ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2019
Том Vol. 32

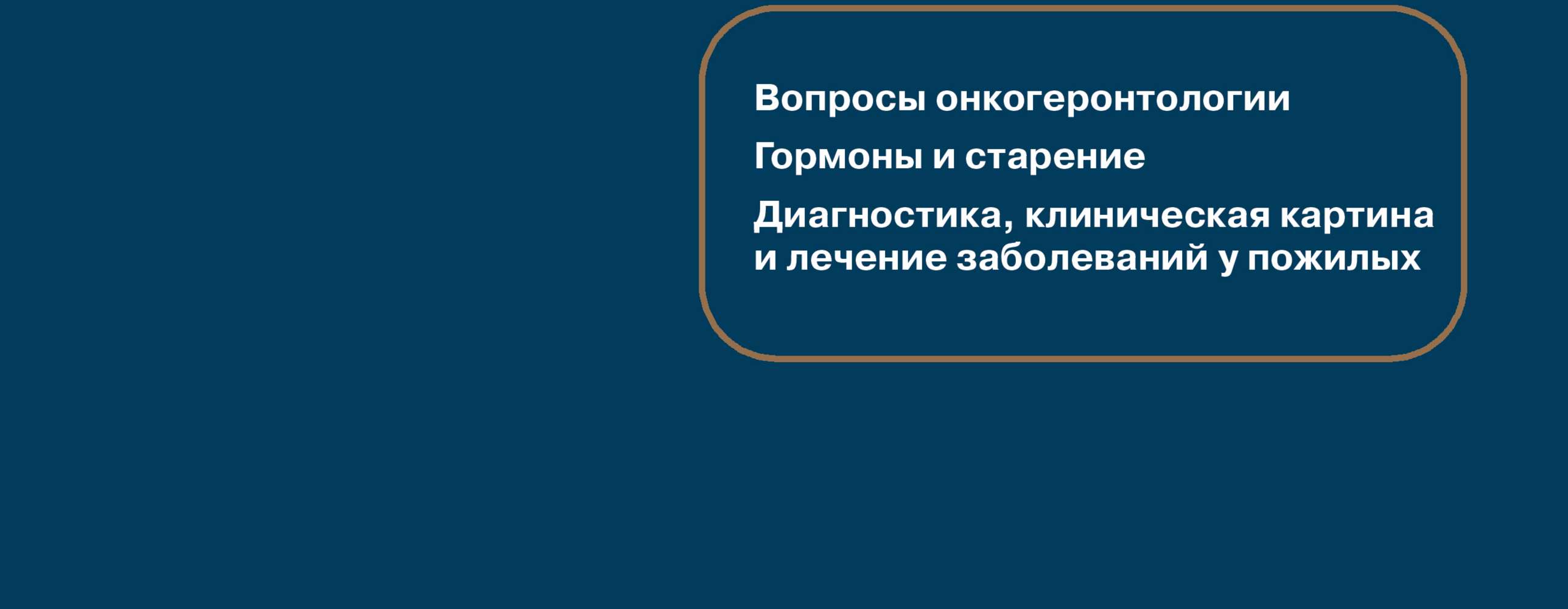
Успехи геронтологии

Advances in Gerontology

Вопросы онкогеронтологии

Гормоны и старение

Диагностика, клиническая картина и лечение заболеваний у пожилых



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

серия
MESOTEL

МЕЗОТЕЛИ —
БЕЗЫНЪЕКЦИОННАЯ МЕЗОТЕРАПИЯ И ЭКСПРЕСС-ЛИФТИНГ



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

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, № 3

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Executive Secretary
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, № 3

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор
В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь
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. № 3. 192 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 20.07.2019 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 24.

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

© Успехи геронтологии, 2019
© Геронтологическое общество, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Мерабишвили В. М. Закономерности динамики показателей смертности населения России по возрасту от злокачественных новообразований	301	*Merabishvili V. M.* Regularities of the dynamics of age-specific cancer mortality indicators in Russian population
Гудошников В. И. Вклад гормонов и других биорегуляторов в онтопатогенез опухолей	311	*Goudochnikov V. I.* Contribution of hormones and other bioregulators to the ontopathogeny of tumors
Гончарова Н.Д., Иванова Л. Г., Оганян Т. Э., Венгерин А. А. Особенности эндокринной функции поджелудочной железы при старении у приматов, различающихся по адаптивному поведению	316	*Goncharova N. D., Ivanova L. G., Oganyan T. E., Vengerin A. A.* Features of endocrine function of the pancreas with aging in nonhuman primates with various types of adaptive behavior
Панченко А. В., Тындык М. Л., Федорос Е. И., Майдин М. А., Семенов А. Л., Губарева Е. А., Голубев А. Г., Анисимов В. Н. Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение	325	*Panchenko A. V., Tyndyk M. L., Fedoros E. I., Maydin M. A., Semenov A. L., Gubareva E. A., Golubev A. G., Anisimov V. N.* Comparative analysis of experimental data about the effects of various polyphenols on lifespan and aging
Рабинович А. П., Рабинович П.Д., Харах Г., Лерман Я. Контролируемое разрушение старых коллагеновых структур на организменном уровне как попытка воздействия на биологический процесс старения у млекопитающих	331	*Rabinovich A. P., Rabinovich P. D., Charach G., Lerman Y.* Controllable systemic destruction of old collagen fibers as a novel approach for rejuvenating biological aging in mammals
Лабунец И. Ф., Родниченко А. Е. Эффекты мелатонина у молодых и стареющих мышей с токсической купризоновой моделью демиелинизации	338	*Labunets I. F., Rodnichenko A. E.* Melatonin effects in young and aged mice with toxic cuprizone-induced model of demyelination
Хижкин Е. А., Илюха В. А., Виноградова И. А., Анисимов В. Н. Отсутствие фотопериодизма и пищеварительные ферменты у крыс: роль возраста и уровня эндогенного мелатонина	347	*Khizhkin E. A., Ilyukha V. A., Vinogradova I. A., Anisimov V. N.* Absence of photoperiodism and digestive enzymes in rats: the role of the age and endogenous melatonin level
Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Роль механочувствительного протеина *Piezo*1 в возрастных изменениях числа фибробластов и кровеносных сосудов в коже человека	357	*Gunin A. G., Golubtzova N. N.* Role of mechanosensitive protein *Piezo*1 in human age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood vessels in human skin
Сараев Г. Б., Миронова Е. С., Линькова Н. С., Бунин В. А., Пальцев М. А., Кветной И. М. Исследование сигнальных молекул в слюне: перспективы применения для диагностики инфаркта миокарда и темпа старения людей разного возраста	364	*Saraev G. B., Mironova E. S., Linkova N. S., Bunin V. A., Paltsev M. A., Kvetnoy I. M.* Investigation of signal molecules in saliva: prospects of application for diagnostics of myocardial infarction and the aging rate of different age people
Маклакова И. Ю., Гребнев Д. Ю., Юсупова В. Ч., Крохалев В. Я. Хоуминг мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при разных путях введения у старых лабораторных животных после резекции печени	370	*Maklakova I. Yu., Grebnev D. Yu., Yusupova V. Ch., Krohalev V. Ya.* Homing multipotent mesenchymal stromal cells in different ways of introduction of old laboratory animals after liver resection
Власова А. В., Мартынов А. А. Особенности диагностики и клинической картины часто встречающихся дерматозов у лиц пожилого и старческого возраста	375	*Vlasova A. V., Martynov A. A.* Features of diagnosis and clinical picture of common dermatoses in the elderly and senile age

Гашимова У. Ф., Аллахвердиев А. Р., Байрамова Е. О., Касумов Ч. Ю.
Особенности функционального состояния мозга долгожителей и их родственников
383

Мякотных В. С., Остапчук Е. С.
Гендерные особенности сердечно-сосудистой патологии у представителей разного возраста
390

Васильева А. В., Караваева Т. А., Рудаченко Е. П.
Совершенствование диагностики коморбидного посттравматического стрессового расстройства у гериатрических пациентов с онкологической патологией после оперативного лечения в связи с задачами реабилитации
397

Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О., Труханова И. Г., Нестеренко С. А., Лебедева Е. А.
Саркопения: многокомпонентная стратегия диагностики и терапии (обзор литературы)
405

Задворьев С. Ф., Замыцкая А. А., Пискунов Д. П., Пушкин А. С., Яковлев А. А.
Уровень *D*-димера плазмы крови как субклинический показатель тромботического риска у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий
415

Максимов В. Н., Малютина С. К., Орлов П. С., Иванощук Д. Е., Михайлова С. В., Шапкина М. Ю., Hubacek J., Holmes M., Bobak M., Воевода М. И.
Число копий митохондриальной ДНК лейкоцитов как маркер старения и риска развития возрастзависимых заболеваний у человека
422

Деркач К. В., Романова И. В., Зорина И. И., Бахтюков А. А., Перминова А. А., Иванцов А. О., Шпаков А. О.
Влияние высокой дозы метформина на метаболические показатели и функциональное состояние печени у мышей линии *Agouti* с меланокортиновым типом ожирения
431

Захаров К. И., Белов В. Г., Парфенов Ю. А., Парфенов С. А., Ершов Е. В., Сапожников К. В., Заплутанов В. А.
Обоснование применения препарата «Цитофлавин» и когнитивно-поведенческой терапии в комплексном лечении пациентов старшей группы с деформирующим коксартрозом
439

Куколь Л. В., Пупышев С. А.
Определение фенотипических признаков хронической обструктивной болезни легких у пожилых пациентов
445

Степчук М. А.
Госпитальная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Белгородской области
451

Соловьев А. Г., Ичитовкина Е. Г., Злоказова М. В., Давыдова Н. Е., Рассоха А. А.
Направления оказания психиатрической помощи пенсионерам Министерства внутренних дел России
456

Hashimova U. F., Allahverdiyev A. R., Bayramova E. O., Kasumov Ch.Y.
Peculiarities of the functional state of the brain in long-livers and their relatives
383

Myakotnykh V. S., Ostapchuk E. S.
Gender-specific features of cardiovascular diseases in representatives of different age
390

Vasileva A. V., Karavaeva T. A., Rudachenko E. P.
Comorbid posttraumatic stress disorder diagnostic improvement in oncology elderly patients after surgical treatment in relation to rehabilitation tasks
397

Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zakharova N. O., Trukhanova I. G., Nesterenko S. A., Lebedeva E. A.
The sarcopenia: a multicomponent strategy for therapy (review of literature)
405

Zadvorev S. F., Zamytskaya A. A., Piskunov D. P., Pushkin A. S., Yakovlev A. A.
Plasma *D*-dimer volume as a subclinical marker of thrombotic risk in elderly patients with atrial fibrillation
415

Maximov V. N., Malyutina S. K., Orlov P. S., Ivanoschuk D. E., Mikhailova S. V., Shapkina M. Yu., Hubacek J., Holmes M., Bobak M., Voevoda M. I.
Mitochondrial DNA copy number of leucocytes as aging marker and risk factors for age-related diseases in human
422

Derkach K. V., Romanova I. V., Zorina I. I., Bakhtyukov A. A., Perminova A. A., Ivantsov A. O., Shpakov A. O.
The effect of high-dose metformin on the metabolic parameters and functional state of the liver of agouti-mice with the melanocortin obesity
431

Zakharov I. K., Belov V. G., Parfyonov U. A., Parfyonov S. A., Ershov E. V., Sapozhnikov K.V., Zaplutanov V. A.
Substantiation of the drug «Cytoflavin» application and cognitive-behavioral therapy in complex treatment of deforming coxarthrosis in elderly patients
439

Kukol L. V., Pupyshev S. A.
Determination of phenotypic characteristics of chronic obstructive lung disease in elderly patients
445

Stepchuk M. A.
In-hospital morbidity of the population over the working age of Belgorod Region
451

Soloviev A. G., Ichitovkina E. G., Zlokazova M. B., Davydova N. E., Rassokha A. A.
Areas for the provision of mental health care to retirees of the Russian Ministry of Internal Affairs
456

Ганцев Ш. Х., Хмелевский А. А., Ганцев К. Ш., Хризман Ю. Н.
Бессимптомные опухоли почек у пожилых пациентов: обзор подходов к лечению в России и странах Запада
462

Gantsev Sh. Kh., Khmelevskiy A. A., Gantsev K. Sh., Khrizman Y. N.
Asymptomatic kidney tumors in elderly patients: Review of treatment approaches in Russia and Western countries

Лаптева Е. С., Цуцунава М. Р., Подопригора Г. М., Дьячкова-Герцева Д. С.
Перспективы профилактики падений в пожилом и старческом возрасте
469

Lapteva E. S., Tsutsunava M. R., Podoprigora G. M., Diachkova-Gertseva D. S.
Falls in the elderly and senior age prevention perspectives

Иорданишвили А. К.
Ротовая жидкость взрослого человека: возрастные особенности физико-химических свойств и микрокристаллизации
477

Jordanishvili A. K.
Oral liquid adult: age peculiarities of the physicochemical properties and micro crystallization

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*

© В. М. Мерабишвили, 2019
УДК 314.4-053:616-006(470)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 301–310

В. М. Мерабишвили

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ПО ВОЗРАСТУ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

Ежегодно в России регистрируется более 600 тыс. (617 177 — 2017 г.) новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и более 290 тыс. (290 622 — 2017 г.) случаев смерти от этой причины. Они находятся на 2-м месте среди всех причин смерти (15,9% — 2017 г.) после сердечно-сосудистой патологии (48,8% — 2017 г.), тогда как в ряде экономически развитых стран в связи с успехами их лечения ЗНО вышли на 1-е место. На многих административных территориях России удельный вес ЗНО среди всех умерших составляет 20–25%. ЗНО относятся к массовым неинфекционным заболеваниям, наиболее привязанным к возрастной структуре населения. Более 70% (72,59%) заболевших и около 80% (79,07%) умерших в России регистрируются в пенсионном возрасте. За период переписи с 1960 г. до настоящего времени в России в возрастной структуре населения удельный вес лиц пенсионного возраста увеличился более чем в 2 раза, что, безусловно, повлияло на уровень заболеваемости и смертности населения от ЗНО. Созданная система Популяционных раковых регистров в 90-е гг. XX столетия способствовала повышению надежности сводимых данных онкологической службы страны. Появилась возможность проведения углубленных эпидемиологических разработок распространенности ЗНО. В настоящей работе особое внимание уделено закономерностям динамики показателей смертности населения России по возрасту от ЗНО с учетом пола и ведущих локализаций новообразований. Представлена специфика динамики структуры онкопатологии для мужчин и женщин различных возрастных групп. Установленные закономерности снижения смертности населения России в стандартизованных показателях за длительный период свидетельствуют о реальных успехах проводимых в стране противораковых мерах.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, смертность, постарение населения, возраст и рак, стандартизованные показатели, структура смертности по возрасту

Показатель смертности населения является одним из важнейших критериев оценки здоровья населения. Учет умерших и анализ смертности населения в экономически развитых странах осуществляется менее 150 лет. Во многих из них о распространенности заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований (ЗНО), ранее можно было судить только по материалам смертности, иногда дополняемых специальными исследованиями о заболеваемости населения в отдельных местностях [24–28].

Государственная регистрация причин смерти начала осуществляться в РФ (как это было принято в СССР) только с 1925 г. на основе врачебного свидетельства о смерти, являющегося первичным документом для разработки данных о смертности населения. Форма врачебного свидетельства о смерти, принятого в стране, соответствует рекомендованной Всемирной ассамблеей здравоохранения Международной форме медицинского свидетельства о смерти [4, 8, 32].

Необходимо комплексное рассмотрение проблемы статистики смертности от ЗНО и смертности населения от других ведущих причин смерти. В данном обзоре мы широко использовали основные демографические критерии за достаточно длительный период наблюдения. Большое количество специальной литературы издано ведущими НИИ онкологии, и в первую очередь НМИЦ им. Н. Н. Петрова и МНИОИ им. П. А. Герцена [1–7, 19–24, 29–37].

Первый статистический сборник с данными о заболеваемости и смертности населения СССР и союзных республик от ЗНО, в том числе и данными по РФ, был издан в Ленинграде совместно сотрудниками НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова — Б. Д. Кауфманом, В. М. Гулиевой, М. М. Петровой, В. И. Тышецким, Н. Я. Шабашовой и сотрудниками отдела медицинской статистики МЗ СССР Г. Ф. Церковным, М. Н. Преображенской, Е. И. Молчановой и В. И. Дружининой [29]. Сборник был издан под грифом «Для служебного пользования»

и, в соответствии с регламентом, в 1999 г. изъят из всех НИИ онкологического профиля и уничтожен. Из оставшегося авторского экземпляра у Н. Я. Шабашовой нам удалось сделать 50 факсимильных копий и разослать во все профильные НИИ уже без указания ограничения использования.

Сотрудниками НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова был подготовлен еще ряд статистических сборников о заболеваемости и смертности населения страны от ЗНО в 1970, 1974, 1980, 1983 гг., в том числе и совместно с МАИР — в 1982 и 1983 гг. на английском языке [4, 8, 16, 17]. В 1981 г. нами была издана монография с грифом «Для служебного пользования», целиком посвященная анализу динамики смертности населения в СССР и союзных республиках от ЗНО [32].

В последующий период большую работу в этом направлении (разработка данных о смертности населения РФ) проделали сотрудники МНИОИ им. П. А. Герцена: В. В. Старинский, Л. В. Ременник, Г. В. Петрова, О. П. Грецова, Н. В. Харченко, Ю. И. Простов, М. Ю. Простов, Е. В. Вихарева, И. С. Беряева, А. О. Шахзадова, Ю. В. Самсонов под руководством академиков В. И. Чиссова и А. Д. Каприна [9–15]. В 1958 г. разработку данных о смертности населения России осуществила Е. В. Козлова [18].

Большой объем информации о смертности от ЗНО можно получить из статистических сборников «Демографический ежегодник России» [1–3] и «Здравоохранение в России» [5–7].

Особое внимание отечественными учеными уделялось методологии разработки данных о смертности населения [20–28]. При оценке динамики смертности населения необходимо пользоваться не грубыми, а стандартизованными показателями, устраняющими различие возрастного состава сравниваемых групп населения. Нами установлено, что с 1959 до 2017 г. удельный вес лиц пенсионного возраста в России увеличился более чем в 2 раза (с 11,8 до 25 %) [1–3]. Существенно изменилась за последние 40 лет и структура онкопатологии: в 1975 г. у мужчин 31,6 % приходилось на рак желудка и 27,9 % — на рак легкого (31,6+27,9=59,5 %) — локализации с высоким уровнем летальности, медиана выживаемости 6–7 мес [11, 15–17]. У женщин на рак желудка приходилось 30,4 % смертности от ЗНО (в 2017 г. — 16,4 %), при этом рак желудка перешел на 3-е место, уступив 1-е и 2-е место раку молочной железы, РМЖ (16,4 %) и раку ободочной кишки (9,4 %).

Динамика грубых и стандартизованных показателей смертности населения России от ЗНО с 2000 г. представлена на *рис. 1* (стандартизованные показатели — мировой стандарт [38]).

На *рис. 2* представлено распределение показателей смертности населения России по полу и возрасту от ЗНО в 2017 г. [15]. До 25-летнего возраста регистрируются минимальные показатели смертности по возрасту (4–6 $^{0}/_{0000}$ для мужчин и 3–5 $^{0}/_{0000}$ для женщин). В после-

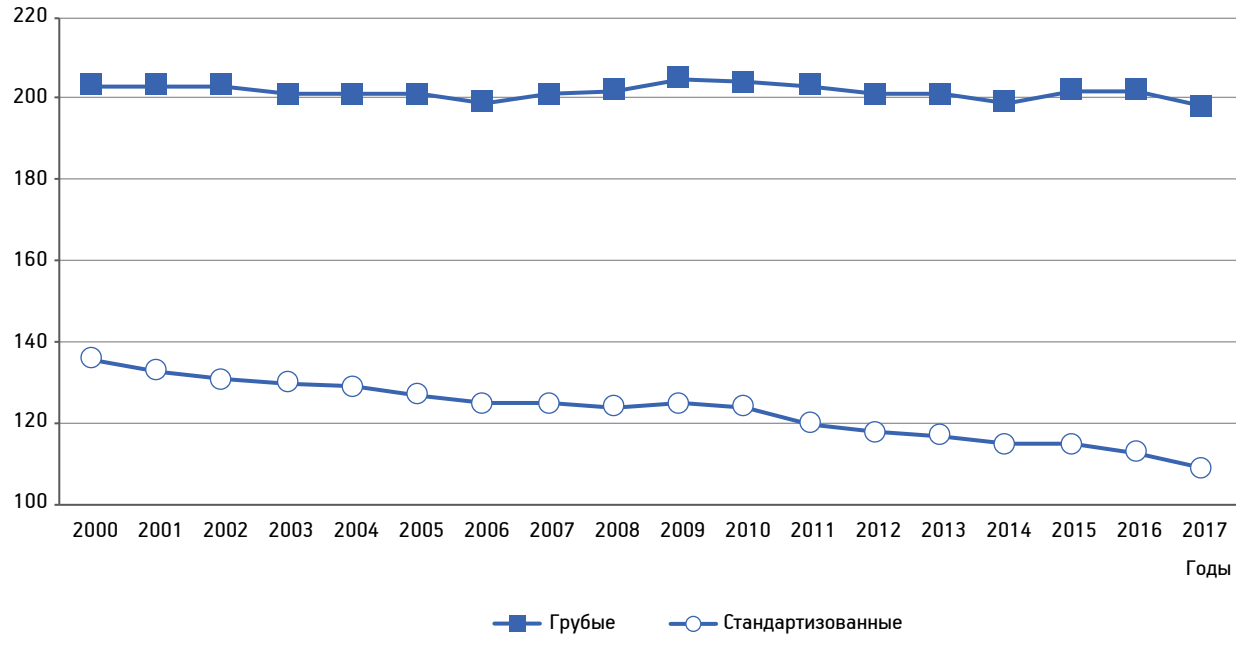


Рис. 1. Грубые и стандартизованные показатели смертности населения России от злокачественных новообразований

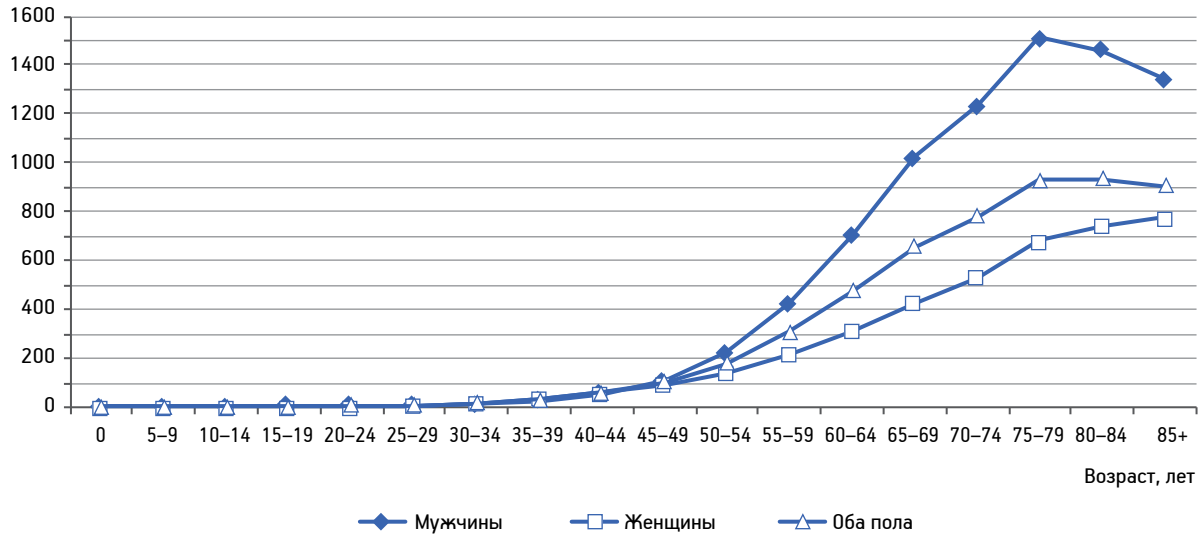


Рис. 2. Смертность населения России по полу и возрасту в 2017 г. (C00–96) [15]

дующих пятилетних возрастных группах показатель смертности удваивается, достигая для мужчин 75–79 лет 1 516,82 $^{0}/_{0000}$, для женщин показатель свыше 700,0 $^{0}/_{0000}$ регистрируется в возрастных группах 80–84 года и 85 лет и старше. В большинстве групп смертность мужчин от ЗНО в 1,5–2 раза выше, чем женщин, кроме возрастной группы 25–44 года, где смертность женщин от ЗНО на 10–20 % выше, чем мужчин, за счет вышедших на 1–2-е место рака шейки матки (РШМ) и РМЖ.

В *табл. 1* представлены сравнительные показатели смертности населения России по возрасту от ЗНО с 2000 по 2017 г. Обращает на себя внимание снижение смертности мужчин от ЗНО практически во всех возрастных группах, кроме лиц 85 лет и старше, где смертность за 17 лет возросла на 23,7 % (с 1 082,64 до 1 338,81, или на 256,2 случая на каждые 100 тыс. населения данной возрастной группы). Удельный вес умерших от ЗНО в возрастной группе 85 лет и старше среди всех ЗНО составляет всего 6,7 %, но прирост смертности огромный, что существенно повлияло на суммарный грубый показатель смертности от ЗНО, который снизился за 17 лет всего на 4,5 %, тогда как стандартизованный показатель снизился на 22,3 %.

У женщин практически та же ситуация. Смертность женщин 85 лет и старше возросла на 24,3 %, в остальных группах снизилась, что привело к общему снижению смертности от ЗНО всего на 0,2 % при практически неизменном показателе смертности женщин 80–84 лет (740,94 и 741,76 на 100 тыс. женщин данной возрастной группы), см. табл. 1.

С 2002 по 2017 г. наиболее значительно снизилась смертность детского населения России — с 40 до 51,1 %. Это, в основном, успехи в лечении системных новообразований лимфатической ткани. Значительно меньшие успехи в лечении больных 70 лет и старше. Существенный прирост смертности населения России в возрастной группе 85 лет и старше можно объяснить значительным увеличением населения данной возрастной группы в России, имеющей, как и две предыдущие возрастные группы, максимальный уровень смертности от ЗНО.

Далее проанализируем особенности структуры смертности населения России по возрасту от ЗНО в 2017 г. [15].

Возрастная группа 0–4 года. В 2017 г. в России учтено умерших от ЗНО 182 мальчика и 154 девочки. У мальчиков 1-е место занимают системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (37,4 %); 2-е — ЗНО головного мозга (22,5 %); 3-е — новообразования мезотелиальной и мягких тканей, ММТ (12,1 %). У девочек этой возрастной группы — та же картина с близким удельным весом: 35,1; 21,4 и 17,5 %.

Возрастная группа 5–9 лет. Зарегистрировано умерших от ЗНО 142 мальчика и 124 девочки. Структура онкологической смертности по причинам смерти у мальчиков та же: системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (системные новообразования) — 40,1 %; ЗНО головного мозга — 30,3 %; новообразования ММТ — 14,2 %. У девочек на 1-е место

Таблица 1

Показатели смертности населения России по полу и возрасту по основным локализациям ЗНО в 2000 и 2017 гг. [10, 15]

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	С00–96 (все новообразования)			С00–96 (все новообразования)		
	2000 г.	2017 г.	*I*, %	2000 г.	2017 г.	*I*, %
0–4	7,08	3,74	–47,2	6,85	3,35	–51,1
5–9	5,30	3,18	–40,0	4,16	2,92	–29,8
10–14	4,73	2,66	–43,8	3,93	2,29	–41,7
15–19	8,06	4,84	–40,0	5,96	3,24	–45,6
20–24	9,71	6,00	–38,2	7,74	4,47	–42,2
25–29	12,50	8,33	–33,4	12,74	8,83	–30,7
30–34	18,32	14,00	–23,6	24,02	18,48	–23,1
35–39	37,50	26,69	–28,8	41,92	36,73	–12,4
40–44	78,44	55,85	–28,8	73,36	60,78	–17,1
45–49	180,43	107,78	–40,3	123,23	95,08	–22,8
50–54	355,48	220,68	–37,9	191,61	143,03	–25,4
55–29	648,70	422,54	–34,9	275,97	217,57	–21,2
60–64	913,59	703,83	–23,0	363,52	310,85	–14,5
65–69	1225,74	1023,80	–16,5	486,15	427,85	–12,0
70–74	1520,77	1239,82	–18,5	639,50	534,77	–16,4
75–79	1598,63	1516,82	–5,1	775,16	681,03	–12,1
80–84	1513,68	1461,40	–3,5	740,94	741,76	0,1
85+	1082,64	1338,81	23,7	626,00	778,41	24,3
Всего	239,52	228,77	–4,5	171,60	171,29	–0,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: *I* — процент прироста или убыли показателя смертности.

вышли ЗНО головного мозга (45,2 %); на 2-е — системные новообразования (25,8 %); на 3-е — ММТ (14,5 %).

Возрастная группа 10–14 лет. Умерли от ЗНО 102 мальчика и 84 девочки. В этой группе самый низкий удельный вес и интенсивный показатель смертности от ЗНО среди всех ЗНО. Структура онкопатологии у мальчиков и девочек, в основном, та же, но на 3-е место причин смерти выдвигаются ЗНО костей и суставных хрящей (ЗНО костей).

Во всех трех представленных возрастных группах среди системных новообразований преимущественно регистрируются лейкозы. Встречаются единичные случаи смерти от рака печени, кожи, мочевого пузыря, губы, легких, в основном больных 10–14 лет.

Возрастная группа 15–19 лет. Зарегистрировано 167 случаев смерти юношей и 107 случаев смерти девушек от ЗНО. У юношей сохранилась практически та же структура смертности: 1-е место — системные новообразования (38,3 %); 2-е — ЗНО головного мозга (19,8 %); 3-е — ЗНО костей (18,6 %); у девушек: 1-е место — системные новообразования (33,6 %); 2-е — ЗНО костей (16,8 %); 3-е — ЗНО головного мозга (15,9 %). В этой возрастной группе у заболевших значительно больший вес приходится на лимфомы.

В следующей *возрастной группе 20–24 года* 1-е место сохраняют системные новообразования, у мужчин на 2-м месте ЗНО головного мозга, на 3-м — ЗНО костей. И у мужчин, и у женщин сохраняется значительный удельный вес ММТ, но уже регистрируются отдельные случаи ЗНО половых органов, легких и желудка у мужчин, у женщин регистрируются первые случаи смерти от рака яичника, РШМ и меланомы кожи.

Возрастная группа 25–29 лет. Сохраняется главная причина смерти — системные новообразования, у мужчин на 2-м месте ЗНО головного мозга. У женщин выдвигается на 2-е место РШМ, чего не было в этой возрастной группе во времена СССР. Регистрируются первые 47 (9,4 %) случаев смерти от РМЖ и уже не 4, как в предыдущей возрастной группе, а 20 случаев смерти от меланомы кожи.

Возрастная группа 30–34 года. У мужчин уже 887 случаев смерти, 1-е и 2-е место делят системные новообразования и ЗНО головного мозга — 17,6

и 14,3 %, на 3-е место выдвигается рак желудка — 9,7 %. У женщин 30—45 лет 1-е место твердо занимает смерть от РШМ, на 2-м месте идет РМЖ. С 45-летнего возраста до 79 лет 1-е место сохраняет РМЖ, 2—3-е места — РШМ и рак яичника. С 80 лет 1-е место у женщин приходится на гибель от рака ободочной кишки.

Системные новообразования занимают 1-е место среди причин смерти у мужчин до 39 лет. С 40 до 60 лет ведущими причинами смерти от ЗНО становятся рак легких и рак желудка, 3-е и 4-е место — ЗНО губы и поджелудочной железы. Нарастает смерть от ЗНО предстательной железы: от 3,2 % (11-е место) для возрастной группы 50—59 лет до 19,7 % (1-е место) в возрастной группе 85 лет и старше. На некоторых административных территориях России ЗНО предстательной железы уже с 2012 г. вышли на 1-е место [15].

В *табл. 2* дана структура онкопатологии для лиц старших возрастных групп (женщины — 55 лет и старше, мужчины — 60 лет и старше) с наивысшими показателями смертности от ЗНО.

На *рис. 3* представлена структура смертности населения России от ЗНО, показано шесть основных локализаций опухолей, а в *табл. 3, 4* — даны удельный вес и абсолютное число умерших. Мы поставили задачу представить специфику изменения распределения смертей от ЗНО по десятилетним возрастным группам (50—59, 60—69, 70—79 и 80+).

Прежде всего рассмотрим закономерности изменения структуры смертности от ЗНО у мужчин. Практически везде главенствующую роль сохраняет смертность от ЗНО легких и желудка, на их долю приходится 29,1—40,5 % всех смертей от ЗНО (см. табл. 3). Четко выявляется тенденция нарастания удельного веса смерти от колоректального рака с 8,3 до 17 %, причем если в первых двух возрастных группах удельный вес смертности от рака ободочной и прямой кишки находится в равных соотношениях по 4 или 5 %, то в дальнейшем заметно существенное продвижение рака ободочной кишки, их соотношение 10,4 и 6,6 %. Если в возрастной группе 50—59 лет ЗНО губы, полости рта и глотки в структуре смертности мужчин занимали 3-е место (8 %) от всех случаев смерти, то в последней возрастной группе открытого интервала 80 лет и старше — 12-е место и только 1,7 %. Во всех возрастных группах системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани в структуре смертности занимали 4 % с небольшим, но явно возрастал удельный вес лейкоза. Особое внимание следует обратить на ЗНО предстательной железы: ее удельный вес у возрастной группы 50—59 лет составлял всего 2,8 % и в структуре смертности мужчин занимал 12-е место, тогда как у мужчин 80 лет и старше предстательная железа вышла на 1-е место (17,8 %), опередив рак легкого и желудка. По представленным возрастным группам предстательная железа последовательно перемещалась с 12-го места на 3-е, затем на 2-е и 1-е. Соответственно, было зарегистрировано 867 смертей мужчин 50—59 лет, 3 882 — 60—69 лет, 4 674 — 70—79 лет, 3 062 — в возрастной группе 80+. С 13-го на 6-е место переходит рак мочевого пузыря как причина смерти, рак пищевода смещается с 6-го на 12-е место, сохраняет 10—14-е места рак гортани (1,2—3 %).

Структура смертности женщин имеет свою специфику не только в связи со значительным удельным весом онкогинекологической патологии. Ведущие причины смерти женщин имеют относительно низкий уровень летальности, что и определяет суммарную величину смертности (171,29 против 228,77 $^{0}/_{0000}$ у мужского населения, 2017 г.) [9]. Для изучения специфики возрастного изменения структуры смертности женщин России отобраны четыре возрастных группы: 45—54 года, 55—64 года, 65—74 года и открытый интервал 75 лет и старше (см. табл. 4).

В первых трех возрастных группах твердое 1-е место в структуре смертности занимает РМЖ (22,9—16 %). В первой группе 45—54 года 2-е место в структуре смертности приходится на РШМ (11,3 %), резко возросший у молодых женщин 90-х гг. XX столетия, в старших возрастных группах его удельный вес менее 3 %. Стремительно нарастает с возрастом удельный вес смертности женщин от рака ободочной кишки. Если в первой возрастной группе среди причин смерти он находился на 7-м месте (4,9 %), то в следующей возрастной группе (55—64 года) он переместился на 3-е место (7,6 %), затем на 2-е (10 %), а в старшей возрастной группе (70+) вышел на 1-е место (13,4 %), даже опередив РМЖ.

Рассмотрим специфику изменения удельного веса в структуре смертности женщин от гинекологической патологии — рака яичников и рака тела матки. В первой возрастной группе рак яичников занимает в структуре смертности 3-е место (9 %), в возрастной группе 55—64 года он выходит на 2-е место (7,8 %), затем резко снижается до 9-го места (5,7 %), а затем до 10-го (3,7 %).

Таблица 2

Грубые и стандартизованные показатели смертности населения России по некоторым локализациям ЗНО [10, 15]

Локализация	Грубый показатель			Стандартизованный		
	2000 г.	2017 г.	*I*	2000 г.	2017 г.	*I*
Мужчины						
С15 (пищевод)	8,11	8,08	–0,4	6,8	5,52	–18,82
С16 (желудок)	36,82	24,12	–34,5	30,43	16,42	–46,04
С18 (ободочная кишка)	11,09	14,30	28,9	9,25	9,52	2,92
С19–21 (прямая кишка)	11,52	12,26	6,4	9,55	8,2	–14,14
С22 (печень)	6,98	8,25	18,2	5,81	5,60	–3,61
С33,34 (легкое)	73,67	59,66	–19,0	60,8	40,43	–33,50
С44,46.0 (кожа, кроме меланомы)	1,10	1,14	3,6	0,94	0,75	–20,21
С61 (предстательная железа)	9,82	18,46	88,0	8,29	11,98	44,51
С64 (почки)	6,55	7,61	16,2	5,49	5,20	5,28
С67 (мочевой пузырь)	8,37	7,15	–14,6	6,40	4,71	–26,41
С70–72 (головной мозг и другие отделы ЦНС)	4,39	5,49	25,1	3,83	4,12	7,57
С81–96 (лимфатическая и кроветворная ткань)	11,06	11,40	3,1	9,63	8,25	–14,33
С00–96 (все новообразования)	239,52	228,77	–4,5	199,61	155,61	–22,04
Женщины						
С15 (пищевод)	2,23	1,78	–20,2	1,03	0,77	–25,24
С16 (желудок)	24,24	15,09	–37,7	12,58	6,48	–48,49
С18 (ободочная кишка)	14,13	16,87	19,40	7,16	6,79	–5,17
С19–21 (прямая кишка)	11,08	10,17	–8,2	5,7	4,33	–24,04
С22 (печень)	4,67	5,38	15,20	2,49	2,33	–6,43
С25 (поджелудочная железа)	8,12	11,41	40,50	4,14	4,89	18,12
С33,34 (легкое)	11,38	12,15	6,80	5,92	5,58	–5,74
С43 (меланома кожи)	1,83	2,48	35,50	1,13	1,28	13,27
С44,46.0 (кожа, кроме меланомы)	1,36	0,98	–27,90	0,67	0,33	–50,75
С50 (молочная железа)	28,12	28,06	–0,2	17,24	14,24	–17,40
С53 (шейка матки)	8,15	8,23	1,0	5,06	5,18	2,37
С54,55 (другие новообразования матки)	7,89	8,46	7,2	4,38	4,0	–8,68
С56 (яичник)	9,48	9,76	3,0	5,81	5,14	–11,53
С64 (почки)	3,66	4,07	11,2	2,01	1,77	–11,94
С67 (мочевой пузырь)	1,78	1,55	–12,9	0,81	0,57	–29,63
С70–72 (головной мозг и другие отделы ЦНС)	3,48	4,98	43,1	2,79	2,95	5,73
С81–96 (лимфатическая и кроветворная ткань)	9,14	9,98	9,2	6,1	5,2	–14,75
С00–96 (все новообразования)	171,60	171,29	–0,2	96,6	81,2	–15,94

Рак тела матки (С55,54) среди причин смерти находится на 7-м и 9-м местах с удельным весом 4–6 %. Локализации с высоким уровнем летальности — рак поджелудочной железы и печени (медиана выживаемости 3 мес). С возрастом увеличивается их удельный вес в структуре смертности женщин, особенно рак поджелудочной железы, переместившийся с 8-го места в первой возрастной группе (4,3 %) на 4-е (7,7 %) в группе 70+. Увеличивается с возрастом и удельный вес рака желудка и рака легкого с 13,1 до 17 % в открытом интервале 70+. Эти локализации также относятся к ЗНО с высоким уровнем летальности (6–7 мес), однако их удельный вес в структуре смертности в несколько раз меньший, особенно рака легкого. Заметно снижение с возрастом доли ЗНО головного мозга и других отделов ЦНС. В последних двух возрастных группах среди ограниченного перечня локализаций ЗНО появляется лейкоз, хотя

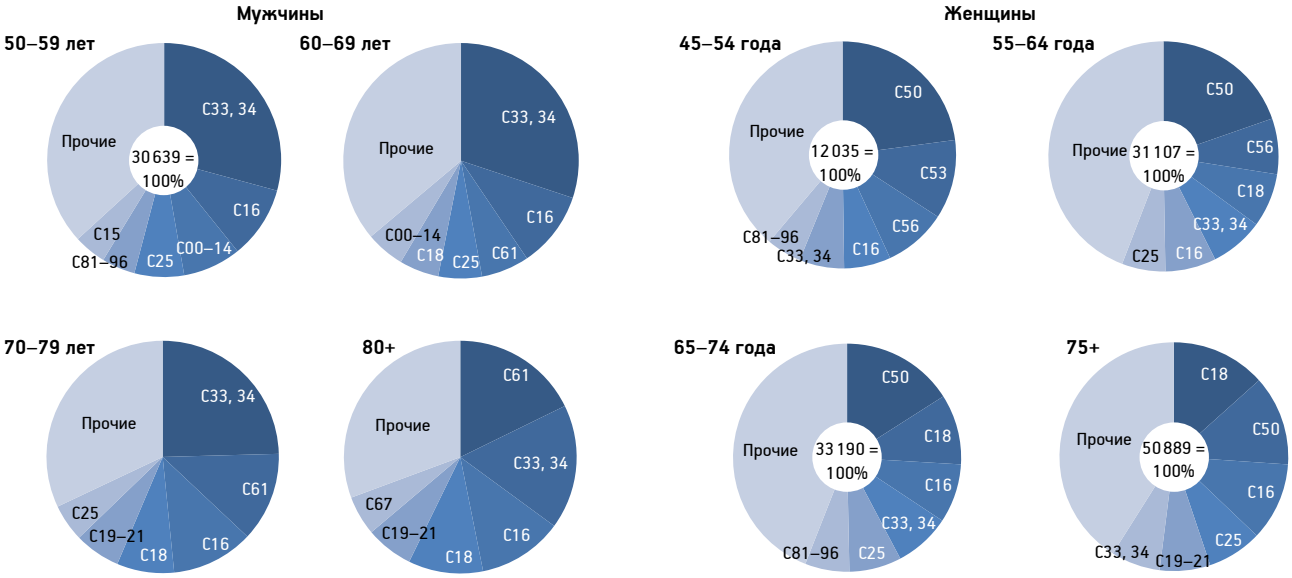


Рис. 3. Структура смертности мужчин [15] и женщин старших возрастных групп от злокачественных новообразований в России

он занимает относительно небольшой удельный вес [15.]

