews (*n*=27) revealed a paradoxical contradiction: with a high need for interpersonal contacts, older people living alone who are still relatively healthy and active can have low social activity. Empirical data points to ageism (both explicit and latent), as well as self-ageism acquired by older people throughout life as one of the reasons for not supporting the desired level of communication and relatively weak intergenerational relations in Lithuania.

Key words: *communication, ageism, self-ageism, the older people, qualitative study*

© В. А. Золотовский, Е. В. Стельник, 2019
УДК 379.85-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 282–289

В. А. Золотовский, Е. В. Стельник

ТУРИЗМ ЛИЦ ТРЕТЬЕГО ВОЗРАСТА: К ПОНИМАНИЮ СУЩНОСТИ И ПРАКТИКИ ОРГАНИЗАЦИИ

Волгоградский государственный университет, Волгоград, 400062, Университетский пр., 100, e-mail: zolotovskiy.azi@volsu.ru

В статье рассмотрена проблема старения населения и влияние этого многоаспектного процесса на развивающуюся туристскую индустрию. Авторы акцентируют внимание на проблему влияния старения населения на способы создания и сущностное наполнение нового туристского продукта. Отдельно рассмотрена определяющая роль потребностей в сфере туризма людей третьего возраста. Кроме того, отмечены определенные гендерные предпочтения лиц данной категории, поскольку именно они формируют потребительские запросы, становящиеся обязательными для туриндустрии. Новые социальные и экономические роли лиц третьего возраста — серьезная проблема, настоятельно требующая разрешения.

Ключевые слова: туризм, туристская индустрия, тур, старение, третий возраст, люди пожилого возраста, перспективная экономика

По прогнозам ЮНВТО, обозначенным на XIX сессии Генеральной Ассамблеи в 2011 г., к 2030 г. ежегодное прибытие в рамках международного туризма составит порядка 1,8 млрд человек [34]. Основываясь на мировую динамику увеличения прибытий с 2017 г. [35], а также общую туристскую статистику въездного и выездного туризма в РФ, позволяющую определить долю российского туристского рынка в мировом, в столь сложных внешнеполитических условиях (отрицательно влияющих на развитие туризма), можно предположить, что российский рынок составит порядка 84 млн человек.

Такие прогнозы усиливают важное стратегическое значение туризма в мировой и российской экономике. Глобальное значение туризма подчеркивается тем, что, учитывая вспомогательный счет туризма, его экономика составляет порядка 10 % глобального ВВП, формируя 8,7 % полной занятости населения [13]. По данным Росстата, валовая добавленная стоимость туристской индустрии в РФ в 2016 г. составила 2 604,7 млрд руб., а доля валовой добавленной стоимости туристской индустрии в валовом внутреннем продукте РФ в том же 2016 г. составила 3,4 %. Опираясь на официальные данные, необходимо подчеркнуть, что среднесписочная численность работников организаций туриндустрии в 2017 г. составила 1 117 138 чел., а среднемесячная начисленная заработная плата работников составила 46 160 руб. Приводя эти показатели в соответствие с прогнозируемым увеличением прибытий на 50 %, а также учитывая, что одно рабочее место в основном туристском секторе создает приблизительно полтора дополнительных или косвенных рабочих места в связанной с туризмом экономике, значение этого сектора экономики очевидно. Понятно, что одновременно с расширением туристического рынка произойдет и его качественное содержательное изменение.

Второй прогнозируемой долгосрочной тенденцией является общее старение населения мира. Согласно докладу ООН о демографической ситуации, в 2017 г. в общемировых показателях доля лиц старше 60 лет составила 13 % (962 млн). При этом, по данным Росстата, в 2017 г. доля численности населения старше трудоспособного возраста составила 25 % от всего населения России. По прогнозу ООН, к 2030 г. численность старшего населения превысит 1,4 млрд человек, а 2050 г. — 2,1 млрд [37]. Кроме того, подобные долгосрочные прогнозы определены и для Европы. Так, согласно прогнозу, к 2050 г. численность лиц старшего поколения в Европе превысит $^1/_4$ всего населения [37]. Также отмечается корреляция этого явления и старения потребителей специальных туристских услуг, выраженная в повышении глобальной роли туристов третьего возраста. Учитывая, что ряд исследователей определяют третий возраст как фактор устойчивого развития регионального туризма, показывающего стабильное увеличение — 14 % от всего туристского потока [8, 19, 23, 27, 33], остановимся подробнее на анализе организации и практике туризма лиц третьего возраста.

В рамках статьи мы поставили следующие задачи: определить содержание понятия третьего

возраста (с учетом рекомендаций по инвалидам); раскрыть специфику содержания и организации туризма лиц третьего возраста с учетом характеристики услуг, потребностей туристской индустрии и социальных функций государства.