Выводы

Проведенное исследование показало, что с 1960 по 2017 г. смертность населения России постоянно снижалась в стандартизованных показателях, устраняющих различие возрастного состава населения.

За этот же период удельный вес лиц обоего пола пенсионного возраста России возрос с 11,8 до 25 % (у мужчин — с 6,2 до 15,8 %, у женщин — с 16,2 до 32,9 %).

Структура онкопатологии изменилась в благоприятную сторону. В 1975 г. почти 60 % (59,5 %) всех учтенных случаев смерти от злокачественных новообразований у мужчин приходилось на две причины — рак желудка (31,6 %) и рак легкого (27,9 %) — локализации с высоким уровнем летальности, где медиана выживаемости составляет 6–7 мес. Рак предстательной железы находился в 1975 г. на 7-м месте (2,1 %).

Почти 50 % женщин погибали, в основном, от трех причин — рак желудка (30,4 %), рак молочной железы (8,8 %) и рак шейки матки (7 %). Рак ободочной кишки входил в группу «прочих» и составлял в 1975 г. менее 1 %, а в 2017 г. вышел на 2-е место (9,9 %), медиана выживаемости 2–3 года.

С 2000 по 2017 г. в России практически по всем возрастным группам и у мужчин, и у женщин выявлено снижение показателей смертности от злокачественных новообразований, кроме возрастной группы открытого интервала 85 лет и старше, где у мужчин отмечено увеличение смертности от злокачественных новообразований на 23,7 %, а у женщин — на 24,3 %.

Наибольшее снижение смертности населения России от злокачественных новообразований за последние 17 лет установлено у мужчин относительно рака желудка (–46 %), рака легкого (–33,5 %), рака мочевого пузыря (–26,41 %) и системных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (–14,33 %), в основном за счет лимфомы. У женщин за этот же период также наибольшее снижение смертности от злокачественных новообразований приходится на рак желудка (–48,49 %), рак мочевого пузыря (–29,63 %), рак пищевода (–25,24 %), рак прямой кишки (–24,04 %), рак молочной железы (–17,4 %), системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (–14,75 %). Возросла смертность от рака поджелудочной железы, меланомы кожи, рака шейки матки и новообразований головного мозга.

Проведенный расчет среднесрочного интервального прогноза показал, что к 2025 г. можно ожидать снижение смертности населения России от злокачественных новообразований в грубых показателях (оба пола) до $195 \pm 5{,}1\,{}^{0}/_{0000}$, а в стандартизованных (мировой стандарт) — до $100 \pm 3{,}2\,{}^{0}/_{0000}$ при условии сохранения существующего уровня социально-экономического состояния страны.

Таблица 3

Структура смертности мужчин старших возрастных групп от злокачественных новообразований (ЗНО) в России

Локализация	Код МКБ-10	Абс. число	%	Локализация	Код МКБ-10	Абс. число	%
50–59 лет				*60–69 лет*			
Все ЗНО	**С00–96**	**30 639**	**100**	**Все ЗНО**	**С00–96**	**58 915**	**100**
Трахеи, бронхи, легкое	С33, 34	8 951	29,2	Трахеи, бронхи, легкое	С33, 34	17 740	30,1
Желудок	С16	3 063	10,0	Желудок	С16	6 148	10,4
Губа	С00–14	2 463	8,0	Предстательная железа	С61	3 882	6,6
Поджелудочная железа	С25	2 100	6,9	Поджелудочная железа	С25	3 517	6,0
Лимфатическая и кроветворная ткань	С81–96	1 413	4,6	Ободочная кишка	С18	3 204	5,4
Пищевод	С15	1 375	4,5	Губа	С00–14	3 140	5,3
Прямая кишка	С19–21	1 272	4,2	Прямая кишка	С19–21	3 088	5,2
Ободочная кишка	С18	1 271	4,1	Лимфатическая и кроветворная ткань	С81–96	2 526	4,3
Печень	С22	1 271	4,1	Пищевод	С15	2 461	4,2
Почка	С64	1 159	3,8	Почка	С64	2 009	3,4
Гортань	С32	952	3,1	Печень	С22	1 996	3,4
Предстательная железа	С61	867	2,8	Гортань	С32	1 682	2,9
Мочевой пузырь	С67	606	2,0	Мочевой пузырь	С67	1 597	2,7
Прочие	–	3 876	12,7	Прочие	–	5 925	10,1
70–79 лет				*80+*			
Все ЗНО	**С00–96**	**37 622**	**100**	**Все ЗНО**	**С00–96**	**17 244**	**100**
Трахеи, бронхи, легкое	С33, 34	9 244	24,6	Предстательная железа	С61	3 062	17,8
Предстательная железа	С61	4 677	12,4	Трахеи, бронхи, легкое	С33, 34	2 984	17,3
Желудок	С16	4 293	11,4	Желудок	С16	2 033	11,8
Ободочная кишка	С18	2 999	8,0	Ободочная кишка	С18	1 791	10,4
Прямая кишка	С19–21	2 406	6,4	Прямая кишка	С19–21	1 138	6,6
Поджелудочная железа	С25	1 954	5,2	Мочевой пузырь	С67	950	5,5
Лимфатическая и кроветворная ткань*	С81–96	1 662	4,4	Поджелудочная железа	С25	792	4,6
Мочевой пузырь	С67	1 597	4,2	Лимфатическая и кроветворная ткань*	С81–96	740	4,3
Печень	С22	1 315	3,5	Печень	С22	584	3,4
Почка	С64	1 107	2,9	Почка	С64	535	3,1
Пищевод	С15	999	2,7	Пищевод	С15	331	1,9
Губа	С00–14	964	2,6	Губа	С00–14	295	1,7
Гортань	С32	753	2,0	Кожа (кроме меланомы)	С44	215	1,2
Прочие	–	3652	9,7	Гортань	С32	202	1,2
				Прочие	–	1 592	9,2
Лейкемия	**С91–95**	**829**	**2,2**	**Лейкемия**	**С91–95**	**417**	**2,4**

Примечание. Здесь и в табл. 4: * в том числе лейкемия.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2005: Стат. сб. Росстат. М., 2005.

2. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015.

3. Демографический ежегодник России. 2016: Стат. сб. Росстат. М., 2016.

4. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями и смертность от них: Стат. сб./ Под ред. проф. А. Ф. Серенко и А. А. Романовского. М.: Медицина, 1970.

5. Здравоохранение в России, 2005: Стат. сб. М.: Росстат, 2006.

6. Здравоохранение в России, 2007: Стат. сб. М., 2007.

Таблица 4

Структура смертности женщин старших возрастных групп от злокачественных новообразований (ЗНО) в России

Локализация	Код МКБ-10	Абс. число	%	Локализация	Код МКБ-10	Абс. число	%
45–54 года				*55–64 года*			
Все ЗНО	**C00–96**	**12 035**	**100**	**Все ЗНО**	**C00–96**	**31 107**	**100**
Молочная железа	C50	2 755	22,9	Молочная железа	C50	6 117	19,7
Шейка матки	C53	1 356	11,3	Яичник	C56	2 435	7,8
Яичник	C56	1 079	9,0	Ободочная кишка	C18	2 353	7,6
Желудок	C16	801	6,7	Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	2 343	7,5
Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	769	6,4	Желудок	C16	2 220	7,1
Лимфатическая и кроветворная ткань	C81–96	602	5,0	Поджелудочная железа	C25	1 904	6,1
Ободочная кишка	C18	589	4,9	Другие новообразования матки	C54, 55	1 760	5,7
Поджелудочная железа	C25	519	4,3	Прямая кишка	C19–21	1 679	5,4
Другие новообразования матки	C54, 55	517	4,3	Лимфатическая и кроветворная ткань	C81–96	1 653	5,3
Прямая кишка	C19–21	479	4,0	Шейка матки	C53	1 603	5,2
Головной мозг и другие отделы ЦНС	C70–72	446	3,7	Головной мозг и другие отделы ЦНС	C70–72	1 097	3,5
Печень	C22	274	2,3	Печень	C22	830	2,7
Прочие	–	1 849	15,2	Прочие	–	5 113	16,4
65–74 года				*75+*			
Все ЗНО	**C00–96**	**33 190**	**100**	**Все ЗНО**	**C00–96**	**50 889**	**100**
Молочная железа	C50	5 300	16,0	Ободочная кишка	C18	6 800	13,4
Ободочная кишка	C18	3 308	10,0	Молочная железа	C50	6 471	12,7
Желудок	C16	2 776	8,4	Желудок	C16	5 612	11,0
Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	2 647	8,0	Поджелудочная железа	C25	3 942	7,7
Поджелудочная железа	C25	2 456	7,4	Прямая кишка	C19–21	3 637	7,1
Лимфатическая и кроветворная ткань*	C81–96	2 089	6,3	Трахея, бронхи, легкое	C33, 34	3 544	7,0
Прямая кишка	C19–21	2 008	6,1	Лимфатическая и кроветворная ткань*	C81–96	2 729	5,4
Другие новообразования матки	C54, 55	1 985	6,0	Другие новообразования матки	C54, 55	2 184	4,3
Яичник	C56	1 879	5,7	Печень	C22	1 937	3,8
Печень	C22	1 082	3,3	Яичник	C56	1 859	3,7
Шейка матки	C53	997	3,0	Почка	C64	1 354	2,7
Головной мозг и другие отделы ЦНС	C70–72	914	2,8	Другие органы пищеварения	C23, 24, 26	1 186	2,3
Прочие	–	5 749	17,0	Прочие	–	9 634	18,9
Лейкемия	**C91–95**	**963**	**2,9**	**Лейкемия**	**C91–95**	**1 372**	**2,7**

7. Здравоохранение в России, 2015: Стат. сб. М., 2016.

8. Злокачественные новообразования (статистические материалы по СССР) / Под ред. А. Ф. Серенко и др. М.: Медицина, 1974.

9. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1995 году / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 1997.

10. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002.

11. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2007.

12. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012.

13. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017.

14. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018.

15. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018.

16. Злокачественные новообразования в СССР: Сб. науч. трудов / Под ред. Н. П. Напалкова и др. Л., 1980.

17. Злокачественные новообразования в СССР: Сб. науч. трудов / Под ред. Н. П. Напалкова и др. Л., 1983.

18. Козлова Е. В. Заболеваемость и смертность от рака населения РСФСР // В сб.: Труды II Всесоюзной онкологической конференции (27–31 января 1958 г.). Вопросы этиологии опухолей, предопухолевые заболевания, заболевания костей, опухоли яичников, химиотерапия опухолей, организация противораковой борьбы в СССР. М: Медгиз, 1959. С. 829–832.

19. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных): Экспресс-информация. Вып. 3 / Под ред. А. М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2017. Т. 8.

20. Мерабишвили В. М. Медико-статистический терминологический словарь: Метод. пособие. М.: Книга по требованию, 2018.

21. Мерабишвили В. М. О методах изучения заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований // В сб.: Эпидемиология рака в странах СЭВ / Под ред. А. В. Чаклина. М.: Медицина, 1979. С. 42–49.

22. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Рук. для врачей. Ч. I. СПб.: КОСТА, 2011.

23. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Рук. для врачей. Ч. II. СПб.: КОСТА, 2011.

24. Мерабишвили В. М., Чаклин А. В. К истории онкологической статистики // В кн.: Большая медицинская энциклопедия. М., 1981. Т. 17. С. 1056–1059.

25. Мерков А. М. Демография: Учеб. (2-е изд.). М.: Инфра-М, 2007.

26. Мерков А. М. Анализ данных о смертности от ЗНО // Вопр. онкол. 1971. Т. 17. № 12. С. 43–48.

27. Напалков Н. П., Церковный Г. Ф., Мерабишвили В. М. и др. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований // Вопр. онкол. 1977. Т. 23. № 1. С. 3–12.

28. Новосельский С. А. К вопросу о возрастании смертности от рака // Рус. врач. 1911. № 41. С. 1579–1580.

29. Организация противораковой борьбы в СССР / Под ред. А. М. Меркова и др. Л.: Медгиз, 1962.

30. Петров Н. Н. К методике изучения рака // Врачеб. газета. 1930. № 5. С. 349–359.

31. Преображенская М. Н., Церковный Г. Ф., Штраус З. Э. О некоторых особенностях заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в СССР // Вестн. АМН СССР. 1973. № 3. С. 84–87.

32. Смертность населения СССР от злокачественных новообразований / Под ред. Н. П. Напалкова и др. Л., 1981.

33. Справочник сопоставления кодов Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров по классу новообразований / Под ред. В. М. Мерабишвили. СПб., 1997.

34. Справочник сопоставления кодов МКБ-9 и МКБ-10 пересмотров по классу новообразований (2-е изд.) / Под ред. В. М. Мерабишвили. СПб., 1998.

35. Статистические материалы 1979 и 1980 гг.// Вестн. стат. 1981. № 11.

36. Cancer incidence in five continents. Vol. X. http://www.Ci5.Iarc.Fr/C151-IX/C15i-Ix.Htm 14.02.2019).

37. Cancer incidence in the USSR / Ed. by N. P. Napalkov et al.// IARC Scientific Publ. № 48. Second Revised Edition. Lyon: IARC, 1983.

38. Segi M. Cancer mortality for selected sities in 24 countries (1950–1957). Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.

Поступила в редакцию 12.03.2019
После доработки 13.03.2019
Принята к публикации 15.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 301–310

V. M. Merabishvili

REGULARITIES OF THE DYNAMICS OF AGE-SPECIFIC CANCER MORTALITY INDICATORS IN RUSSIAN POPULATION

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

Every year more than 600 000 (617 177 in 2017 year) of new cases of malignant neoplasms (cancer) and more than 290 000 (290 622 in 2017 year) of death are registered in Russia. Cancer is on the second place among all causes of death (15,9% — 2017 year) followed cardiovascular morbidity (48,8% — 2017 year), while in a number of economically developed countries the cancer treatment has reached a new level. About 20–25% of the population of Russia suffer from this disease. Malignant neoplasms are common noncommunicable diseases strongly associated with the age structure of the population. More than 70% (72,5%) of the diseased and about 80% (79,07%) of those who died in Russia were registered at pensionable age. Census data for the period since 1960 until now has shown, that the proportion of persons of retirement age has doubled, what certainly influenced the morbidity rate and number of deaths from malignant neoplasms. The population-based cancer registries, established in 1990s of XX century, contributed to improving the reliability of summarized data from the country's oncological service. It had become possible to conduct in-depth epidemiological studies of the malignant tumors prevalence. The dynamics of age-specific rates of mortality in Russia from cancer is overlooked in this paper, taking into account sex, age and leading localization of tumors. The specificity of the dynamics of the structure of oncopathology for men and women of different age groups is presented as well. The established patterns of the reduce mortality in Russia in standardized indices over a long period demonstrate the real success of the anti-cancer means.

Key words: *malignant neoplasms, mortality, population greying, age and cancer, standardized indexes, structure of age-specific mortality*

© В. И. Гудошников, 2019
УДК 612.018:616-006-092

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 311–315

В. И. Гудошников

ВКЛАД ГОРМОНОВ И ДРУГИХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В ОНТОПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ

Совет Международного общества DOHaD, 97050–500, Rua Matoso Camara, 73, Санта-Мария, штат Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия, e-mail: victorig40@hotmail.com

Представлен мини-обзор о роли эстрогенов и других гормонов в этиопатогенезе опухолей, а также в явлениях перинатального импринтинга/программирования различных типов опухолей. Кроме того, рассмотрено значение химических агентов, нарушающих эндокринную регуляцию, в онтопатогенезе некоторых онкологических заболеваний. Особо выделена важная роль стресса и глюкокортикоидов в отношении неопластических процессов. Предполагается, что необходимо уделить большее внимание поддержанию равновесия между клеточной пролиферацией, способностью клеток к выживанию и апоптозом в качестве основы биорегуляции нормального и патологического роста.

Ключевые слова: гормоны, онтогенез, опухоли, эндокринная регуляция

Введение и методология

За последние три десятилетия концепция «онтогенетической природы здоровья и болезней» (developmental origins of health and disease — DOHaD) в значительной мере представлена в мировой литературе. Однако в бóльшей степени разработаны аспекты этой концепции, которые связаны с хронико-дегенеративными заболеваниями, такими как кардиометаболические расстройства. В то же время, вплоть до текущего момента еще нет достаточной ясности в отношении онтогенетической природы опухолей [26, 35]. Поэтому настоящая работа имела целью рассмотреть то небольшое число исследований, которые уже были проведены в этом отношении, с особым акцентом на роль глюкокортикоидов (ГК) и стресса. Кроме того, пристальное внимание было уделено теме химических агентов, нарушающих эндокринную регуляцию (endocrine disruptors). Для этого данные мировой литературы были получены из различных коммерческих баз данных, а также в общественном домене интернета за последние десятилетия, преимущественно на английском языке, используя Scholar Google и указанные ключевые слова (или их эквиваленты). Эти данные впоследствии были сопоставлены с результатами наших предыдущих исследований.

Результаты и обсуждение

Во-первых, следует подчеркнуть, что риск различных типов опухолей, по-видимому, более высок у индивидов, которые родились как с повышенной (>4 кг), так и пониженной (<2,5 кг) массой тела, однако более надежные данные существуют для увеличенного риска рака молочной железы, главным образом, у женщин с макросомией (то есть повышенной массой тела при рождении) [15, 32]. Кроме того, данные, полученные на экспериментальных моделях лабораторных животных, подтверждают важную роль эстрогенов и некоторых ростовых факторов (например, инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа — ИРФ-1) в механизмах, ответственных за эту корреляцию [25].

Тем не менее, в целом чрезвычайно выраженная сложность этиопатогенеза опухолей не позволяет сделать даже предварительные заключения. Действительно, в онтогенетической природе некоторых типов опухолей с повышенным представительством в педиатрической клинике, таких как лейкемии, важное значение отводится повреждениям ДНК, в том числе хромосомным транслокациям [2, 11]. Однако даже для этих типов опухолей макросомия, связанная с повышенным уровнем ИРФ-1 и других ростовых факторов, может внести определенный вклад в увеличение риска таких опухолей [32]. Все же в соответствии с главным акцентом представленной работы обсудим теперь роль некоторых гормональных биорегуляторов в этиопатогенезе гормонозависимых типов опухолей.

Вклад эстрогенов в этиопатогенез опухолей

Такой акцент становится еще более значимым, если вспомнить, что опухоли молочной и пред-

стательной желез лидируют в качестве причин заболеваемости и смертности у женщин и мужчин соответственно. Кроме того, уже существуют важные сведения о вкладе эстрогенов в этиопатогенез опухолей гормонозависимых органов, то есть матки, молочной и предстательной желез. Такие сведения включают и работы, выполненные на грызунах, получавших инъекции эстрогенов и их аналогов или производных в пре- и неонатальном периодах [27, 28, 30].

Ранее мы пытались привлечь внимание исследователей к необходимости учета соответствия неонатального периода у крыс (или мышей) пренатальному периоду в III триместре беременности у человека [17]. Действительно, было подтверждено, что это важно в том числе и для предстательной железы в перинатальном периоде развития [30].

Следует отметить, что в принципе не так важно перинатальное воздействие именно экзогенных гормонов. Действительно, диета с повышенной энергетической ценностью из-за избыточного содержания жира или чрезмерное потребление алкогольных напитков во время беременности могут оказаться достаточными для увеличения риска рака молочной железы у потомства из-за повышенного уровня эстрогенов и определенных ростовых факторов [25, 38]. Предполагается, что важным является общее число стволовых клеток в молочной железе, которое становится, по-видимому, более высоким после избыточного воздействия эстрогенов в перинатальном периоде [40].

Эффекты химических агентов, нарушающих эндокринную регуляцию

За последние несколько десятилетий в значительной мере увеличился объем наших знаний о роли агентов, нарушающих эндокринную регуляцию, в патогенезе различных типов опухолей, связанных с действием гормонов, главным образом эстрогенов. Этот обширный класс веществ, загрязняющих окружающую среду, включает такие агенты, как бисфенол *A* и фталаты, пестициды (в частности, инсектицид ДДТ), диоксин, PCB/PBB (polychlorinated/polybrominated biphenils), а также ионы кадмия и мышьяка, причем последние парадоксальным образом также способны вмешиваться в биологическую активность эстрогенов [29, 37]. Важно отметить, что эти агенты не считаются генотоксичными, а их вклад в патогенез опухолей осуществляется отличным от классических канцерогенов способом, а именно путем нарушений, вызываемых в морфогенезе гормонозависимых репродуктивных органов, главным образом молочной и предстательной желез, в критические периоды пре- и постнатального онтогенеза [6, 36].

Следует подчеркнуть, что масштабы воздействия химических агентов, нарушающих эндокринную регуляцию, на человеческие популяции достаточно велики, особенно это касается бисфенола *A* [1]. Не удивительно поэтому, что данные соединения выявляются в биологических жидкостях как взрослых людей, так и беременных женщин и детей, причем в концентрациях, способных вмешиваться в метаболизм и биологическую активность эстрогенов и других гормонов [13]. Более того, вещества, загрязняющие окружающую среду, присутствуют даже в отдаленных регионах мира, что подчеркивает глобальный характер экологических проблем [7].

Однако удивительно то, что только сравнительно недавно воздействие агентов, нарушающих эндокринную регуляцию, было рассмотрено в сопоставлении с концепцией DOHaD. Были выявлены две теоретические модели воздействия таких агентов, одна из которых напрямую связана с явлениями импринтинга / программирования, тогда как другая, альтернативная модель рассматривает усугубление нарушений, вызванных другими факторами на предыдущих этапах онтогенеза [12]. Совсем недавно нами было высказано мнение, что некоторые гормональные соединения, используемые в качестве фармакотерапевтических агентов, например ГК, способны вызывать явления фармакотоксикологического импринтинга / программирования и эмбеддинга (embedding), причем последний имеет кумулятивный характер и имеет место преимущественно в постнатальном развитии [22]. Похоже на то, что химические агенты, нарушающие эндокринную регуляцию, также способны на это, и возможно даже в большей степени, чем эндогенные гормоны и их синтетические аналоги. Любопытно и то, что вышеупомянутые теоретические модели соответствуют, по крайней мере отчасти, явлениям импринтинга / программирования и эмбеддинга.

Для того, чтобы объяснить, каким образом химические агенты, нарушающие эндокринную регуляцию, могут вызвать явления импринтинга / программирования, в настоящее время активно используются достижения, которые были достигнуты за последние десятилетия в исследованиях эпигенетических механизмов. Действительно, гормональные агенты в целом, и особенно эстрогены, а также и другие стероидные гормоны, могут вызвать

эпигенетические изменения, затрагивающие метилирование ДНК, химические модификации гистонов и другое, без изменения генетического кода, но с наследованием в ряду последующих клеточных поколений. Если такие эпигенетические изменения происходят в стволовых клетках в перинатальном периоде, то последствия этого могут быть обнаружены, по-видимому, на всем протяжении онтогенеза, включая модификацию функций гормональных рецепторов и риска опухолей [10].

Роль стресса и глюкокортикоидов в этиопатогенезе опухолей

Ранее мы проанализировали вклад стресса и ГК в заболеваемость и смертность, вызванные различными патологиями [19], в том числе и при старении [20]. Важно то, что подавление иммунитета, сопровождаемое переходом *Th*1→*Th*2, который характеризует как длительное лечение синтетическими ГК, так и старение, может внести свой вклад также в повышенный риск опухолей [8], поскольку противоопухолевый иммунитет является критически зависимым от биорегуляции цитокинами типа *Th*1, особенно в случаях возможной роли вирусов в этиопатогенезе опухолей. И действительно, как стресс, так и хроническое введение синтетических ГК способны повысить риск опухолей [4, 14, 34].

Тем не менее, гормональная биорегуляция обладает высокой степенью сложности и поэтому подвержена возникновению определенных парадоксов. Действительно, эндогенные и экзогенные ГК способны понижать канцерогенез в экспериментальных моделях лабораторных животных [9, 39, 41]. Такое свойство хорошо соответствует антипролиферативному действию этих гормональных агентов. Не случайно многие типы опухолей обладают повышенной экспрессией фермента 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2, инактивирующей эндогенные ГК, что увеличивает преимущества этих типов опухолей в чрезмерном росте [31].

Однако существует еще один аспект влияния ГК, который пока еще не был внимательно оценен, в том числе и в отношении опухолей. Любопытно, что недостаточное внимание в такой оценке было вызвано как раз таки хорошо известной способностью ГК вызывать апоптоз лимфоцитов, что объясняет свое применение для лечения лейкемии. Парадоксальным образом сведения, полученные позднее, явно свидетельствуют о том, что ГК противодействуют апоптозу в различных тканях и, следовательно, эти гормоны могут повысить резистентность опухолей из таких тканей при химиотерапии и воздействии радиации [33].

Эпидемиологическая оценка различных типов опухолей

Ранее мы исследовали профили возрастной динамики заболеваемости и смертности для различных типов опухолей в трех штатах / провинциях южного региона Бразилии [18]. Полученные результаты подтверждают высокую гетерогенность таких профилей вдоль всей шкалы возраста [3]. Например, пики заболеваемости для опухолей молочной и предстательной желез наблюдают в возрастных категориях 40–59 и 60–79 лет соответственно. Это в значительной мере затрудняет интерпретацию онтопатогенеза опухолей, основанную на вкладе эстрогенов и ГК в явления перинатального импринтинга / программирования, что означает, видимо, необходимость учета гормональных взаимодействий [21] либо влияния химических агентов, нарушающих эндокринную регуляцию (см. выше).

Незадолго до своей преждевременной кончины в 2013 г., один из основателей Международного общества DOHaD, английский эпидемиолог Дэвид Баркер смог показать, что в импринтинге/программировании различных типов опухолей способна участвовать материнская плацента, а именно, меньший размер плаценты в ширину соответствовал большему риску рака легких, тогда как меньший размер плаценты в длину был связан с повышенным риском лимфомы Ходжкина уже во взрослом состоянии [5]. К сожалению, пока это одни из немногих сведений о явлениях импринтинга/программирования опухолей, напрямую не связанных с гормонами.

Заключение

Несмотря на недавние достижения в нашем понимании эффектов эстрогенов, глюкокортикоидов и других гормональных и гормоноподобных биорегуляторов в отношении этиопатогенеза опухолей, существует пока еще много неясностей в явлениях перинатального импринтинга/программирования различных типов опухолей.

Ранее мы исследовали воздействие неонатальных инъекций глюкокортикоидов на рост тела и органов у крыс [16]. В соответствии со сведениями настоящей работы, следующим шагом могло бы стать изучение комбинированного влияния глю-

кокортикоидов и эстрогенов, вводимых в неонатальном периоде. Такое исследование должно было бы учитывать также двухфазное действие глюкокортикоидов [21].

Кроме того, работы на культурах клеточных линий могли бы получить должное продолжение. Действительно, ранее нами было показано в культуре клеточной линии *MDBK*, что дексаметазон уменьшает общее число клеток в разных стадиях митоза, но не изменяет число спонтанных событий апоптоза [23]. Однако глюкокортикоиды (дексаметазон и метилпреднизолон) оказались способными повысить выживаемость клеток *MDBK*, в том числе и в присутствии цитарабина [24]. Возможный физиологический смысл этой комбинации антипролиферативной активности глюкокортикоидов и их способности повышать выживаемость клеток мог бы выявиться в будущих исследованиях. Ожидается, что исследователи будут более внимательны к повышенной сложности биорегуляции нормального и патологического роста, основанной на поддержании равновесия между пролиферацией, выживанием клеток и апоптозом.

Литература

1. *Abdel-Rahman W.M., Moustafa Y.M., Ahmed B.O., Mostafa R.M.* Endocrine disruptors and breast cancer risk – Time to consider the environment // Asian Pacific J. Cancer Prevent. 2012. Vol. 13. P. 5937–5946.

2. *Anderson L.M.* Perinatal carcinogenesis: growing a node for epidemiology, risk management and animal studies // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004. Vol. 199. P. 85–90.

3. *Anisimov V.N., Sikora E., Pawelec G.* Carcinogenesis and aging // Open Longev. Sci. 2009. Vol. 3. P. 1–10.

4. *Antonova L., Aronson K., Mueller C.R.* Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology // Breast Cancer Res. 2011. Vol. 13. Article 208.

5. *Barker D.J.P., Thornburg K.L.* Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review // Placenta. 2013. Vol. 34. P. 841–845.

6. *Birnbaum L.S., Fenton S.E.* Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors // Environ. Hlth Perspect. 2003. Vol. 111. P. 389–394.

7. *Brisken C.* Endocrine disruptors and breast cancer // Chimia. 2008. Vol. 62. P. 406–409.

8. *Burns E.A., Leventhal E.A.* Aging, immunity, and cancer // Cancer Control. 2000. Vol. 7. P. 513–522.

9. *Carter J.H., Carter H.W., Meade J.* Adrenal regulation of mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats: incidence, latency, and yield of mammary tumors // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 3801–3807.

10. *Chiam K., Tilley W.D., Butler L.M., Bianco-Miotto T.* The dynamic and static modification of the epigenome by hormones: a role in the developmental origin of hormone related cancers // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1795. P. 104–109.

11. *Creaves M.* Pre-natal origins of childhood leukemia // Rev. Clin. Exp. Hemat. 2003. Vol. 7. P. 233–245.

12. *Del Pup L., Mantovani A., Luce A. et al.* Endocrine disruptors and female cancer: Informing the patients (Review) // Oncol. Rep. 2015. Vol. 34. P. 3–11.

13. *Di Donato M., Cernera G., Giovanelli P. et al.* Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer // Molec. Cell. Endocr. 2017. Vol. 457. P. 35–42.

14. *Dietrich K., Schned A., Fortuny J. et al.* Glucocorticoid therapy and risk of bladder cancer // Brit. J. Cancer. 2009. Vol. 101. P. 1316–1320.

15. *Forman M.R., Cantwell M.M., Ronckers C., Zhang Y.* Through the looking glass at early-life exposures and breast cancer risk // Cancer Investig. 2005. Vol. 23. P. 609–624.

16. *Goudochnikov V.I.* Pathogenesis of glucocorticoid-induced growth retardation evaluated in experimental studies using laboratory animals and cell cultures as the models // NewsLab (São Paulo). 1997. № 22. P. 90–100 (in Portuguese).

17. *Goudochnikov V.I.* Glucocorticoid programming: prenatal or perinatal? // J. Develop. Orig. Hlth Dis. 2009. Vol. 1. P. S182–S183.

18. *Goudochnikov V.I.* Possible contribution of diet and physical inactivity for the patterns of morbidity and mortality dynamics, as referred to metabolic syndrome and cancer in aging // FIEP Bull. (Foz do Iguaçu). 2009. Vol. 79. P. 235–238.

19. *Goudochnikov V.I.* Mediators of stress in pathogeny of age-related diseases // In: Congresso de Stress da ISMA-BR. Porto Alegre, 2010 (in Portuguese).

20. *Goudochnikov V.I.* The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy // Adv. Geront. 2011. Vol. 24. P. 48–53.

21. *Goudochnikov V.I.* Biphasic effects and hormonal interactions help explain better the role of glucocorticoids in ontogeny // TM's Aging Online Symposium. 2012. www.targetmeeting.com.

22. *Goudochnikov V.I.* Emerging terms and concepts of pharmacotoxicologic programming / imprinting and embedding, as related to the ontopathogeny of respiratory and other disorders // EC Pulmonol. Respir. Med. 2018. Vol. 7. P. 413–415.

23. *Goudochnikov V.I., Barichello M.M.* Combined effects of drugs on cell proliferation in culture // In: Reunião Anual da SBPC. Brasilia, 2000 (in Portuguese).

24. *Goudochnikov V.I., Rocha M.I.U.M.* Combined effects of steroid hormones and cytosine arabinoside on cell proliferation in culture // In: Encontro Annual de Ciências Fisiologicas. Porto Alegre, 1997. P. 12.

25. *Hilakivi-Clarke L., De Assis S.* Fetal origins of breast cancer // Trends Endocr. Metab. 2006. Vol. 17. P. 340–348.

26. *Jackson A.A.* Integrating the ideas of life course across cellular, individual, and population levels in cancer causation // J. Nutr. 2005. Vol.135. P. 2927S–2933S.

27. *Napalkov N.P., Anisimov V.N.* Transplacental effect of diethylstilbestrol in female rats // Cancer Lett. 1979. Vol. 6. P. 107–114.

28. *Newbold R., Jefferson W.N., Padilla-Burgos E., Bullock B.C.* Uterine carcinoma in mice treated neonatally with tamoxifen // Carcinogenesis. 1997. Vol. 18. P. 2293–2298.

29. *Prins G.S.* Endocrine disruptors and prostate cancer risk // Endocrine-Related Cancer. 2008. Vol. 15. P. 649–656.

30. *Prins G.S., Birch L., Tang W.-Y., Ho S.-M.* Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging // Reprod. Toxicol. 2007. Vol. 23. P. 374–382.

31. *Rabbit E.H., Gittoes N.J.L., Stewart P.M., Hewison M.* 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases, cell proliferation and malignancy // J. Steroid Biochem. molec. Biol. 2003. Vol. 85. P. 415–421.

32. *Ross J.A.* High birthweight and cancer: evidence and implications // Cancer Epidem. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. P. 1–2.

33. *Rutz H.P., Herr I.* Interference of glucocorticoids with apoptosis signaling and host-tumor interactions // Cancer Biol. Ther. 2004. Vol. 3. P. 715–718.

34. Saul A.N., Oberyszyn T.M., Daugherty C. et al. Chronic stress and susceptibility to skin cancer // J. Nat. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. P. 1760–1767.

35. Signorello L.B., Trichopoulos D. Perinatal determinants of adult cardiovascular disease and cancer // Scand. J. Soc. Med. 1998. Vol. 26. P. 161–165.

36. Soto A.M., Maffini M.V., Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: The role of endocrine disruptors // Int. J. Androl. 2008. Vol. 31. P. 288–293.

37. Soto A.M., Sonnenschein C. DDT, endocrine disruption and breast cancer // Nat. Rev. Endocr. 2015. Vol. 11. P. 507–508.

38. Stevens R.G., Hilakivi-Clarke L. Alcohol exposure in utero and breast cancer risk later in life // Alcohol Alcoholism. 2001. Vol. 36. P. 276–277.

39. Stewart J.W., Koehler K., Jackson W. et al. Prevention of mouse skin tumor promotion by dietary restriction requires an intact adrenal gland and glucocorticoid supplementation restores inhibition // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26. P. 1077–1084.

40. Trichopoulos D., Lagiou P., Adami H.-O. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7. P. 13–17.

41. Wang H., Li M., Rinehart J.J., Zhang R. Pretreatment with dexamethasone increases antitumor activity of carboplatin and gemcitabine in mice bearing human cancer xenografts: in vivo activity, pharmacokinetics, and clinical implications for cancer therapy // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 1633–1644.

Поступила в редакцию 16.10.2018
После доработки 07.01.2019
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 311–315

V. I. Goudochnikov

CONTRIBUTION OF HORMONES AND OTHER BIOREGULATORS TO THE ONTOPATHOGENY OF TUMORS

Council of International Society for DOHaD, 97050–500 Rua Matoso Camara, 73 Santa Maria — RS, Brazil,
e-mail: victorig40@hotmail.com

The mini-review is presented about contribution of estrogens and other hormones to the etiopathogeny of tumors, as well as in phenomena of perinatal programming / imprinting for various cancer types. In addition, the article considers the importance of endocrine disruptors in the ontopathogeny of some oncologic diseases. Special focus is made on important role of stress and glucocorticoids, as referred to neoplastic growth. The necessity is suggested for higher attention to the maintenance of balance between cellular proliferation, survival and apoptosis, as the basis for bioregulation of normal and pathologic growth.

Key words: *hormones, ontogeny, cancer, endocrine disruptors*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.34:612.67:599.8

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 316–324

Н. Д. Гончарова, Л. Г. Иванова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СТАРЕНИИ У ПРИМАТОВ, РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ПО АДАПТИВНОМУ ПОВЕДЕНИЮ

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, 354376, Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177

Все возрастающее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи ментальных расстройств, таких как депрессия и тревожные состояния, с риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Однако в литературе практически отсутствуют работы по изучению взаимосвязи особенностей высшей нервной деятельности (в частности, адаптивного поведения) у здоровых индивидов с риском развития возрастной дисфункции островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ). Цель исследования — изучение особенностей функционирования ОАПЖ при старении у лабораторных приматов с тревожным и депрессивно-подобным поведением (DAB), а также с обычным контрольным стандартным поведением (SB). В опытах использовали 76 физически здоровых молодых половозрелых и старых самок макак-резусов с SB и DAB. Старых животных подразделяли на подгруппы с нормальной (НМ) и избыточной (ИМ) массой тела. Все молодые животные имели НМ. Функцию ОАПЖ оценивали с помощью глюкозотолерантного теста. Выявлены межгрупповые различия в функционировании ОАПЖ у молодых животных с DAB, которые характеризовались главным образом признаками нарушения раннего инсулинового ответа, обусловленного, по-видимому, снижением чувствительности β-клеток поджелудочной железы к нагрузке глюкозой. При старении функция ОАПЖ повреждалась у всех животных, но характер ее изменений зависел как от принадлежности к той или иной поведенческой группе, так и от массы тела животного. При старении у животных с SB отмечали развитие относительной инсулинорезистентности периферических тканей, сопровождающейся нарушением толерантности к глюкозе и компенсаторным увеличением секреторной активности ОАПЖ, которые более выраженный характер носили у животных с ИМ. Возрастные нарушения функции ОАПЖ у животных с DAB и НМ носили сходный характер с возрастными изменениями функции ОАПЖ у животных со SB и НМ. В то же время, при старении у животных с DAB и ИМ выявляли более значительное, чем у старых животных с SB и ИМ, максимальное повышение концентрации глюкозы, сопровождающееся минимальной скоростью «исчезновения» глюкозы из циркуляции и существенно более низкой, чем у животных с SB и ИМ, секрецией инсулина. Таким образом, возрастные нарушения функции ОАПЖ у приматов с SB и DAB носят однонаправленный характер с развитием инсулинорезистентности, ослаблением толерантности к глюкозе и компенсаторным повышением секреции инсулина, которые, однако, у старых животных с DAB и ИМ сопровождаются истощением функции ОАПЖ, увеличивая риск развития СД2.

Ключевые слова: островковый аппарат поджелудочной железы, индивидуальные различия, тревожное и депрессивно-подобное поведение, старение, лабораторные приматы

Все возрастающее количество исследований указывают на индивидуальный характер риска возникновения возрастной патологии, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД2), а также особенностей течения этого заболевания, развития осложнений и эффективности терапии. Поиск персональных маркеров предрасположенности к возрастной патологии становится одной из главных задач современной медицины. В этой связи обращают на себя внимание исследования, направленные на изучение взаимосвязи личностных особенностей высшей нервной деятельности, в частности поведения, и риска развития возрастной дисфункции островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ). Например, было выявлено, что распространенность депрессивных и тревожных расстройств у больных СД2 втрое выше, чем в популяции [4, 15], а у индивидов с тревожными и депрессивными симптомами выше риск возникновения СД2 [8, 14, 15, 19]. Несмотря на тесную взаимосвязь тревожных и депрессивных расстройств с нарушениями углеводного обмена, патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, до конца не ясны [4, 15].

В этой связи особый интерес представляют исследования, проводимые в эксперименте на физически здоровых лабораторных приматах, демонстрирующих тревожное и депрессивно-подобное

поведение (DAB) в условиях мягкого/умеренного стресса. Ранее нами были представлены работы, выявившие ассоциацию DAB приматов (*Macaca mulatta*) с более выраженными возрастными дисфункциями гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и антиоксидантной ферментной системы клеточной защиты (АФСЗ) в сравнении с приматами, демонстрирующими обычное стандартное поведение — SB [10–13]. Как известно, дисфункциям ГГАС и АФСЗ и связанным с ними гиперкортизолемии и оксидативному стрессу отводится важная роль при рассмотрении возрастных нарушений функции ОАПЖ и углеводного обмена [1, 15, 16, 19]. В этой связи нами было сделано предположение, что и более выраженные возрастные дисфункции ОАПЖ могут быть характерны для приматов с DAB. К тому же, лабораторные приматы демонстрируют поразительное сходство с человеком по характеру возрастных нарушений эндокринной функции ОАПЖ и развитию спонтанного СД2 [1, 9, 20], а психоэмоциональные реакции и адаптивное поведение гораздо ближе к человеку, нежели у лабораторных грызунов [5, 17].

Принимая во внимание все вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение индивидуальных особенностей функционирования ОАПЖ при старении в эксперименте на самках макак-резусов с DAB и SB.

Материалы и методы

В опытах использовали 76 физически здоровых самок макак-резусов (*Macaca mulatta*) из питомника НИИ медицинской приматологии за период 2007–2017 гг. Все эксперименты в течение этого времени проводили в идентичных условиях с применением одинаковых методик.

Исследование проводили в летне-осеннее время (июнь–сентябрь), когда для самок макак-резусов не характерны овариальные циклы. На время эксперимента животных отсаживали из вольер или клеток, предназначенных для группового содержания, в индивидуальные метаболические клетки, помещенные в отдельной комнате с естественным освещением (свет с 06:00 до 18:00 ч) при 26–28 °С. Животные получали сбалансированный брикетированный корм, изготовленный по технологии «Altromin» («Lage», Германия), воду неограниченно, дополнительно вареное яйцо, свежие овощи и фрукты. До экспериментов животные проходили курс адаптации к условиям раздельного содержания и процедуре взятия образцов крови в течение 4 нед.

Животным проводили глюкозотолерантный тест, как было описано ранее [1, 9]. С этой целью утром (09:00 ч) натощак животным вводили стандартную дозу глюкозы — 300 мг/кг массы тела внутривенно. Образцы крови брали из локтевой или бедренной вены до введения глюкозы (0) и через 5, 15, 30, 60 и 120 мин после ее введения.

Поведение животных оценивали в период адаптации и во время эксперимента с учетом рекомендаций для лабораторных приматов [5, 18] по методике, описанной ранее [3, 11, 13]. Выделяли молодых и старых животных с тремя типами поведения — стандартным (SB), депрессивно-подобным и беспокойным (тревожным). Вследствие функционального сходства ОАПЖ в базальных условиях и при проведении глюкозотолерантного теста, животных с двумя последними типами поведения объединили в одну группу DAB. Следует отметить, что ранее нами было выявлено отсутствие существенных различий в функционировании ГГАС у самок макак-резусов с депрессивно-подобным и тревожным поведением как в базальных условиях, так и в ответ на стрессорное воздействие и ряд функциональных тестов [13]. Животные с SB были разделены на две группы — молодые (n=14, средний возраст 7,2±0,3 года) и старые (n=29, средний возраст 25,0±0,6 года). Обезьяны с DAB также были разделены на две группы — молодые (n=21, средний возраст 6,8±0,2 года) и старые (n=12, средний возраст 23,0±0,6 года).

У всех молодых животных масса тела не превышала 6,9 кг с диапазоном индивидуальных колебаний 3,4–6,9 кг (средняя масса тела 5,1±0,1кг; нормальная масса тела, НМ). Старые животные были разделены на подгруппы с НМ и с избыточной массой тела (ИМ). В подгруппу старых животных с НМ и SB вошло 22 особи (средняя масса тела 5,3±0,2 кг), в подгруппу с ИМ и SB — 7 (средняя масса тела 9,2±0,3 кг). В подгруппу старых животных с НМ и DAB вошло 5 особей (средняя масса тела 3,9±0,2 кг) и в подгруппу с ИМ и DAB — 7 (средняя масса тела 8,5±0,4 кг).

Образцы крови брали из локтевой или бедренной вены в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Кровь немедленно центрифугировали при 2 000 g и 4 °С. Плазму хранили при –70 °С не более 1 мес до проведения гормонального анализа. В плазме крови определяли концентрацию инсулина и С-пептида методом ИФА с использованием

наборов «Monobind Inc» (США). Коэффициент вариации значений инсулина и С-пептида в пределах одной и разных реакций не превышал 10 и 15 % соответственно.

Концентрацию глюкозы определяли в плазме крови глюкозооксидантным методом с использованием наборов «ВиталДиагностикс» (Санкт-Петербург) в день взятия образцов крови. Коэффициент вариации уровня глюкозы не превышал 5 %. Для оценки толерантности к глюкозе рассчитывали показатель скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции в течение первых 5 и 15 мин после внутривенного введения стандартной дозы глюкозы, как было описано ранее [1, 9].

Все процедуры с животными одобрены этическим комитетом НИИ медицинской приматологии и проведены в соответствии с требованиями, предусмотренными «European Communities Council Directive 1986» и изложенными в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2010».

Статистические сравнения межгрупповых различий в концентрации гормонов и глюкозы выполнены с использованием повторяющегося Anova, где тип поведения рассматривали как межгрупповой фактор, а время — как повторяющийся фактор. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью двухстороннего *t*-критерия Стьюдента для зависимых (сравнение концентраций гормонов и глюкозы в разные интервалы времени после воздействия) и независимых (сравнение концентраций гормонов и глюкозы в разных группах) образцов в программе Statistica 6.0. Площадь под кривыми, представляющими концентрацию гормонов и глюкозы как функцию от времени (0–120 мин для гормонов и глюкозы, площадь ответа), рассчитывали с помощью формулы трапеций. Во всех таблицах и рисунках представлены средние арифметические значения и среднеквадратичные ошибки средних арифметических значений ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Особенности функционирования островкового аппарата поджелудочной железы у молодых животных с SB и DAB

Для изучения особенностей возрастных изменений функции ОАПЖ у животных с SB и DAB мы сначала провели сравнительное исследование результатов глюкозотолерантного теста у молодых животных с SB и DAB. На *рисунке (а)* представлены данные концентрации глюкозы в плазме крови у молодых животных обеих групп в ответ на введение стандартной дозы глюкозы. Как видно, концентрация глюкозы в обеих группах животных резко возрастала через 5 и 15 мин и возвращалась к исходным значениям через 60–120 мин. Следует отметить, у молодых животных с DAB отмечали тенденцию к более высокому подъему уровня глюкозы через 5, 15 и 30 мин по сравнению с группой животных с SB.

Концентрация инсулина у молодых животных с SB и DAB в ответ на нагрузку глюкозой представлена на рисунке (*б*). Как видно, у животных с SB концентрация инсулина резко возрастала через 5 мин после нагрузки глюкозой и постепенно через 60–120 мин возвращалась к исходным значениям. Эти изменения аналогичны таковым для инсулина в условиях глюкозотолерантного теста, ранее описанным для человека и приматов молодого возраста, отражающим, по-видимому, физиологическую секрецию инсулина [2, 9]. Концентрация инсулина у молодых животных с DAB через 5 мин после введения экзогенной глюкозы была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе SB, в то время как в другие интервалы времени различий между группами в уровне инсулина не наблюдали.

Динамика уровня С-пептида в плазме крови у молодых животных разных поведенческих групп также демонстрировала статистически значимые межгрупповые различия через 5 мин после введения экзогенной глюкозы с менее выраженным увеличением концентрации пептида у животных с DAB (см. рисунок, *в*), аналогичные таковым для инсулина. Таким образом, изменения концентрации инсулина и С-пептида в ответ на нагрузку экзогенной глюкозой у молодых животных с DAB носили однонаправленный характер, отличный от динамики этих гормонов у животных с SB, демонстрируя нарушения раннего инсулинового ответа у данной группы животных. Это, по-видимому, обусловлено снижением чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе.

Особенности функционирования островкового аппарата поджелудочной железы при старении у животных с SB

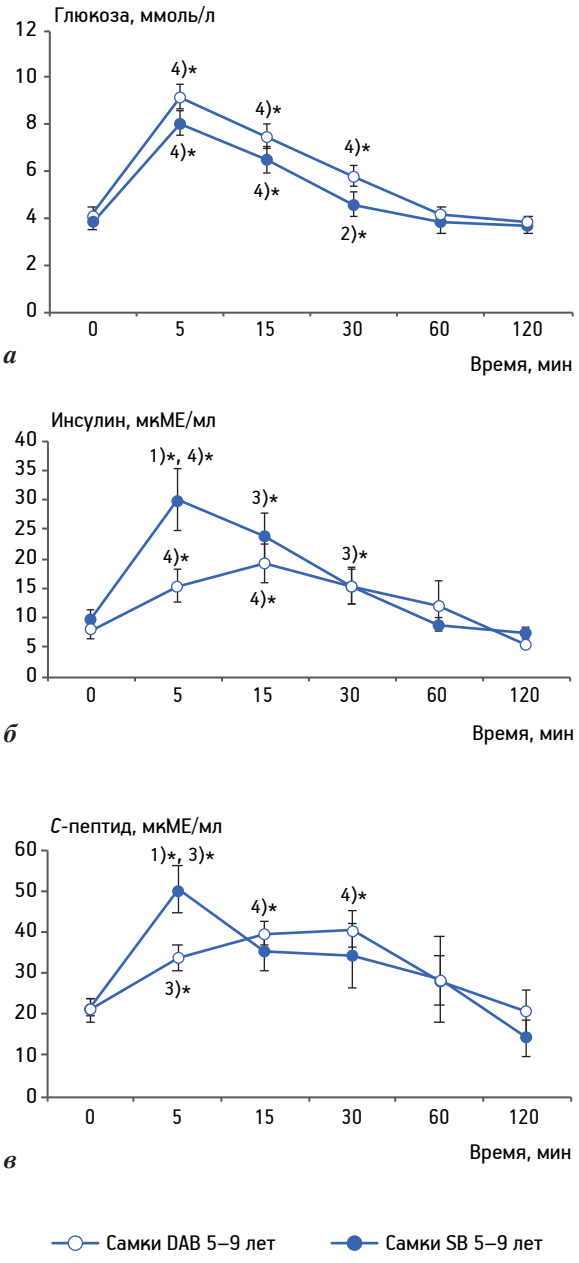
Особенности функционирования ОАПЖ при старении у животных с SB иллюстрируют *табл. 1–4*.

Как видно из данных табл. 1, концентрация глюкозы у старых животных с SB в подгруппах с НМ и ИМ до нагрузки глюкозой была практически такой же, как и у молодых животных с SB. В ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных вне зависимости от массы тела увеличение концентрации глюкозы через 5, 15 и 30 мин было статистически значимо больше по сравнению с аналогичным подъемом уровня глюкозы у молодых животных. В то же время, повышение концентрации глюкозы у старых животных с ИМ через 5 и 15 мин было статистически значимо больше, чем у животных с НМ. Площадь под кривой изменения концентрации глюкозы в плазме крови от времени введения стандартной дозы глюкозы у старых животных как с НМ, так и с ИМ статистически значимо превышала аналогичный показатель у молодых животных.

Скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 и 15 мин после введения глюкозы у старых животных обеих подгрупп (НМ и ИМ) была значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных с SB (см. табл. 2).

Выявлено отсутствие статистически значимых возрастных различий в базальных концентрациях инсулина у старых животных с НМ при наличии значимых возрастных различий в базальной концентрации инсулина у старых животных с ИМ (см. табл. 3). В ответ на нагрузку глюкозой у старых животных с НМ наблюдали более выраженное увеличение концентрации инсулина через 5 мин после инъекции стандартной дозы глюкозы по сравнению с молодыми животными. В то же время, у старых животных с ИМ более существенное увеличение уровня инсулина регистрировали через 5, 15, 30, 60 и 120 мин по сравнению как с молодыми, так и со старыми животными с НМ. Площадь под кривой изменения концентрации инсулина от времени введения стандартной дозы глюкозы у старых животных с ИМ статистически значимо превышала аналогичный показатель и у молодых, и у старых животных с НМ.

Уровень С-пептида плазмы крови у старых животных в обеих подгруппах как в базальных условиях, так и на всем протяжении глюкозотолерантного теста был значительно выше по сравнению с молодыми животными (см. табл. 4). Площадь под кривыми изменений концентрации С-пептида в крови ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в обеих подгруппах также была статистически значимо выше, чем у молодых



Уровень глюкозы (а), инсулина (б) и С-пептида (в) в плазме периферической крови у молодых самок макак-резусов с SB и DAB в ответ на введение стандартной дозы глюкозы (M±m).

[1)] $p<0,01$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных с SB; [2)]* $p<0,05$; [3)]* $p<0,01$; [4)]* $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям до введения глюкозы*

животных. При этом площадь ответа С-пептида у старых животных с ИМ превышала аналогичный показатель в группе старых животных с НМ.

Представленные результаты глюкозотолерантного теста указывают на развитие при старении у животных с SB относительной резистентности периферических тканей к инсулину, сопровождающейся понижением толерантности к глюкозе и ком-

Таблица 1

Концентрация глюкозы в плазме периферической крови у самок макак-резусов разных возрастных групп с SB и DAB в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, *M±m*

Группа животных	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, ммоль/л·мин
		5	15	30	60	120	
Самки макак-резусов с SB							
Молодые, *n*=14	3,8±0,3	8,3±0,5	6,5±0,5	4,5±0,4	3,9±0,4	3,6±0,3	650±40
Старые, НМ (*n*=22)	3,7±0,2	9,9±0,4 [4)*]	7,7±0,3 [3)*]	6,4±0,6 [3)*]	5,4±0,6	3,6±0,2	790±40 [3)*]
Старые, ИМ (*n*=7)	4,4±0,4	12,3±0,3 [2)*, 5)*]	9,6±1,3 [2)*, 4)*]	7,9±1,2 [4)*]	4,6±0,5	4,1±0,4	930±104 [4)*]
Самки макак-резусов с DAB							
Молодые, *n*=21	4,3±0,4	9±0,8	7,3±0,8	5,6±0,8	4,2±0,6	3,8±0,5	720±60
Старые, НМ (*n*=5)	3,8±0,4	9,9±1,8	7,8±0,6	5,5±0,1	4,4±0,5	3,8±0,4	750±40
Старые, ИМ (*n*=7)	4,3±0,5	13,7±0,5 [1)*, 2)*, 5)*]	9,9±1 [3)*]	8,6±1,2 [4)*]	6±1,2	4,1±0,6	1010±110 [4)*]

[1)*] $p<0,05$ по отношению к соответствующим значениям у животных со стандартным типом поведения; [2)*] $p<0,05$ межгрупповые различия у старых животных с ИМ и НМ; [3)*] $p<0,05$, [4)*] $p<0,01$, [5)*] $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.

Таблица 2

Скорость «исчезновения» стандартной дозы глюкозы (%/мин) из периферической крови в первые 5 и 15 мин после ее введения у самок макак-резусов разных возрастных групп с SB и DAB, *M±m*

Группа животных	Через 5 мин	Через 15 мин
Самки макак-резусов с SB		
Молодые, *n*=14	14,2±0,2	5,1±0,1
Старые, НМ (*n*=22)	12,9±0,3 [3)*]	4,8±0,1 [2)*]
Старые, ИМ (*n*=7)	11,9±0,2 [4)*]	4,4±0,1 [3)*]
Самки макак-резусов с DAB		
Молодые, *n*=21	13,6±0,2	4,9±0,7
Старые, НМ (*n*=5)	12,5±0,2	4,8±0,1
Старые, ИМ (*n*=7)	10,5±0,3 [1)*, 4)*]	4,2±0,1 [3)*]

[1)*] $p<0,05$ по отношению к соответствующим значениям у старых животных с SB и ИМ; [2)*] $p<0,05$, [3)*] $p<0,01$, [4)*] $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.

Таблица 3

Концентрация инсулина (мкМЕ/мл) в плазме периферической крови у самок макак-резусов разных возрастных групп с SB и DAB в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, *M±m*

Группа животных	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл·мин
		5	15	30	60	120	
Самки макак-резусов с SB							
Молодые, *n*=14	10±1	30±5	24±4	15±3	9±1	8±1	2100±240
Старые, НМ (*n*=22)	12±1	44±4 [6)*]	29±2	14±1	12±2	10±1	2600±160
Старые, ИМ (*n*=7)	25±6 [7)*]	83±11 [4)*, 8)*]	120±26 [5)*, 8)*]	84±20 [5)*, 8)*]	47±11 [5)*, 8)*]	28±4 [5)*, 8)*]	8700±1400 [5)*, 8)*]
Самки макак-резусов с DAB							
Молодые, *n*=21	8±1	14±3 [2)*]	16±3	14±3	7±1	5±1	1400±200
Старые, НМ (*n*=5)	19±2 [7)*]	48±6 [8)*]	28±6 [7)*]	13±3	13±3	9±1	2750±300 [7)*]
Старые, ИМ (*n*=7)	10±2 [1)*]	30±4 [3)*, 4)*, 7)*]	27±7 [2)*]	20±4 [2)*]	14±3 [2)*, 6)*]	7±1 [3)*]	2400±260 [3)*, 7)*]

[1)*] $p<0,05$, [2)*] $p<0,01$, [3)*] $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям у животных с SB; [4)*] $p<0,05$, [5)*] $p<0,001$ межгрупповые различия у старых животных с ИМ и НМ; [6)*] $p<0,05$, [7)*] $p<0,01$, [8)*] $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.

Таблица 4

Концентрация *С*-пептида (мкМЕ/мл) в плазме периферической крови у самок макак-резусов разных возрастных групп с SB и DAB в ответ на введение стандартной дозы глюкозы, *M±m*

Группа животных	До введения глюкозы	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, мкМЕ/мл·мин
		5	15	30	60	120	
Самки макак-резусов с SB							
Молодые, *n*=14	28±2	50±6	35±5	34±8	28±10	14±4	4000±560
Старые, НМ (*n*=22)	41±6 [4)*]	76±6 [4)*]	65±8 [4)*]	56±5 [4)*]	50±5 [4)*]	37±4 [5)*]	6800±560 [5)*]
Старые, ИМ (*n*=7)	56±8 [5)*]	88±9 [5)*]	91±13 [5)*]	80±12 [3)*, 5)*]	75±14 [3)*, 4)*]	54±9 [5)*]	9330±1200 [3)*, 5)*]
Самки макак-резусов с DAB							
Молодые, *n*=21	21±3	34±3 [2)*]	40±3	40±5	28±6	20±5	3900±420
Старые, НМ (*n*=5)	53±4 [6)*]	88±4 [6)*]	98±36 [5)*]	46±10	56±8	34±6	8000±850 [6)*]
Старые, ИМ (*n*=7)	32±9	49±9 [1)*, 3)*, 4)*]	59±6 [5)*]	56±5	49±17	31±8	5900±1000 [4)*]

[1)*] $p<0,05$; [2)*] $p<0,01$ по отношению к соответствующим значениям у животных с SB; [3)*] $p<0,05$ межгрупповые различия у старых животных ИМ и НМ; [4)*] $p<0,05$; [5)*] $p<0,01$; [6)*] $p<0,001$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.

пенсаторным увеличением активности ОАПЖ, более выраженными у старых животных с ИМ. Эти данные хорошо согласуются с результатами наших ранее опубликованных работ [1, 9], а также данными для человека [2, 6, 7].

Особенности функционирования островкового аппарата поджелудочной железы при старении у животных с DAB

Особенности функционирования ОАПЖ при старении у животных с DAB, как и в случае SB, иллюстрируют табл. 1–4.

Как видно из данных табл. 1, базальная концентрация глюкозы, а также ее динамика в ответ на нагрузку глюкозой у старых животных с DAB и НМ практически не отличалась от аналогичных показателей у молодых животных с DAB. В то же время, у старых животных с DAB и ИМ в ответ на нагрузку глюкозой увеличение концентрации глюкозы через 5, 15 и 30 мин было статистически значимо больше по сравнению с аналогичным увеличением уровня глюкозы у молодых животных. Кроме того, концентрация глюкозы у старых животных с ИМ была существенно выше через 5 мин после введения экзогенной глюкозы по сравнению со старыми животными с НМ. Площадь под кривой изменения концентрации глюкозы у животных с ИМ существенно превышала аналогичный показатель у молодых животных и не претерпевала выраженных возрастных изменений у животных с НМ.

Скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 и 15 мин после введения глюкозы у старых животных с ИМ была значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных. В то же время, скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы не претерпевала возрастных изменений у старых животных с НМ (см. табл. 2).

Базальные уровни инсулина у старых особей с НМ были существенно выше по сравнению с молодыми животными (см. табл. 3). В ответ на введение стандартной дозы глюкозы повышение концентрации инсулина у старых животных с НМ через 5 и 15 мин и у старых животных с ИМ через 5 и 60 мин было больше по сравнению с молодыми животными. Площадь под кривыми изменений концентрации инсулина у старых животных в обеих подгруппах была статистически значимо выше, чем у молодых животных.

Изменения, сходные с возрастными изменениями концентрации инсулина, претерпевала концентрация С-пептида в базальных условиях и при нагрузке глюкозой (см. табл. 4). Исходные уровни С-пептида у старых животных с НМ были достоверно выше, чем соответствующие значения у молодых животных. В ответ на углеводную нагрузку повышение концентрации С-пептида было статистически значимо больше по сравнению с молодыми животными через 5 и 15 мин после введения глюкозы в обеих подгруппах старых животных, а также у старых животных с ИМ по сравнению со старыми животными с НМ через 5 мин после введения глюкозы. Существенно выше была и площадь под кривыми изменений концентрации С-пептида по сравнению с молодыми животными в обеих подгруппах старых животных.

Таким образом, у старых животных с DAB, как и в случае старых животных с SB, отмечали понижение толерантности к глюкозе, обусловленное развитием инсулинорезистентности периферических тканей с компенсаторным повышением уровня инсулина и С-пептида в плазме крови.

Особенности функционирования островкового аппарата поджелудочной железы у старых животных с SB и DAB

Базальные уровни глюкозы, инсулина и С-пептида у старых обезьян с DAB и НМ, а также глюкозы у старых животных с DAB и ИМ носили сходный характер с соответствующими значениями у старых животных с SB соответствующих подгрупп (см. табл. 1, 3, 4). В то же время, исходная концентрация инсулина у старых животных с DAB и ИМ была существенно ниже по сравнению с аналогичным показателем у старых животных с SB (10±2 и 25±6 мкМЕ/мл соответственно у животных с DAB и SB, $\rho<0,05$), а концентрация С-пептида показывала тенденцию к более низким значениям по сравнению с базальным уровнем этого пептида у старых животных со SB (32±9 и 56±8 мкМЕ/мл соответственно у животных с DAB и SB, $\rho>0,05$).

В ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных с DAB и ИМ наблюдали более выраженное увеличение концентрации глюкозы и менее выраженное — концентраций инсулина и С-пептида через 5 мин по сравнению со старыми животными с SB и ИМ (см. табл. 1, 3, 4). Кроме того, повышение концентрации инсулина у старых животных с DAB и ИМ было существенно ниже, а повышение концентрации С-пептида демонстрировало тенденцию к более низким значениям по сравнению со старыми животными с SB и ИМ через 5, 15, 30, 60 и 120 мин (см. табл. 3, 4). Площадь ответа инсулина у старых животных с DAB и ИМ также была существенно ниже, а С-пептида показывала тенденцию к более низким значениям по сравнению с аналогичными показателями у старых животных с SB и ИМ (см. табл. 3, 4).

У старых особей с DAB и ИМ отмечали также статистически значимое снижение скорости «исчезновения» экзогенной глюкозы из циркуляции в течение первых 5 мин после введения стандартной дозы глюкозы по сравнению с аналогичным показателем у старых животных с SB и ИМ (10,5±0,3 против 11,9±0,2 %/мин соответственно у животных с DAB и у животных с SB, $\rho<0,05$), см. табл. 2.

Таким образом, полученные результаты указывают на развитие при старении у всех животных, независимо от особенностей поведения и массы тела, выраженных нарушений в функционировании ОАПЖ, таких как ослабление толерантности к глюкозе, относительная резистентность периферических тканей к инсулину и компенсаторное увеличение активности ОАПЖ. Наиболее выраженные нарушения в функционировании ОАПЖ были характерны для старых животных с SB и DAB и ИМ. Однако они носили неодинаковый характер. В то время как у животных с SB и ИМ секреция инсулина при нагрузке глюкозой увеличивалась не только по отношению к молодым животным, но и старым животным с НМ, у животных с DAB и ИМ она, наоборот, снижалась по сравнению с животными с НМ. При этом максимальное увеличение концентрации глюкозы у животных с DAB и ИМ было больше по сравнению как с животными с DAB и НМ, так и животными с SB, а скорость «исчезновения» глюкозы — минимальной. Эти результаты свидетельствуют о сниженной способности ОАПЖ у животных с DAB и ИМ секретировать инсулин в условиях нагрузки глюкозой и тем самым поддерживать утилизацию глюкозы, в отличие от животных с SB и ИМ. Такое нарушение функции ОАПЖ у старых животных с DAB и ИМ может происходить вследствие повреждения способности β-клеток ОАПЖ к синтезу и секреции инсулина, которое, в свою очередь, по-видимому, обусловлено продолжительной активацией функции ОАПЖ вследствие ее более раннего нарушения. Как показали наши исследования, уже у молодых животных с DAB, характеризующихся НМ, выявлялись нарушения секреции инсулина в условиях углеводной нагрузки. В то же время, повышенная масса тела, как известно, является важным негативным фактором, способствующим продолжительной стимуляции секреторного аппарата поджелудочной железы и, как следствие, его истощению. Следует отметить, что наибольшие повреждения в функции ОАПЖ отмечали и у больных СД2 с избыточной массой тела с симптомами депрессии и тревожных расстройств [4, 14].

Заключение

Таким образом, результаты исследований по изучению островкового аппарата поджелудочной железы у молодых и старых самок макак-ре-

зусов, различающихся по поведению в условиях мягкого/умеренного стресса, позволили выявить ряд легких нарушений в функционировании островкового аппарата поджелудочной железы у молодых животных с DAB. Они характеризовались, главным образом, признаками нарушения раннего инсулинового ответа, обусловленного, по-видимому, снижением чувствительности β-клеток поджелудочной железы к нагрузке глюкозой. При старении функция островкового аппарата поджелудочной железы повреждалась у всех животных. При этом характер ее возрастных изменений определялся как принадлежностью к той или иной поведенческой группе, так и массой тела животного. При старении у животных с SB отмечали развитие относительной инсулинорезистентности периферических тканей, сопровождающейся нарушением толерантности к глюкозе и компенсаторным увеличением секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы, которые более выраженный характер носили у животных с ИМ. При старении у животных с DAB и ИМ выявляли более значительные, чем у старых животных с SB и ИМ, повреждения в чувствительности периферических тканей к инсулину и толерантности к глюкозе и, в отличие от старых животных с SB и ИМ, менее выраженное увеличение секреции инсулина в ответ на углеводную нагрузку. Возрастные нарушения функции островкового аппарата поджелудочной железы у животных с DAB и НМ носили сходный характер с возрастными изменениями функции островкового аппарата поджелудочной железы у животных с SB и НМ. Таким образом, возрастные изменения функции островкового аппарата поджелудочной железы у приматов с SB и DAB носят однонаправленный характер с развитием инсулинорезистентности, ослаблением толерантности к глюкозе и компенсаторным повышением секреции инсулина, которые, однако, у старых животных с DAB и ИМ сопровождаются истощением функции островкового аппарата поджелудочной железы.

Более выраженные и ранние нарушения функции островкового аппарата поджелудочной железы у самок макак-резусов с DAB хорошо согласуются с ранее выявленными у этих животных нарушениями в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и антиоксидантной ферментной системы клеточной защиты в базальных условиях и при стрессе [11–13]. В то же время, дисфункциям этих систем отводится значительная роль в развитии возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы и углеводного обмена [1, 15, 16, 19]. Это обстоятельство позволяет рассматривать индивидов с данной моделью поведения в качестве наиболее уязвимых к процессам преждевременного и/или ускоренного старения и развитию возрастной патологии, в том числе сахарного диабета 2-го типа.

Литература

1. *Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А.* Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.

2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: Рук. для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003.

3. *Психонейроэндокринология* / Под ред. П.Д.Шабанова и Н.С.Сапронова. СПб.: Информ-Навигатор, 2010.

4. *Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е.* Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // Рос. мед. журн. 2017. № 22. С. 1613–1620.

5. *Boccia M.L., Laudenslager M.L., Reite M.L.* Individual differences in Macaques' responses to stressors based on social and physiological factors: implications for primates welfare and research outcomes // Lab. Anim. 1995. Vol. 29. P. 250–257.

6. *Bryhni B., Arnesen E., Jenssen T.G.* Associations of age with serum insulin, proinsulin and the proinsulin-to-insulin ratio: a cross-sectional study // BMC Endocr. Disord. 2010. Vol. 10. Article 21. doi:10.1186/1472–6823–10–21.

7. *DeFronzo R.A.* From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new paradigm for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.

8. *Golden S.H., Laso M., Carnethon M. at al.* Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes // J.A.M.A. 2008. Vol. 299. № 23. P. 2751–2759.

9. *Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A.* Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.

10. *Goncharova N.D.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes: Circadian rhythms, stress, and aging // Front. Neuroendocr. 2006. Vol. 27. № 1. P. 52–53.

11. *Goncharova N. D., Marenin V.Y., Oganyan T.E.* Aging of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates with depression-like and aggressive behavior // Aging. 2010. Vol. 2. № 11. P. 854–866.

12. *Goncharova N.D., Marenin V.Y., Vengerin A.A.* Age-related changes in the reliability of antioxidant enzyme defense in monkeys with different types of adaptive behavior // Curr. Aging Sci. 2013. Vol. 6. № 2. P. 163–169.

13. *Goncharova N.D., Oganyan T.E.* Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior // Gen. Comp. Endocr. 2018. Vol. 258. P. 163–172.

14. *Kahl K.G., Schweiger U., Correll C. at al.* Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus // Brain Behav. 2015. Vol. 5. № 3. P. 300–306.

15. *Knol M.J., Twisk J.W.R., Beekman A.T.F. at al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes // Diabetologia. 2006. Vol. 49. P. 837–845.

16. *Lloyd C.E., Hermanns N., Nouwen A. et al.* The epidemiology of depression and diabetes Depression and diabetes // In: Katon W., Maj M. and Sartorius N. (eds.). Depression and Diabetes. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. P. 1–28.

17. Machado C.J., Bachevalier J. The impact of selective amygdale, orbital frontal cortex, or hippocampal formation lesion on established social relationships in rhesus monkeys (Macaca mullata) // Behav. Neurosci. 2006. Vol. 120. P. 761–786.

18. McKinney W.T., Moran G.W., Kraemer G.W. Neurobiology and mood disorders // In: Post R., Ballenger J. (eds.). Separation in Non-human Primates as a Model for Human Depression: Neurobiological Implications. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984. P. 393–406.

19. N*ascimento E.R., Nardi A.E., Cardoso A.* The role of depression on glycemic control // J. Endocr. Metab. 2014. Vol. 4. P. 119–120.

20. Wagner J.D., Cann J.A., Zhang L., Harwood H.J. Diabetes and obesity research using nonhuman primates // Nonhuman primates biomed. Res. 2012. Vol. 2. P. 699–732.

Поступила в редакцию 22.11.2018
После доработки 02.01.2019
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 316–324

N. D. Goncharova, L. G. Ivanova, T. E. Oganyan, A. A. Vengerin

FEATURES OF ENDOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS WITH AGING IN NONHUMAN PRIMATES WITH VARIOUS TYPES OF ADAPTIVE BEHAVIOR

Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira str., Veseloye, Adler, Sochi, Krasnodar region 354376

An increasing number of studies are devoted to the study of the relationship of mental disorders, such as depression and anxiety, with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. However, in the literature there are practically no publications on the study of the relationship of the features of higher nervous activity, in particular, adaptive behavior, in healthy individuals with the risk of developing age-related dysfunction of the pancreatic islet apparatus (PIA). The purpose of this study was to investigate features of the functioning of the PIA during aging in individuals with normal standard behavior (SB), as well as anxiety- and depressive-like behavior (DAB) in experiments on nonhuman primates. 76 physically healthy young mature and old female rhesus monkeys with SB and DAB were used in the experiments. Old animals were divided into subgroups with normal (NW) and excess (EW) body weight. All young animals were characterized by NW. The function of PIA was assessed using a glucose tolerance test. Intergroup differences in the functioning of the PIA in young animals were revealed, which were characterized by signs of impaired early insulin response, apparently due to a decrease in the sensitivity of β-cells of the pancreas to glucose. With aging, the function of the PIA was damaged in all animals, but the features of its changes depended on both the affiliation to a particular behavioral group and the animal's body weight. During aging in animals with SB, the development of relative insulin resistance of peripheral tissues was observed, accompanied by impaired glucose tolerance and a compensatory increase in the secretory activity of the PIA, which were more pronounced in animals with EW. Age-related dysfunction of the PIA in animals with DAB and NW was similar with age-related changes in the PIA function in animals with SB and NW. At the same time, with aging, animals with DAB and EW showed a more significant peak concentration of glucose than that of old animals with SB and EW, accompanied by a minimum «disappearance» rate of glucose from the circulation and significantly lower insulin secretion than this in animals with SB and EW. Thus, age-related dysfunctions of the PIA in primates with SB and DAB are unidirectional with the development of insulin resistance, impaired glucose tolerance and a compensatory increase in insulin secretion, which, however, in old animals with DAB and EW are accompanied by exhaustion of the PIA function, increasing the risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Key words: *pancreatic islet apparatus, individual differences, anxiety- and depressive-like behavior, aging, nonhuman primates*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 547.565:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 325–330

А. В. Панченко, М. Л. Тындык, Е. И. Федорос, М. А. Майдин, А. Л. Семенов, Е. А. Губарева, А. Г. Голубев, В. Н. Анисимов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ О ВЛИЯНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЕ

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

Для анализа экспериментальных данных о влиянии различных полифенольных соединений на продолжительность жизни мышей использована аппроксимация кривых дожития параметрической моделью, основанной на законе Гомпертца в его минимальной форме, не учитывающей гетерогенность выборок и независимую от возраста смертность. На графиках в координатах [lgμ_0 (логарифм начальной смертности); γ (скорость старения)] строили векторы от контрольных к экспериментальным точкам и сравнивали их с сериями контрольных точек. Реальными считали изменения, при которых углы наклона соответствующих векторов отличались от углов наклона регрессий lgμ_0 на γ, построенных по контрольным данным. Результаты анализа опубликованных данных показали, что ресвератрол, токоферол, богатый полифенолами экстракт кожицы винограда, антиоксидант *SkQ*1 и метформин не вызывают отличия контроля от опыта, выходящие за пределы того, что возможно при сравнении разных выборок одной контрольной популяции. В отличие от указанных препаратов, комплексный полифенольный препарат *BP-C*3 действует так, что у самок мышей *SHR* снижается скорость старения. Вклад в этот эффект может вносить антиоксидантная активность *BP-C*3. Определена его антиоксидантная емкость *in vitro* и продемонстрирована способность при введении *in vivo* препятствовать снижению общей пероксидразрушающей активности, происходящему в эритроцитах самцов мышей *BALB/c* при введении 5-фторурацила.

Ключевые слова: полифенолы, продолжительность жизни, модель Гомпертца, ресвератрол, растительные экстракты, BP-C3, метформин, токоферол, SkQ1, старение

Популяционные исследования убедительно свидетельствуют о положительных корреляциях между потреблением полифенолов в продуктах питания и увеличением продолжительности жизни и снижением риска развития основных патологических состояний старческого возраста, в том числе метаболических, неврологических, сердечно-сосудистых, иммунных и онкологических [5, 13, 20, 27, 33, 37, 38].

Полученные данные стали стимулом к изучению конкретных пищевых и синтетических полифенолов как средств профилактики и лечения возрастных заболеваний. Общим свойством практически всех соединений этой группы является антиоксидантная активность [14]. Она может выявляться *in vitro*, а введение полифенолов *in vivo* сопровождается, как правило, снижением показателей активности свободнорадикальных процессов в организме, кроме того, отмечается повышение активности ферментативных антиоксидантных систем организма. Последнее обстоятельство позволяет считать, что полифенолы или их продукты, образующиеся при взаимодействии с АФК, влияют на экспрессию генов, задействованных в антиоксидантной защите, а значит могут прямо или косвенно влиять на экспрессию и других генов [28, 30, 35, 36]. В частности, ресвератрол способен активировать рецепторы эстрогенов, а также влиять на сиртуины и белок *mTOR* и тем самым активировать аутофагию и, соответственно, освобождение клеток от белков и органелл, поврежденных АФК и карбонильными соединениями [18, 24]. С другой стороны, некоторые соединения, квалифицируемые как антиоксиданты, по химическому строению можно отнести к фенольным (токоферол [11]) и полифенольным (ресвератрол) соединениям. Своеобразными полифенолами, где фенольные группы связаны с пластохиноновым носителем через фосфониевый ион или иные линкеры, являются так называемые ионы Скулачёва (*SkQ*1). Изучаются обогащенные полифенолами экстракты из природных источников, таких как кожица красного винограда [10], черника, зеленый чай [19]. Другим источником полифенолов может быть лигнин [6, 34], примером чего является комплексный препарат *BP-C3* [7]. Препараты этой группы в настоящее время проходят испытания в качестве противоопухолевых агентов и геропротекто-

ров. Анализ их состава показал, что в основном он представлен сложной смесью полифенолов [16].

В целом полученные экспериментальные данные подтверждают эпидемиологические свидетельства способности полифенольных препаратов оказывать полезное действие при лечении и профилактике основных проблем со здоровьем, свойственных пожилому возрасту. Однако однозначные экспериментальные свидетельства того, что эти эффекты приводят в конечном счете к увеличению продолжительности жизни и/или снижению скорости старения, в литературе отсутствуют. Эта неоднозначность распространяется как на агенты, объединенные по структурному признаку — фенольные соединения вообще и полифенолы в частности [18, 22], так и на антиоксиданты фенольной и иной природы [11, 12, 15, 29].

Одними из источников этой неоднозначности являются нерешенные противоречия по вопросу об интерпретации геронтологических экспериментов. Изменения средней, медианной, модальной продолжительности жизни являются результатами изменений в зависимости смертности (или дожития) от возраста. Именно данные о дожитии являются в таких экспериментах первичными. Для их адекватного анализа необходимо иметь достаточно полные данные о всей продолжительности жизни, а не только о ее поздних сроках. Только полные данные позволят делать обоснованные выводы о том, влияет ли исследуемое воздействие на скорость старения или на иные параметры зависимости смертности от возраста. Такие выводы обычно делают на основании математической обработки полученных результатов, в которой можно найти немало подводных камней. Во-первых, результаты зависят от принятой параметрической модели. В качестве таковой все большее признание получают модели, основанные на законе Гомпертца—Мэйкхема. Аппроксимация любых дискретных данных, тем более малочисленных, непрерывными параметрическими моделями сопряжена с неизбежными математическими артефактами, должное значение которых в геронтологии стало осознаваться лишь недавно [32]. В модели Гомпертца это проявляется в корреляции оценок ее параметров. Учитывать этот артефакт можно обработкой полных данных о дожитии нескольких экспериментальных выборок или рандомизацией достаточно большой группы контрольных данных в несколько случайных подгрупп [17].