В научной литературе сложилось вполне определенное представление о том, что третий возраст — это возрастной период граждан 55 лет и старше [23]. При этом в официальных документах и рекомендациях чаще встречается возрастное ограничение с нижним рубежом от 60 лет [38]. Очевидно, что такая неоднородность в походах объясняется дифференциацией лиц третьего возраста по показателям активности и физического состояния, явно связанной с отличным уровнем благосостояния и качеством социального обеспечения в различных странах. В этой связи следует отметить, что, согласно Global AgeWatch Index, к факторам, определяющим социально-экономическое благосостояние людей этой возрастной группы, во всем мире относятся: материальная обеспеченность, состояние здоровья, личный потенциал и благоприятная среда [25].

Тем не менее, полагаем, что принципиальное значение в определении принадлежности к третьему возрасту имеет точка отсчета — послетрудовой возраст. В силу прогрессирующих физических возрастных изменений эта группа неоднородна. В частности, анализ статистических данных, представленных в специальных исследованиях глобального и регионального характера, показал, что туристов третьего возраста принято дифференцировать на следующие группы [9, 21, 23, 36]: 1) лица 55–64 лет, характеризуемые как лица младшего почтенного возраста со свойственной социальной активностью и склонностью к продолжению трудовой деятельности; 2) лица 65–80 лет, характеризуемые как лица старшего почтенного возраста со свойственным снижением активности и отказом от трудовой деятельности, а также испытывающие потребность в медицинских услугах; 3) лица старше 80 лет, характеризуемые как лица с ограниченной активностью и требующие повышенного внимания, а также практически постоянной специализированной медицинской помощи.

Безусловно, такое деление должно определяться суммарным социальным эффектом множества факторов: уровня жизни конкретной категории населения, его благосостояния, содержания программ поддержки лиц третьего возраста, способности к социальной мобильности, а также возраст смертности в конкретном регионе или стране. Кроме того, важно отметить такой показатель, как ожидаемая продолжительность предстоящей жизни, которая, по данным Росстата, составляла в РФ в 2016 г. 16,8 года для мужчин, достигших 60 лет, и 25,8 года — для женщин, достигших 55 лет. Полагаем, что только с учетом таких условий классификация третьего возраста на подгруппы будет иметь эвристический потенциал.

Применительно к содержанию туризма лиц третьего возраста необходимо остановиться на следующих вопросах:

1) предпочтения: цели туристических поездок; уровень качества потребляемых услуг; организованное или самостоятельное путешествие; выбор транспорта; сезонность; выбор источника информации и формы туристского предприятия (турагент — личное общение, как семья);

2) социально-экономическое и правовое положение: покупательская способность; семейное положение; количество участников и характер групп; гендерный фактор; трудовой статус туриста;

3) потребности: уровень качества и потребность в специализированных оздоровительных или медицинских услугах, расположение рядом с пунктами медицинского обслуживания, квалифицированный уход, диетическое питание.

Каждый из этих вопросов раскрывается на основе статистических данных. В частности, опираясь на опыт иностранных, а также отечественных социологических исследований, необходимо сформулировать универсальные признаки туриста старшего поколения.

Определяя цели туристского путешествия, исследователи подчеркивают, что они варьируются в зависимости от возрастной группы туристов. В частности, подчеркивается, что у молодой группы туристов третьего возраста достаточно популярен спортивный и приключенческий туризм [16, 23]. Туристы средней группы третьего возраста предпочитают рекреационный туризм, а также культурно-познавательный либо тот же рекреационный, дополненный соответствующими услугами по посещению культурных, религиозных, экологических и иных аттракций, а также каких-то конкретных мероприятий. Нередко такие туры совмещаются с визитами на родину либо с важными для туриста памятными местами, порождая общий интерес к ностальгической тематике [23, 30]. Вместе с тем, в последние годы в данной возрастной группе набирает популярность религиозный туризм [11]. Возрастание интереса подтверждается данными Росстата. Так, в рамках «Комплексного

наблюдения условий жизни населения, в процентах» в 2016 г. среди объектов, посещаемых лицами третьего возраста, религиозные учреждения (или встречи верующих) в среднем значении занимают второе положение и составляют для лиц 55–59 лет 11,6 %, 60–69 лет — 17,8 %, 70 лет и старше — 28,9 %.

Особый интерес у средней и старшей групп туристов третьего возраста представляет лечебно-оздоровительный туризм. Данная характеристика выделяет предпочтения именно российского туриста, у европейских путешественников он не пользуется популярностью [16]. Важно отметить, что данный отдых, чаще всего организуемый в весенне-осенний период, предоставляют санатории и пансионаты, в которых дополнительно можно получить услуги по организации диетического питания и лечебные процедуры [5].