Исследования на лабораторных млекопитающих, специально спланированные с учетом этих обстоятельств, пока еще не проводились. Сочетания опубликованных данных, которые можно признать пригодными для такого анализа, крайне редки. Одно из таких сочетаний представляют собой результаты исследования *BP-C3* на мышах *SHR*, поскольку эта линия использовалась в нескольких геронтологических исследованиях в одной лаборатории, так что данные по контролям достаточны для оценки параметров артефактного компонента корреляции параметров модели Гомпертца [17]. Аналогичное сочетание экспериментов на другой линии мышей (129/*Sv*) имеется для условно полифенольного антиоксиданта *SkQ*1. Также такой анализ можно провести по опубликованным данным о влиянии ресвератрола на продолжительность жизни мышей *C57BL/6J* [26]. Результаты такого анализа будут представлены ниже и дополнены данными об оценке антиоксидантной активности *BP-C3*.

Материалы и методы

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

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

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 — μ при t=0 (λ можно интерпретировать как обратный показатель исходной жизнеспособности); γ — скорость старения. При этом:

$$N(t) = N_0 - e^{-\frac{\lambda}{\gamma}(e^{\gamma t} - 1)}. \qquad (2)$$

Показано [17], 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.», 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. При обработке кривых дожития, приводимых в литературных источниках, графики оцифровывались

в свободно доступной программе CurveSnap ver. 1.1. Двухмерные 95 % доверительные области для совокупностей контрольных точек строились с использованием дополнения RealStat (http://www.real-statistics.com/free-download/real-statistics-resource-pack/) к MS Excel 2013.

Для исследования относительной антиоксидантной емкости препарата *BP-C2* был использовал метод, основанный на способности ионов железа (III) окислять антиоксидант, восстанавливаясь до железа (II). В использованной модификации метода концентрацию *Fe*(II) определяли по образованию окрашенного комплекса с 2,2-дипиридилом [1].

О возможности влиянии *BP-C3* на антиоксидантные системы *in vivo* можно судить по результатам определения общей пероксидразрушающей и супероксиддисмутазной активности и содержания продуктов ПОЛ в лизате эритроцитов самцов мышей линии *BALB/c*, получавших внутрибрюшинно 5-фторурацил. Животные контрольной группы получали инъекции стерильного физиологического раствора внутрибрюшинно в течение пяти последовательных дней и на протяжении 8 дней ежедневно питьевую воду интрагастрально (0,1 мл на 10 г массы тела с помощью металлического зонда). Две группы мышей получали инъекции 5-фторурацила внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в течение пяти последовательных дней, одной из групп давали на протяжении 8 дней питьевую воду интрагастрально, так же как животным контрольной группы, а второй группе вводили *BP-C3* на протяжении 8 дней ежедневно в дозе 80 мг/кг интрагастрально в объеме 0,1 мл водного раствора на 10 г массы тела. В качестве биологического контроля использовали еще одну группу интактных мышей.

Определение общей пероксидразрушающей активности проводили по методу [3] измерением способности исследуемого материала ингибировать образование окрашенного комплекса пероксида водорода с молибдатом аммония. Супероксиддисмутазную активность определяли модифицированным методом [4] по ингибированию аутоокисления адреналина. Об интенсивности ПОЛ судили по результатам определения продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), как описано в [2].

Результаты и обсуждение

На *рис. 1* показаны корреляции $\lg\mu_0$ и γ, построенные по нескольким контрольным группам, использованным в разных экспериментах с самками мышей линий *SHR* и *129/Sv* и самцами *C57BL*.

У контрольных самок мышей *SHR* и *129/Sv* точки, построенные по оценкам $\lg\mu_0$ и γ, точно ложатся на линии регрессии, соответствующие длинным осям эллипсов. Если ДИ оценок $\lg\mu_0$ и γ для экспериментальных данных пересекаются с такими линиями регрессии, результат такого эксперимента может быть получен на малой случайной выборке из генеральной контрольной совокупности, то есть кинетика дожития не выходит за пределы того, что возможно в контроле. Более сложна и вместе с тем демонстративна ситуация с самцами мышей линии *C57BL/6J*. Контрольными, полученными в двух разных экспериментах в одной лаборатории [26], здесь являются только две правые точки. Крайняя левая точка соответствует эталонным данным о дожитии, опубликованным на сайте Jackson Laboratories. Кружком обозначен результат, полученный на самках в проведенном в еще одной лаборатории эксперименте, где отсутствовали различия по дожитию в группах мышей, получавших разные дозы витамина *E* [23]. Как видно, все точки для линии *C57BL/6J* строго ложатся на одну линию регрессии, общую для самцов и самок из разных лабораторий, где условия содержания едва ли идентичны. Линии регрессии для самцов *C57BL/6J* и самок *129/Sv* практически одинаковы и могут быть объединены в одну. Линия регрессии для мышей *SHR* отличается от двух других, поэтому анализ результатов опытов с мышами *SHR* надо проводить отдельно.

На *рис. 2* показано, как выглядят в координатах (γ, $\lg\mu_0$) результаты экспериментов по введению

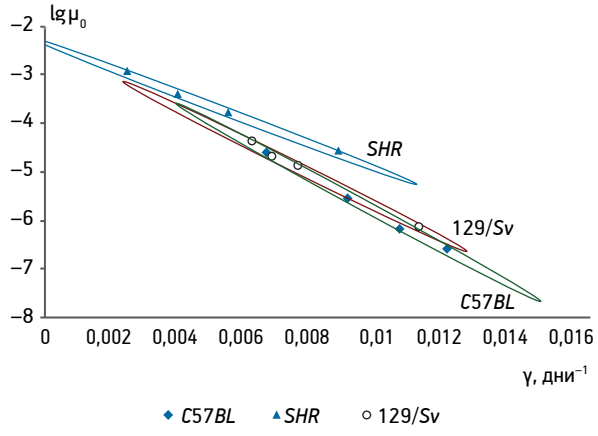


Рис. 1. Корреляции параметров модели Гомпертца, построенные по контрольным группам из экспериментов на разных линиях мышей.

Эллипсами обозначены 95 % доверительные области для каждой серии точек, соответствующих определенной линии мышей (кружки — см. в тексте)

полифенольного препарата *BP-C3* [9], антиоксиданта *SkQ1* [8] самкам мышей *SHR* и, для сравнения, антидиабетического бигуанида метформина, который также был изучен в качестве геропротектора у мышей этой линии [7].

Точка, соответствующая мышам, получавшим *BP-C3*, лежит достоверно ниже контрольной регрессии $\lg\mu_0$ на γ для мышей *SHR*. Из направления вектора следует снижение скорости старения в сочетании с увеличением исходной смертности, которое, однако, не компенсировало полностью последствия снижения скорости старения. Эффект *SkQ1* выглядит однонаправленным с эффектом *BP-C3*, но сдвиг экспериментальной точки относительно контроля происходит вдоль контрольной регрессии. То же самое относится к экспериментам с *SkQ1* на мышах *129/Sv* (не показано). При введении метформина эффект выглядит противоположным действию *BP-C3*, но снижение исходной смертности сопровождается меньшим, чем следует из контрольной связи между параметрами модели Гомпертца, увеличением скорости старения. Соответственно, продолжительность жизни при введении метформина повышается, но недостоверно и, в отличие от эффекта *BP-C3*, главным образом вследствие снижения исходной смертности, а не скорости старения.

На *рис. 3* показано действие ресвератрола, обладающего собственной антиоксидантной активностью, а также фенольного антиоксиданта токоферола и полифенольного препарата, полученного из кожуры красного винограда, на мышей *C53BL/6J* — единственной линии, кроме рассмотренных выше, для которых опубликовано достаточно данных о дожитии, чтобы провести такой же анализ (см. рис. 1).

Как видно, ни ресвератрол, ни богатый полифенолами, в том числе ресвератролом, экстракт кожицы винограда, ни токоферол не приводят к отличию контрольной группы от опытной вне пределов того, что возможно при сравнении разных выборок одной контрольной популяции. Относительно токоферола надо добавить, что животные контрольной группы, как и подопытные, содержались при +7 °C, поэтому показатели у контрольной группы выходят за пределы доверительной области для мышей, содержащихся в нормальных условиях. При этом изменения параметров модели Гомпертца по размаху вписываются в 95 % доверительную область для животных контрольных групп. В конечном счете, это соответствует крайней противоречивости опубликованных выводов о действии рассмотренных агентов на продолжительность жизни и скорость старения экспериментальных животных [22]. Следует отметить, что противоречивые мнения относительно вклада разных параметров модели Гомпертца в изменение продолжительности жизни у самок и самцов мышей имеются даже в отношении такого известного фактора увеличения продолжительности жизни, как ограничение энергетической ценности питания [21].

По результатам анализа в целом получается, что из всех рассмотренных полифенольных

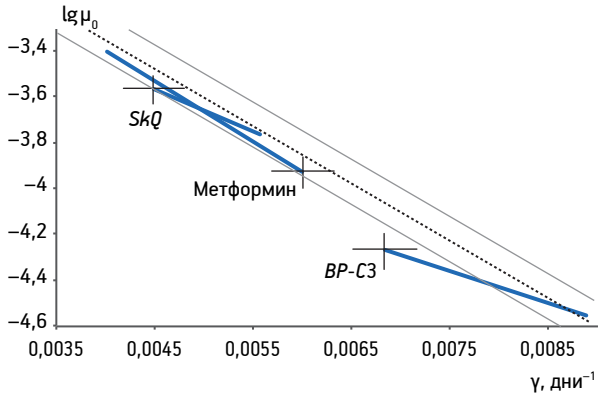


Рис. 2. Влияние препарата BP-C3 [9], антиоксиданта SkQ1 [8] и метформина [7] на параметры модели Гомпертца (скорость старения γ и начальная смертность μ_0) у самок аутбредных мышей линии SHR.

Сплошные серые линии — фрагменты 95 % доверительного эллипса с рис. 1; пунктирная линия — регрессия $\lg\mu_0$ на γ по контрольным точкам; серые линии проложены от точек, построенных по контрольным данным, до точек, построенных по результатам экспериментов с указанными препаратами и дополненных 95 % ДИ оценок $\lg\mu_0$ и γ

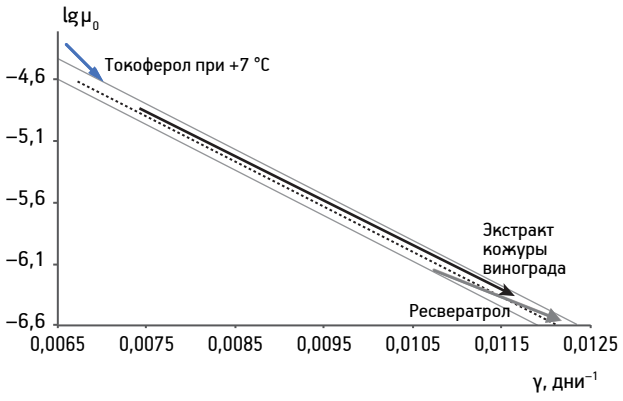


Рис. 3. Влияние полифенольных препаратов на параметры дожития у мышей линии C57BL/6J.

Серые диагонали — фрагменты доверительного эллипса с рис. 1; точечная линия — регрессия $\lg\mu_0$ на γ, построенная по контрольным точкам. Векторы направлены от контрольных данных к результатам введения указанных препаратов. Приводить доверительные интервалы нет смысла (источники данных: экстракт кожицы винограда — [10], токоферол — [31], ресвератрол — [26])

агентов только действие *BP-C3* достоверно снижает скорость старения. Если этот эффект будет подтвержден на самцах и на других линиях мышей, его можно будет признать уникальным.

Механизм действия *BP-C3* может быть связан с его антиоксидантной активностью. Относительная антиоксидантная емкость *BP-C3 in vitro* составляет 98 % емкости эквимолярной концентрации аскорбиновой кислоты и 89 % емкости дигидрокверцитина. О способности *BP-C3* препятствовать свободнорадикальным процессам *in vivo* свидетельствуют опыты с самцами мышей *BALB/c*, которым вводили 5-фторурацил (5-ФУ). При введении 5-ФУ на 8-й день опыта в эритроцитах крови общая пероксидразрушающая активность была на 45 % ниже, а содержание ТБК-реактивных продуктов на 48 % выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). У животных, которые дополнительно к 5-ФУ получали *BP-C3*, пероксидразрушающая активность была на 25 % выше, чем в контрольной группе, и на 125 % выше, чем у животных, получавших 5-ФУ ($p<0,05$).

Другие возможные механизмы эффектов *BP-C3* следуют из результатов проведенного *in silico* скрининга различных макромолекул как возможных мишеней его действия [16]. Для некоторых из потенциальных мишеней (*A1*- и *A2*-рецепторы аденозина, рецепторы глюкокортикоидов, простаноидов, бензодиазепинов, *AMPA*-рецепторы глутамата, *5HT1*-рецепторы серотонина) известны лиганды из числа флавоноидов, сапогенинов и фенантренов, входящих в состав полифенольной части препарата *BP-C3*.

Поскольку *BP-C3* вводится пероральным путем, дополнительное действие на организм могут оказывать продукты его метаболизма кишечной микрофлорой, как это показано и для других полифенолов [25].

Поскольку антиоксиданты сами по себе не влияют на продолжительность жизни и старение млекопитающих закономерным образом, собственная антиоксидантная активность *BP-C3* и изменения антиоксидантных систем в организме при его введении могут, вероятно, вносить дополнительный вклад в его другие возможные эффекты [16] подобно тому, как это имеет место в случае ресвератрола (см. выше). Благодаря суммации полезных свойств нескольких полифенолов в комплексном продукте, дозу каждого компонента в комбинации, вероятно, можно снизить и тем самым уменьшить возможные специфические для каждого конкретного вещества неблагоприятные эффекты при сохранении общего положительного действия.

Заключение

Сравнительный анализ численных оценок исходной смертности и скорости увеличения смертности при старении экспериментальных животных, получавших ресвератрол, экстракт кожицы винограда и токоферол, показал, что изменения таких оценок при действии указанных препаратов не выходят за переделы корреляций параметров модели Гомпертца, определенными для разных выборок одной контрольной популяции животных. Статистически достоверно связано со снижением скорости старения действие полифенольного препарата *BP-C3* на самок мышей *SHR*. Этот эффект требует подтверждения на самцах и на других линиях мышей.

Литература

1. *Анисимович И.П., Дейнека В.И., Дейнека Л.А.* и др. Параметры антиоксидантной активности соединений: относительная антиоксидантная активность чая // Науч. ведомости Белгород. ГУ (серия «Естественные науки»). 2010. № 9. Вып. 11. С. 104–110.

2. *Владимиров Ю.А., Арчаков И.М.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. С. 241–242.

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

4. *Сирота Т.В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. 1999. № 3. С. 263–272.

5. *Anantharaju P.G., Gowda P.C., Vimalambike M.G., Madhunapantula S.V.* An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers // Nutrition J. 2016. Vol. 15 № 1. P. 99.

6. *Andrijevic L., Radotic K., Bogdanovic J. et al.* Antiproliferative effect of synthetic lignin against human breast cancer and normal fetal lung cell lines. Potency of low molecular weight fractions.// J. Buon. 2008. Vol. 13. № 2. P. 241–244.

7. *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 (Albany NY). 2011. Vol. 3. № 2. P. 148–157.

8. A*nisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S. et al.* Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents // Aging (Albany NY). 2011. Vol. 3. № 11. P. 1110–1119.

9. *Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al.* Polyphenolic drug composition based on benzenepolycarboxylic acids (BP-C3) increases life span and inhibits spontaneous tumorigenesis in female SHR mice // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 8. № 9. P. 1866–1875.

10. *Asseburg H., Schafer C., Muller M. et al.* Effects of Grape Skin Extract on Age-Related Mitochondrial Dysfunction, Memory and Life Span in C57BL/6J Mice // Neuromolec. Med. 2006. Vol. 18. № 3. P. 378–395.

11. *Banks R., Speakman J.R., Selman C.* Vitamin E supplementation and mammalian lifespan // Molec. Nutr. Food Res. 2010. Vol. 54. № 5. P. 719–725.

12. *Conti V., Izzo V., Corbi G. et al.* Antioxidant Supplementation in the Treatment of Aging-Associated Diseases // Frontiers pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 24.

13. *Cory H., Passarelli S., Szeto J. et al.* The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review // Frontiers nutrition. 2018. Vol. 5. P. 87.

14. *Dutta S., Sadhukhan P., Saha S., Sil P.C.* Regulation of Oxidative Stress by Different Naturally Occurring Polyphenolic

Compounds: An Emerging Anticancer Therapeutic Approach // Reactive Oxygen Species. 2017. Vol. 3. № 8. P. 15.

15. Ernst I.M., Pallauf K., Bendall J.K. et al. Vitamin E supplementation and lifespan in model organisms // Ageing Res. Rev. 2013. Vol. 12. № 1. P. 365–375.

16. Fedoros E.I., Orlov A.A., Zherebker A. et al. Novel water-soluble lignin derivative BP-Cx-1: identification of components and screening of potential targets in silico and in vitro // Oncotarget. 2018. Vol. 9. № 26. P. 18578–18593.

17. 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.

18. Hector K.L., Lagisz M., Nakagawa S. The effect of resveratrol on longevity across species: a meta-analysis // Biol. Lett. 2012. Vol. 8. № 5. P. 790–793.

19. Kitani K., Osawa T., Yokozawa T. The effects of tetrahydrocurcumin and green tea polyphenol on the survival of male C57BL/6 mice // Biogerontology. 2007. Vol. 8. № 5. P. 567–573.

20. Luna-Guevara M.L., Luna-Guevara J.J., Hernández-Carranza P. et al. Phenolic Compounds: A Good Choice Against Chronic Degenerative Diseases (chapter 3) // In: Studies in Natural Products Chemistry / Ed. by Atta-ur-Rahman. Elsevier, Amsterdam. 2018. Vol. 59. P. 79–108.

21. Mitchell S.J., Madrigal-Matute J., Scheibye-Knudsen M. et al. Effects of Sex, Strain, and Energy Intake on Hallmarks of Aging in Mice // Cell Metab. 2016. Vol. 23. P. 1093–1112.

22. Montero M., De la Fuente S., Fonteriz R.I. et al. Effects of Long-Term Feeding of the Polyphenols Resveratrol and Kaempferol in Obese Mice // PLOS ONE. 2014. Vol. 9. № 11. P. e112825.

23. Morley A.A., Trainor K.J. Lack of an effect of vitamin E on lifespan of mice // Biogerontology. 2001. Vol. 2. № 2. P. 109–112.

24. Nabavi S.F., Sureda A., Dehpour A.R. et al. Regulation of autophagy by polyphenols: Paving the road for treatment of neurodegeneration // Biotech. Adv. 2018. Vol. 36. № 6. P. 1768–1778.

25. Ozdal T., Sela D.A., Xiao J. et al. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility // Nutrients. 2016. Vol. 8. № 2. P. 78.

26. Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N. et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span // Cell Metab. 2008. Vol. 8. № 2. P. 157–168.

27. Queen B. L., Tollefsbol T.O. Polyphenols and aging // Curr. Aging Sci. 2010. Vol. 3. № 1. P. 34–42.

28. Rahnasto-Rilla M., Tyni J., Huovinen M. et al. Natural polyphenols as sirtuin 6 modulators // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. № 1. P. 4163.

29. S*adowska-Bartosz I., Bartosz G.* Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity // Biomed. Res. Int. 2014. P. 404680.

30. Sandoval-Ramirez B.A., Lamuela-Ravent R.M., Estruch R. et al. Beer Polyphenols and Menopause: Effects and Mechanisms — A Review of Current Knowledge // Oxidative Med. Cell. Longevity. 2017. P. 4749131.

31. Selman C., McLaren J.S., Mayer C. et al. Lifelong alpha-tocopherol supplementation increases the median life span of C57BL/6 mice in the cold but has only minor effects on oxidative damage // Rejuvenation Res. 2008. Vol. 11. № 1. P. 83–96.

32. Tarkhov A.E., Menshikov L.I., Fedichev P.O. Strehler-Mildvan correlation is a degenerate manifold of Gompertz fit // J. Theoretic. Biol. 2017. Vol. 416. P. 180–189.

33. Urpi-Sarda M., Andres-Lacueva C., Rabassa M. et al. The Relationship Between Urinary Total Polyphenols and the Frailty Phenotype in a Community-Dwelling Older Population: The InCHIANTI Study // J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci. 2015. Vol. 70. № 9. P. 1141–1147.

34. Vinardell M.P., Mitjans M. Lignins and Their Derivatives with Beneficial Effects on Human Health // Int. J. molec. Sci. 2017. Vol. 18. № 6. pii: E1219.

35. Yao J., Zhang B., Ge C. et al. Xanthohumol, a Polyphenol Chalcone Present in Hops, Activating Nrf2 Enzymes To Confer Protection against Oxidative Damage in PC12 Cells // J. Agricultural Food Chem. 2015. Vol. 63. № 5. P. 1521–1531.

36. Yeh W.-J., Hsia S.-M., Lee W.-H., Wu C.-H. Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings // J. Food Drug Analysis. 2017. Vol. 25. № 1. P. 84–92.

37. Zhou Y., Zheng J., Li Y. et al. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer // Nutrients. 2016. Vol. 8. № 8. pii: E515.

38. Zujko M.E, Waskiewicz A., Witkowska A.M. et al. Dietary Total Antioxidant Capacity and Dietary Polyphenol Intake and Prevalence of Metabolic Syndrome in Polish Adults: A Nationwide Study // Oxidative Med. Cell. Longevity. 2018. ID 7487816.

Поступила в редакцию 11.12.2018
После доработки 26.04.2019
Принята к публикации 29.04.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 325–330

A. V. Panchenko , M. L. Tyndyk, E. I. Fedoros, M. A. Maydin, A. L. Semenov, E. A. Gubareva, A. G. Golubev, V. N. Anisimov

COMPARATIVE ANALYSIS OF EXPERIMENTAL DATA ABOUT THE EFFECTS OF VARIOUS POLYPHENOLS ON LIFESPAN AND AGING

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

To analyze experimental data on the effect of various polyphenolic compounds on lifespan of mice, we approximated survival curves with the Gompertz model in its minimal form, which does not account for the heterogeneity of samples and the age-independent mortality. The plots of regressions of $\lg\mu_0$ (logarithm of the initial mortality) on γ (the rate of aging) in series of control samples were used to assess the deviations of vectors directed from control to experimental data from the slopes of the control regressions. The analysis of published data suggests that resveratrol, polyphenol-containing grape skin extract, metformin, tocopherol, and the antioxidant *SkQ*1 do not produce changes beyond those possible upon comparing of different samples of a control population. The effect of the polyphenolic composition *BP-C*3 on female *SHR* mice is unique in being associated with a significant decrease in the rate of aging. The effect may be partly contributed to by the antioxidant properties of *BP-C*3. Its antioxidant capacity determined in vitro is comparable with that of established antioxidants, such as dihydroquercetin. Its effects in vivo include the ability to ameliorate reduction in the peroxide-decomposing activity of RBC lysates from male *BALB/c* mice treated with 5-fluorouracil.

Key words*: polyphenols, lifespan, Gompertz model, resveratrol, herbal extracts, BP-C3, metformin, tocopherol, SkQ1, aging*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018.23:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 331–337

А. П. Рабинович[1], П. Д. Рабинович[1], Г. Харах[2], Я. Лерман[3]

КОНТРОЛИРУЕМОЕ РАЗРУШЕНИЕ СТАРЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ СТРУКТУР НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ КАК ПОПЫТКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

[1] Rejuvenation 2003 Ltd., 6729179, Израиль, Тель-Авив, ул. Махаль, 63/42, e-mail: drabin65@gmail.com; [2] Медицинский центр «Меир», 4428164, Израиль, Кфар Саба, ул. Черниховски, 59; [3] Гериатрическое отделение Медицинского центра Тель-Авива, филиала Медицинской школы Sackler Университета Тель-Авива, 6423906, Израиль, Тель-Авив, ул. Вейцман, 6

Старение коллоидных систем внеклеточного белка соединительной ткани является одним из основных механизмов синхронизации в «биологических часах» млекопитающих. Нами высказано предположение, что искусственное контролируемое изменение состава соединительной ткани может препятствовать процессу старения. В модели на грызунах для селективного разрушения зрелого и старого коллагена использована коллагеназа. Определяли общее потребление кислорода, экскрецию гидроксипролина с мочой, а в биоптатах дермы содержание зрелого и старого коллагена и эластина. Инъекции коллагеназы вызывали значительное увеличение гидроксипролинурии. В биоптатах кожи, полученных после курса инъекций, выявлено уменьшение плотности зрелого и старого коллагена. Инъекции коллагеназы приводят к разрушению зрелого и старого коллагена и образованию нового коллагенового матрикса, а также эластичных волокон. Одновременно возрастает потребление кислорода на организменном уровне. Полученные данные могут быть интерпретированы как свидетельства системной антивозрастной (омолаживающей) активности коллагеназы.

Ключевые слова: омоложение, старение, соединительная ткань, коллагеназа, внеклеточные белки, протеогликаны, коллоидные системы

Быстрый прогресс теоретической и практической медицины в течение прошлого столетия привел к значительному увеличению продолжительности жизни. Однако увеличение ожидаемой продолжительности жизни достигается главным образом за счет продления периода преклонного возраста [6, 19]. Максимальная видовая продолжительность жизни *Homo Sapiens* осталась неизменной. Различия в ожидаемой, а также максимальной продолжительности жизни различных биологических видов и сходство в спектре признаков старения у млекопитающих указывают на то, что этот процесс является генетически запрограммированным [7, 10, 15, 17]. Бороться с накоплением старческих особей в популяции можно будет лишь в том случае, если поставить целью лечения не ту или иную болезнь, связанную со старостью, а сам процесс старения как таковой [12].

Одним из основных механизмов, который, скорее всего, приводит в движение «биологические часы», является соединительная ткань. У высших животных клетки организма защищены от прямого контакта с внешней средой кожей и слизистой оболочкой. Более того, клетки организма существуют во внутренней среде обитания, то есть в соединительной ткани, которая пронизывает все органы и ткани. Кровь и интерстициальные жидкости циркулируют через соединительную ткань, доставляя питательные вещества к клеткам и удаляя конечные продукты их метаболизма, а также предоставляя им информацию в виде гормонов и биологически активных соединений [20]. Однако с течением времени изменение (снижение) проницаемости соединительной ткани вызывает старение и, в конечном итоге, гибель организма. Свидетельством важной роли, которую играет соединительная ткань в старении, является тот факт, что одноклеточные и примитивные многоклеточные организмы, не имеющие соединительной ткани, практически не стареют. В лабораторных условиях и при регулярном обновлении среды обитания они могут жить бесконечно, то есть они практически бессмертны [2, 13, 20].

Соединительная ткань состоит из клеток и межклеточных пространств, заполненных фибриллярными структурами белков, такими как коллаген и эластин. Межфибриллярное пространство заполнено основными веществами, в частности коллоидными растворами протеогликанов (включая гиалуронат) и гликопротеи-

нов. Проницаемость соединительной ткани зависит от коллоидного состояния этих соединений. Коллоидные растворы отличаются от истинных тем, что частицы со временем агглютинируют, фибриллярные белковые структуры образуют поперечные сшивки, теряя эластичность и гидрофильность. В конечном итоге, плотность соединительной ткани на протяжении жизни взрослого организма непрерывно увеличивается. Организм борется с этим явлением с помощью ферментов, расщепляющих стареющие белковые структуры коллагена и эластина. Внеклеточные белки труднодоступны для ферментов, поэтому они разрушаются и заменяются «молодыми» всё более и более медленными темпами [11, 14], в результате чего старые белки накапливаются во всех соединительнотканных структурах [5, 18]. Этот процесс увеличивает плотность соединительной ткани и уменьшает ее проницаемость, что замедляет циркуляцию тканевой жидкости. В результате, нарушается питание тканей и удаление метаболитов и ухудшаются условия функционирования клеток, снижается функциональный резерв органов и тканей, что во многом и является сущностью процесса старения.

Наш подход к системному биологическому омоложению у млекопитающих основан на концепции превалирующей роли старения соединительной ткани. Данную концепцию разрабатывали ещё в середине XX в. А. А. Богомолец в России [1], а также Фриц Верцар в Швейцарии [9].

В настоящее время мы не можем изменить генетически детерминированную структуру белков и ферментов соединительной ткани, участвующих в их естественном ремоделировании, но мы способны искусственно попытаться повлиять на этот процесс. Вот почему мы предлагаем метод системного омоложения путем замены старых дегидратированных внеклеточных белков молодыми, способными образовывать гидрофильные коллоидные системы с высокой проницаемостью. Активное контролируемое разрушение старых внеклеточных белков должно, согласно гипотезе, сопровождаться одновременным синтезом молодых белковых структур, образующихся в результате реакции фибробластов на олигопептиды и гликозаминогликаны, возникающие при разрушении старых белков [7, 11]. Мы полагаем, что изменения внутренней среды организма, полученные в результате такого воздействия, будут способствовать замедлению темпов старения и придадут старому организму черты и свойства молодого.

Материалы и методы

Системную деструкцию зрелого и старого коллагена в тканях белых крыс дикого типа (18–20 мес) проводили внутривенной инъекцией коллагенолитического агента, КЛА (коллагеназа *clostridium histolyticum*, тип VII, 1000–3000 CDU/мг, «Sigma-Aldrich Company», США). Крыс (10 самцов и 9 самок) содержали в виварии Иерусалимского университета. Все процедуры на животных, осуществляемые в исследованиях, соответствовали европейским нормам по использованию лабораторных животных (Директива 2010/63/EU) и были одобрены этическим комитетом по уходу и использованию животных Еврейского университета (Иерусалим). Тестирование проводили в Биотехнологической лаборатории Иерусалимского технологического колледжа «Лев» (Израиль) и в Медицинской школе им. Уоррена Альперта при Университете Брауна (США), а также в Лаборатории старения кожи Иерусалимского университета (Израиль). Способность КЛА разрушать зрелый и старый коллаген оценивали путем измерения суточной экскреции гидроксипролина с мочой у грызунов. Для выявления изменений во внеклеточном пространстве соединительной ткани после инъекции КЛА проводили гистохимические и гистологические исследования биоптатов кожи крысы. Способность КЛА переключать скорость метаболизма на уровень более молодых крыс изучали путем измерения потребления кислорода организмом. Так как этот показатель уменьшается с возрастом [3], любое его увеличение после инъекции КЛА мы рассматривали как признак активизации метаболизма с выходом на уровень, свойственный для более молодого организма.

Крысы находились на стандартной диете с низким содержанием гидроксипролина в течение 1 нед, и каждое животное перед началом эксперимента держали в метаболической клетке («Labotal», Израиль) для сбора суточной мочи. Концентрацию гидроксипролина измеряли в суточном сборе мочи колориметрическим методом [3]. Определение экскреции гидроксипролина с мочой проводили за сутки до начала введения КЛА, а также через 1 и 10 дней после его однократного введения. 5 мл мочи, собранной в течение суток, переносили в стеклянную пробирку из пирекса с завинчивающейся крышкой и готовили серию пробирок для калибровки. Стандартный раствор гидроксипролина (5 ммоль/л концентрированного гидрохлорида) добавляли

в каждую из пробирок и помещали в печь с горячим воздухом на ночь при 95 °С. Пробирки охлаждали на следующий день, содержимое фильтровали через фильтровальную бумагу Whatman #1, разбавляли водой до 10 мл, и 7,5 мл этой смеси загружали в колонку, содержащую 20 г смолы Biorad AG 11 A8, замедляющей ионную реакцию («Bio-Rad Laboratories», США) для удаления *HCl*. Колонку элюировали водой, после чего первые 10 мл элюата отбрасывали, а следующие 15 мл собирали в цилиндр. Затем 0,5 мл элюата переносили в пробирку Pyrex, содержащую 1,0 пропан-2-0 л, добавляли 0,5 мл раствора окислителя и содержимое пробирки перемешивали на роторном смесителе в течение 10 с. Раствор фильтровали в течение 4–6 мин при комнатной температуре, затем в него добавляли 1 мл реагента Эрлиха и в течение 10 с перемешивали на ротамиксере. Пробирку закрывали крышкой и нагревали при 80 °С в течение 4 мин. Охлаждение проводили в течение 5 мин и колориметрировали при 560 нм (спектрофотометр «Spekol1300A, Analytik Jena AG», Тюрингия, Германия). Все реагенты, используемые для колориметрического метода определения количества гидроксипролина, были приобретены у компании «Sigma» (США). Выделение гидроксипролина через мочу в течение 24 ч рассчитывали на 1 кг массы тела животного.

Каждому подопытному животному была выполнена прижизненная биопсия кожи с боковой части туловища. Биопсию проводили до и после введения КЛА. Количество зрелого и старого коллагена и эластичных волокон, распределенных в дерме срезов кожи, оценивали на гистологических срезах. Каждый слайд содержал один или несколько срезов кожной ткани, окрашенных гистохимическими реактивами — трихромом Массона (для разделения зрелых и старых коллагеновых волокон, окрашенных в синий цвет) и Ван-Гизона (для выделения волокон эластина, окрашенных в черный цвет).

Гистологические слайды оптически сканировали при максимальном ув. 400 с использованием автоматической системы сканирования слайдов («Aperio Technologies, Inc.», Vista, CA, США). Результаты были собраны в базе данных, содержащей виртуальный (цифровой) пул всех отсканированных слайдов. Для получения количественных измерений были проанализированы множественные микроскопические поля из каждого гистологического среза, покрывающие всю дермальную область. Для анализа изображений Image-Pro Plus было использовано программное обеспечение версии 6.2 для компьютерной сегментации и измерения коллагена и эластичных волокон. На этой стадии эксперимента нам не удалось окрасить молодые (вновь синтезированные) волокна коллагена.

Морфометрические переменные, оцененные в этом анализе, включали процент площади дермы, заполненной как коллагеновыми, так и эластичными волокнами, процент глубины дермы коллагеновых волокон, степень фрагментации коллагена (оцениваемого по параметру площади отверстий), длину и ширину волокон.

Измерение потребления кислорода крысами проводили в метаболической клетке — герметичной цилиндрической стеклянной камере. Каждая крыса была заключена в камеру до и после введения КЛА. При расходе кислорода давление внутри камеры падало, что регистрировалось манометром, подключенным к камере. При этом производился расчёт падения давления в камере по отношению к количеству кислорода, поглощенного крысой, что выражалось в мл/мин на 1 кг [8].

Исходные показатели всех исследуемых параметров определяли в течение 2 нед до начала инъекций. Каждое животное являлось контрольным относительно собственных параметров. КЛА вводили в хвостовую вену крысы 1 раз в 2 нед на протяжении 12 нед (всего 6 инъекций на курс). Индивидуальную дозу КЛА рассчитывали на основе способности 1 мг агента растворять определенное количество коллагена при необходимости растворять 1% общего коллагена тела крысы за одну внутривенную инъекцию. Для определения общего содержания коллагена рассчитывали сухую массу тела животного (25 % от общей массы тела), затем измеряли количество белка в сухой массе (80 %), после чего определяли содержание коллагена из экстрагированного белка (20 %). Рассчитанное количество КЛА растворяли в 1 мл физиологического раствора и вводили в хвостовую вену животного. Ни одно животное не умерло при введении рассчитанной дозы КЛА. Не было зарегистрировано ни одной неблагоприятной системной реакции. Экскрецию гидроксипролина измеряли в моче до, через 1 и 10 дней после инъекции КЛА. Биопсию кожи проводили в конце первых 2 нед, непосредственно перед первой инъекцией и снова после курса инъекций.

Статистический анализ выполнен по параметрическому методу Стьюдента и непараметрическому критерию Вилкоксона. Изменение для каждого параметра считали значимым при $\rho<0,05$.

Расчеты проводили с использованием программного обеспечения SAS 8 («SAS Institute», Cary, NC, США).

Результаты и обсуждение

Однократная инъекция КЛА (*табл. 1*) уже на следующий день повышала экскрецию гидроксипролина с мочой (в среднем в 1,7 раза, $p<0,05$). В конце 2-й недели содержание гидроксипролина снизилось до базового уровня (в среднем в 1,05 раза, $p>0,05$). Гистохимическое распределение и плотность зрелых и старых коллагеновых и эластических волокон значительно различалось в биоптатах, полученных до и после курса инъекций КЛА (*табл. 2*). Несмотря на изменения, которые произошли в распределении зрелого, старого и молодого коллагена, общая толщина дермы на обеих стадиях эксперимента оставалась практически одинаковой (см. табл. 2, *рисунок*).

До курса инъекции КЛА кожный каркас зрелого и старого коллагена был более обильный и плотный, чем после него. После завершения курса инъекций КЛА, слой зрелого и старого коллагена в дерме был в 1,5 раза тоньше ($p<0,001$, см. табл. 2), чем до его начала. Волокна коллагена были менее плотными, то есть более разреженными и более поверхностно распределенными. Это привело к появлению «пустого» пространства между слоями зрелого и старого коллагена и мышечными клетками. Мы предположили, что это пространство содержало молодой, недавно сформированный коллаген, включающий вещество, невидимое в трихром-окрашенных слайдах. Эластичные волокна имели более плотный эластичный каркас, а фибриллы были длиннее, толще и более плотно распределены в дерме.

На рисунке видны гистологические и гистохимические изменения в структуре биоптатов после введения КЛА. Приведены примеры двух репрезентативных слайдов из двух исходных и двух биопсий, полученных после окончания эксперимента у одних и тех же животных.

В табл. 2 приведены морфометрические показатели, полученные из представляемого анализа. После курса инъекций КЛА уменьшились средний процент площади кожи, содержащей зрелый и старый коллаген (в 1,5 раза, $p<0,001$), степень фрагментации волокон и глубина проникновения через кожу (каждый в 1,5 раза, $p<0,001$). После курса инъекций КЛА площадь эластичных волокон возросла в 1,6 раза ($p<0,001$), а максимальные диаметры эластичных волокон увеличились более чем в 1,3 раза ($p<0,001$).

После курса инъекций КЛА потребление кислорода крысами возросло в 1,25 раза ($p<0,001$), *табл. 3*.

Нами предложен метод системного омоложения организма путем замены старых дегидратиро-

Таблица 1

Выделение гидроксипролина у крыс до, перед и после инъекции коллагеназы (КЛА), мг/24 ч на 1 кг массы тела животного, *n*=19

Параметр	До инъекции	Число дней после инъекции	
		1	10–14
Среднее ± стандартное отклонение	4,2±2,9	7±3,54	4±2,54
Границы	0,9–10	1,7–10	0,8–8,1

$p<0,05$ по сравнению с экскрецией гидроксипролина до и через 1 день после инъекции КЛА; $p>0,05$ — значение экскреции гидроксипролина через 10–14 дней после введения по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2

Распределение зрелого и старого коллагена и эластичных волокон в дерме крыс до и после инъекции коллагеназы (КЛА), *n*=19

Параметр	Толщина дермы, мкм	Диаметр волокон коллагена, мкм	Глубина расположения коллагеновых волокон, %	Площадь зоны эластических волокон, мкм^2	Максимальный диаметр эластических волокон, мкм
До инъекции КЛА					
среднее ± станд. отклонение	2,297±703,8 [1)]*	2,108±681,4 [2)]*	91±8,2 [3)]*	5,931±2,1229 [4)]*	58±12 [5)]*
границы	1,23–4,306	942–4,306	70–98	418–28,237	11–200
После курса инъекций КЛА					
среднее ± станд. отклонение	2,405±495,8 [1)]*	1429±343,6 [2)]*	61±4,2 [3)]*	9493±2,2778 [4)]*	76±18,1 [5)]*
границы	1,786–4,067	828–1,927	32–92	716–23,951	24–325

Примечание. *t*-критерий Стьюдента: [1)]* $p>0,05$ (недостоверен); [2)]* $p<0,001$; [3)]* $p<0,001$; [4)]* $p<0,001$; [5)]* $p<0,001$.