Учитывая региональную специфику, следует отметить, что туристы третьего возраста особо требовательно относятся в целом к организации качества обслуживания. При этом если иностранные туристы предпочитают средства размещения среднего и высшего класса, то отечественные относятся к этому вопросу менее требовательно. Европейские туристы этой возрастной группы предпочитают, как правило, отели первого и среднего класса, в России требования к качеству гостиниц несколько мягче. Вместе с тем, такие туристы предпочитают обслуживание по программе «все включено», а также выбирают размещение в тихом месте, оборудованное лифтами и системами контроля климата в помещении. Изучение восприятия туристами третьего возраста средней и старшей групп качества составляющих туристских услуг показало, что нет существенных отличий в восприятии гостиницы, ресторанов и питания, а также соотношения цена / качество. При этом выражено особое предпочтение к привлекательности программы, качеству организации, стандарту автобуса и сопровождения тура [28].

Анализ предпочтений российских туристов показывает популярность автобусных туров. На этот выбор влияет несколько факторов, прежде всего это относительно невысокая цена и повышенная мобильность самого транспорта и туристической группы, не ограниченная одной точкой прибытия. Кроме того, важнейшее значение имеет атмосфера передвижения в автобусе, позволяющая установить знакомства и наладить новое общение.

Европейские исследования по вопросу предпочтений в транспорте позволяют сделать крайне однородные выводы. Так, согласно результатам проекта «Developing Senior Tourism in Remote Regions», наибольшей популярностью пользуются автобусные путешествия. На 2-м и 3-м месте определены автомобиль и самолет соответственно. При этом количественные данные 2-го и 3-го места лишь на несколько единиц превышают первое [29]. По данным Elisa Alén, туристы старшего возраста предпочитают в качестве транспорта автомобиль. Менее востребовано путешествие на самолете и поезде [20]. Также в мировой практике организации туризма у людей третьего возраста популярен круизный отдых [16]. Так, например, по данным компании «Мостурфлот», чаще всего в круизные путешествия отправляются люди 50 лет и старше, которые составляют 63 % от всех пассажиров [12].

В мировой практике сложилось представление о том, что важнейшей спецификой туризма лиц третьего возраста является отсутствие ярко выраженной сезонности. Это объясняется отсутствием временны́х ограничений для организации отдыха, стремлением избегать пикового наиболее жаркого периода по физиологическим причинам, а также использовать межсезонье для выгодного приобретения турпродукта на более длительный срок [3, 11]. Такой подход объективно имеет большой потенциал и для туристской индустрии, субъекты которой могут заполнить низкие сезоны специальными предложения для лиц третьего возраста. Отметим, что, согласно официальной статистике Росстата, оценка спроса на услуги в сфере туризма по балансу оценок за 2017 г. распределена следующим образом: в сфере внутреннего туризма — 26 в I квартале, 7 во II квартале, 9 в III квартале, 25 в IV квартале; в сфере выездного туризма — 31 в I квартале, 6 во II квартале, 8 в III квартале, 26 в IV квартале; в сфере въездного туризма — 26 в I квартале, 17 во II квартале, 9 в III квартале, 30 в IV квартале.

В российской практике более 50 % лиц третьего возраста предпочитают двухнедельные туры, а около 20 % — трехнедельные [16]. Однако в связи с неоднородностью данной группы населения подходы к выбору сезона и продолжительности путешествия не являются неизменными. Так, согласно обобщенным данным, для туристов старшего возраста предпочтительно путешествие продолжительностью 7–14 дней [18].

R. Esichaikul связала продолжительность пребывания европейцев в Таиланде с возрастными категориями. По ее наблюдениям, туристы 55–65 лет отдыхают не более 2 нед, выбирая в качестве сезона

зиму. Лица 65 лет и старше выбирают более продолжительный отдых — до 3 мес. Исследователь предположила, что такой выбор обоснован тем, что лица до 65 лет продолжают работать [23]. Отметим, что для европейского рынка такие предпочтения не характерны. Так, по данным E. Alén, изучавшей туристов третьего возраста по таким же возрастным группам, для этих двух категорий характерен единый выбор продолжительности отдыха 5–10 дней [20]. Примерно такие же выводы сделаны на основе комплексного исследования в ЕС [29]. При этом в выборе сезона показатели были примерно равными для осени, лета и весны [29].

Необходимо учитывать, что эмоциональная оценка организации путешествия туристским предприятием (чаще всего конкретным служащим) и качества обслуживания, а также практически безусловная потребность в эмоциональном переживании самого туристического путешествия составляют свою возрастную специфику. В исследованиях неоднократно подчеркивалось, что основным источником информации о турах для лиц третьего возраста является их близкое или доверенное окружение, в том числе знакомые служащие турпредприятий [19, 26, 32]. Честное и профессиональное отношение служащих к таким туристам, трепетное отношение к их потребностям и пожеланиям, постоянная связь, переходящая в близкие неформальные отношения, формируют у них чувство близости к сотрудникам предприятия, уверенности и безопасности в услуге. В то же время очевидно, учитывая базовые требования к безопасности, что наибольшей популярностью пользуются пакетные туры [20]. Здесь следует отметить, что сентиментальность туристов третьего возраста порождает у них привязанность к понравившемуся месту отдыха, которое при определенных условиях может стать постоянным [29].