ванных внеклеточных белков молодыми, способными образовывать гидрофильные коллоидные системы с высокой проницаемостью. Мы продемонстрировали здесь признаки такого ремоделинга соединительной ткани, указывающие на омоложение в результате внутривенных инъекций КЛА. Они сводятся к следующему:

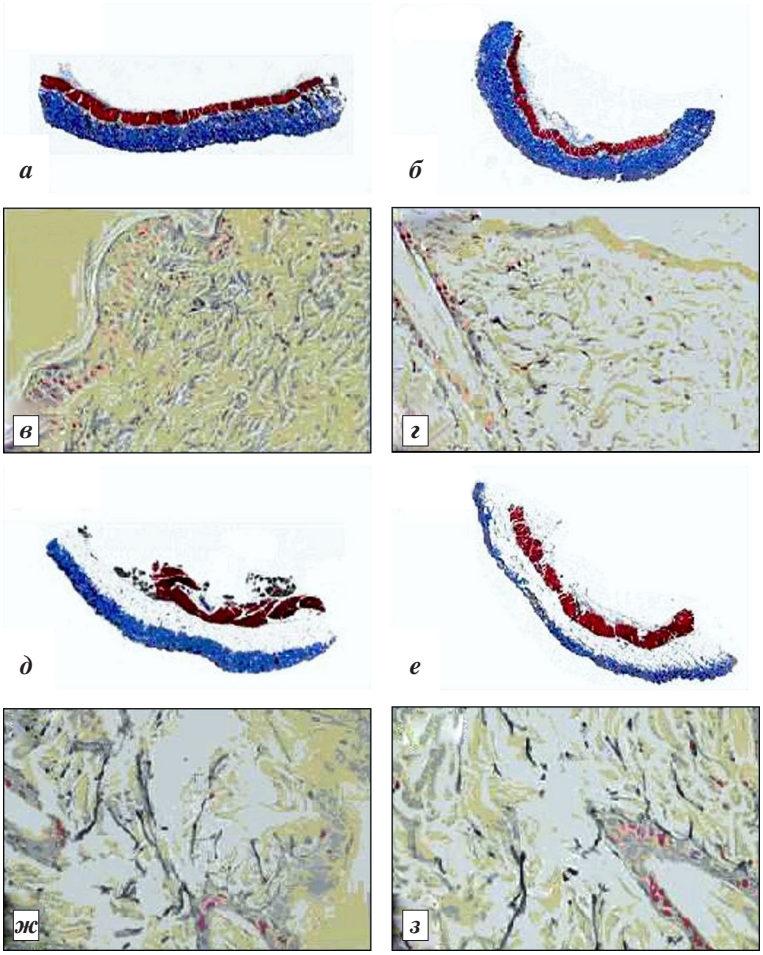
• разрушение зрелого и старого коллагена после инъекции коллагеназы, о чем свидетельствует повышенная экскреция гидроксипролина с мочой;

• уменьшение площади, содержащей зрелый и старый коллаген, что подтверждается гистохимическим окрашиванием;

• изменение пропорциональных соотношений белков внеклеточной соединительной ткани у крыс после обработки коллагеназой, о чем свидетельствует увеличение количества эластина в 1,6 раза и появление белых пятен на участках зрелого и старого коллагена; мы получили доказательства стимуляции энергетического обмена у экспериментальных животных после лечения коллагеназой, ибо в наших опытах наблюдали увеличение потребления организмом кислорода.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, показавших [11], что увеличение эндогенной активности коллагеназы фактором, содержащемся в бычьей плазме, приводит у зрелых и старых крыс (14–32 мес) к реологическим и биохимическим показателям в дерме, свойственным молодым животным. Имеется также немало данных, показывающих, как тканевой стресс (любой тип деструкции) повышает содержание местных тканевых факторов, стимулирующих фибробласты и повышающих синтез новых компонентов внеклеточного матрикса [4, 16].

Не вызывает сомнений, что на процесс старения внеклеточных белков соединительной ткани активно влияет генетическая программа. Установлено, что скорость старения белковых коллоидных растворов зависит от химической структуры полипептидных цепей, программируемой генетически. Это предположение подтверждается разни-



Характеристика и распределение волокон коллагена и эластина в дерме крыс до (контрольные случаи — а, б, в, г) и после курса инъекций коллагеназы (экспериментальные случаи — д, е, ж, з).

а, б — срезы кожи, взятые перед инъекцией КЛА, ув. 200, окраска трихромом Массона, можно увидеть большой слой зрелого и старого коллагена; в, г — срезы кожи, взятые до инъекции КЛА, ув. 400, окраска по Ван-Гизону, распределение эластичных волокон (окрашенных в черный цвет); д, е — срезы кожи тех же животных, взятые после инъекции КЛА, ув. 200, окрашивание трихромом Массона, виден более тонкий слой зрелого и старого коллагена; предполагается, что неокрашенный «прозрачный» слой содержит вновь синтезированный коллаген; ж, з — срезы кожи тех же животных, взятые после инъекции КЛА, окраска по Ван-Гизону; эластичный каркас выглядит плотнее, а фибриллы длиннее, толще и плотнее распределены в дерме

Таблица 3

Потребление кислорода у крыс до и после курса инъекций коллагеназы, мл/1 мин на 1 кг (*n*=19)

Параметр	До инъекции	После инъекции	*p*
Среднее ± стандартное отклонение	1,2±0,29	1,5±0,18	<0,001
Границы	0,84–1,3	1,20–1,72	<0,0005 (тест Вилкоксона)

цей температуры плавления коллагена (что зависит от его химического состава) у разных видов животных с различной продолжительностью жизни [7]. Определенная роль структуры соединительной ткани в продолжительности жизни видов млекопитающих была четко проиллюстрирована при изучении голых крыс-землекопов *Heterocephalus glaber*, чья максимальная продолжительность жизни превышает 30 лет [15]. Это самый продолжительный срок жизни для грызунов, и это особо впечатляет, если учесть небольшую массу тела. Для сравнения — домашняя мышь такого же размера живет максимум 3 года. Обнаружено, что изолированные фибробласты голых крыс-землекопов секретируют гиалуронан с чрезвычайно высокой молекулярной массой — в 5 раз больше, чем у человека или мыши. Этот высокомолекулярный гиалуронан в большом количестве накапливается в тканях голых крыс-землекопов вследствие сниженной активности ферментов, разрушающих гиалуронан, и уникальной последовательности гиалуронансинтазы 2 (*HAS*2) [15].

Другим объектом деятельности генетической программы старения является, по-видимому, система белков (в основном, ферментов), участвующих в процессе ремоделинга внеклеточной части соединительной ткани. Этот процесс ремоделинга становится все менее и менее эффективным по мере старения организма, начиная с молодого возраста [11, 14]. В настоящем исследовании была предпринята попытка добиться омолаживающих сдвигов в организме пожилых крысы путем искусственного разрушения и ремоделирования старых коллагеновых структур. Согласно нашим данным, инъекции КЛА вызывали системный распад зрелого и старого коллагена с последующим появлением молодого коллагена и более молодого структурированного эластина, сопровождаемых повышенным поглощением кислорода. Эти изменения могут рассматриваться как признаки омолаживающего эффекта КЛА. Поэтому наши данные могут быть использованы в качестве доказательства гипотезы, что соединительная ткань играет основную роль в возникновении процесса старения. Мы надеемся, что представленный материал может быть использован для поиска новых способов омоложения организма человека. Системное омоложение в будущем может рассматриваться как своего рода заместительная терапия недостаточной активности эндогенной коллагеназы, возникшей по мере старения организма.

Выводы

Системное введение коллагеназы приводит к контролируемому разрушению «старого» коллагена в организме с повышением секреции гидроксипролина с мочой. При этом происходит изменение пропорции содержания старого/молодого коллагена в пользу последнего в биоптатах кожи.

Системное введение коллагеназы вызывает увеличение метаболической активности на организменном уровне со значимым увеличением потребления кислорода. Эти изменения могут рассматриваться как признаки омолаживающего эффекта коллагеназы.

Литература

1. Богомолец А.А. Избранные труды. Т. 2. Киев, 1957.

2. Arkhipchuk V.V., Blaise C., Malinovskaya M.V. Use of hydra for chronic toxicity assessment of waters intended for human consumption // Environ. Pollut. 2006. № 142. P. 200–211. doi:10.1016/j.envpol.2005.10.012.

3. Cleary J., Saunders R.A. A simplified procedure for the measurement of total hydroxyproline in urine // Clin. Chim. Acta. 1974. № 57. P. 217–223. doi:10.1016/0009–8981(74)90400–8.

4. Cole M.A., Quan T., Voorhees J.J., Fisher G.J. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging // J. Cell Commun. Signal. 2018. Vol. 12. № 1. P. 35–43. doi:10.1007/s12079–018–0459–1.

5. De Campos V.B., De Carvalho H.F. Aggregational state and molecular order of tendons as a function of age // Matrix. 1990. № 10. P. 48–57.

6. Demography Report 2010. Older, more numerous and diverse. European Commission Staff Working Document. European Commission. Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, Unit D.4. Eurostat, the Statistical Office of the European Union, Unit F.1. Manuscript completed in March 2011.

7. Kanungo M.S. Biochemistry of aging. M.: Academic Press, 1982.

8. Kwan M., Woo J., Kwok T. The standard oxygen consumption value equivalent (35 ml/min/kg) is not appropriate for elderly people // Int. J. Food Sci. Nutr. 2004. Vol. 183. P. 179–182. doi:10 .1080/09637480410001725201.

9. Ladislas R. An Original Approach to Aging: An Appreciation of Fritz Verzár's Contribution in the Light of the Last 50 Years of Gerontological Facts and Thinking // Gerontology. 2006. № 52. P. 268–274. doi:10.1159/000094607.

10. Martin G.M. Genetic modification of senescent phenotypes in homo sapiens// Cell. 2005. № 120. P. 523–532. doi:10.1016/j.cell.2005.01.031.

11. Niedermüller H., Petersen R.D. Modification of collagenase activity in the skin of young, adult and old rats by a plasma factor // Arch. Geront. Geriat. 1992. № 15. P. 277–285. doi: 10.1016/S0167–4943(05)80027–5.

12. Nir-Barzilai N., Cuervo A.M., Austad S. Aging as a Biological Target for Prevention and Therapy // J.A.M.A. 2018. Vol. 320. № 13. P. 1321–1322. doi:10.1001/jama.2018.9562.

13. Pachura-Buchet S., Blaise C., Vasseur P. Toxicity of nonylphenol on the *cidarian Hydra* attenuate and environmental risk assessment // Environ. Toxicol. 2006. № 21. P. 388–394. doi:10.1002/tox.20201.

14. Reed M.L., Corsa A.C., Kudravi S.A. et al. A deficit in collagenase activity contributes to impaired migration of aged microvascular endothelial cells // J. Cell. Biochem. 2000. № 77. P. 116–126. doi:10.1002/(SICI)1097-4644(20000401)77:1<116::AID-JCB12>3.0.CO;2–7.

15. Tian X., Azpurua J., Hine C., Vaidya A. et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat // Nature. 2013. № 499. P. 346–349. doi:10.1038/nature12234.

16. Tito A., Barbulova A., Zappelli C. et.al. The Growth Differentiation Factor 11 is Involved in Skin Fibroblast Ageing and is Induced by a Preparation of Peptides and Sugars Derived from Plant Cell Cultures // Molec. Biotechnol. 2019. Vol. 61. № 3. P. 209–220. doi:10.1007/s12033-019-00154-w.

17. Tsuji T., Miyazaky M., Sakaguchi M., Namba M. In vitro aging research in Japan // Exp. Geront. 2000. № 35. P. 291–298. doi:10.1016/S0531–5565(00)00085–1.

18. Uspenskaia O., Liebetrau M., Herms J. et al. Aging is associated with increased collagen type IV accumulation in the basal lamina of human cerebral microvessels // BMS Neurosci. 2004. № 5. P. 37–43. doi:10.1186/1471–2202–5-37.

19. Wilmoth J.R. Demography of longevity: past, present and future trends // Exp. Geront. 2000. № 35. P. 1111–1129. doi:10.1016/S0531–5565(00)00194–7.

20. Yoshida K., Fujisama T., Hwang J.S. et al. Degeneration after sexual differentiation in hydra and its relevance to the evolution of aging // Gene. 2006. № 385. P. 64–70. doi:10.1016/j.gene.2006.06.031.

Поступила в редакцию 06.03.2019
После доработки 24.03.2019
Принята к публикации 03.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 331–337

A. P. Rabinovich [1], P. D. Rabinovich [1], G. Charach [2], Y. Lerman [3]

CONTROLLABLE SYSTEMIC DESTRUCTION OF OLD COLLAGEN FIBERS AS A NOVEL APPROACH FOR REJUVENATING BIOLOGICAL AGING IN MAMMALS

[1] Rejuvenation Company Ltd., 63/42 Mahal str., Tel-Aviv-Yafo 6729179, Israel, e-mail: drabin65@gmail.com; [2] Medical center «Meir», 59 Tchernichovsky str., Kfar Saba 4428164, Israel; [3] Geriatric Division of Tel-Aviv Souraski Medical Center affiliated to the Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, 6 Weizman str., Tel-Aviv 6423906, Israel

Aging of extracellular proteins colloidal systems is one of major synchronizing mechanism in mammal`s «biological clock». We hypothesized that induced controllable modification of connective tissue composition could reverse aging. In murine experimental models collagenase was used for selective destruction of old collagen. Oxygen consumption, urine hydroxyproline excretion, density and distribution of mature and old collagen and elastine fibers in dermal biopsies were determined. Collagenase injections significantly increased hydroxyproline excretion. We observed reduced density of mature and old collagen fibers and increased oxygen consumption in dermal biopsies after course of collagenase injections. Collagenase treatment intensified the destruction of mature and old collagen matrix and enhanced synthesis of new collagen and elastine fibers. Furthermore oxygen consumption increased. Our findings can be considered as indicator of collagenase systemic anti-aging (rejuvenation) activity.

Key words: *rejuvenation, aging, connective tissue, collagenase, extracellular proteins, proteoglycans, colloidal systems*



80 лет

Основан в 1937
САМСОН-МЕД

Самсон-Мед – инновационное фармацевтическое предприятие полного производственного цикла

Эволюционные решения на службе здоровья



Самсон-Мед является крупнейшим в России производителем субстанций на основе биологически активных веществ животного происхождения. Субстанции, производимые с помощью современных технологий, используются как для производства собственных лекарственных препаратов, так и для других фармацевтических предприятий («STADA», «НПО Петровакс» и др.)

- Разработка оригинальных лекарственных препаратов
- Современное высокотехнологичное производство
- Собственное производство субстанций
- География применения препаратов: Россия, СНГ
- 80 лет на фармацевтическом рынке

Россия, 196158, Санкт-Петербург
Московское шоссе, дом 13

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed
@samsonmed78
samson.med

samsonmed.ru

GARMONIA, Ltd.

ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА



www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru

© И. Ф. Лабунец, А. Е. Родниченко, 2019
УДК 612.826.34:616-018.8:599.323.4+612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 338–346

И. Ф. Лабунец, А. Е. Родниченко

ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА У МОЛОДЫХ И СТАРЕЮЩИХ МЫШЕЙ С ТОКСИЧЕСКОЙ КУПРИЗОНОВОЙ МОДЕЛЬЮ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины, Украина, 04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67,
e-mail: irina_labunets@ukr.net

У мышей линии 129/*Sv* 3–5 и 15–17 мес, получавших нейротоксин купризон и гормон мелатонин, в головном мозгу оценивали число активированных *Т*-лимфоцитов, макрофагов, нейральных стволовых клеток (определенных по маркерам *CD*3, *Mac*1, *nestin* соответственно) и структурно неизмененных нейронов, содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов, уровень в крови гормона тимуса тимулина, а также показатели поведения. Купризон давали с пищей ежедневно в течение 3 нед, мелатонин — с 8-го дня купризоновой диеты (1 мг/кг, в 18:00 ежедневно). Показано, что под влиянием купризона в головном мозгу мышей обеих возрастных групп увеличивалось число *CD*3$^+$, *Mac*1$^+$-, *nestin*$^+$-клеток и содержание МДА, снижалась доля неизмененных нейронов и активность глутатионпероксидазы (ГП), падала двигательная, эмоциональная активность и мышечный тонус. Независимо от возраста мышей, инъекции мелатонина снижали число *CD*3$^+$, Mac1$^+$-клеток, содержание МДА, повышали активность ГП и уровень тимулина. Уменьшение числа *nestin*$^+$-клеток сочеталось с увеличением числа неизмененных нейронов. Влияние как купризона, так и мелатонина на иммунные факторы, структуру и функционирование нейронов было значительнее у молодых мышей. Таким образом, у молодых и стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации положительный эффект мелатонина реализовывался, в основном, через патогенетические факторы патологии.

Ключевые слова: купризон, возраст, мелатонин, тимулин, Т-лимфоциты и макрофаги головного мозга, оксидативный стресс, нейрогенез, показатели поведения

Рассеянный склероз — одно из наиболее распространенных демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний ЦНС, для которого характерны нарушение двигательной активности, памяти, эмоций, интеллекта, вегетативные расстройства [9]. Хотя рассеянный склероз развивается преимущественно у молодых людей, в последнее время его все чаще выявляют в возрасте старше 45 лет. Поэтому представляются важными вопросы изучения возрастного аспекта патогенеза этого заболевания и разработки на этой основе усовершенствованных подходов к терапии.

Одними из патогенетических факторов повреждений нервных клеток при патологии нервной системы считают оксидативный стресс и нейровоспаление [1]. Показано, что клетки микроглии и макрофаги головного мозга продуцируют свободные радикалы, провоспалительные цитокины (*TNF*-α, *IFN*-γ, *IL*-1β) [1]. При нейровоспалении источником провоспалительных цитокинов также могут быть *Т*-лимфоциты, которые инфильтрируют головной мозг [13].

Известно, что дифференцировка *Т*-лимфоцитов и их активность регулируется гормонами тимуса, в частности высокоактивным тимулином/тимическим сывороточным фактором [11]. Кроме того, тимулин влияет на активность макрофагов и проявляет антивоспалительный эффект, угнетая синтез провоспалительных цитокинов [8, 16].

Изменение с возрастом количества клеток микроглии, макрофагов и *Т*-лимфоцитов в головном мозге, уровня тимулина в крови может отразиться не только на эффективности восстановления нейрогенеза после повреждений, но и на реакции нервных клеток на регуляторное влияние клеточных и эндокринных факторов [5, 12, 22].

Среди эндокринных факторов привлекает внимание гормон эпифиза мелатонин, который является регулятором биоритмов многих функций организма, влияет на функционирование иммунной и эндокринной систем, проявляет антиоксидантные, антиапоптозные, антивоспалительные и нейротрофические свойства [10, 25]. У животных с возрастом и при развитии демиелинизирующей патологии продукция мелатонина снижается [19, 31]. Напротив, введение мелатонина молодым

животным с моделью демиелинизации оказывает ремиелинизирующий эффект [18]. Вместе с тем, эффекты мелатонина и пути их реализации у стареющих мышей с этой патологией остаются недостаточно изученными.

Цель работы — исследование изменений факторов иммунной системы, нейровоспаления и оксидативного стресса для выявления эффекта мелатонина на морфофункциональные нарушения ЦНС у молодых и стареющих мышей с экспериментальной токсической моделью демиелинизации.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на самках мышей линии 129/*Sv* (генотип *H-2*^{b}) 3–5 (молодые, *n*=32) и 15–17 мес (стареющие, *n*=32) разводки вивария Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины. Самки мышей, как и самцы, чувствительны к демиелинизирующему влиянию нейротоксина купризона, но у них ремиелинизация более эффективна, что связывают с нейропротекторным влиянием женских половых гормонов и мелатонина [15].

Животных содержали в стандартных условиях вивария при фиксированном световом режиме 12:12. Подход к синхронизации эстрального цикла в течение 2 нед позволил нам на момент начала эксперимента максимально избежать возрастных различий в фазе цикла не только у молодых мышей, но и при последующем их сравнении со стареющими мышами, а также дал возможность при формировании экспериментальных групп уменьшить число животных до восьми в каждой группе.

Биологический материал получали в утренние часы под эфирным наркозом путем декапитации мышей. Все исследования проводили с соблюдением «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и другой научной целью» (Страсбург, 1986).

Использовали токсическую купризоновую модель демиелинизации. Нейротоксин купризон [бис(циклогексанон)-оксалдигидразон] — это медный хелатор, который избирательно повреждает зрелые олигодендроциты, вызывает их апоптоз и последующее развитие демиелинизации аксонов нейронов [15, 26]. Патологические проявления у таких мышей похожи на ряд признаков демиелинизирующей патологии у человека (апоптоз зрелых олигодендроцитов; инфильтрат в области повреждений содержит клетки микроглии, макрофаги и, в меньшей степени, *T*-клетки; оксидативный стресс в головном мозгу; связь демиелинизации ЦНС и нарушений поведения) [26].

Всем опытным группам мышей 3–5 и 15–17 мес давали купризон («Sigma», США) по схеме, которая оказывает не только демиелинизирующее, но и токсическое действие на нейроны, — 0,2 % от суточного корма ежедневно в течение 3 нед [6, 22]. Две опытные группы мышей 3–5 и 15–17 мес получали купризон и инъекции мелатонина («Sigma», США), который вводили внутрибрюшинно с 8-го дня приема нейротоксина, ежедневно в 18:00 из расчета 1 мг/кг до завершения эксперимента. Две другие опытные группы мышей 3–5 и 15–17 мес получали купризон и инъекции растворителя. Исследования проводили через 7 и 21 день приема купризона. В работе также были использованы две контрольные группы — мыши 3–5 и 15–17 мес, находящиеся на обычном рационе питания.

Эндокринную функцию тимуса оценивали по уровню тимулина ($\log_2$) в сыворотке крови [8].

При фенотипировании клеток головного мозга по маркерам *CD3*, *Mac*-1 и *nestin* применяли моноклональные антитела, конъюгированные с флюорохромами в рабочей концентрации 0,5 мкг/мл («Becton Dickinson», США). Контрольные — образцы клеток без внесения антител. Измерения проводили на лазерном проточном цитофлюориметре-сортере BD FACSAria («Becton Dickinson», США) с помощью программы BD FACS Diva 6.1. Показано, что маркер *Mac*-1 экспрессируется клетками микроглии в норме и при активации [4]. На пике демиелинизации до 30 % пролиферирующих клеток микроглии относится к макрофагам, происходящим из периферической крови [26]. Поэтому для гетерогенной популяции *Mac*-1^{+}-клеток головного мозга был предложен термин «клетки микроглии/макрофаги» [26], который мы применяли при описании данных оценки *Mac*-1^{+}-клеток. Нейральные стволовые клетки анализировали по проценту *nestin*$^{+}$-клеток в гомогенате головного мозга, включая в анализ все существующие нейрогенные зоны этого органа. Согласно данным литературы, *nestin* является маркером нейральных стволовых клеток [24].

Содержание МДА определяли в мозжечке, в котором под влиянием купризона развивается демиелинизация, как и в других структурах мозга [26].

Активность антиоксидантных ферментов измеряли в супернатантах гомогенатов мозжеч-

ка спектрофотометрическим методом (спектрофотометр μQuant, «Bio-Tek», США) [21, 22]. Активность СОД исследовали по ее способности угнетать реакцию аутоокисления адреналина («Fluka», Германия) в адренохром при *pH* 10,2, активность глутатионпероксидазы — по уменьшению *NADPH* («Sigma», США).

Состояние нейрогенеза оценивали путем сопоставления данных анализа числа *nestin*$^+$-клеток и структурно неизмененных нейронов в головном мозгу. Для последних характерно отсутствие изменений формы нейрона и ядра, которое располагалось в цитоплазме центрально, с одним или несколькими ядрышками. Измеряли число таких нейронов и в спинном мозгу, который чувствителен к токсическому влиянию купризона у молодых и стареющих мышей [22]. Гистологические срезы коры головного мозга и поясничного отдела спинного мозга толщиной 5–7 мкм окрашивали по Нисслю. В 10 полях зрения препаратов измеряли долю неизмененных нейронов (микроскоп «Carl Zeiss JENA Docuval», Германия).

Поведенческие реакции у мышей изучали в тесте «открытое поле» и ротарод-тесте. Тест «открытое поле» — один из адекватных критериев оценки показателей поведения у молодых и старых животных [2, 3]. Он позволяет изучить горизонтальную двигательную активность (число пересеченных квадратов), исследовательскую (число заглядываний в «норки», вертикальные стойки) и эмоциональную (число фекальных болюсов). Мышей и контрольных, и опытных групп тестировали в течение 3 мин.

Ротарод-тест (тест с вращающимся барабаном) позволяет исследовать координацию, чувство равновесия и мышечный тонус мышей [2]. Скорость оборотов в установке изменяли последовательно с 10 об/мин (3,0 V, 300 mA) до 20 об/мин (5,0 V, 300 mA). Данные представляли в виде суммарного времени (с) удержания на валу при 10 и 20 об/мин.

Статистический анализ результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различие между показателями считали статистически достоверным при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние мелатонина на факторы иммунной системы, нейровоспаления и оксидативного стресса у мышей разного возраста, получавших купризон

Установлено, что уровень тимулина в крови мышей обеих возрастных групп существенно

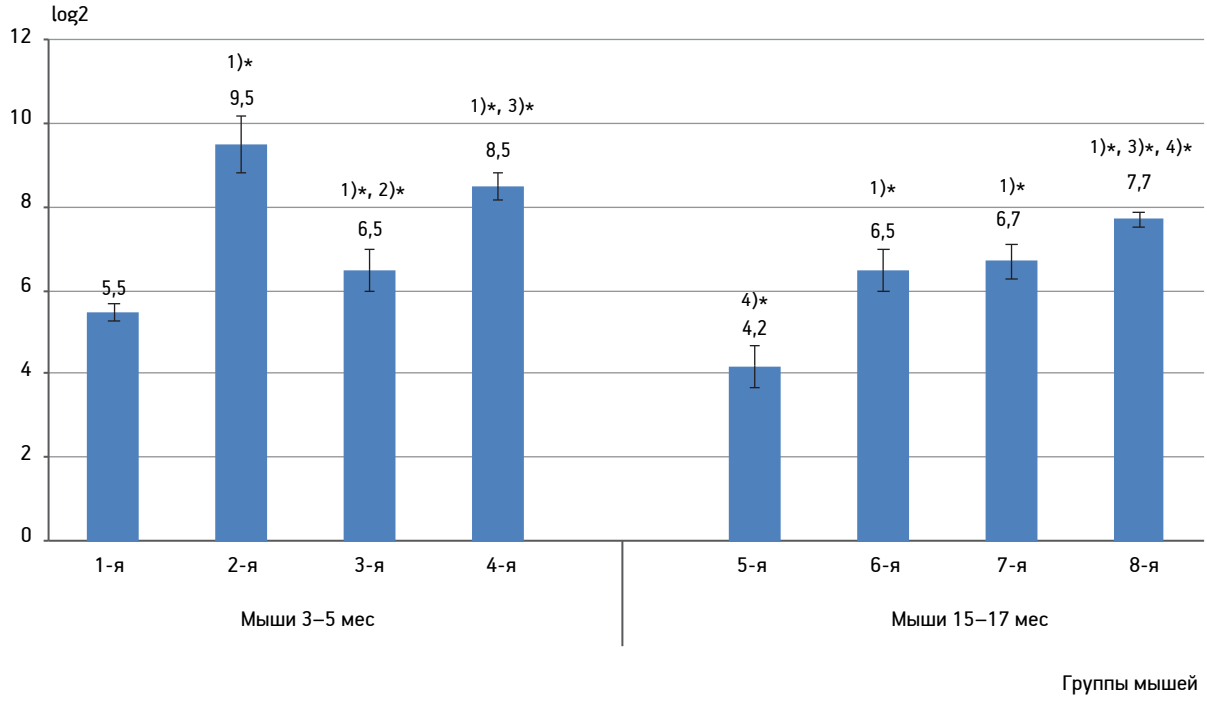


Рис. 1. Уровень тимулина в крови мышей разного возраста, получавших купризон и мелатонин, M±m.

Группы мышей: 1-я и 5-я — контрольные; 2-я и 6-я — купризон 7 дней; 3-я и 7-я — купризон 3 нед; 4-я и 8-я — купризон 3 нед+мелатонин.

[1)] $p<0,05$ к контрольным; [2)]* $p<0,05$ к купризону (7 дней); [3)]* $p<0,05$ к купризону (3 нед); [4)]* $p<0,05$ к возрасту 3–5 мес*

повышается через 7 дней приема купризона, однако в возрасте 3–5 мес значительнее, чем в возрасте 15–17 мес (в 16 раз против 4 раз), *рис. 1*. Через 3 нед купризоновой диеты уровень гормона уже меньше, чем через 7 дней ($p<0,05$), только у молодых мышей, но по-прежнему превышает таковой у контрольной группы.

После инъекций мелатонина уровень тимулина в крови мышей обеих опытных групп выше ($p<0,05$), чем в группах только с купризоном (см. рис. 1). При этом показатели существенно различаются ($p<0,05$) в группах молодых и стареющих мышей, получавших мелатонин.

Доля $CD3^+$- и $Mac1^+$-клеток в головном мозгу мышей обеих возрастных групп после трехнедельного приема купризона значительно выше ($p<0,05$), чем в контрольных группах (*табл. 1*). У мышей опытных групп возрастная разница в доле $CD3^+$-клеток исчезает, что может быть связано с более выраженным повышением показателей у молодых мышей, чем у стареющих (соответственно в 1,9 и 1,5 раза). Под влиянием мелатонина доля $CD3^+$- и $Mac1^+$-клеток снижается у мышей обеих возрастных групп до значений, регистрируемых у животных контрольных групп (см. табл. 1).

Содержание МДА в мозжечке мышей 3–5 и 15–17 мес с купризоновой диетой выше, чем в контрольных группах ($p<0,05$), и снижается до значений последних после инъекций мелатонина (*табл. 2*). Активность глутатионпероксидазы в мозжечке мышей обеих возрастных групп снижается под влиянием купризона, однако восстанавливается после инъекций мелатонина (см. табл. 2).

Следовательно, как у молодых, так и у стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации наблюдаются однонаправленные изменения

Таблица 1

Доля $CD3^+$ и $Mac1^+$-клеток в головном мозгу у мышей опытных и контрольных групп, $M\pm m$ (%)

Показатель	Контрольные группы	Опытные группы	
		купризон+ растворитель	купризон+ мелатонин
Мыши 3–5 мес			
$CD3^+$	0,9±0,1	1,7±0,2 [1)]*	0,9±0,1 [2)]*
$Mac1^+$	1,4±0,1	1,9±0,2 [1)]*	1,6±0,1
Мыши 15–17 мес			
$CD3^+$	1,2±0,1 [3)]*	1,8±0,2 [1)]*	1,2±0,1 [2)*, 3)]*
$Mac1^+$	0,4±0,1 [3)]*	0,8±0,1 [1)*, 3)]*	0,6±0,1 [3)]*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: [1)]* $p<0,05$ к контрольным; [2)]* $p<0,05$ к купризону (3 нед); [3)]* $p<0,05$ к возрасту 3–5 мес.

уровня тимулина в крови, а также числа $CD3^+$-, $Mac1^+$-клеток, содержания МДА и активности глутатионпероксидазы в головном мозгу. Независимо от возраста мышей, инъекции мелатонина приводят к положительным изменениям исследованных показателей. При этом возрастные особенности влияния как нейротоксина, так и мелатонина проявляются в степени изменений уровня тимулина в крови и числа $CD3^+$-клеток в головном мозгу.

Влияние мелатонина на число $nestin^+$-клеток в головном мозгу и морфофункциональные изменения органов ЦНС у мышей разного возраста с купризоновой диетой

Установлено, что число $nestin^+$-клеток в головном мозгу мышей 3–5 и 15–17 мес существенно повышается после приема купризона и, напротив, уменьшается под влиянием мелатонина, причем у молодых мышей до значений контрольных групп (*рис. 2*).

Таблица 2

Содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в мозжечке у мышей опытных и контрольных групп, $M\pm m$

Показатель	Контрольные группы	Опытные группы	
		купризон+растворитель	купризон+мелатонин
Мыши 3–5 мес			
МДА, нмоль/мг	3,3±0,2	4,2±0,3 [1)]*	3,2±0,2
СОД, ед/мг·мин	8,3±0,4	7,7±0,5	7,5±0,3
Глутатионпероксидаза, нмоль/мг·мин	9±0,5	7,7±0,3 [1)]*	9,3±0,4 [2)]*
Мыши 15–17 мес			
МДА, нмоль/мг	3,7±0,2	4,8±0,4 [1)]*	2,9±0,5 [2)]*
СОД, ед/мг·мин	7,9±0,3	7,7±0,4	7,8±0,5
Глутатионпероксидаза, нмоль/мг·мин	6,1±0,3 [3)]*	4,5±0,2 [1)*, 3)]*	6,8±0,4 [2)*, 3)]*

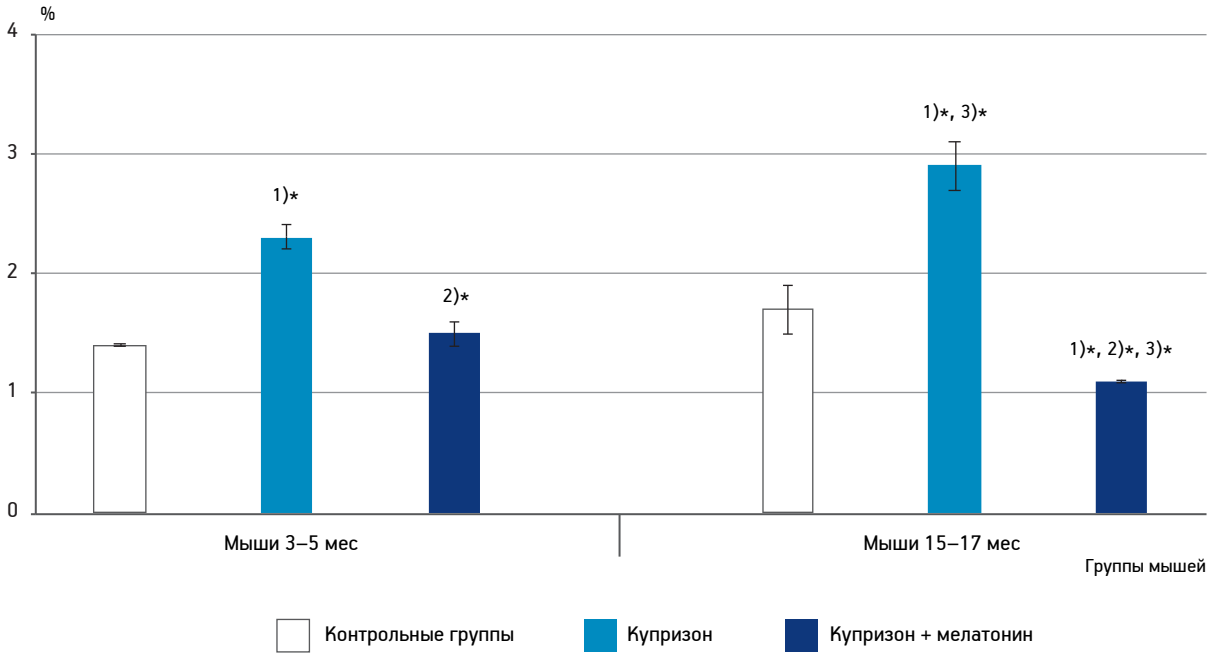


Рис. 2. Доля nestin^{+}-клеток в головном мозгу мышей разного возраста, которые получали купризон и мелатонин.
$^{1)}$ $p<0,05$ к контрольным; $^{2)}$* $p<0,05$ к купризону (3 нед); $^{3)}$* $p<0,05$ к возрасту 3–5 мес*

Доля неизмененных нейронов в коре головного мозга у молодых мышей контрольной группы, у мышей опытной группы после приема купризона, в том числе совместно с мелатонином, составляет 92±8, 9±2 и 32±5 % соответственно, в таких же группах стареющих мышей — 85±5, 10±2 и 53±4 % соответственно. Доля неизмененных нейронов в поясничном отделе спинного мозга у молодых мышей контрольной группы, групп мышей с купризоном, а также с купризоном и мелатонином составляет 94±7, 6±2 и 50±5 % соответственно, в соответствующих группах стареющих мышей — 88±5, 11±3 и 52±4 %. При этом у мышей обеих возрастных групп показатели в коре и спинном мозгу уменьшаются после приема купризона ($p<0,05$), при этом выраженнее у молодых животных. Если у молодых мышей опытных групп степень снижения числа нейронов в коре и спинном мозгу составляет 11,5 и 15,6 раза соответственно, то у стареющих — 8,5 и 8 раз соответственно.

После введения мелатонина доля неизмененных нейронов повышается у молодых и стареющих мышей ($p<0,05$), однако остается попрежнему меньше, чем в контрольных группах ($p<0,05$). В коре головного мозга стареющих мышей, получавших мелатонин, доля нейронов выше, чем у молодых животных ($p<0,05$).

Показатели поведения в тесте «открытое поле» у мышей обеих возрастных групп с купризоновой диетой существенно ниже, чем у животных контрольных групп (*табл. 3*).

У молодых и стареющих мышей число пересеченных квадратов после введения мелатонина повышается, причем у стареющих — до значений контрольной группы (см. табл. 3). Число вертикальных стоек и заглядываний в норки становится выше под влиянием мелатонина только у молодых мышей с купризоновой диетой. Число болюсов повышается после введения мелатонина у мышей обеих возрастных групп и не отличается от значений контрольных групп.

В ротарод-тесте время удержания на валу у молодых и стареющих мышей, получавших купризон, меньше ($p<0,05$), чем у животных контрольных групп (см. табл. 3). После введения мелатонина показатели повышаются до уровня у молодых животных контрольной группы только у молодых мышей с купризоновой диетой (см. табл. 3).

Итак, независимо от возраста мышей, трехнедельный прием купризона привел к снижению доли неизмененных нейронов в изученных органах ЦНС, а также проявлений поведенческих реакций. В то же время, улучшение поведенческих реакций у молодых и стареющих мышей, получавших инъекции мелатонина, наблюдали на фоне увеличения доли неизмененных нейронов и снижения доли

Таблица 3

Показатели поведения у мышей опытных и контрольных групп, *M±m*

Показатель	Контрольные группы	Опытные группы	
		купризон+растворитель	купризон+мелатонин
Мыши 3–5 мес			
Число квадратов	51,2±3,6	15,1±2,5 [1)*]	36,2±2,4 [1)*, 2)*]
Число болюсов	1,7±0,2	0,8±0,1 [1)*]	1,9±0,3 [2)*]
Число стоек	0,3±0,02	0,11±0,03 [1)*]	0,25±0,02 [2)*]
Число «норок»	1,6±0,3	0,6± 0,1 [1)*]	0,9± 0,1 [1)*, 2)*]
Выход в центр	у всех «0»	у всех «0»	у всех «0»
Удержание на валу, с	407,1±20,2	311,7±15,4 [1)*]	391,5±18,8 [2)*]
Мыши 15–17 мес			
Число квадратов	43,5±2,9 [3)*]	17,2±3,4 [1)*]	40,4±4,1 [2)*]
Число болюсов	2,2±0,3	1,2±0,2 [1)*]	1,8±0,3 [2)*]
Число стоек	0,45±0,08	0,1±0,05 [1)*]	0,25± 0,03 [1)*]
Число «норок»	1,8±0,3	0,1±0,05 [1)*, 3)*]	0,2±0,04 [1)*, 3)*]
Выход в центр	у всех «0»	у всех «0»	у всех «0»
Удержание на валу, с	270,2±23,1 [3)*]	210,0±19,2 [1)*, 3)*]	195,0±19,1 [1)*, 3)*]

nestin$^+$-клеток в головном мозгу. У молодых мышей с купризоновой диетой действие мелатонина на показатели поведения более выражено, чем у стареющих животных.

Связь изменений факторов иммунной системы, нейровоспаления, оксидативного стресса и морфофункциональных изменений ЦНС у мышей разного возраста с купризоновой диетой

Повышение доли *Mac*1$^+$-клеток и уровня МДА в головном мозгу молодых мышей, получавших купризон, согласуется с данными других авторов и сочетается с развитием нарушений структуры олигодендроцитов и нейронов ЦНС [15, 22, 26]. Вместе с тем, J. Praet и соавт. [26] подчеркивают, что у молодых животных для повреждений нервных клеток в условиях приема купризона важна не просто активация клеток микроглии/макрофагов, но и их взаимодействие с *T*-лимфоцитами. При этом клетки микроглии/макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины (*TNF*-α, *IFN*-γ, *IL*-1β), которые повышают экспрессию адгезивных молекул на микроваскулярных эндотелиальных клетках, тем самым способствуя прохождению *T*-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер [13]. Так, нами показано, что увеличение числа активных макрофагов в головном мозгу молодых мышей через 7 дней купризоновой диеты предшествовало повышению доли *CD3*$^+$-клеток через 21 день приема купризона [5, 22].

В то же время, у стареющих мышей опытной группы активацию макрофагов в головном мозгу наблюдали только через 21 день купризоновой диеты [22]. Отстроченная реакция макрофагов на действие купризона может быть одной из причин менее выраженного повышения доли *CD3*$^+$-клеток в головном мозгу таких мышей. Важность активации клеток микроглии/макрофагов для последующей инфильтрации головного мозга *T*-клетками как у молодых, так и у старых животных с моделью нейровоспаления подтверждают результаты опытов Y. Zh. Xu и соавт. [32].

Возрастные особенности изменений в соотношении числа клеток микроглии/макрофагов и *T*-лимфоцитов в головном мозгу мышей с купризоновой диетой могут определять возрастные различия изменений структуры нейронов этого органа у таких мышей. Так, нами показано, что в головном мозгу молодых мышей опытной группы доля неизмененных нейронов снижается выраженнее, а доля патологически измененных нейронов растет значительнее, чем у стареющих мышей [22]. Важно, что возрастные различия в степени изменений структуры нейронов ЦНС у мышей с купризоновой диетой сочетаются с таковыми нарушений горизонтальной двигательной активности.

Не исключено, что у мышей, получавших купризон, возрастные особенности изменений в соотношении клеток микроглии/макрофагов и *T*-лимфоцитов могут быть связа-

ны с возрастными различиями активации эндокринной функции тимуса. Так, более значительное увеличение уровня тимулина через 7 дней приема купризона у молодых мышей по сравнению со стареющими согласовывался с повышением в головном мозгу количества активных макрофагов [22]. Способность тимулина усиливать функциональное состояние макрофагов у мышей опытных групп показана нами ранее [8]. В то же время, выраженное повышение числа активных макрофагов в головном мозгу у стареющих мышей через 3 нед приема купризона [22] было на фоне длительной (персистирующей) активации эндокринной функции тимуса. Возрастные особенности динамики изменений функционального состояния тимуса у мышей опытных групп можно объяснить различиями в характере его взаимодействия с корой надпочечников. Показано, что у животных разного возраста с моделью нейровоспаления степень активации коры надпочечников различается [29], а у мышей при старении снижается чувствительность эпителиального компонента тимуса к прямому ингибирующему влиянию глюкокортикоидов [7].

Влияние мелатонина на факторы иммунной системы, нейровоспаления, оксидативного стресса и морфофункциональные изменения ЦНС у мышей разного возраста с купризоновой моделью демиелинизации

Протекторное влияние мелатонина на нервные клетки у молодых животных с моделью демиелинизации ЦНС авторы связывают с его антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптозными свойствами [25, 28, 30]. Нами также обнаружен антиоксидантный эффект мелатонина у молодых мышей с купризоновой моделью демиелинизации и, кроме того, показана возможность его реализации у стареющих мышей опытной группы.

Противовоспалительное действие мелатонина у мышей обеих возрастных групп, получавших купризон, может быть связано с его влиянием на соотношение числа клеток микроглии/макрофагов и *T*-лимфоцитов в головном мозгу. Среди последних мелатонин угнетает образование *T*-хелперов 17-го типа, которые продуцируют провоспалительный цитокин *IL*-17, усиливающий демиелинизирующий эффект купризона [17, 31]. Вместе с тем, известна способность тимулина влиять на образование *T*-хелперов, а также снижать синтез провоспалительных цитокинов (*IL*-1β, *IL*-6, *TNF*-α и так далее) и усиливать синтез противовоспалительных цитокинов (*IL*-10) в головном мозгу у животных с моделью нейровоспаления [16]. Поскольку мелатонин *in vitro* влияет на продукцию тимулина в тимусе у молодых и старых мышей [20], а также повышает уровень тимулина в крови мышей разного возраста с купризоновой диетой, можно полагать, что один из возможных путей реализации противовоспалительного эффекта мелатонина у таких животных связан с изменением эндокринной функции тимуса.

Активация нейрогенеза в ЦНС — еще один возможный путь положительного влияния мелатонина у молодых и стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации. Известно влияние мелатонина на пролиферацию и дифференцировку нейральных стволовых клеток в основных зонах нейрогенеза [28]. Не исключено, что уменьшение после введения мелатонина доли *nestin*$^+$-клеток в головном мозгу мышей опытных групп отчасти объясняется усилением их дифференцировки в нейрональном направлении. Действительно, после инъекций мелатонина в головном мозгу мышей растет доля неизмененных нейронов и, кроме того, улучшается функциональное состояние ЦНС, оцененное в поведенческих тестах. Подобную направленность изменений доли *nestin*$^+$-клеток, неизмененных нейронов в головном мозгу и поведения мы наблюдали у животных с экспериментальным гемипаркинсонизмом, получавших мелатонин [23, 21]. В дальнейшем для оценки состояния нейрогенеза у мышей с купризоновой моделью демиелинизации планируется измерять число вновь образованных нейронов с помощью иммуноокрашивания на *NeuN* (neuronal nuclear antigen and neuron differentiation marker).

Поскольку мелатонин есть не только в циркуляции, но и в спинномозговой жидкости, возможно его влияние и на биологические свойства нейральных стволовых клеток в разных отделах спинного мозга. Нами показано, что в спинном мозгу молодых и стареющих мышей с купризоновой диетой число неизмененных нейронов увеличивается после инъекций мелатонина.

Известно стимулирующее влияние мелатонина на синтез в головном мозгу таких нейротрофических факторов, как *BDNF* (нейротрофический фактор головного мозга) и *NGF* (фактор роста нервов) [28]. Не исключена возможность стимуляции мелатонином синтеза в головном мозгу мышей с купризоновой диетой цитокина с нейротрофическими свойствами — лейкемия-ингибиторного фактора (*LIF*). Так, авторами показана способность мелатонина усиливать экспрессию *LIF*

в тканях организма, а также влияние последнего на пролиферацию нейральных стволовых клеток [14, 22]. Кроме того, по нашим данным, у молодых и стареющих мышей с купризоновой диетой, получавших мелатонин, направленность изменений ряда показателей напоминает таковую после инъекций *LIF* [22].

Экспериментами I. R. Kashani и соавт. [18] показано, что у молодых мышей с купризоновой диетой ремиелинизирующее действие мелатонина на аксоны нейронов мозолистого тела опосредовано антиоксидантным действием и восстановлением активности митохондриальных ферментов. Нами установлен ремиелинизирующий эффект мелатонина *in vitro* на аксоны нейронов демиелинизированной купризоном диссоциированной культуры клеток мозжечка у мышей, который связан с повышением доли *Olig2*-клеток в демиелинизированной культуре [6, 27]. Не исключено проявление ремиелинизирующего действия мелатонина на поврежденные купризоном нервные волокна и у стареющих мышей, поскольку мы наблюдали у последних повышение функционального состояния ЦНС (двигательная активность).

Заключение

Таким образом, у молодых и стареющих мышей с токсической купризоновой моделью демиелинизации изменение числа $CD3^+$-, *nestin*$^+$-, *Mac*1$^+$-клеток, содержания МДА и активности глутатионпероксидазы в головном мозгу согласуется с нарушениями структуры нейронов ЦНС и поведенческих реакций. Степень изменений некоторых иммунных факторов и морфофункциональных нарушений ЦНС в условиях действия нейротоксина купризона более выражена у молодых мышей. Протекторное влияние мелатонина на структурные и функциональные изменения ЦНС у молодых и стареющих мышей с купризоновой моделью демиелинизации в значительной степени опосредовано положительными изменениями изученных факторов иммунной системы, нейровоспаления и оксидативного стресса. Нейропротекторный эффект мелатонина значительнее у молодых животных. Мелатонин можно рассматривать как перспективное патогенетическое средство в терапии демиелинизирующей патологии (в частности, рассеянного склероза), применение которого у стареющего организма нуждается в коррекции терапевтических схем.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторы выражают благодарность канд. биол. наук Н. А. Утко и канд. биол. наук Т. Н. Пантелеймоновой за помощь в работе.

Литература

1. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // Мед. академ. журн. 2011. Т. 11. № 1. С. 12–29.

2. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование // Вестн. ВОГиС. 2009. Т. 13. № 3. С. 529–542.

3. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л. и др. Батарея тестов для поведенческого фенотипирования стареющих животных в эксперименте // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 49–55.

4. Коржевский Д.Э., Кирик О.В. Микроглия головного мозга и микроглиальные маркеры // Морфология. 2015. Т. 147. № 3. С. 37–44.

5. Лабунец И.Ф. Изменения эндокринной функции тимуса, макрофагов и Т-лимфоцитов головного мозга у мышей разного возраста после введения нейротоксина купризона и цитокина // Междунар. неврол. журн. 2018. № 4. С. 155–161. doi:10.22141/2224-0713.4.98.2018.139434.

6. Лабунець І.Ф. Можливості та перспективи використання токсичної купризонової моделі демієлінізації *in vivo* та *in vitro* в експериментальній і клінічній неврології (огляд літератури та власні дослідження) // Україн. неврол. журн. 2018. № 2. С. 63–68. ISSN 1998–4235 (print), ISSN 2522–1183 (online); doi: https://doi.org/10.30978/UNZ2018263.

7. Лабунець І.Ф., Бутенко Г.М. Тимус і адаптивні зміни функцій імунної системи при старінні: роль чинників шишкоподібної залози // Буковин. мед. вісн. 2009. Т. 13. № 4. С. 186–190. ISSN 1684–7903 (print); ISSN 2413–0737 (online).

8. Лабунец И.Ф., Родниченко А.Е., Васильев Р.Г. Способность клеток-предшественниц гранулоцитов и макрофагов костного мозга мышей разных линий к образованию колоний in vitro при изменении содержания тимулина в организме и в культуре клеток // Гены & клетки. 2017. Т. 12. № 2. С. 97–103. doi: 10.23868/201707021.

9. Міщенко Е.С., Шульга О.Д., Бобрик Н.В., Шульга Л.А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи // Україн. мед. часопис. 2014. Т. 101. № 3. С. 84–87.

10. Cardinali D.P., Esquifino A.I., Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R. Melatonin and the immune system in aging // Neuroimmunomodulation. 2008. Т. 15. № 4–6. P. 272–278. doi: 10.1159/000156470.

11. Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan // Acta Microbiol. Immunol. Hung. 2016. Vol. 63. № 2. P.139–158. doi:10.1556/030.63.2016.2.1.

12. Gemechu J.M., Bentivoglio M. T cell recruitment in the brain during normal aging // Front. Cell. Neurosci. 2012. Vol. 6. Article 38. P. 1–5. doi: 10.3389/fncel.2012.00038.

13. Gonzalez H., Pacheco R. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases // J. Neuroinflammation. 2014. Vol. 11. № 201. P. 1–11. doi: 10.1186/s12974-014-0201-8.

14. Guan Sh., Xie L., Ma T. et al. Effects of melatonin on early pregnancy in mouse: involving the regulator of *StAR, Cyp11α1*, and *Ihh* expression // Int. J. molec. Sci. 2017. Vol. 18. 1637. doi:10.3390/ijms18081637.

15. Gudi V., Gingele S., Skripuletz Th., Stangel M. Glial response during cuprizon-induced de- and remyelination in the CNS: lessons learned // Front. Cell. Neurosci. 2014. Vol. 8 (Article 73). P. 1–24. doi: 10.3389/fncel.2014.00073.

16. Haddad J.J., Hanbali L.H. The anti-inflammatory and immunomodulatory activity of thymulin peptide is NF-kB dependent and involves the downregulation of I kB-α // Amer. J. med. Biol. Res. 2013. Vol. 1. № 2. P. 41–49. doi: 10.12691/ajmbr-1-2-2.

17. Kang Z., Liu L., Spangler R. et al. IL-17-induced Act1-mediated signaling is critical for cuprizone-induced demyelination // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. № 4. P. 8284–8292. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0841-12.2012.

18. Kashani I.R., RaJabi Z., Akbari M. et al. Protective effects of melatonin against mitochondrial injury in a mouse model of multiple sclerosis // Exp. Brain Res. 2014. Vol. 232. № 9. P. 2835–2846. doi: 10.1007/s00221-014-3946-5.

19. Labunets I.F., Butenko G.M., Khavinson V.Kh. et al. Regulating effect of pineal gland peptides on development of T-lymphocytes in CBA aging mice: role of microenvironment of immune system organs and neuroendocrine factors // Adv. Geront. 2003. Vol. 12. P. 111–120. PM ID 14743608.

20. Labunets I.F., Butenko G.M., Khavinson V.Kh. Effects of bioactive factors of the pineal gland on thymus function and cell composition of the bone marrow and spleen in mice of different age // Bull. Exp. Biol. Med. 2004. Vol. 137. № 5. P. 510–512. PMID:15455131.

21. Labunets I.F., Talanov S.A., Vasilyev R.G. et al. Thymic Hormones, Antioxidant Enzymes and Neurogenesis in Bulbus Olfactorius of Rats with Hemiparkinsonism: Effect of Melatonin // Int. J. Physiol. Pathophysiol. 2016. Vol. 7. № 4. P. 285–298. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v7.i4.10.

22. Labunets I.F., Melnyk N.O., Rodnichenko A.E. et al. Cuprizone-Induced Disorders of Central Nervous System Neurons, Behavioral Reactions, Brain Activity of Macrophages and Antioxidant Enzymes in the Mice of Different Ages: Role of Leukemia Inhibitory Factor in their Improvement // J. Aging Geriat. Med. 2017. Vol. 1. № 2. P. 1–8. doi: 10.4172/AGM.1000104.

23. Labunets I.F., Chaikovsky Yu.B., Savosko S.I. et al. Effects of melatonin on the behavioral indices and structural characteristics of cerebral and spinal neurons of rats with experimental hemiparkinsonism // Neurophysiology. 2018. Vol. 50. № 1. P. 11–22. doi 10.1007/s11062-018-9712-8.

24. Lendahl U., Zimmerman L.B., McKay R.D. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein // Cell. 1990. Vol. 60. № 4. P. 585–595. PMID: 1689217.

25. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable // J. Pineal. Res. 2015. Vol. 59. № 4. P. 403–419. doi: 10.1111/jpi.12267.

26. Praet J., Guglielmetti C., Berneman Z. et al. Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: Clinical relevance for multiple sclerosis // J. Neubiorev. 2014. Vol. 47. P. 485–505. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.004.

27. Rodnichenko A., Labunets I. The study of the remyelinating effect of leukemia-inhibitor factor and melatonin on the toxic cuprizone model of demyelination of murine cerebellar cells culture in vitro // Cell Organ. Transplantol. 2018. Vol. 6. № 2. P. 182–187. doi:10.22494/cot.v6i2.90.

28. Sarlak G., Jenwitheesuk A., Chetsawang B., Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration // J. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 123. P. 9–24. PMID:23985544.

29. Urbach-Ross D., Kusnecov A.W. Effects of acute and repeated exposure to lipopolysaccharide on cytokine and corticosterone production during remyelination // Brain Behav. Immun. 2007. T. 21. № 7. P. 962–974. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.010.

30. Vakilzadeh G., Khodagholi F., Ghadin T. et al. The effect of melatonin on behavioral, molecular, and histopathological changes in cuprizone model of demyelination // Molec. Neurobiol. 2016. Vol. 53. № 7. P. 4675–4684. doi: 10.1007/s12035–015–9404-y.

31. Wurtman R. Multiple sclerosis, melatonin and neurobehavioral diseases // Front. Endocr. 2017. Vol. 8. Article 280. doi:10.3389/fendo.2017.00280.

32. Xu Y.-Zh., Nygard M., Krister Kristensson K., Bentivoglio M. Regulation of cytokine signaling and T-cell recruitment in the aging mouse brain in response to central inflammatory challenge // Brain. Behav. Immun. 2010. Vol. 24. P. 138–152. doi: 10.1016/j.bbi.2009.09.006.

Поступила в редакцию 07.12.2018
После доработки 31.01.2018
Принята к публикации 04.02.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 338–346

I. F. Labunets, A. E. Rodnichenko

MELATONIN EFFECTS IN YOUNG AND AGED MICE WITH TOXIC CUPRIZONE-INDUCED MODEL OF DEMYELINATION

Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine (IGRM),
67 Vyshgorodskaya str., Kiev 04114, Ukraine, e-mail: irina_labunets@ukr.net

The followings were estimated in the 3–5 and 15–17 months 129/*Sv* cuprizone- and melatonin-treated mice: the number of activated *T*-lymphocytes, macrophages, neural stem cells (determined by *CD*3$^+$, *Mac*1$^+$ and *nestin*$^+$ markers), the structurally unchanged neurons, the malondialdehyde (MDA) content and the antioxidant enzyme activities in the brain; the blood thymus hormone thymulin level; and the behavioural indices. The mice were fed with cuprizone for 3 weeks. From the 8th day of the cuprizone treatment the mice were injected with melatonin (1 mg/kg, at 18:00 daily). As a result, the number of the *CD*3$^+$-, *Mac*1$^+$-, and *nestin*$^+$-cells and the MDA content increased while the glutathione peroxidise (GP) activity decreased in the brain of young and aged mice under the influence of cuprizone. In mice of both age groups the proportion of unchanged neurons in the central nervous system, motor and emotional activity and muscle tone were decreased. Regardless of the age of the mice the injections of melatonin decrease the number of *CD*3$^+$, *Mac*1$^+$-cells, content of MDA, increase activity of GP and thymulin level. Decrease of the number of nestin$^+$-cells coincides with the growth of the number of unchanged neurons. The effect of both neurotoxin and melatonin on immune factors, the structure and functional state of neurons was more pronounced in young mice. Thus, the positive effect of melatonin in young and aged mice with the cuprizone-induced demyelination was realized mainly through the pathogenetic factors of pathology.

Key words: *cuprizone, age, melatonin, thymulin, brain T-lymphocytes and macrophages, oxidative stress, neurogenesis, behavioural indices*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 347–356
УДК 612.014.44+612.398.3]:612.67:599.323.4

Е. А. Хижкин [1, 2], В. А. Илюха [1], И. А. Виноградова [2], В. Н. Анисимов [3]

ОТСУТСТВИЕ ФОТОПЕРИОДИЗМА И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ У КРЫС: РОЛЬ ВОЗРАСТА И УРОВНЯ ЭНДОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА*

[1] Институт биологии — обособленное подразделение Карельского научного центра РАН, 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11, e-mail: hizhkin84@mail.ru; [2] Петрозаводский государственный университет, 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33; [3] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Исследовано влияние длительного отсутствия фотопериодического сигнала (постоянное освещение и постоянная темнота) на изменение активности пищеварительных ферментов в позднем постнатальном онтогенезе у крыс. С возрастом происходило как изменение активности, так и перераспределение функциональной нагрузки между амило- и липолитическим звеньями в верхних (поджелудочная железа) и нижних (тонкая кишка) отделах ЖКТ. Показано, что наряду с возрастом на активность ферментов оказывает влияние как отсутствие фотопериодизма, так и связанный со световым режимом уровень мелатонина. В условиях постоянной темноты возрастные изменения, характеризующие «старение» пищеварительной системы, наблюдаются позже по сравнению с регулярно чередующимся и, особенно, постоянным освещением.

Ключевые слова: пищеварительные ферменты, общая протеолитическая активность, амилаза, липаза, пепсин, желудок, поджелудочная железа, тонкая кишка, световые режимы, мелатонин, онтогенез, крысы

Синхронизация большинства физиологических процессов у млекопитающих с внешними условиями обитания осуществляется благодаря регулируемой фотопериодом секреции пинеального мелатонина [16]. Пищеварение в этом плане отличается от большинства физиологических функций, поскольку в его синхронизации значительную роль могут играть приёмы пищи, которые часто не совпадают с фотопериодом [24]. В ЖКТ вырабатывается примерно в 400 раз больше мелатонина, чем в эпифизе [9, 19, 24, 31]. Однако количество энтерального мелатонина регулируется не световыми ритмами, а потреблением и составом пищи. Эпизодические подъемы уровня мелатонина обусловлены изменением концентрации его предшественника — триптофана, получаемого при расщеплении белков в ЖКТ [21, 23, 33].

В крови уровень гормона значительно колеблется в течение суток. Основную долю циркулирующего в кровотоке мелатонина составляет секретируемый пинеальной железой, а вклад пищеварительной системы невелик, поскольку около 90 % гормона, поступающего из тканей ЖКТ в портальную вену, метаболизируется уже при первом попадании его в печень [50]. Мелатонин, вырабатываемый шишковидной железой, действует эндокринно, в то время как синтезируемый энтерохромаффинными клетками ЖКТ — в основном паракринно или через просвет кишечника [19, 51]. В исследованиях G. A. Bubenik и соавт. [21, 23] было показано повышение образования мелатонина в ЖКТ в ответ на прием пищи, при этом его синтез пинеальной железой оставался неизменным. Таким образом, экстрапинеальный мелатонин, несмотря на его большое количество, не может служить химическим сигналом о световом режиме, а синтез экстрапинеального мелатонина в тканях органов, за исключением сетчатки, не имеет циркадианного ритма. Существенную роль в регуляции работы ЖКТ играет эпифизарный мелатонин. Так, нарушение суточной цикличности его синтеза способно провоцировать развитие язвенной болезни и острого панкреатита [30, 32]. Независимо от места синтеза, влияние мелатонина на пищеварительную функцию связано с угнетением перистальтических движений кишечника [24, 26, 54], а также с регуляцией активности пищеварительных ферментов [22].

Длительное отсутствие фотопериода влияет на секрецию мелатонина эпифизом, нарушая рабо-

* Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (тема № 0218-2019-0073).

ту биологических часов. Однако если постоянное освещение приводит к «физиологической пинеалэктомии» — подавлению синтетической функции эпифиза и резкому снижению концентрации его гормона, мелатонина, в плазме [14, 36, 49], то при постоянной темноте персистирующая секреция гормона и суммарная суточная концентрация гормона в крови оказываются даже выше или, по крайней мере, не ниже, чем в условиях регулярно чередующегося освещения [52]. Концентрацию мелатонина в организме можно изменять не только воздействием определенных световых режимов. Так, вводимый *per os* триптофан повышает уровень мелатонина примерно в 6 раз в шишковидной железе и в 10 раз — в кишечнике и печени [21]. В другом исследовании триптофан также увеличивал уровень циркулирующего мелатонина, особенно в портальной вене, а на изменения его концентрации в ЖКТ после введения триптофана не влияла даже предшествующая эпифизэктомия [31].

Наличие мелатонина в слизистой оболочке ЖКТ, печени и желчи, а также в портальной и периферической венозной крови в дополнение к его модуляционным действиям на функции кишечника и печени, указывает на роль этого нейрогормона в качестве медиатора кишечно-печеночных взаимодействий [37]. Гормон, синтезируемый в органах ЖКТ, в отличие от продуцируемого эпифизом, необходим для поддержания его концентрации на определенном уровне в циркулирующей крови в дневное время. Печень способна накапливать мелатонин из портальной крови [33], а после его метаболизма продукты распада, а также неизмененная молекула мелатонина выводятся в желчь.

Цель исследования — выявление возрастных особенностей функционирования ферментов ЖКТ у крыс с пониженной и повышенной синтетической активностью эпифиза в условиях постоянного освещения и световой депривации соответственно.

Материалы и методы

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования ФИЦ КарНЦ РАН. Опыты проводили на самцах и самках аутбредных крыс линии ЛИО разводки НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова [15]. Все животные получали стандартный готовый лабораторный корм и воду без ограничений. В 25-дневном возрасте крыс в случайном порядке разделили на три группы и содержали в условиях стандартного регулярно чередующегося освещения (12 ч свет/12 ч темнота; *LD*, контрольная группа, n=97), постоянного освещения (*LL*, 750 люкс, n=104) и при постоянной темноте (*DD*; 0–0,5 люкс, n=112).

Крыс ежемесячно взвешивали в течение всей жизни, начиная с 3-месячного возраста и до естественной гибели. В возрасте 6, 12 и 18 мес по 5 животных из каждой группы декапитировали и отбирали образцы тканей желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки для последующего анализа. Активность пищеварительных ферментов определяли спектрофотометрически: общую протеолитическую активность — по методу Николаевской [3], амилазы — по Дроздовой и Фексон [2], липазы — по Уголеву [6], пепсина — по Helander [28]. Активность ферментов выражали в мкмоль расщепленного (для амилазы — в мг крахмала) или образовавшегося вещества за 1 мин в пересчете на 1 г ткани. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным [8].

Полученные цифровые материалы обрабатывали с использованием пакетов статистических программ MS Excel и Statgraphics 2.0 общепринятыми методами вариационной статистики и представляли в виде *mean*±*SEM*. Достоверность различий между экспериментальными группами и крысами разного возраста определяли непараметрическим *U*-критерием Вилкоксона—Манна—Уитни. Для выявления зависимостей и их характера между изучаемыми показателями в каждой возрастной группе при каждом световом режиме использовали корреляционный анализ. Выявление среди изученных параметров тех, которые наиболее полно характеризовали разделение крыс в зависимости от светового режима, осуществляли с помощью дискриминантного анализа. Оценку влияния факторов на изучаемые показатели проводили с использованием многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA). Достоверными считали различия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Наличие или отсутствие обусловленных возрастом изменений активности пищеварительных ферментов у крыс в условиях регулярно чередующегося освещения (*LD*) зависело, в первую очередь, от того, какой компонент пищи лизировал фермент, а также от того, в каком отделе ЖКТ он

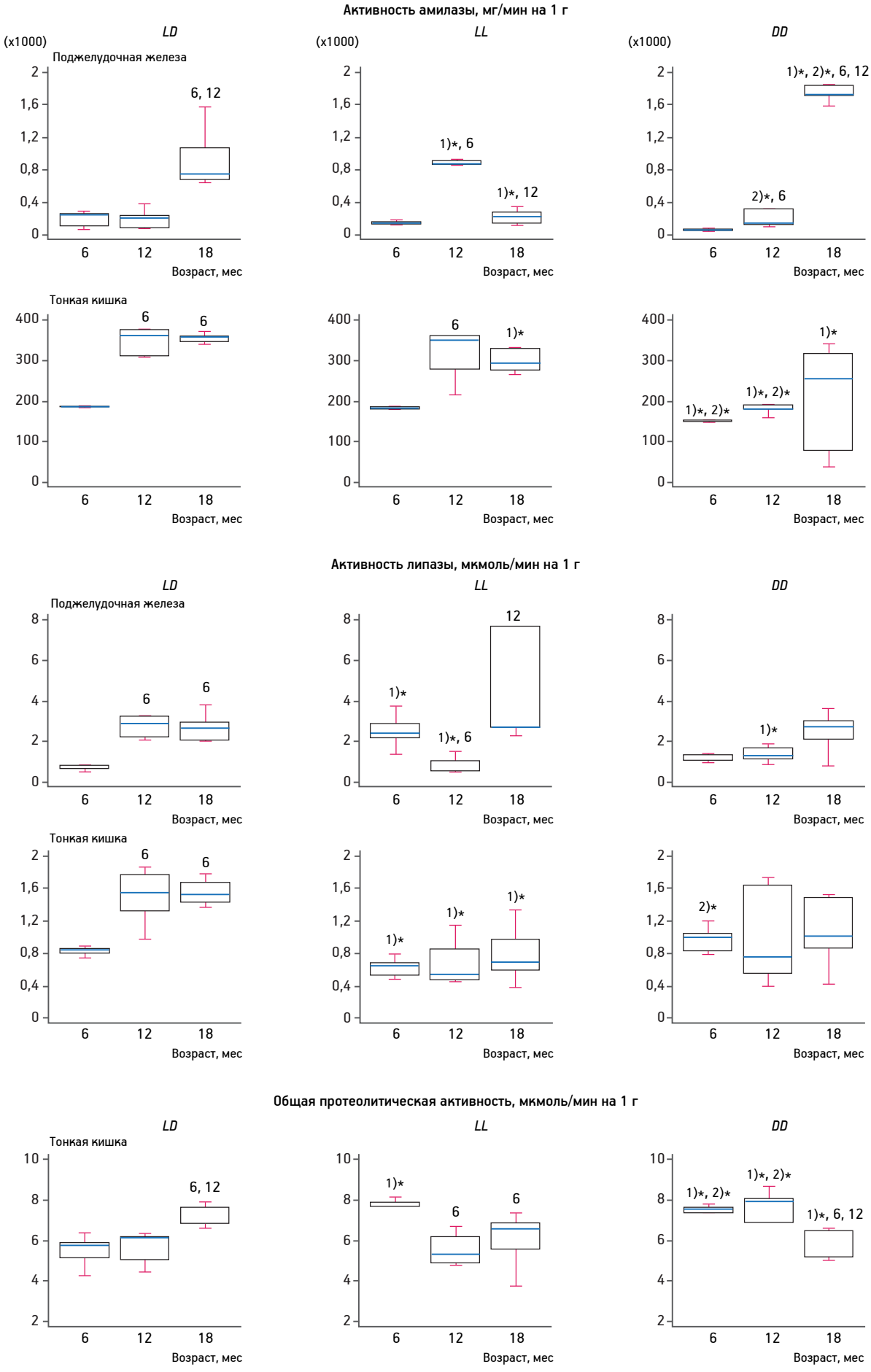
функционировал (*рис. 1*). Связанные с возрастом изменения были отмечены для амилазы и липазы в поджелудочной железе, для общей протеолитической активности, амилазы и липазы в тонкой кишке. Повышение активности одноименных ферментов в поджелудочной железе сопровождалось таким же повышением их активности в тонкой кишке, хотя и с определенным временны́м (возрастным) сдвигом. Возрастное повышение протеолитической активности могло быть связано как с потребностью энергообеспечения, так и для обеспечения организма аминокислотами, в том числе и необходимым для синтеза мелатонина — триптофаном. Отсутствие чередования света и темноты (*LL* и *DD*) меняло возрастную динамику активности большинства изученных пищеварительных ферментов (см. рис. 1). При этом если максимальное количество корреляционных связей изученных показателей (свидетельство функциональной нагрузки на систему) у крыс в режиме *LD* отмечали в 12-месячном возрасте, то в режиме *LL* — уже в 6-месячном, а *DD* значительно позже — только в 18-месячном (*рис. 2*).

В наблюдаемых корреляционных плеядах в режимах *LD* и *DD* обнаружены взаимокомпенсаторные связи (наличие положительных и отрицательных обратных связей), а в режиме *LL* наблюдали связи без такой компенсации. При этом только у крыс *LL* в 6-месячном возрасте отмечена корреляционная плеяда, включающая, наряду с пищеварительными ферментами, массу тела животных, что позволяет предположить, что наблюдавшиеся в этом возрасте изменения активности ферментов были связаны именно со спецификой ростовых процессов. Между световыми режимами *LD* и *DD* отмечено больше сходства в динамике возрастных изменений активности изученных пищеварительных ферментов, чем между каждым из этих режимов и *LL*.

Сходство между режимами *LL* и *DD* заключается в отсутствии фотопериодизма, хотя по уровню синтеза мелатонина пинеальной железой эти два состояния кардинально различаются: если первый режим приводит к «функциональной пинеалэктомии», то во втором случае наблюдают персистирующую секрецию мелатонина [52]. Дискриминантный анализ (*рис. 3*) позволил выявить три показателя (амилолитическая активность в поджелудочной железе и тонкой кишке и липолитическая активность в тонкой кишке), на основе которых можно чётко (с вероятностью 72 %) отдифференцировать три изученных группы крыс. При этом первая дискриминантная функция характеризует в большей мере наличие/отсутствие фотопериодизма (отделяет группу *LD* от *LL* и *DD*), а вторая, очевидно, связана с уровнем синтеза эпифизарного мелатонина (четкое отделение крыс *LL* от *LD* и *DD*). Возрастной тренд первой дискриминантной функции в группе *LD* свидетельствует о постепенной синхронизации активности трёх указанных ферментов в период с 6- до 12-месячного возраста с последующей десинхронизацией к 18 мес, что подтверждается и результатами корреляционного анализа (см. рис. 2). В группах *LL* и *DD* возрастной тренд этой функции имеет противоположную *LD* группе направленность. Что касается второй дискриминантной функции, то её значения практически не изменяются в группе *LL*, и она в равной степени увеличивается в группах *LD* и *DD*. Это, очевидно, связано с возрастным изменением синтеза мелатонина и реакцией на это указанных пищеварительных ферментов.

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что возраст животных не оказывал существенного влияния только на общую протеолитическую активность ни в поджелудочной железе, ни в тонкой кишке (*рис. 4*). Остальные ферменты испытывали в разной степени выраженное влияние данного фактора, при этом максимальным (более 30 % общей дисперсии) оно было для амилазы. В поджелудочной железе фактор «возраст» был единственным влияющим на активность этого фермента из всех изученных. Влияние фактора «уровень мелатонина» (с учётом того, что максимальная концентрация гормона наблюдается при *LD*, а почти полное угнетение его синтеза — при *LL* [52]) отмечено для липазы и амилазы в тонкой кишке, а также липазы в поджелудочной железе. Наличие/отсутствие периодичности светового режима как отдельно, так и во взаимодействии с возрастом отразилось на всех ферментах, за исключением панкреатической амилазы. Максимальным это влияние было для пепсина и общей протеолитической активности как в поджелудочной железе, так и в тонкой кишке — суммарно более 30 % общей дисперсии показателя.

Изменение особенностей пищеварения (увеличение вклада липолиза в энергообмен) и использование животными энергетически более выгодных субстратов (углеводов и липидов) [7] по мере старения крыс в стандартных световых условиях оказывало влияние и на возрастную динамику массы тела. Так, масса тела животных обоих полов в группе *LD* синхронно увеличивалась в пер-


Активность амилазы, мг/мин на 1 г
LD
LL
DD
(x1000)
Поджелудочная железа
6, 12
1)*, 6
1)*, 12
1)*, 2)*, 6, 12
2)*, 6
Тонкая кишка
1)*
1)*, 2)*
Возраст, мес
Активность липазы, мкмоль/мин на 1 г
12
2)*
Общая протеолитическая активность, мкмоль/мин на 1 г

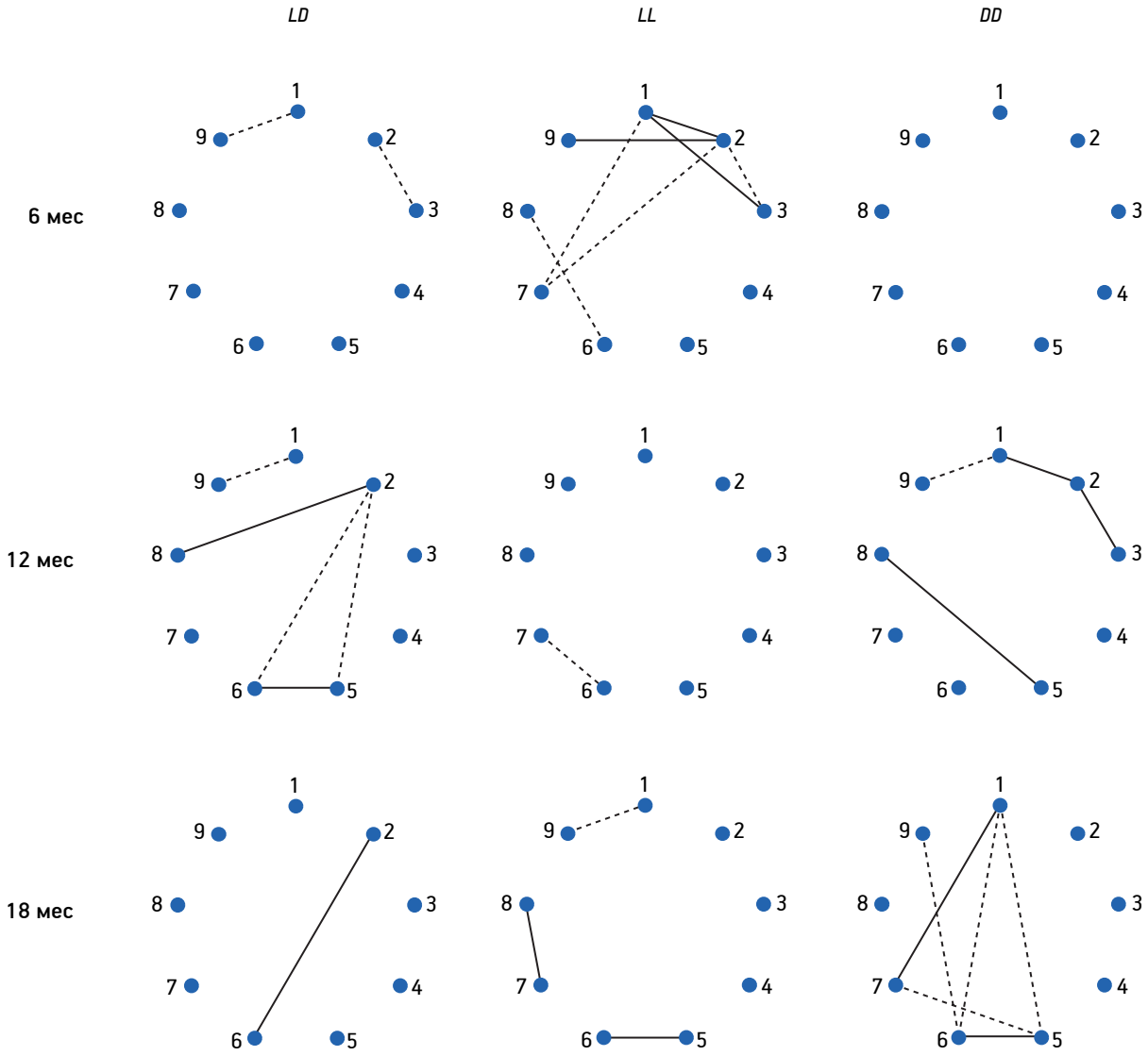


Рис. 2. Корреляция изученных показателей у крыс при разных световых режимах.

1 — пол животных; 2 — общая протеолитическая активность (ОПА) в поджелудочной железе; 3 — активность амилазы в поджелудочной железе; 4 — активность липазы в поджелудочной железе; 5 — ОПА в тонкой кишке; 6 — активность амилазы в тонкой кишке; 7 — активность липазы в тонкой кишке; 8 — активность пепсина в желудке; 9 — масса тела животных; сплошная линия — положительная корреляция; пунктирная линия — отрицательная корреляция. Отражены только значимые зависимости ($p<0,05$)

вые 15 мес постнатальной жизни и в дальнейшем не изменялась у самок, но незначительно снижалась у самцов (*рис. 5*). Необходимо отдельно отметить, что в период с 3- до 6-месячного возраста прирост массы тела самок был в 3,5 раза, а у самцов — в 7 раз выше по сравнению со следующим возрастным периодом (6–9 мес). Выявленные нами онтогенетические перестройки ферментного профиля ЖКТ у крыс группы *LD* могут являться причиной как метаболических сдвигов, ведущих к изменению массы тела, так и оказывать влияние на физическую работоспособность и вы-

Рис. 1. Активность пищеварительных ферментов в ЖКТ крыс при разных световых режимах в зависимости от возраста.