К приоритетным потребностям туристов третьего возраста относятся [19]: 1) безопасность окружающей среды, включая предохранение от насекомых, безопасность транспорта, безопасность электронных услуг и платежей, а также доступность; 2) безопасность здоровья, включая доступность врачей, аптек, пищевых продуктов, в том числе снижение риска аллергических реакций; 3) страхование — доступность и снижение дискриминации по возрастному признаку.

Специальные требования предъявляются к средству размещения, включая оборудование номера для одного человека с возможными проблемами здоровья без дополнительных затрат на оплату. В этом случае необходимо учитывать, что физическое состояние части лиц третьего возраста не позволяют им путешествовать без сопровождения. В этой связи особые потребности этой категории туристов определяют необходимость путешествия в компании с родственниками, партнерами и друзьями [18]. Безусловно, отдельные заболевания вообще исключают возможность путешествия таких туристов либо существенно ее ограничивают.

Важное значение имеют данные по вопросу гендерных различий и семейного статуса. Согласно данным проекта «Developing Senior Tourism in Remote Regions», состав туристов третьего возраста представлен 69 % мужчин и 31 % женщин [29]. Вместе с тем, практически половина (48 %) туристов старшего возраста путешествуют с супругом(-ой), партнером, 20 % — с друзьями, 11 % — в группе и только 7 % — в одиночестве [29]. Очевидно, что пол туриста и его семейный статус сказываются на туристских предпочтениях и интересах. Показательна в этом случае практика американских предприятий по организации специальных круизных туров для одиноких [22, 31]. Информация о гендерной специфике и статусе туристов третьего возраста поможет турпредприятиям в туризме скорректировать для них услуги, цель путешествия и программу обслуживания в целом. Отметим, что, по данным Росстата о распределении пенсионеров по полу, из общей численности пенсионеров в 43 504 тыс. (по состоянию на 13.04.2018 г.) 29 075 тыс. составляют женщины и 14 429 тыс. — мужчины.

Безусловно, выдвинутые предположения имеют исключительно гипотетический характер, поскольку цели, характер и предпочтения туристского путешествия зависят от региональной психологии поведения, определенной такими индивидуальными факторами, как городское или сельское место жительства, образование, привычка/практика путешествия, коммуникативные способности и предпочтения.

Кроме того, важную роль играет фактор материального состояния. В этой связи необходимо учитывать следующие условия: соотношение пенсии с прожиточным минимумом, а также средней заработной платой в регионе; наличие и объемы дополнительных доходов, в том числе в форме заработной платы и сдачи в аренду имущества; наличие возможной компенсации части туристских услуг за счет средств из специальных,

в том числе бюджетных, фондов. Учитывая данные показатели в анализе официальной статистики, представляется возможным определить целевую аудиторию и потенциальную численность лиц старшего возраста, способных к коммерческому и/или социальному туристскому путешествию. В частности, опираясь на данные Росстата, следует отметить, что средний размер назначенных пенсий в 2017 г. (13 303,7 руб.) составляет 34 % в соотношении со средним размером начисленной заработной платы, а к величине прожиточного минимума пенсионера (8 450 руб.) — 157,4 %. При этом, по состоянию на 13.04.2018 г., общая численность работающих пенсионеров в 2018 г. составила 9 669 тыс. (9 602 тыс. — пенсионеры по старости и 656 тыс. — пенсионеры по инвалидности), или 22,2 % от общего числа пенсионеров, состоящих на учете в системе Пенсионного фонда.

Показательны данные о помощи пенсионерам по месту настоящей или прошлой работы, по месту проживания и положению в занятости в РФ. Согласно этим данным, в 2016 г. из общего числа респондентов получили оплату путевок на лечение (отдых) 1 %, из которых проживающие в городских населенных пунктах составили 1,2 %, проживающие в сельских населенных пунктах — 0,5 %, занятые в экономике — 1,9 %, неработающие пенсионеры — 0,5 %. По тем же данным, из общего числа респондентов получили оплату проезда к месту лечения (отдыха) 0,5 %, из которых проживающие в городских населенных пунктах составили 0,6 %, проживающие в сельских населенных пунктах — 0,3 %, занятые в экономике — 1 %, неработающие пенсионеры — 0,2 %. В этой связи важно отметить, что, по данным на 13.04.2018 г., в сельской местности проживает 11 705 тыс., а в городской — 31 799 тыс. пенсионеров.

Обращаясь к институциональному аспекту туризма лиц третьего возраста, необходимо отметить его широкий функциональный потенциал с точки зрения социальной составляющей. Очевидно, что туризм лиц третьего возраста позволяет решать следующие задачи: обеспечить продление активной фазы старшего поколения, создать условия для организации досуга, увеличения возможностей для коммуникации, обеспечить медицинский уход и создать условия для восстановительной рекреации. Однако для решения этих задач необходимо не только декларировать необходимость «расширения доступности», а следует разработать механизм, способный дифференцированно удовлетворить потребности туристов третьего возраста.

В этой связи считаем целесообразным создание специализированного федерального туроператора, имеющего представительство в каждом регионе. Ресурсной базой для этого предприятия может стать ассоциация «Объединение туроператоров в сфере выездного туризма», а также платформа СОТИ и «Национальный туристический портал» (https://russia.travel). В качестве образца может быть использован опыт первого глобального проекта «Europe Senior Tourism» [24].

Создаваемый пользовательский интерфейс должен быть максимально полезен, упрощен и направлен на обеспечение возможности систематизации информации по следующим категориям: направление — внутренний или международный; цель путешествия; сезон; география путешествия; продолжительность; услуги страхования; наличие медицинского учреждения рядом; варианты и формы оказания срочной медицинской помощи; дополнительные услуги; транспорт; средство размещения; связь транспорта и размещения; обязательное пояснение временных условий прибытия и вселения, а также выбытия и выезда; питание.

Кроме того, на сайте оператора должна быть предоставлена возможность для формирования самоорганизованных групп туристов и самостоятельного подбора услуг по размещению, сопровождению, медицинскому обслуживанию, транспорту и прочих. Таким образом будут удовлетворены не только массовые, но и индивидуальные запросы, позволяющие дифференцировано подойти к вопросам ценообразования. Существенно расширится доступность «почтенного туризма» в том случае, если этот же оператор будет наделен компетенцией объявлять конкурс на закупку туристских услуг для лиц третьего возраста на средства федерального и регионального бюджетов, сегментированно выделяемых в рамках соответствующих программ и подпрограмм по повышению качества жизни пожилых людей.

Следует отметить, что публичная форма обеспечения туризма лиц третьего возраста определена содержанием соответствующих программ, разработанных и утвержденных в контексте повышения социального обеспечения и плана/дорожной карты. На сегодняшний день в различных регионах РФ накоплен позитивный опыт реализации таких программ. В частности, по данным Минтруда, в 83 субъектах РФ были разработаны и утверждены программы по повышению качества жизни пожилых людей, реализация которых осуществлялась в период 2011–2013 гг. Согласно отчету

«О реализации мероприятий региональных государственных программ повышения качества жизни пожилых людей», подготовленному департаментом демографической политики и социальной защиты населения Минтруда России от 28 мая 2014 г., в субъектах РФ для организации свободного времени и культурного досуга пожилых людей был организован ряд специальных мероприятий «экскурсионно-туристической» направленности. Авторами подчеркивается, что было организовано более 55 тыс. туристических экскурсий. Кроме того, для маломобильных пожилых граждан и граждан, находящихся на постоянном постельном режиме, в ряде субъектов РФ использовалась новая технология «Виртуальный туризм» [4].

Распоряжением правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р была утверждена «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [9]. Согласно ст. 5 Стратегии, определен потенциал организации туризма для лиц старшего возраста: «средство реабилитации; возможность расширять круг общения по интересам, устанавливать независимые и разнообразные контакты, которые помогают получить уверенную и эффективную жизненную поддержку». При этом, конкретизируя приоритетность задачи по развитию социального туризма для граждан старшего поколения, правительство РФ раскрывает перспективные виды туризма для пожилых туристов: лечебно-оздоровительный, культурно-познавательный, экологический, религиозный, круизный и др.

Кроме того, анализируя опыт развития сферы социального туризма для граждан старшего поколения в РФ, авторы Стратегии характеризуют актуальные механизмы и конкретизируют субъекты. В частности, подчеркивается, что важнейшей формой поддержки туризма старшего возраста являются акции туроператоров, направленные на понижение стоимости туров для граждан старшего поколения, субсидирование части затрат субъектов предпринимательской деятельности, обеспечивающих организацию социального туризма, что позволяет снизить стоимость тура.

Развивая положения федеральной Стратегии, утвержденные в субъектах РФ программы также определяют социальный туризм в качестве перспективной формы развития туризма для лиц пожилого возраста. В частности, в подпрограмме «Повышение качества жизни пожилых людей» программы Волгоградской обл. «Социальная поддержка и защита населения Волгоградской области» [7], развитие социального туризма определено в качестве важнейшего средства, направленного на сохранение активной жизнедеятельности, восстановление социальных контактов, совершенствование коммуникативных связей граждан пожилого возраста. При этом на реализацию соответствующих мероприятий программой выделено финансирование в размере 100 тыс. рублей ежегодно на период 2018–2020 гг.