[1)] Изменения достоверны по сравнению с животными того же возраста в группе LD; [2)]* различия достоверны по сравнению с животными того же возраста в группе LL; [6, 12] различия достоверны по сравнению с 6- и 12-месячными крысами при одинаковых световых режимах.*

Здесь и на рис. 2, 3, 5: LD — стандартное регулярно чередующееся освещение; LL — постоянное освещение; DD — световая депривация

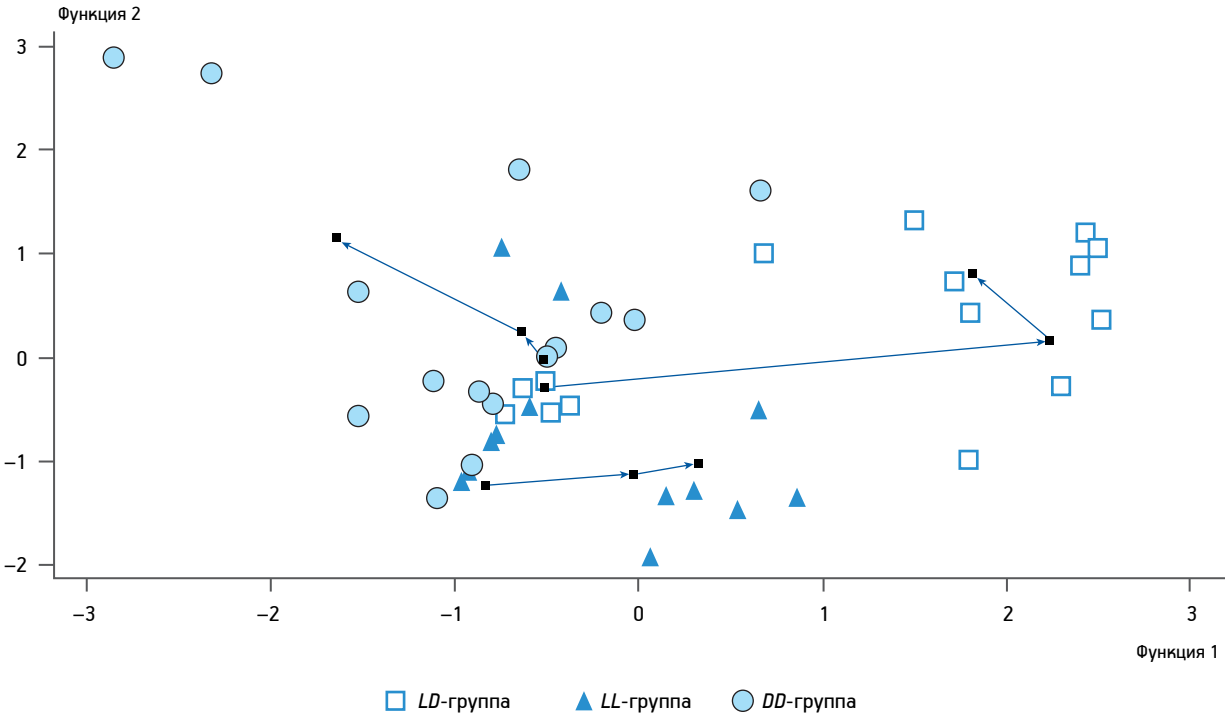


Рис. 3. Распределение животных в площади дискриминантных функций.
Стрелки — динамика возрастных трендов для крыс, содержавшихся в каждом световом режиме

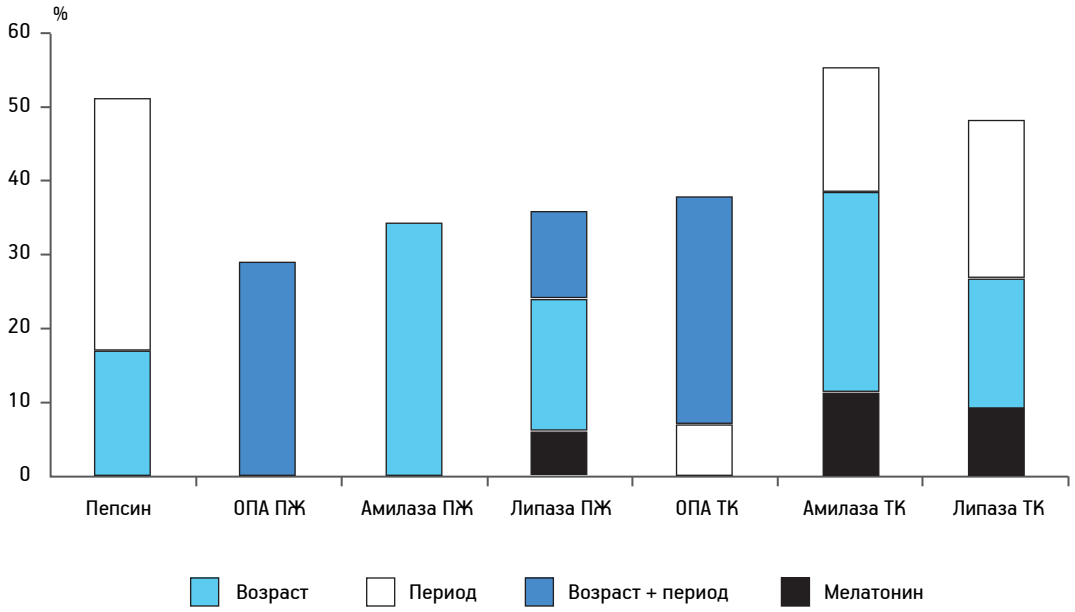


Рис. 4. Влияние разных факторов на активность пищеварительных ферментов в органах ЖКТ у крыс (представлены только достоверные влияния факторов по данным дисперсионного анализа).
ОПА — общая протеолитическая активность; ПЖ — поджелудочная железа; ТК — тонкая кишка; фактор «период» — наличие/отсутствие периодичности освещения в экспериментальных группах; фактор «мелатонин» — уровень мелатонина (см. объяснение в тексте)

носливость — снижение статической выносливости в 18 мес и динамической работоспособности в 24 мес постнатального развития [1]. Основываясь на полученных нами данных и учитывая, что конечный результат функции пищеварения направлен на обеспечение пластическим и энергетическим материалом всех клеток организма [5], можно утверждать, что крысы из группы *LD* для обеспечения своих метаболических потребностей в период прогрессивного и стабильного роста (до 15 мес)

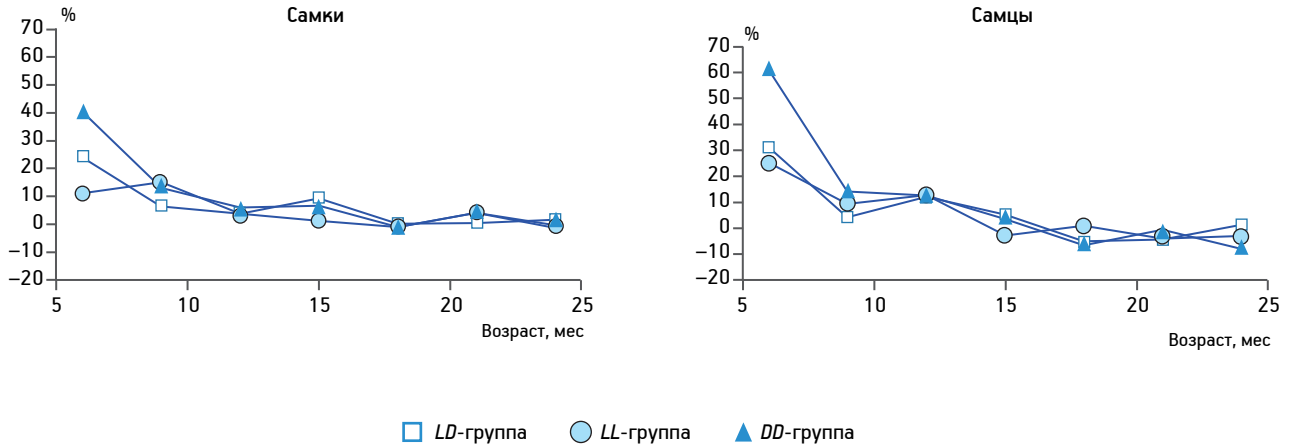


Рис. 5. Относительный прирост массы тела (% к предыдущему возрастному периоду) самок и самцов крыс в разных световых режимах

в большей степени используют углеводы пищи, постепенно переходя на их совместное использование с липидами, а в предстарческом периоде (18 мес) — и белки, которые необходимы как для дополнительного обеспечения энергией, так и для получения из пищи триптофана — предшественника мелатонина, синтез которого пинеальной железой снижается с возрастом.

Выявленные в ходе исследования возрастные перестройки пищеварительной функции у крыс в *LL*-световом режиме оказывали влияние на рост животных в постнатальном онтогенезе. Возрастная динамика массы тела крыс в *LL*-группе характеризовалась более коротким, по сравнению с животными в *LD*- и *DD*-группах, периодом прогрессивного роста — у самок и самцов он заканчивался к 9 и 12 мес соответственно (см. рис. 5). При этом между полами отмечали асинхронность роста. Прирост массы тела у крыс за первые 6 мес постнатального развития в условиях постоянного освещения был минимальным по сравнению с животными в *LD*- и *DD*-группах. У самцов в *LL*-световом режиме, начиная с 15-месячного возраста, наблюдали отрицательную динамику прироста и постепенное снижение массы тела. Рост самок после 9 мес жизни также прекращался и в процессе старения значительно не изменялся. Кроме этого, в нашей предыдущей работе [1] отмечено снижение у крыс *LL*-группы физической выносливости, как статической, так и динамической, в более ранние сроки по сравнению с крысами контрольной группы — снижение суммарного времени удержания на сетке с 12-го месяца и продолжительность плавания — с 18-го.

В нашем исследовании, как и в других, проведённых ранее, продемонстрировано существенное влияние уровня эндогенного мелатонина на пищеварительные ферменты [4, 19]. Нами были обнаружены более значимые изменения активности амилазы, а не липазы в ЖКТ крыс. Они связаны с тем, что пинеальный гормон является ключевым регулятором ряда метаболических процессов [42]. Ещё ранние исследования показали, что как пинеалэктомия, так и введение экстрактов шишковидной железы значительно изменяют уровень глюкозы и её использование в разных тканях [25, 46]. Дефицит мелатонина может привести к непереносимости глюкозы и резистентности к инсулину [35, 39]. Эти изменения могут быть купированы путем введения экзогенного гормона. Мелатонин, действуя через связанные с MT1- и MT2-рецепторами сигнальные пути [13], регулирует функцию поджелудочной железы, влияя как на биосинтез глюкагона, так и инсулина [17, 41], а также воздействует на жировую ткань и, следовательно, влияет на многие аспекты метаболизма [10, 12, 18].

Было показано [38], что постоянное освещение подавляет липолиз и распад углеводов в печени и стимулирует использование последних в качестве предпочтительного энергетического субстрата в почках. Противоположный эффект наблюдали при имплантации мелатонина животным в этом световом режиме. Авторы также отмечают наличие четкого полового диморфизма в реакции как на экзогенный мелатонин, так и на постоянное освещение. Исследования последнего времени показали значительные колебания концентрации и экстрапинеального мелатонина, а также уровня экспрессии и активности ферментов терминальных стадий синтеза гормона в зависимости от возраста животных [43, 48]. Так, в органах ЖКТ

(печени и кишечнике) наблюдали *V*-образную возрастную кривую указанных показателей, которая описывается значительным снижением у зрелых 12-месячных крыс и повышением у старых 36-месячных животных по сравнению с молодыми (3 мес). Усиление экспрессии ферментов, участвующих в синтезе мелатонина, в печени у старых (36 мес) крыс можно рассматривать как компенсаторный ответ на возрастное снижение уровня пинеального мелатонина. По мнению авторов работы [43], наблюдаемые изменения уровня экстрапинеального мелатонина являются, скорее, следствием дополнительной защиты от «вредных агентов», образующихся в процессе старения, чем недостаточной активностью этих ферментов в раннем периоде.

Инсулин, основной регулятор энергетического обмена, тесно связан с уровнем эпифизарного мелатонина. Было установлено, что удаление эпифиза вызывает потерю чувствительности к глюкозе и снижает ежедневную секрецию инсулина, стимулированного потреблением глюкозы [35]. В дополнение к этому мелатонин усиливает экспрессию лептина и его высвобождение адипоцитами крысы в присутствии инсулина [11], а также усиливает влияние инсулина на экспрессию лептина [10]. В результате этого длительное введение мелатонина в ночное время приводит к уменьшению накопления брюшного жира [45, 55], независимо от приема пищи, у самцов среднего возраста [55] и у ожиревших крыс [44]. Очевидно, именно с этим в нашем исследовании и было связано различное влияние световых режимов на возрастные изменения активности амило- и липолитических ферментов в ЖКТ крыс.

На активность ферментов влиял не только уровень мелатонина, но и наличие периодического изменения его концентрации в крови (см. рис. 4). До настоящего времени нет единого мнения о том, как влияют условия освещения на уровень секреции мелатонина шишковидной железой и ЖКТ. Так, в стандартных световых режимах авторы обнаружили суточный ритм активности *NAT* в препаратах двенадцатиперстной кишки, который совпадал с циркадной ритмичностью этого фермента в шишковидной железе и сетчатке [34]. Однако ещё в ранних работах было отмечено отсутствие явно выраженного суточного ритма мелатонина в ЖКТ, а также то, что уровень гормона в кишечнике не уменьшался у пинеалэктомированных животных [20]. Содержание крыс в условиях световой депривации (*DD*) незначительно изменяет суточную динамику синтеза мелатонина (повышает уровень дневного и снижает концентрацию ночного мелатонина) и не нарушает циркадианный ритм синтеза кортикостерона [52]. Циркадная ритмичность в ЦНС является очень пластичной, но когда основные компоненты механизма биологических часов генетически нарушены, ритмы обычно сохраняются в *LD* и даже в условиях *DD* [27].

Изменение активности протеолитических ферментов могло быть связано как с возрастными потребностями в энергии и пластическом материале, так и с потребностью в триптофане — своеобразная компенсация дефицита мелатонина при прекращении ростовых процессов. Синтез мелатонина в кишечнике, но не в шишковидной железе, зависит от наличия в пище его основной аминокислоты-предшественника [29]. Это подтверждается также тем, что циркадианная флюктуация остаточного мелатонина в плазме у эпифизэктомированных крыс определяется графиком кормления [40]. Введение триптофана стимулирует синтез мелатонина, что приводит к увеличению и более раннему достижению пиковой концентрации этого гормона в плазме [47].

В нашем исследовании показано возрастное повышение активности пищеварительных ферментов в тонкой кишке у крыс, содержавшихся в *LD*-световом режиме. Оно могло быть обусловлено как нарастанием собственной секреторной активности [53], так и выявленным нами увеличением количества ферментов, синтезируемых поджелудочной железой. Отсутствие фотопериода в виде постоянного освещения оказывало значительное влияние на возрастные изменения активности ферментов ЖКТ у крыс. Негативные возрастные тренды активности пищеварительных ферментов у животных с пониженной синтетической активностью эпифиза (в *LL* условиях освещения) приводили к замедлению ростовых процессов и снижению физической выносливости. Возрастные изменения активности пищеварительных ферментов у крыс в условиях световой депривации (*DD*) хотя и были схожи с теми, которые наблюдали у животных в *LD*-группе, однако их появление регистрировали на более позднем этапе онтогенеза — у стареющих (18-месячных) крыс.

Заключение

В стандартном световом режиме возрастные тренды активности амилазы свидетельствуют о дефиците энергии, получаемой из пищи у старею-

щих крыс, которая, по всей видимости, восполняется за счет липидов. Возрастное усиление активности энтеральных протеолитических ферментов, вероятно, связано с необходимостью получения большего количества триптофана для компенсации уровня мелатонина у стареющих крыс. На фоне одновременного снижения уровня синтеза эпифизарного мелатонина и нарушения суточной ритмики его секреции в условиях постоянного освещения у крыс наблюдали рассогласование в работе пищеварительных ферментов и преждевременное «старение» системы.

Содержание животных в условиях световой депривации, при котором сохраняется суточный ритм секреции эпифизарного мелатонина (при этом, по сравнению с *LD*-режимом, его ночной пик ниже, а дневной уровень выше), приводило к замедлению возрастных изменений активности пищеварительных ферментов — более позднее по сравнению с крысами контрольной группы повышение амило- и липолитической активности. Возрастное снижение общей протеолитической активности у животных в *DD*-световом режиме свидетельствует о достаточно высоком уровне мелатонина у стареющих крыс и об отсутствии потребности в его предшественнике триптофане.

Авторы выражают признательность Е. Б. Свечкиной за техническую помощь при сборе материала.

Литература

1. Виноградова И.А., Илюха В.А., Федорова А.С. и др. Возрастные изменения физической работоспособности и некоторых биохимических показателей мышц крыс под влиянием световых режимов и препаратов эпифиза // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 66–73.

2. Дроздова Г.А., Фексон Э.Г. Определение активности амилазы в биологических жидкостях // Лаб. дело. 1981. № 3. С. 138–139.

3. Николаевская В.Р. Экспериментальное исследование переваривания белков молока в постнатальном онтогенезе: Автореф. канд. дис. М., 1979.

4. Свечкина Е.Б., Тютюнник Н.Н., Виноградова И.А. Влияние световых режимов, мелатонина и эпиталона на активность панкреатической и кишечной амилаз у крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2006. № 19. С. 66–71.

5. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985.

6. Уголев А.М., Черняховская М.Ю. Определение заключительных стадий гидролиза триглицеридов // В кн.: Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л.: Наука, 1969.

7. Хочачка П., Сомеро Д. Стратегия биохимической адаптации. М.: Мир, 1988.

8. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: Практич. рекомендации / Под ред. Ю.Б.Белоусова. М.: Рос. общ-во клин. исследований, 2005.

9. 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.

10. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Borges-Silva C.N. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression // J. Pineal Res. 2006. Vol. 41, № 1. P. 28–34.

11. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Peres S.B. et al. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2005. Vol. 288, № 4. P. E805–E812.

12. Alonso-Vale M.I., Anhe G.F., Borges-Silva C. et al. Pinealectomy alters adipose tissue adaptability to fasting in rats // Metabolism. 2004. Vol. 53, № 4. P. 500–506.

13. Anhe G.F., Caperuto L.C., Pereira-Da-Silva M. et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus // J. Neurochem. 2004. Vol. 90, № 3. P. 559–566.

14. Anisimov V.N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuroendocr. Lett. 2006. Vol. 27, № 1–2. P. 35–52.

15. Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G. et al. Spontaneous tumors in outbred LIO rats // J.exp. clin. Cancer Res. 1989. Vol. 8, № 4. P. 254–262.

16. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. biol. Rhythms. 2005. Vol. 20, № 4. P. 291–303.

17. Bahr I., Muhlbauer E., Schucht H. et al. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo // J. Pineal Res. 2011. Vol. 50, № 3. P. 336–344.

18. Brydon L., Petit L., Delagrange P. et al. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes // Endocrinology. 2001. Vol. 142, № 10. P. 4264–4271.

19. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47, № 10. P. 2336–2348.

20. Bubenik G.A. Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy // Hormone Res. 1980. Vol. 12, № 6. P. 313–323.

21. Bubenik G.A. Therapeutic perspectives of gastrointestinal melatonin // In: The Melatonin: from Molecules to Therapy / Eds S.R.Pandi-Perumal, D.P.Cardinali. New York, Nova Science Publishers, Inc, 2006.

22. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59, № 2. P. 33–51.

23. Bubenik G.A., Pang S.F., Cockshut J.R. et al. Circadian variation of portal, arterial and venous blood levels of melatonin in pigs and its relationship to food intake and sleep // J. Pineal Res. 2000. Vol. 28, № 1. P. 9–15.

24. Chen C., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut // Wld J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17, № 34. P. 3888–3898.

25. Diaz B., Blazquez E. Effect of pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat // Horm. Metab. Res. 1986. Vol. 18, № 4. P. 225–229.

26. Drago F., Macauda S., Salehi S. Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats // Dig. Dis. Sci. Vol. 47, № 9. P. 1969–1974.

27. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge // Physiol. Rev. 2013. Vol. 93, № 1. P. 107–135.

28. Helander H.F. Ultrastructure and function of gastric mucoid and zymogen cells in the rat during development // Gastroenterology. 1969. Vol. 56, № 1. P. 53–70.

29. Huether G., Hajak G., Reimer A. et al. The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: Possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites // Psychopharmacology. 1992. Vol. 106, № 4. P. 422–432.

30. Huether G., Messner M., Rodenbeck A., Hardeland R. Effect of continuous melatonin infusions on steady-state plasma melatonin levels in rats under near physiological conditions // J. Pineal Res. 1998. Vol. 24, № 3. P. 146–151.

31. Huether G., Poegeller G., Reinier R., George A. Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels

in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract // Life Sci. 1992a. Vol. 51, № 12, P. 945–953.

32. Jaworek J., Nawrot-Porabka K., Leja-Szpak A. et al. Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58, № 6. P. 65–80.

33. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowska I., et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58, № 3, P. 381–405.

34. Lee P.P.N., Hong G.X., Pang S.F. Melatonin in the gastrointestinal tract // In: Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation / Eds F.Fraschini, R.J.Reiter. New York: Plenum Press, 1991.

35. Lima F.B., Machado U.F., Bartol I. et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // Amer. J. Physiol. 1998. Vol. 275, № 6. P. 934–941.

36. Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilches N. et al. Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light // PLoS ONE. 2012. Vol. 7, № 8. P. e42713.

37. Messner M., Hueiher G., Lorf T. et al. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastroineslinal tract // Life Sci. 2001. Vol. 69, № 5. P. 543–551.

38. Mustonen A.-M., Nieminen P., Hyvärinen H. Effects of continuous light and melatonin treatment on energy metabolism of the rat // J. Endocr. Invest. 2002. Vol. 25, № 8. P. 716–723.

39. Nogueira T.C., Lellis-Santos C., Jesus D.S. et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response // Endocrinology. 2011. Vol. 152, № 4. P. 1253–1263.

40. Ozaki Y., Lynch H.J. Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats // Endocrinology. 1976. Vol. 99, № 2. P. 641–644.

41. Picinato M.C., Haber E.P., Carpinelli A.R. et al. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pine-alectomized rat // J. Pineal Res. 2002. Vol. 33, № 3. P. 172–177.

42. Plano S.A., Casiraghi L.P., García Moro P. et al. Circadian and metabolic effects of light: implications in weight homeostasis and health // Front. Neurol. 2017. Vol. 19, № 8. P. 558.

43. Popović B., Velimirović M., Stojković T. et al. The influence of ageing on the extrapineal melatonin synthetic pathway // Exp. Geront. 2018. Vol. 110. P. 151–157.

44. Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity // Endocrinology. 2003. Vol. 144, № 12. P. 5347–5352.

45. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // Endocrinology. 1999. Vol. 140, № 2. P. 1009–1012.

46. Rodríguez V., Mellado C., Alvarez E. et al. Effect of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat // J. Pineal Res. 1989. Vol. 6, № 1. P. 77–88.

47. Sánchez S., Paredes S.D., Martín M.I. et al. Effect of tryptophan administration on circulating levels of melatonin and phagocytic activity // J. Appl. Biomed. 2004. Vol. 2. P. 169–177.

48. Sanchez-Hidalgo M., Alarcon de la Lastra C., Carrascosa-Salmoral M.P. et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues // Exp. Geront. 2009. Vol. 44, № 5. P. 328–334.

49. Simonneax V., Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55, № 2. P. 325–395.

50. Tan D., Chen L., Poeggler B., Reiter R. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger // Endocr. J. 2007. Vol. 1. P. 57–60.

51. Tan D.-X., Manchester L.C., Hardeland R. et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin // J. Pineal Res. 2003. Vol. 34, № 1. P. 75–78.

52. Tapia-Osorio A., Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Escobar C. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat // Behav. Brain. Res. 2013. Vol. 252. P. 1–9.

53. The Gastrointestinal System. Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology. Springer Dordrecht Heidelberg New York. London, 2014.

54. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58, № 6. P. 97–103.

55. Wolden-Hanson T., Mitton D.R., McCants R.L. et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat // Endocrinology. 2000. Vol. 141, № 2. P. 487–497.

Поступила в редакцию 28.01.2019
После доработки 08.02.2019
Принята к публикации 12.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 347–356

E. A. Khizhkin [1, 2], V. A. Ilyukha [1], I. A. Vinogradova [2], V. N. Anisimov [3]

ABSENCE OF PHOTOPERIODISM AND DIGESTIVE ENZYMES IN RATS: THE ROLE OF THE AGE AND ENDOGENOUS MELATONIN LEVEL

[1] Institute of Biology of the Karelian Research Centre of RAS, 11 Pushkinskaya str., Petrozavodsk 185910. e-mail: hizhkin84@mail.ru; [2] Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910; [3] N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758

We studied the effect of prolonged absence of a photoperiodic signal (constant lighting and constant darkness) on the changes of digestive enzymes' activity in late postnatal ontogenesis of rats. Age-related alterations are characterized as a change in activity of enzymes, as well as a redistribution of the functional activity between the amylo- and lipolytic links, the upper and lower divisions of the gastrointestinal tract. It was shown that along with age, the activity of enzymes is affected both by the absence of photoperiodism and by the level of melatonin associated with the light regime. In conditions of light deprivation the age-related changes characterizing the «aging» of the digestive system are observed later compared with standard illumination and especially constant illumination.

Key words: *digestive enzymes, total proteolytic activity, amylase, lipase, pepsin, stomach, pancreas, thin intestine, light regimes, melatonin, ontogeny, rats*

© А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова, 2019
УДК 547.96:612.64/.65:611.77

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 357–363

А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова

РОЛЬ МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ПРОТЕИНА *PIEZO*1 В ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЧИСЛА ФИБРОБЛАСТОВ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА*

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

Цель работы — исследование содержания механочувствительного протеина *Piezo*1 в фибробластах и кровеносных сосудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости (от 20 нед беременности до 85 лет), а также определение значения *Piezo*1 для возрастных изменений численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека. *Piezo*1, 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 до 40 лет наблюдается планомерное уменьшение процента фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *Piezo*1. С 41 года происходит резкое увеличение доли фибробластов дермы с положительной окраской на *Piezo*1, достигая максимума в возрастной группе 61–85 лет. Содержание *Piezo*1 в кровеносных сосудах дермы человека уменьшается от 20 нед беременности до 40 лет, а с 41 года до 85 лет наблюдается существенное повышение содержания *Piezo* 1 в кровеносных сосудах дермы человека. Возрастные изменения содержания *Piezo* 1 в фибробластах и кровеносных сосудах дермы не связаны с возрастным уменьшением общего количества и доли *PCNA*-положительных фибробластов, количества кровеносных сосудов в дерме.

Ключевые слова: кожа, старение, фибробласты, кровеносные сосуды, Piezo1, CD31, PCNA

Белок *Piezo*1 представляет собой трансмембранный механочувствительный ионный канал [4, 5]. К настоящему времени установлена структура этих каналов и определено, что они открываются в ответ на механические стимулы — растяжение базальной мембраны, изменение натяжения цитомембраны клетки, изменение формы клетки за счет давления со стороны соседних клеток [11]. Открытие канала приводит к потоку ионов кальция внутрь клетки. Это сопровождается изменением некоторых физиологических процессов в клетке, таких как активность деления, дифференцировка, изменение формы [12, 13, 20]. Представления о работе белка *Piezo*1 находятся на начальном этапе развития. Данных о том, каким образом открытие такого механочувствительного канала приводит к изменению хода внутриклеточных процессов, пока нет, то есть трансдукция сигнала от *Piezo*1 до изменения экспрессии генов в настоящее время абсолютно неизвестна [16]. Однако, независимо от развития научных сведений о *Piezo*1, можно предположить, что этот механочувствительный протеин играет какую-либо роль в механизме старения кожи, так как кожа — это орган, который на протяжении жизни испытывает существенные механические воздействия как со стороны внешних механических стимулов, так и от воздействий, оказываемых подлежащими тканями, такими как мышцы, жировая ткань. Возможно, что механочувствительный протеин *Piezo*1 вовлечен в развитие возрастных изменений со стороны клеточного состава дермы и ее кровоснабжения. Однако данные по локализации, содержанию *Piezo*1 в коже человека в возрастном аспекте отсутствуют. В связи с этим, целью настоящей работы стало исследование содержания *Piezo*1 в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости.

Процесс старения кожи человека во многом обусловлен уменьшением численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [1, 2, 8, 9]. Уменьшение численности фибробластов связано со снижением их пролиферативной активности и активацией апоптоза [1, 8, 18]. Уменьшение плотности сосудистой сети дермы обусловлено ингибированием ангиогенеза [2, 9, 19]. Сведения о взаимосвязях содержания *Piezo*1 и пролиферативной активности клеток, ангиогенеза отсутствуют в литературе. Поэтому еще одной целью нашей

* Работа поддержана РФФИ и правительством Чувашской Республики (18-44-210001, 19-415-210001).

работы стало определение значения *Piezo1* для возрастных изменений численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека.

Материалы и методы

Исследование проводили на кусочках 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. Проведение исследования 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.

Piezo1, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), *CD31* выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [4, 5]. В качестве первичных антител использовали поликлональные кроличьи антитела против *Piezo1* (NBP1–78537, «Novus Biologicals Inc.», США) в разведении 1:200, кроличьи поликлональные антитела против *PCNA* (AHP1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, мышиные моноклональные антитела к *CD31* (M 0823, «DakoCytomation», Дания) в разведении 1:50 [8, 9]. В качестве вторичных антител использовали антикроличью и антимышиную EnVision системы, конъюгированные с пероксидазой («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 первичных 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, доли фибробластов с положительной окраской на *Piezo1* и *PCNA*, кровеносных сосудов с положительной окраской на *CD31* 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 *Piezo1* или *PCNA* фибробласты, окрашенные на *CD31* кровеносные сосуды. Фибробласты идентифицировали по характерному овальному или вытянутому угловатому ядру и небольшому объему цитоплазмы [8]. В результате, вычисляли общее число фибробластов, долю фибробластов с положительной окраской на *Piezo1* или *PCNA*, число кровеносных сосудов с положительной окраской на *CD31* на 1 мм^2 ткани дермы. Интенсивность окраски кровеносных сосудов дермы на *Piezo1* 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 — слабое, среднее и сильное [6, 14, 17]. Затем данные по интенсивности окрашивания сопоставляли с возрастом и половой принадлежностью и рассчитывали процент случаев с каждой степенью окрашивания в каждой возрастной группе.

Для исследования общей численности фибробластов, доли *Piezo1* и *PCNA* положительных фибробластов, *Piezo1* положительных кровеносных сосудов нами было использовано 188 кусочков кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (11 образцов кожи плодов женского пола, 11 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (16 образцов кожи женщин, 17 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (9 — женщин, 42 — мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (18 — женщин, 19 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (18 — женщин, 27 — мужчин). Для подсчета численности *CD31* 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 образцов кожи женщин, 9 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (7 — женщин, 17 — мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (6 — женщин, 9 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (10 — 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). Взаимосвязь 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 *Piezo*1 оценивали с помощью критерия χ^2. Достоверными считали отличия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В коже человека во все возрастные периоды были выявлены фибробласты, имеющие положительную окраску на *Piezo*1 (*рис. 1*). В исследовании мы проводили подсчет процента фибробластов, имеющих положительное окрашивание на *Piezo*1 по отношению к общему числу фибробластов. В 1-й группе (20–40 нед беременности) 35,08±5,86 % ($M\pm m$) фибробластов дермы имело положительную окраску на *Piezo*1 (см. рис. 1, *рис. 2*). Во 2-й группе (0–20 лет) доля фибробла-

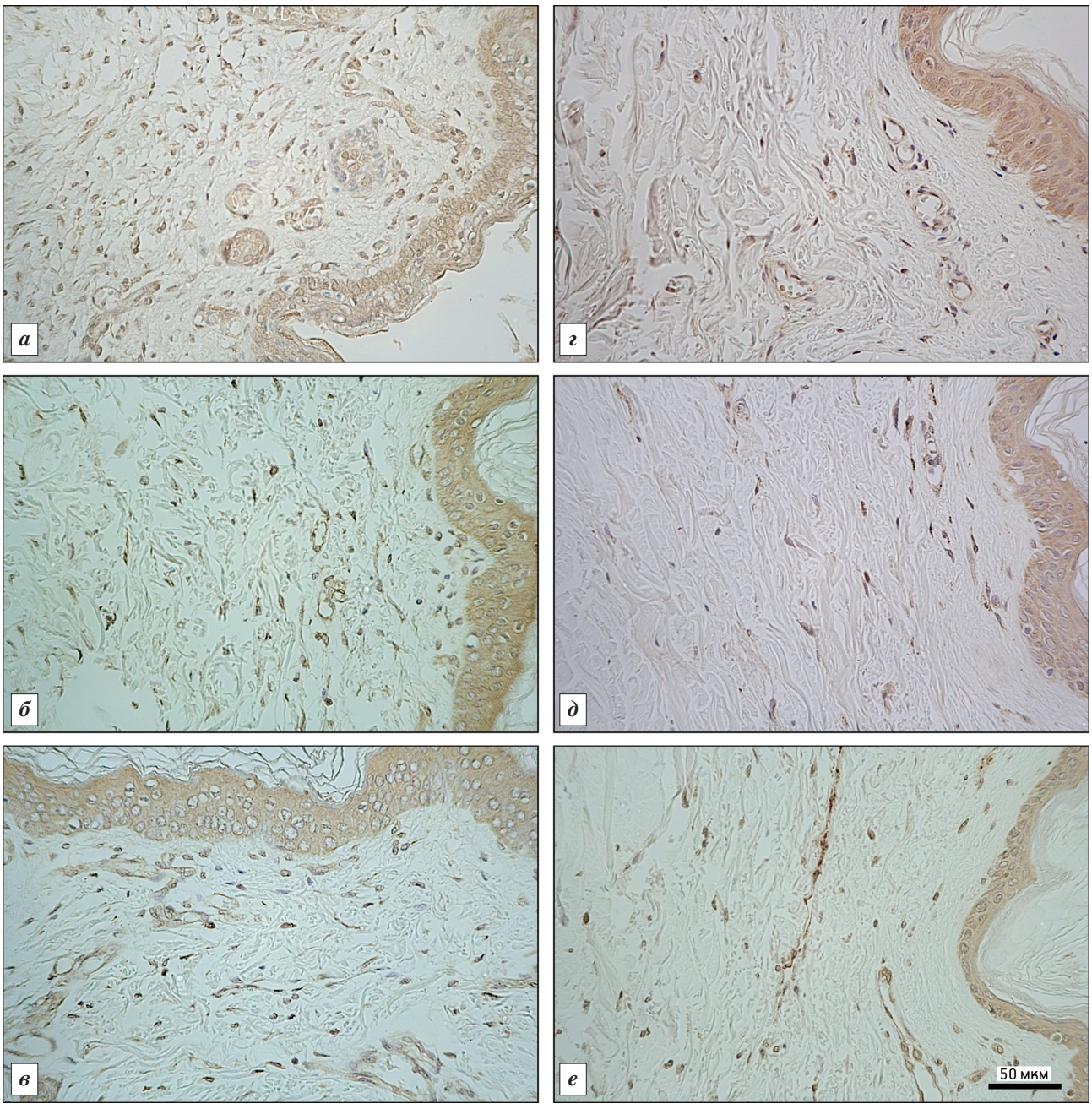


Рис. 1. Механочувствительный протеин Piezo1 в коже человека в разные возрастные периоды.

а — кожа плода мужского пола на сроке 28 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 1 мес (2-я группа); в — кожа мальчика 8 лет (2-я группа); г — кожа мужчины 25 лет (3-я группа); д — кожа мужчины 48 лет (4-я группа); е — кожа мужчины 67 лет (5-я группа); иммуногистохимическое окрашивание на Piezo1

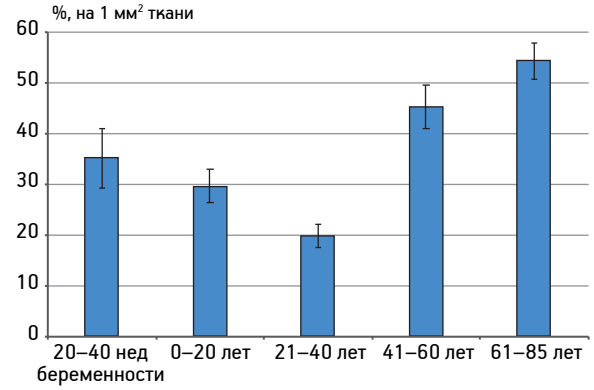
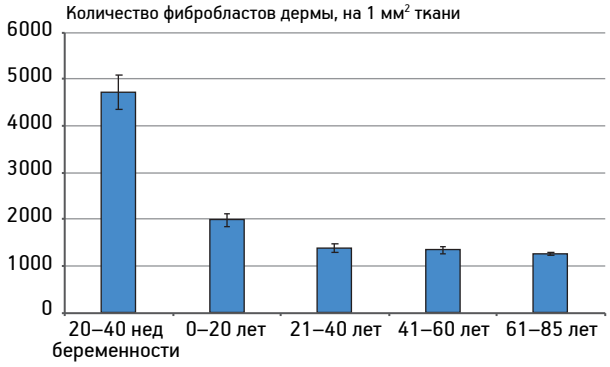
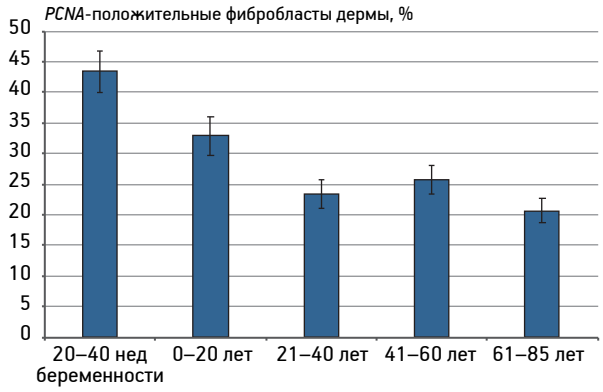


Рис. 2. Процентное соотношение фибробластов с положительной окраской на Piezo1 к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста.

M±m; ρ<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ





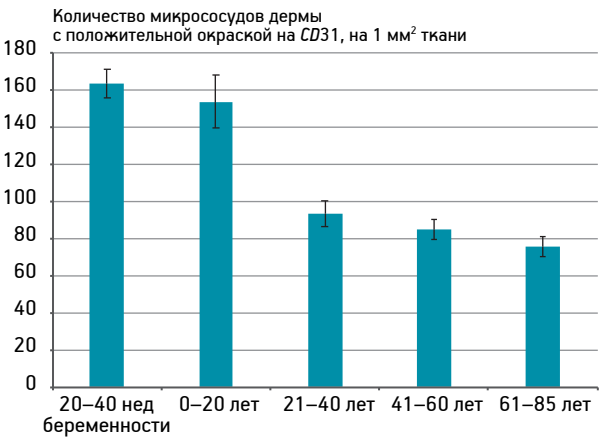


Рис. 3. Общее количество фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды. Процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме человека в разном возрасте. Численность кровеносных сосудов с положительной окраской на CD31 в дерме человека в разные возрастные периоды.

M±m; ρ<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ

стов с положительной окраской на *Piezo1* уменьшалась по сравнению с данными 1-й группы (20–40 нед беременности) на 15,81% (см. рис. 1, 2). В возрасте 21–40 лет (3-я группа) доля фибробластов с положительной окраской на *Piezo1* уменьшалась на 33,55% по сравнению с данными группы людей в возрасте от рождения до 20 лет (2-я группа). В возрасте 41–60 лет (4-я группа) 45,11±4,24% фибробластов имело положительное окрашивание на *Piezo1* (см. рис. 1, 2), то есть в дерме людей 4-й группы по сравнению с 3-й имеется увеличение доли *Piezo1* положительных фибробластов на 129,92%. В 5-й группе (61–85 лет) 54,21±3,53% фибробластов дермы имело положительное окрашивание на *Piezo1*, что на 20,16% больше, чем в 4-й группе. Таким образом, в коже человека от 20 нед беременности до 40 лет наблюдается планомерное уменьшение процента фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *Piezo1*, с 41 года происходит резкое его увеличение, достигая максимума в 61–85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение процента фибробластов, положительно окрашенных на *Piezo1* в дерме.

Содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (*рис. 3*), наиболее существенно — 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 *Piezo1* в дерме не выявил взаимосвязи ($r=-0,05$; $\rho>0,05$). Доля фибробластов с положительной окраской на *PCNA* уменьшается с возрастом (см. рис. 3), наиболее значимо — до 40 лет. После достижения этого возраста число фибробластов с положительной окраской на *PCNA* остается примерно постоянным до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие досто-

верного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение численности *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Корреляция возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и общего числа фибробластов в дерме была достоверно положительной ($r=0,56$; $p<0,05$). Корреляция возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и процента фибробластов с позитивной окраской на *Piezo1* в дерме не была достоверной ($r=-0,24$; $p>0,05$).