Несмотря на неопределенность механизмов реализации задач по развитию туризма для лиц третьего возраста в формулировках соответствующих программных и стратегических документов, следует отметить, что очевиден государственный подход к определению сущности такого туризма. В частности, на федеральном и региональном уровнях он принципиально отнесен к системе социального обеспечения. Таким образом, явными становятся не только субъекты деятельности публичного и частного характера, но и проясняется собственно туристическая специфика. Отметим, что социальный туризм рассматривается как приоритетное направление развития туризма в Федеральном законе «Об основах туристской деятельности», в федеральной Стратегии развития туризма до 2020 г. и программе «Развития культуры и туризма» на 2013–2020 г., а также в региональных законах и программах развития туризма до 2020 г. [6–8, 10, 15].

Прямое, и иногда ограниченное в объемах, финансирование организации туристического отдыха лиц третьего возраста через соответствующие программы не является единственным механизмом его реализации. Так, в деятельности органов социальной защиты регионов РФ сложилась практика организации специального института — Университета третьего возраста, в рамках которого реализуется деятельность по организации тематического досуга для пожилых людей. Одно из направлений деятельности данного института ориентировано на развитие туристического отдыха. Особый вклад в эту деятельность внесла Ассоциация развития социального туризма. 10 апреля 2018 г. для работников социального обслуживания Можайского, Одинцовского, Рузского, Лотошинского и Волоколамского районов, а также представителей старшего поколения был проведен третий семинар в рамках реализации программы «Туризм для граждан старшего поколения в Московской области» [14]. Кроме того, Ассоциацией были разработаны туристические маршруты, составившие основу

базы проекта «Туризм для граждан старшего поколения» [2].

Помимо прямой деятельной практики путешествий, распространяется особый просветительский вид занятий, позволяющий лицам, не имеющим физической или материальной возможности путешествовать, познакомиться с объектами туристской аттракции. В частности, в ряде субъектов разработаны курсы лекционных занятий и виртуального туризма. В частности, следует отметить успешность проекта «Виртуальный туризм» ГБУ СО МО «Мытищинский ЦСО», ГБУ социального обслуживания населения Ростовской обл. «Таганрогский психоневрологический интернат № 1», а также социального проекта «Виртуальный туризм» Муниципального учреждения «Центр социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов № 1 г. Волгодонска» и др.

Полагаем, что практику организации Университетов третьего возраста необходимо сделать обязательной на федеральном и региональном уровнях. В таком случае будет обеспечена возможность расширить потенциал самоорганизованного туризма лиц третьего возраста, позволяя сделать его более доступным. В то же время, развитие виртуального туризма позволит расширить туристические возможности для маломобильных групп населения.

Кроме того, необходимо отметить успешный опыт организации туризма для лиц третьего возраста без поддержки публичных органов власти. В частности, отдельные вопросы организации туризма для лиц третьего возраста решаются в рамках деятельности интернет-проекта «Баба-Деда» [1]. Специальный раздел «Путешествия» позволяет вступить в соответствующие профильные клубы, а также выбрать подходящую программу туристского обслуживания рекреационного, ностальгического и иного типа.

Подводя итоги исследования, можно сделать следующие выводы. Важная социальная роль туризма подчеркивается тем, что в официальных документах ООН туристы третьего возраста отнесены к категории маломобильных групп населения, приравненных к малолетним детям и инвалидам [17]. При этом, согласно данным индекса возраста, население нашей страны лишь на 27,1% воспринимают свое физическое состояние как состояние, способное обеспечить полную жизнь [25]. Таким образом, лишь 27,1% населения при определенных материальных условиях и с наличием мотивации потенциально могут быть отнесены к туристам. Очевидно, из остальных групп также какая-то доля может быть отнесена к туристам, но с определенными условиями, например обеспечение постоянного медицинского ухода. При этом само размещение таких групп требует адаптации средств размещения, транспорта и питания под конкретные нужды.

Туризм лиц третьего возраста, являясь самостоятельным и перспективным сегментом рынка, позволяет решать важнейшие социальные задачи. Однако для решения этих задач необходимо разработать механизм, способный дифференцированно удовлетворять потребности туристов данного возраста. К наиболее актуальным и целесообразным формам организации данного вида туризма, позволяющим достичь практических результатов в минимальные сроки без существенных финансовых и материальных затрат, можно отнести обязательную организацию Университетов третьего возраста на федеральном и региональном уровнях, развитие и внедрение технологий «Виртуального туризма», создание специализированного федерального туроператора, имеющего представительство в каждом регионе.

Литература

1. Интернет-проект «Баба-Деда» [электронный ресурс]. URL: http://baba-deda.ru (дата обращения 09.05.2018 г.).

2. Интернет-проект «Банк соцпутевок» [электронный ресурс]. URL: http://банксоцпутевок.рф (дата обращения 09.05.2018 г.).

3. Корчагин Е.П. Менеджмент в туристическом бизнесе для лиц старшей возрастной категории // Соц.-эконом. науки и гуманитарные исследования. 2014. № 2. С. 89–91.

4. О реализации мероприятий региональных государственных программ повышения качества жизни пожилых людей [электронный ресурс]. Минтруда России. URL: https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/protection/94 (дата обращения 09.05.2018).

5. Оборин М.С. Социальные и экономические особенности лечебно-оздоровительного туризма региона (на примере Пермского края) // Вестн. Поволжского гос. ун-та сервиса (серия «Экономика»). 2013. № 5. С. 69–74.

6. Постановление Администрации Волгоградской обл. от 05.06.2015 № 295-п «Об утверждении Концепции развития внутреннего и въездного туризма в Волгоградской области на период до 2020 года» // Волгоград. правда. 17.06.2015. № 106.

7. Постановление Администрации Волгоградской обл. от 25.09.2017 № 504-п «Об утверждении государственной программы Волгоградской области “Социальная поддержка и защита населения Волгоградской области”» // Волгоград. правда. 06.10.2017. № 166.

8. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 317 (ред. от 30.03.2018) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие культуры и туризма» на 2013–2020 годы» // Собрание законодательства РФ. 05.05.2014. № 18. Ч. II. Ст. 2163.

9. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интере-

сах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» // Собрание законодательства РФ. 15.02.2016. № 7. Ст. 1017.

10. Распоряжение Правительства РФ от 31.05.2014 № 941-р (ред. от 26.10.2016) «Об утверждении "Стратегии развития туризма в Российской Федерации" на период до 2020 года» // Собрание законодательства РФ. 16.06.2014. № 24. Ст. 3105.

11. Реброва О.Ф. Проблемы и перспективы развития рынка туризма для лиц третьего возраста // Вестн. Ессентукского института управления, бизнеса и права. 2014. № 8. С. 168–176.

12. Рыжков В. Особенности отдыха людей пожилого возраста. URL: http://www.km.ru/turizm/2011/11/24/turisticheskie-marshruty-i-napravleniya/osobennosti-otdykha-lyudei-pozhilogo-vozra (дата обращения 09.05.2018 г.).

13. Сесёлкин А. Устойчивый туризм как приоритетное направление в стратегии устойчивого развития // Мосты. Т. 10. № 4. URL: https://ru.ictsd.org/bridges-news/мосты/news/устойчивый-туризм-как-приоритетное-направление-в-стратегии-устойчивого#_ftn3/ (дата обращения 09.09.2018 г.).

14. Социальный туризм для граждан старшего поколения обсудили в Серпуховском историко-художественном музее [электронный ресурс]. URL: http://serpuhov.msr.mosreg.ru/article/sotsialnyj-turizm-dlya-grazhdan-starshego-pokoleniya-obsudili-v-serpuhovskom-istoriko-hudozhestvennom-muzee-13260 (дата обращения 09.05.2018 г.).

15. Федеральный закон от 24.11.1996 № 132-ФЗ (ред. от 18.04.2018) «Об основах туристской деятельности в Российской Федерации» // Собрание законодательства РФ. 02.12.1996. № 49. Ст. 5491.

16. Шерешева М.Ю., Полянская Е.Е. Туризм третьего возраста: предпочтения, требования, ограничения // Государственное управление. Электронный вестник. 2017. Вып. 61. С. 55–75.

17. ЮНВТО. Рекомендации по доступному туризму: Приняты на основании резолюции A/RES/637(XX) Генеральной Ассамблеи ЮНВТО (29 августа 2013). Мадрид, 2013. http://ethics.unwto.org/content/resolutions-and-recommendations-tourism-accessibility/ (дата обращения 09.05.2018 г.).

18. AGE Platform Europe &Senior tourism. AGE Research Project Manager, 2016.

19. Albu A., Chaşovschi C., Müristaja H. et al. Handbook Senior Tourism / Ed. Grŵp Llandrillo Menai. United Kingdom, 2015.

20. Alén E., Domínguez T., Losada N. New Opportunities for the Tourism Market: Senior Tourism and Accessible Tourism // In: Visions for Global Tourism Industry — Creating and Sustaining Competitive Strategies / Ed. by Dr. M. Kasimoglu. Reijka: InTech, 2012. P. 140–166.

21. Backman K., Backman S., Silverberg K. An investigation into the psychographics of senior nature-based travelers // Tourism Recreation Res. Vol. 14. № 1. 1999. P. 13–22.

22. C*ruises for Singles and Solo Travelers* // Vacations To Go. URL: https://www.vacationstogo.com/cruises_for_singles.cfm?source=googleCdsk&cn=contentcruiseDSK&ag=singles&gclid=CLebi9-O884CFQmIfgodFIcMAg (дата обращения 09.05.2018).

23. Esichaikul R. Travel motivations, behavior and requirements of European senior tourists to Thailand // Pasos. Revista Turismo Patrimonio Cultural. 2012. Vol. 10. №. 2 (Spec. Iss.). P. 47–58.

24. Europe Senior Tourism. URL: http://www.europeseniortourism.eu/en/index.html (дата обращения 09.05.2018).

25. Global AgeWatch Index 2015. London: Published by HelpAge International, 2015.

26. Horneman L. Carter R.W., Wei S., Ruys H. Profiling the senior traveler: An Australian perspective // J. Travel Res. 2002. Vol. 41. № 1. P. 23–37.

27. Hrnjić A., Šuta N., Pilav-Velić A. Innovation in senior tourism: creating energy efficient and health supported tourist offer // Rev. innovat. competitiv. 2016. Vol. 2. Iss. 4. P. 5–18.

28. Johann M., Panchapakesan P. The comparative analysis of senior and non-senior package holiday travelers' tourism product preferences // J. Econom. Manag. 2015. Vol. 22. № 4. P. 132–141.

29. Project «Developing Senior Tourism in Remote Regions» (TOURAGE): «What are the needs of senior tourists in TOURAGE regions?»: Report on the results of the Questionnaire for local seniors on tourism, 2014 (February).

30. Sellick M.C. Discovery, Connection, Nostalgia: key travel motives within the senior market // J. Travel Tourism Marketing. 2008. Vol. 17. № 1. P. 55–77.

31. Senior men travel // Senior Citizen Travel. URL: http://seniorcitizen.travel/types-of-vacationtravel/tours-cruises-rail/senior-men-travel/ (дата обращения 09.05.2018).

32. Shim S., Gehrt K.C., Siek M. Attitude and Behavior Regarding Pleasure Travel among Mature Consumers: A Socialization Perspective // J. Travel Tourism Marketing. 2005. Vol. 18. № 2. P. 69–81.

33. Sniadek J. Age of seniors — a challange for tourism and leisure industry // Stud. phys. culture tourism. 2006. Vol. 13. P. 103–105.

34. UNWTO General Assembly 19th Session: Tourism towards 2030. Global overview. Republic of Korea, 2011.

35. UNWTO: Tourism Highlights, 2018.

36. Ward A. Segmenting the senior tourism market in Ireland based on travel motivations // J. Vacat. Marketing. 2014. Vol. 20. № 3. P. 268–277.

37. World Population Prospects. The 2017 Revision: Key Findings and Advance Tables. New York, 2017.

38. World Tourism Organisation: Tourism 2020 Vision. Vol. 7: Global Forecast and Profiles of market Segments. Madrid: World Tourism Organization (UNWTO), 2001.

Поступила в редакцию 25.09.2018
После доработки 23.11.2018
Принята к публикации 29.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 282–289

V. A. Zolotovskiy, Ye. V. Stelnik

SENIOR TOURISM: TO THE ISSUE OF UNDERSTANDING THE ORGANIZATION ESSENCE AND PRACTICE

Volgograd State University, 100 Universitetskii pr., Volgograd 400062, e-mail: zolotovskiy.azi@volsu.ru

The paper considers the problem of population aging and the impact of this multifaceted process on tourism industry developing. The authors are paying more attention on the problem of the population aging influence to the methods of creation and the essential filling of a new tourist product. Separately, the decisive role of the senior's tourists needs. In addition, there are certain gender preferences of third age people, witch becoming mandatory for the tourism industry. The new social and economic roles of senior's age people are a serious problem that urgently needs to be resolved. It is important to pay attention that the transformation of the social structure of society entails serious changes in the tourism industry.

Key words*: tourism, tourist industry, tour, aging, third age, senior's age people, perspective economy*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2019 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2019 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего её на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в данное исследование (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2019 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н. Анисимова по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова —
с пометкой на конверте «*На конкурс молодых ученых*».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2020 г.



ДОСТУПНЫЕ ANTI-AGE ТЕХНОЛОГИИ

Health. Мультифункциональный AGE-протектор замедляет процессы старения, оказывает антистрессовую и антиоксидантную защиту организма, а также поддерживает нормальный уровень обменных процессов.

Beauty. Антигликирующая сыворотка для лица против морщин — активатор кода молодости и воплощение мечты о совершенной красоте без морщин.

Activity. Концентрат напитка для восполнения энергии организма: защищает организм от гликации и свободных радикалов, улучшает обмен веществ.

МОСКОВСКИЕ ОФИСЫ
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24.
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru
Москва, ул. Машкова, д. 28/20, 3 этаж
7 (495) 640-0614 (доб. 5)
5@peptidesco.ru

НИЖЕГОРОДСКИЙ ОФИС
Н. Новгород, Московское шоссе, д. 29А.
7 (831) 260-1291
6@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 7,
БЦ «Сенатор»
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

Интеллект на защите здоровья

polysan

Цитофлавин.
Жизнь продолжается!



Цитофлавин

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах [1]
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии [1]
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* [2]
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа [3]



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин®;
[2] С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;
[3] П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.
*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

www.polysan.ru