Кровеносные сосуды с положительной окраской на *Piezo1* выявляли в дерме человека во всех возрастных группах. В составе оболочки микрососудов дермы *Piezo1* позитивными были эндотелиальные клетки и клетки соединительнотканной природы (см. рис. 1). В 1-й группе (20–40 нед беременности) 68,18 % случаев имели слабое, 31,82 % — среднее окрашивание кровеносных сосудов дермы на *Piezo1*; здесь не было обнаружено случаев с сильной окраской (см. рис. 1, *рис. 4*). Во 2-й группе (0–20 лет) доля случаев с сильным окрашиванием составила 6,46 %, со средним — 19,35 %, преобладали случаи со слабой интенсивностью окрашивания — 74,19 %. В 3-й группе (21–40 лет) 1,96 % образцов кожи имело сильное окрашивание (см. рис. 1, 4), 7,85 % — среднее, 90,19 % — слабое. В 4-й группе (41–60 лет) 8,11 % образцов кожи имело сильную степень окрашивания, 21,62 % — среднюю и 70,27 % — слабую. В 5-й группе (61–85 лет) 13,33 % образцов кожи имело сильное окрашивание, 46,67 % — среднее, 40 % — слабое. Статистический анализ показал наличие достоверных отличий между данными 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и 4-й, 4-й и 5-й групп ($p<0,01$, критерий χ^2). Таким образом, содержание *Piezo1* в кровеносных сосудах дермы человека уменьшается с 20 нед беременности до 40 лет, а с 41 года наблюдается резкое его увеличение, которое продолжается до 85 лет.

Кровеносные сосуды 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 количество таких кровеносных сосудов (см. рис. 3). В дальнейшем наблюдали постепенное снижение числа сосудов в дерме, и их наименьшее количество было в возрасте 61–85 лет (см. рис. 3). Наиболее существенное уменьшение (39,42 %) обнаружено между 2-й (0–20 лет) и 3-й (21–40 лет) группой. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение численности *CD31*-положительных кровеносных сосудов в дерме.

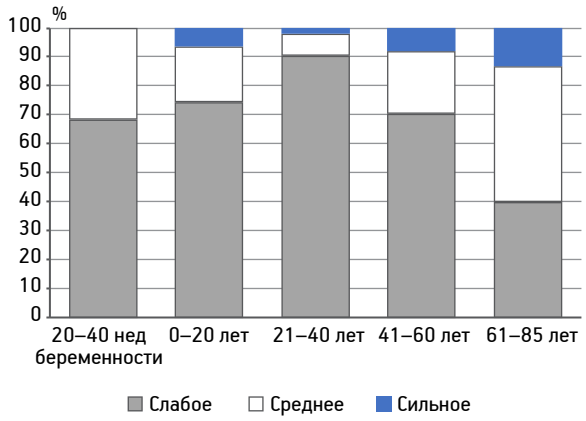


Рис. 4. Интенсивность окраски кровеносных сосудов дермы на Piezo1 в образцах кожи человека в разном возрасте.

Достоверные отличия ($p<0,001$; критерий χ^2) обнаружены между данными у плодов человека на сроке 20–40 нед беременности (1-я группа) и людей от рождения до 20 лет (2-я группа); людей от рождения до 20 лет (2-я группа) и 21–40 лет (3-я группа); людей 21–40 лет (3-я группа) и 41–60 лет (4-я группа); людей 41–60 лет (3-я группа) и 61–85 лет (5-я группа)

Однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность, не выявил достоверного ($p<0,05$) влияния пола на изменение численности кровеносных сосудов, общего числа фибробластов, доли *Piezo1* и *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Отличия между интенсивностью окрашивания кровеносных сосудов на *Piezo1* у мужчин и женщин оценивали с применением критерия χ^2. Достоверных отличий ($p<0,05$) между показателями у мужчин и женщин обнаружено не было.

Результаты нашей работы показали, что содержание *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы меняется с возрастом. У плодов человека имеется высокое содержание *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы. С момента рождения его уровень постепенно уменьшается, достигая минимума к 20–40 годам. С 41 года начинается увеличение содержания *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы, которое продолжается до 85 лет. С связи с этим можно предположить, что *Piezo1* принимает участие в развитии клинических возрастных изменений кожи. Однако динамика возрастных изменений в содержании *Piezo1* не совпадает с изменениями глобальных показателей возрастных изменений дермы, таких как

общее число и процент пролиферирующих фибробластов дермы, количество кровеносных сосудов. Общее количество и процент пролиферирующих фибробластов, численность кровеносных сосудов в дерме неуклонно снижается от внутриутробного периода. На фоне высокой пролиферативной активности и активного ангиогенеза, имеющихся во внутриутробном периоде, содержание *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы достаточно высокое. И еще более высокое содержание *Piezo1* в этих структурах дермы наблюдали в возрасте 61–85 лет, когда пролиферативная активность фибробластов и активность ангиогенеза находятся на очень низком уровне.

В этой связи можно предположить, что содержание *Piezo1* не зависит от пролиферативной активности или не оказывает влияния на пролиферацию. Возможно, что *Piezo1* принимает участие в развитии возрастных изменений в коже не путем его влияния на пролиферативную активность, а вовлекая другие механизмы, например путем усиления воспалительного процесса в дерме. В литературе имеются данные о том, что *Piezo1* усиливает и поддерживает воспалительную реакцию в тканях [3, 15]. Возможно, что в разные возрастные периоды *Piezo1* выполняет в клетках различные функции. Например, с внутриутробного периода до 40 лет этот протеин стимулирует пролиферацию, а после достижения 40 лет нарастание его концентрации в клетках приводит к торможению прохождения клеток по клеточному циклу или активации апоптоза. Данные литературы свидетельствуют, что *Piezo1* может активировать пролиферацию и стимулировать апоптоз [7, 10]. Однако точные механизмы возрастных изменения содержания *Piezo1* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Содержание *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы человека уменьшается от 20 нед беременности до 40 лет с последующим резким увеличением с 41 года до 85 лет.

Возраст оказывает достоверное влияние на содержание *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы человека.

Возрастные изменения содержания *Piezo1* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы не связаны с возрастным уменьшением общего количества и процента *PCNA*-положительных фибробластов, количества кровеносных сосудов в дерме.

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. Albarran-Juarez J., Iring A., Wang S. et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation // J. exp. Med. 2018. pii: jem.20180483.

4. Borbiro I., Rohacs T. Regulation of Piezo channels by cellular signaling pathways // Curr. Top. Membr. 2017. Vol. 79. P. 245–261.

5. Cox C.D., Bavi N., Martinac B. Origin of the force: the force-from-lipids principle applied to Piezo channels // Curr. Top. Membr. 2017. Vol. 79. P. 59–96.

6. 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.

7. Gudipaty S.A., Lindblom J., Loftus P.D. et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1 // Nature. 2017. Vol. 543. № 7643. P. 118–121.

8. 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.

9. 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.

10. Li X.F., Zhang Z., Chen Z.K. et al. Piezo1 protein induces the apoptosis of human osteoarthritis-derived chondrocytes by activating caspase-12, the signaling marker of ER stress // Int. J. molec. Med. 2017. Vol. 40. № 3. P. 845–853.

11. Martinac B., Poole K. Mechanically activated ion channels // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2018. Vol. 97. P. 104–107.

12. Parpaite T., Coste B. Piezo channels // Curr. Biol. 2017. Vol. 27. P. R250–R252.

13. Qin Z., Xia W., Fisher G.J. et al. 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.

14. 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 Pathol. 2012. Vol. 7. P. 42.

15. Romac J.M., Shahid R.A., Swain S.M. et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis // Nat. Commun. 2018. Vol. 9. № 1. P. 1715.

16. Saotome K., Murthy S.E., Kefauver J.M. et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1 // Nature. 2018. Vol. 554. № 7693. P. 481–486.

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

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

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

20. Zhao Q., Zhou H., Chi S. et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel // Nature. 2018. Vol. 554. № 7693. P. 487–492.

Поступила в редакцию 07.02.2019
После доработки 20.02.2019
Принята к публикации 28.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 357–363

A. G. Gunin, N. N. Golubtzova

ROLE OF MECHANOSENSITIVE PROTEIN *PIEZO*1 IN HUMAN AGE-DEPENDENT CHANGES IN THE NUMBER OF FIBROBLASTS AND BLOOD VESSELS IN HUMAN SKIN

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

The aim of this work was to examine the content of *Piezo*1 in fibroblasts and blood vessels of human dermis from the development until deep aging (from 20 weeks of pregnancy until 85 years old), and defining of a role of *Piezo*1 in age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood vessels in the dermis. *Piezo*1, proliferating cells nuclear antigen (*PCNA*), endothelial cells marker *CD*31 were detected with indirect immunohistochemical technique. Results showed that a portion of fibroblasts with positive staining for *Piezo*1 in the dermis is decreased from 20 weeks of pregnancy to 40 years old. Percent of *Piezo*1 positive fibroblasts in dermis is increased sufficiently since 41 years old until 60–85 years old group. The content of *Piezo*1 in blood vessels in the human dermis is decreased sufficiently from 20 weeks of pregnancy until 40 years old. Age-related changes in the content of *Piezo*1 in fibroblasts and blood vessels is not associated with an age-related decrease in total number and percent of *PCNA* positive fibroblasts, the number of blood vessels in the dermis.

Key words: *skin, aging, fibroblasts, blood vessels, Piezo1, CD31, PCNA*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.313.6:616.127-005.8-07+612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 364–369

Г. Б. Сараев [1], Е. С. Миронова [1], Н. С. Линькова [1, 2], В. А. Бунин [1], М. А. Пальцев [3], И. М. Кветной [4, 5, 6]

ИССЛЕДОВАНИЕ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В СЛЮНЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ТЕМПА СТАРЕНИЯ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: miayy@yandex.ru; [2] Академия постдипломного образования, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; [3] Центр иммунологии и молекулярной биомедицины биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1; [4] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; [5] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; [6] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста первое место в структуре смертности занимают ИБС и инфаркт миокарда (ИМ). Одной из основных причин инвалидизации и смертности от ИМ является поздняя диагностика. В связи с этим поиск новых, высокоинформативных и неинвазивных методов диагностики ИМ является актуальной задачей молекулярной геронтологии. Методом ИФА показано, что концентрация цитокинов *TNF*-α, *IL*-8 и маркера старения *p*16 в слюне у лиц пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии (ССП) возрастает в 2,1–4,8 раза по сравнению с лицами среднего возраста. При этом у пожилых людей без ССП по сравнению с людьми среднего возраста в 1,8 раза снижается концентрация в слюне гормона ирисина (*FNDC*5). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация *IL*-8, *TNF*-α, *MMP*8, *MMP*9 в слюне повышается в 4,3–15,3 раза, а *FNDC*5 снижается в 1,8 раза по сравнению с лицами без ССП этой возрастной группы. У лиц пожилого возраста с ИМ концентрация *IL*-8, *TNF*-α, *MMP*8 и *MMP*9 в слюне возрастает в 4,3–7,1 раза по сравнению с лицами пожилого возраста без ССП. Таким образом, исследование концентрации сигнальных молекул *IL*-8, *TNF*-α, *MMP*8, *MMP*9 в слюне можно использовать как неинвазивный метод диагностики ИМ у людей среднего и пожилого возраста. Для оценки темпа старения у лиц среднего и пожилого возраста без ССП рекомендовано исследование концентрации в слюне молекул *p*16 и *FNDC*5.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диагностика, слюна, сигнальные молекулы, старение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой важную медико-социальную проблему здравоохранения всех высокоразвитых стран. Увеличение частоты встречаемости ССЗ связано с повышением доли лиц пожилого и старческого возраста в общей численности населения. По данным Федеральной службы государственной статистики в России, ССЗ являются ведущей причиной в общей структуре смертности населения и в 2018 г. составляли 47 %. В 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. Первое место в структуре смертности от ССЗ занимает ИБС, одно из проявлений которой — инфаркт миокарда (ИМ) [10, 12, 19, 25, 28]. Одной из основных причин инвалидизации и смертности от ИМ является поздняя диагностика и отсутствие своевременного лечения. За последние 20 лет мировая медицина достигла больших успехов в лечении ССЗ, и ИМ в том числе. Эффективность этих методов решающим образом зависит от времени между моментом возникновения острой сердечной недостаточности и началом лечебных мер [3, 10, 28].

Ведущим в диагностике ИМ является клинический метод, но в случаях атипичного течения заболевания могут возникать трудности в быстрой постановке диагноза. ЭКГ также не всегда бывает информативна. Данные комплекса тестов биохимического скрининга маркеров некроза миокарда в крови несут дополнительный вклад в повышение эффективности диагностики ИМ, но их практическое применение имеет недостатки — позднее время обнаружения, высокая стоимость [1, 3].

Выявлена клиническая значимость функционирования гематосаливарного барьера при ИМ [4]. Установлено, что благодаря изменению его

проницаемости в условиях патологии, сохраняется динамическое равновесие внутренней среды и крови [9]. Доказано, что изменение биохимического состава крови и слюны коррелирует с тяжестью и особенностями течения ИМ [21, 28].

Таким образом, применение показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики и раннее неиспользованных биохимических маркеров слюны для комплексной оценки состояния организма открывает новые возможности прогнозирования течения и исхода ИМ. Слюна, как неинвазивная диагностическая среда, имеет ряд преимуществ, которые связаны с простотой сбора, хранения и анализа концентрации различных молекул [6, 21].

Цель работы — сравнительный анализ концентрации сигнальных молекул (маркеров воспаления, матриксных металлопротеиназ) и старения в слюне у лиц среднего и пожилого возраста без ССЗ и с ИМ.

Материалы и методы

Материал слюны здоровых доноров (73 человека без ССЗ — контрольная группа) и пациентов с ИМ (65 человек) был получен в Клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМА им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) от лиц среднего (55,3±2,1 года) и пожилого (71±2,7 года) возраста. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Лица контрольной группы на основании клинического, лабораторного и инструментального обследований были отнесены к категории практически здоровых людей в соответствии с возрастной нормой. У них не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем в фазе обострения. Все пациенты на момент участия в исследовании прошли обследование стоматолога и не имели заболеваний зубочелюстной системы. В период исследования все участники получали стандартное питание и находились на свободном режиме с обычным уровнем физической активности. Исследование проводили в осенне-зимний период (ноябрь—декабрь 2017 г). Диагноз ИМ ставили пациентам на основании физикального осмотра врача, снижения АД на 10—15 мм рт. ст., результатов общего клинического анализа крови и мочи, повышения уровня тропонина и миоглобина в крови в 1-е сутки после госпитализации в стационар, результатов ЭКГ.

Слюну забирали в период с 10 до 12 ч утра. За 1 ч до забора слюны пациенты не принимали пищу и не проводили гигиену полости рта. Определение концентрации сигнальных молекул в слюне осуществляли методом ИФА (BioTek Instruments, модель ELx808) с использованием набора (HS)-CRP EIA kit («DRG International Inc., Springfield New Jersey», США), включающего материалы для прямого определения *IL*-8, *TNF*-α, *MMP*8, *MMP*9, *FNDC*5, *ρ*16 в слюне человека. Указанные сигнальные молекулы были выбраны для исследования в связи с их высокой информативностью для диагностики ССЗ и старения организма.

У пациентов с острым ИМ с 1-х суток заболевания наблюдали увеличение концентрации цитокинов *IL*-6, -8, -12, *IFN*-γ и *TGF*-α в сыворотке крови с максимальным уровнем для *IL*-8, *IL*-12 и *INF*-γ на 7-е сутки, а для *IL*-6, *TGF*-α — на 14-е сутки. Нормализации содержания цитокинов *IL*-8, *TGF*-α в слюне к концу госпитального периода не наступает. Цитокины непосредственно участвуют в регуляции воспалительной реакции, оказывают синергичное и перекрестное взаимодействие. Установлено, что интенсивность воспалительной реакции при старении организма повышается [7, 26]. Активность *IL*-8, вызывающего стимуляцию лизосомальных ферментов нейтрофилов и ангиогенеза, определяет его способность регулировать фагоцитоз в зоне некроза [11, 17]. *IL*-8 — один из основных провоспалительных хемокинов, секретируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, является хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов [14].

TNF-α представляет собой плейотропный цитокин, продуцируемый эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц и макрофагами [29]. Уровень *TNF*-α в крови повышается при прогрессирующей сердечной недостаточности [19]. Роль *TNF*-α в патогенезе атеросклероза, ИБС и ИМ заключается в подавлении продукции тканевых ингибиторов металлопротеиназ (*TIMPs*) фибробластами. Синтез избыточного количества матриксных металлопротеиназ (*MMPs*) вызывает разрыв атеросклеротической бляшки [27]. Кроме того, *TNF*-α стимулирует синтез *IL*-6 клетками гладких мышц сосудистой стенки [7]. Показано, что повышение уровня *TNF*-α в крови свидетельствует о рецидиве ИМ [17].

У 154 пациентов с ИМ и подъемом сегмента *ST* на 1-е сутки заболевания концентрация *TNF*-α

в крови была в 2 раза выше нормы. На 10-е сутки после ИМ содержание *TNF*-α и *IL*-8 в плазме крови было в 4 раза выше нормы [5]. Концентрация *IL*-8, *TNF*-α, *MMP*-2 и *MMP*-9 в слюне была выше в 1,5–5,2 раза у пациентов с острым ИМ и положительно коррелировала с концентрацией этих цитокинов в плазме крови [20]. Условием, приводящим к увеличению концентрации указанных биомаркеров в биологических жидкостях, может служить повреждение или воспалительный процесс в ткани миокарда [5, 11, 17, 20].

После гибели кардиомиоцитов при ИМ репарация осуществляется за счет соединительной ткани, в состав которой входят фибробласты и внеклеточный матрикс [13]. Регуляция синтеза и протеолиза белков внеклеточного матрикса осуществляется системой *MMPs* и ее ингибиторов. *MMP*8 синтезируется, в основном, нейтрофилами, поэтому острый воспалительный процесс может инициировать увеличение концентрации *MMP*8. Через 1 ч после развития ИМ концентрация *MMP*8, *MMP*9 и *TIMP*1 в плазме крови повышается в 2 раза [15, 18, 22]. Через 3 дня после ИМ выявлен второй пик увеличения активности *MMP*8 и *MMP*9 в плазме крови, что отражает миграцию макрофагов и нейтрофилов к очагу поражения [13, 18]. Ранняя активация *MMPs* свидетельствует, вероятно, об их вовлечении в патогенез ИМ, включая развитие воспалительной реакции, ангиогенез, трансформацию соединительной ткани [22]. Однако в других исследованиях концентрация *MMP*9 в слюне не отличалась в норме и при ИМ [2, 22].

Ирисин (*FNDC*5) — мембранный белок, который является предшественником одноименного пептидного гормона. Ирисин способствует снижению вероятности образования атеросклеротических бляшек и его содержание в крови снижается с возрастом [23]. Переливание крови старым мышам от молодых способствовало повышению концентрации *FNDC*5 у старых животных и приводило к нормализации функций сердечно-сосудистой системы [16]. Уровень ирисина в слюне и плазме крови постепенно снижается в течение 48 ч после ИМ. Кроме того, концентрация ирисина в крови отрицательно коррелирует с возрастом [8]. Повышенный уровень ирисина в крови является благоприятным прогностическим признаком течения ССЗ и снижает вероятность возникновения острого ИМ и ишемического инсульта [30]. Белок ρ16, ингибитор циклинзависимых киназ, так же как ирисин, является маркером клеточного старения. Экспрессия ρ16 в эндотелии и других тканях увеличивается с возрастом [23, 24].

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS Statistics 17.0. Характер распределения показателей определяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Оценку различий между выборками проводили с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) и непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни (в случае отсутствия нормального распределения данных).

Результаты и обсуждение

У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация *IL*-8 в слюне повышалась в 15,33 раза по сравнению с контрольными показателями соответствующей возрастной группы. При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц без ССЗ концентрация *IL*-8 в слюне увеличивалась в 2,14 раза. У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация *IL*-8 в слюне возрастала в 7,09 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. Концентрация *IL*-8 в слюне у лиц среднего и пожилого возраста с ИМ не различалась (*рис. 1*).

У пациентов среднего возраста с ИМ выявлено увеличение концентрации *TNF*-α в слюне в 8,48 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. При переходе от среднего к пожилому возрасту у лиц без ССЗ концентрация *TNF*-α в слюне повышалась в 2,1 раза. У пациентов пожилого возраста с ИМ выявлено увеличение концентрации *TNF*-α в слюне в 4,29 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. Концентрация *TNF*-α в слюне у лиц среднего и пожилого возраста с ИМ не различалась (см. рис. 1).

У пациентов среднего возраста с ИМ обнаружено повышение концентрации *MMP*8 в слюне в 4,34 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. При переходе от среднего к пожилому возрасту у лиц без ССЗ концентрация *MMP*8 в слюне снижалась в 1,59 раза. У лиц пожилого возраста с ИМ концентрация *MMP*8 в слюне повышалась в 6,4 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. У людей среднего и пожилого возраста с ИМ концентрация *MMP*8 в слюне не различалась (*рис. 2*).

У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация *MMP*9 в слюне повышалась в 4,59 раза



Рис. 1. Концентрация цитокинов IL-8 и TNF-α в слюне у лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа) и с инфарктом миокарда (ИМ).

*Здесь и на рис. 2: * p<0,05 по сравнению с показателями у лиц среднего возраста контрольной группы; ** p<0,05 по сравнению с показателями у лиц пожилого возраста контрольной группы*

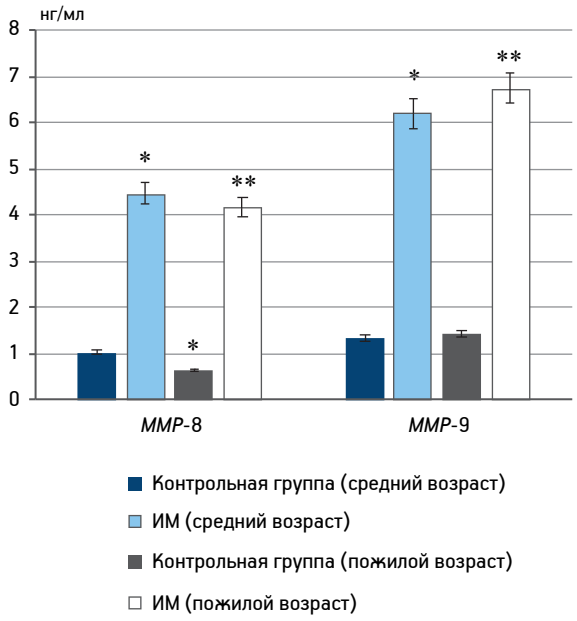


Рис. 2. Концентрация матриксных металлопротеиназ MMP8 и MMP9 в слюне у лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа) и с инфарктом миокарда (ИМ)

по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. У лиц среднего и пожилого возраста без ССЗ и с ИМ концентрация *MMP9* в слюне не различалась. В пожилом возрасте при ИМ концентрация *MMP9* в слюне повышалась в 4,75 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста (см. рис. 2).

У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация *FNDC5* в слюне снижалась в 1,78 раза по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. При переходе от среднего к пожилому возрасту у лиц без ССЗ концентрация *FNDC5* в слюне уменьшалась в 1,8 раза. У пациентов пожилого возраста с ИМ и без ССЗ концентрация *FNDC5* в слюне не различалась. При переходе от среднего к пожилому возрасту у лиц с ИМ не обнаружено статистически значимых различий концентрации *FNDC5* в слюне (*рис. 3*).

У пациентов среднего возраста с ИМ и без ССЗ концентрация p16 в слюне не различалась. При переходе от среднего к пожилому возрасту у лиц без ССЗ концентрация p16 в слюне повышалась в 4,75 раза. У пациентов пожилого возраста с ИМ и без ССЗ концентрация p16 в слюне не различалась. При переходе от среднего к пожилому воз-

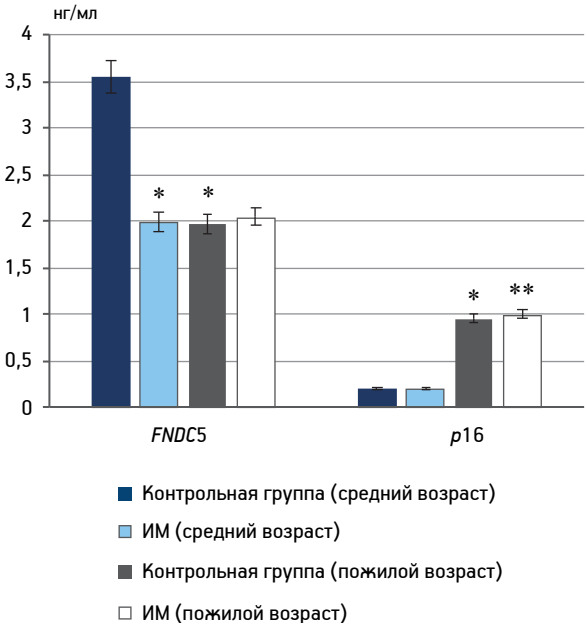


*Рис. 3. Концентрация FNDC5 (ирисин) и p16 в слюне у лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии (контрольная группа) и с инфарктом миокарда (ИМ). * p<0,05 по сравнению с показателями у лиц среднего возраста контрольной группы; ** p<0,05 по сравнению с показателями у лиц среднего возраста с ИМ*

расту у лиц с ИМ концентрация ρ16 в слюне возрастала в 5 раз (см. рис. 3).

Наши данные по исследованию молекул *TNF-α*, *IL-8*, *FNDC5*, а также ρ16 в слюне при переходе от среднего к пожилому возрасту согласуются с имеющимися в литературе данными по исследованию данных молекул в крови и слюне при старении [7, 8, 14, 16, 23, 24, 26, 29]. Результаты, продемонстрировавшие увеличение концентрации *TNF-α*, *IL-8*, *MMP-8* и *MMP-9* в слюне пациентов среднего и пожилого возраста, а также уменьшение *FNDC5* в слюне пациентов среднего возраста с ИМ, подтверждают данные, полученные другими исследователями на материале слюны и крови [5, 7, 8, 11, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 27, 29, 30]. При этом следует отметить, что данные других авторов в большей степени приведены для оценки уровня сигнальных молекул при ИМ в крови и не имеют сравнительной характеристики по возрасту пациентов.

Заключение

Исследование концентрации молекул *IL-8*, *TNF-α*, *FNDC5* и ρ16 в слюне может быть применимо для оценки темпа старения лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, транскрипционный фактор ρ16 также обладал высокой информативностью в отношении старения лиц с инфарктом миокарда. Для ранней диагностики последнего у лиц среднего возраста можно использовать концентрацию молекул *IL-8*, *TNF-α*, *MMP8*, *MMP9* и *FNDC5* в слюне. Для лиц пожилого возраста диагностической ценностью в отношении инфаркта миокарда обладают сигнальные молекулы *IL-8*, *TNF-α*, *MMP8* и *MMP9* при исследовании их концентрации в слюне.

Таким образом, слюну можно использовать для диагностики темпа старения организма и инфаркта миокарда в качестве альтернативы плазме крови как неинвазивный и высокоинформативный биоматериал, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. *Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др.* Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2015. Т. 13. № 6. С. 44–50.

2. *Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н.* Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2016. № 2. С. 11–22.

3. *Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др.* Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2018. Т. 8. №. 4. С. 71–75.

4. *Чуйкин С.В., Акмалова Г.М.* Концепция гематосаливарного барьера // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. № 5. С. 103–107.

5. *Шмидт Е.А., Бернс С.А., Барбараш О.Л. и др.* Динамика уровней цитокинов у больных инфарктом миокарда, перенесших экстренное чрескожное коронарное вмешательство // Мед. иммунология. 2012. № 14. С. 359–364.

6. *Arshad M.K., Bin Mohamad Fathil M.F., Gopinath S.C. et al.* Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments // Curr. Med. Chem. 2016. Vol. 23. № 37. P. 4270–4284.

7. *Asgeri M., Pourafkari L., Kundra A. et al.* Dual effects of tumor necrosis factor alpha on myocardial injury following prolonged hypoperfusion of the heart // Immunol. Invest. 2015. Vol. 1. № 1. P. 23–35.

8. *Aydin S., Aydin S., Kobat M.A. et al.* Decreased saliva/ serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology // Peptides. 2014. № 56. P. 141–145.

9. *Bae Y.J., Reinelt J., Netto J. et al.* Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate // Psychoneuroendocrinology. 2018 № 101. P. 35–41.

10. *Biswas S., Andrianopoulos N., Duffy S.J. et al.* Impact of Socioeconomic Status on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2019. Vol. 1. № 12. P. 49–79.

11. *Cavusoglu E., Marmur J.D., Yanamadala S. et al.* Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome // Atherosclerosis. 2015. № 2. P. 589–594.

12. *Chapman A.R., Adamson P.D., Mills N.L.* Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice // Heart. 2017. Vol. 1. № 103. P. 10–18.

13. *DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L.* Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure // Prog. molec. Biol. Transl. Sci. 2017. № 147. P. 75–100.

14. *Husebye T., Eritsland J., Arnesen H. et al.* Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure // PLoS One. 2014. Vol. 11. № 9. P. 112–159.

15. *Iyer R.P., Jung M., Lindsey M.L.* MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2016. Vol. 1. № 311. P. 190–198.

16. *Javaid M.A., Ahmed A.S., Durand R., Tran S.D.* Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases // J. Oral Biol. Craniofac. Res. 2016. № 6. P. 67–76.

17. *Miller C.S., Foley J.D., Floriano P.N. et al.* Utility of salivary biomarkers for demonstrating acute myocardial infarction // J. Dent. Res. 2014. № 93. P. 72–79.

18. *Pavkova Goldbergova M., Jarkovsky J., Lipkova J. et al.* Relationship of long-term prognosis to MMP and TIMP polymorphisms in patients after ST elevation myocardial infarction // J. Appl. Genet. 2017 Vol. 3. № 58. P. 331–341.

19. *Przybylek B., Boethig D., Neumann A. et al.* Novel Cytokine Score and Cardiac Allograft Vasculopathy // Amer. J. Cardiol. 2019. № 19. P. 37.

20. *Rahim M.A., Rahim Z.H., Ahmad W.A., Hashim O.H.* Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients? // Int. J. Med. Sci. 2015. Vol. 4. № 12. P. 329–335.

21. Rathnayake N., Buhlin K., Kjellström B. et al. Saliva and plasma levels of cardiac-related biomarkers in post-myocardial infarction patients // J. clin. Periodontol. 2017. № 44. P. 692–699.

22. Rathnayake N., Gustafsson A., Norhammar A. et al. Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease) // PLoS One. 2015. Vol. 7. № 10. P. 1–11.

23. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases // Curr. Aging Sci. 2014. Vol. 3. № 7. P. 161–167.

24. Svajdler M., Mezencev R., Ondič O. et al. P16 is a useful supplemental diagnostic marker of pulmonary small cell carcinoma in small biopsies and cytology specimens // Ann. Diagn. Pathol. 2018. № 33. P. 23–29.

25. Tan K.X., Pan S., Jeevanandam J., Danquah M.K. Cardiovascular therapies utilizing targeted delivery of nanomedicines and aptamers // Int. J. Pharm. 2019. № 19. P. 58.

26. Tchkonia T., Zhu Y., Van Deursen J. et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities // J. clin. Invest. 2013. № 3. P. 966–972.

27. Wang J.X., Zhang X.J., Li Q. et al. MicroRNA-103/107 Regulate Programmed Necrosis and Myocardial Ischemia/ Reperfusion Injury Through Targeting FADD // Circ. Res. 2015. Vol. 4. № 117. P. 352–363.

28. Wang Y., Li J., Zheng X. et al. Risk Factors Associated With Major Cardiovascular Events 1 Year After Acute Myocardial Infarction // J.A.M.A. Netw. Open. 2018 Vol. 4. № 1. P. 79.

29. Wu J.J., Guérin A., Sundaram M. et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors versus methotrexate // J. Amer. Acad. Dermatol. 2017. Vol. 1. № 76. P. 81–90.

30. Zhang Y., Xie C., Wang H. et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes // Amer. J. Physiol. Endocr. Metab. 2016. Vol. 2. № 311. P. 530–541.

Поступила в редакцию 07.02.2019
После доработки 19.03.2019
Принята к публикации 22.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 364–369

G. B. Saraev [1], E. S. Mironova [1], N. S. Linkova [1, 2], V. A. Bunin [1], M. A. Ρaltsev [3], I. M. Kvetnoy [4, 5, 6]

INVESTIGATION OF SIGNAL MOLECULES IN SALIVA: PROSPECTS OF APPLICATION FOR DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION AND THE AGING RATE OF DIFFERENT AGE PEOPLE

[1] Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, e-mail: miayy@yandex.ru; [2] Academy of Postgraduate Education, 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371; [3] M. V. Lomonosov Moscow State University, Center of Immunology and Molecular Biomedicine, Faculty of Biology, 1 Lenin hills, Moscow 119234; [4] D. O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, 3 Mendeleevskaya line, St. Petersburg 199034; [5] Saint Petersburg State University, 7–9 University emb., St. Petersburg 199034; [6] St. Petersburg Research Institute of phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191036

Among the diseases of the cardiovascular system in elderly people, ischemic heart disease and myocardial infarction (MI) occupy the first place in the structure of mortality. One of the main causes of disability and death from MI is late diagnosis. In this regard, the search for new, highly informative and non-invasive methods for diagnosing MI is an important task of molecular gerontology. An enzyme immunoassay showed that the concentration of *TNF-α*, *IL*-8 cytokines and *p*16 aging marker in saliva in elderly people without cardiovascular pathologies (CP) increases in 2,1–4,8 times as compared with middle-aged people. At the same time, in elderly people without CP the concentration in the saliva of the hormone irisin (*FNDC*5) decreases by 1,8 times as compared with middle-aged people. In middle-aged patients with MI the concentration of *IL*-8, *TNF-α*, *MMP*8, *MMP*9 in saliva increases 4,3–15,3 times, and *FNDC*5 decreases 1,8 times compared with those parameters without CP in this age group. In elderly people with MI the concentration of *IL*-8, *TNF-α*, *MMP*8 and *MMP*9 in saliva increases 4,3–7,1 times as compared with elderly people without CP. Thus, the study of the concentration of signaling molecules *IL*-8, *TNF-α*, *MMP*8, *MMP*9 in saliva can be used as a non-invasive method for diagnosing MI in people of middle and elderly age. To assess the rate of aging of the organism in middle-aged and elderly people without CP, a study of the concentration of *p*16 and *FNDC*5 molecules in saliva is recommended.

Key words: *myocardial infarction, diagnosis, saliva, signaling molecules, aging*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018:616.36-089.87:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 370–374

И. Ю. Маклакова[1, 2], Д. Ю. Гребнев[1, 2], В. Ч. Юсупова[1], В. Я. Крохалев[1]

ХОУМИНГ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ У СТАРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

[1] Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru;
[2] Институт медицинских клеточных технологий, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а

Целью данного исследования стало изучение миграции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) у старых лабораторных животных в физиологических условиях и после резекции печени. При этом использовали разные пути введения — в хвостовую вену, интраперитонеально, в печеночную артерию, в портальную вену. Исследования свидетельствуют о способности старого организма отвечать изменением направленной миграции ММСК в ткани, подвергшиеся наибольшему повреждению, что может быть обусловлено выработкой соединительной тканью поврежденного органа хемоаттрактанта. В отличие от внутрибрюшинного, другие способы доставки ММСК (в хвостовую вену, *v. portae*, *a. hepatica*) являются наиболее эффективными.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, резекция печени, хоуминг, старение

Известно, что при старении происходит не только уменьшение количества стволовых клеток, снижение способности к дифференцировке, но и снижение их чувствительности к физиологически активным веществам. Показано, что с возрастом происходит существенное снижение способности стволовых клеток к направленной миграции. Вместе с изменением количества и функциональной активности стволовых клеток в процессе старения существенно меняется и состояние их микроокружения [9].

В последние годы накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий о способности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) стимулировать регенерацию поврежденной печени [1, 5]. В значительной мере раскрыты механизмы, через которые реализуются эффекты трансплантированных ММСК. Среди таких механизмов можно выделить способность последних вырабатывать противовоспалительные цитокины (*IL*-10, трансформирующий фактор роста β), матриксные металлопротеиназы, обеспечивающие ремоделирование внеклеточного матрикса, способность вырабатывать фактор стволовой клетки [3, 4, 6]. Известна способность ММСК мигрировать в ткани, которые подверглись повреждению [2, 8]. В этом случае механизм хоуминга обеспечивается за счет хемоаттрактанта *SDF*-1 (Stromal derived factor-1), вырабатываемого стромой поврежденного органа.

В настоящем исследовании для изучения хоуминга ММСК в физиологических условиях и после резекции $^2/_3$ печени у лабораторных мышей использована методика C. Mitchell и H. Willenbring [7].

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 48 лабораторных мышах 16–17 мес, массой 25–30 г. Получение клеточной культуры ММСК производили из хориона плаценты лабораторных животных. При этом мононуклеарная фракция клеток была получена путем последовательной механической и ферментативной [раствор аккутазы («Millipore», США)] обработки ткани плаценты. С целью получения первичной культуры ММСК осуществлялся пассаж мононуклеарной фракции клеток, выделенной из ткани плаценты, в специализированной среде для культивирования ММСК в чашки Петри в концентрации $1 \cdot 10^6$ клеток на 1 см^2. Культивирование ММСК проводили в условиях CO_2-инкубатора при температуре 37 °С с содержанием углекислого газа 5 % и влажностью 90 %. Замену среды проводили каждые 3–4 сут до достижения клетками 70–80 % конфлюэнтности. При формировании монослоя осу-

ществляли пересев клеток. Для оценки хоуминга использовали ММСК 3-го пассажа.

Приготовление раствора акридинового оранжевого. К 50 мкл 1% раствора акридинового оранжевого было добавлено 2,5 мл 0,9% *NaCl*. Для окрашивания суспензии клеток к ней был добавлен 0,02% раствор акридинового оранжевого в соотношении 1:1. Проведено инкубирование в темноте в течение 20 мин. Для отмывки от акридинового оранжевого суспензия клеток была центрифугирована 15 мин при 1 000 g.

Резекция $^{2}/_{3}$ печени у лабораторных мышей выполнена по методике C. Mitchell и H. Willenbring [7]. Введение клеток производили сразу после резекции. Распределение клеток изучали при четырех путях введения — в хвостовую вену, интраперитонеально, в печеночную артерию, в портальную вену в дозе 4 млн кл на 1 кг массы тела. Анализ распределения ММСК проводили через 3 и 24 ч.

Получение суспензии клеток легкого, селезенки, сердца, тонкой кишки, почки, печени. Образец ткани органа для удаления крови был промыт в стерильном фосфатном буфере *pH* 7,2 — Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS; «StemCell Technologies», США), помещен в стерильную чашку Петри диаметром 6 см с 3,8 мл раствора аккутазы («Millipore», США). Раствор аккутазы обеспечивает ферментативное разрушение межклеточных контактов, не разрушая при этом мембрану клеток. Ткань органа была измельчена с помощью маленьких ножниц. Полученная суспензия была инкубирована на шейкере при медленном покачивании в течение 7 мин при температуре 37 °C. Для удаления дебриса суспензия клеток была профильтрована через фильтры на 70 мкм («Millipore», США). Для выделения мононуклеарной фракции настоящая суспензия была нанесена на раствор Лимфолайт-М («StemCell Technologies», США) в соотношении 1:1 и центрифугирована при 1 000 g в течение 20 мин. Для отмывки клеток от лимфолайта-М проведено центрифугирование при 300 g в течение 10 мин. Суспендирование осадка осуществлялось в растворе PBS, подсчет общего количества клеток — в камере Горяева.

Костный мозг извлекали из бедренной кости. С помощью флюоресцентной микроскопии подсчитывали клетки, окрашенные акридиновым оранжевым. Подсчитывали соотношение окрашенных к общему количеству клеток.

Анализ данных осуществляли с применением непараметрических (ранговых) методов Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни. Построение диаграммы осуществляли в программе Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В физиологических условиях через 3 ч после введения ММСК наибольшее число клеток было обнаружено в периферической крови при введении в хвостовую вену, в *v. portae* и в *a. hepatica*, а также в легком при введении в хвостовую вену. В физиологических условиях через 3 и 24 ч после введения ММСК установлено отсутствие трансплантированных клеток в сердце. Проводя сравнительный анализ между различными путями введения клеток через 3 ч после трансплантации, при внутрибрюшинном способе введения обнаружено наименьшее количество клеток в периферической крови, легком, костном мозге, почке (*табл. 1*).

Через 24 ч после введения ММСК животным, которым не проводили резекции печени, обнаружено отсутствие трансплантированных клеток в периферической крови после их введения в *v. portae* и *a. hepatica*. Таким образом, через 24 ч в периферической крови трансплантированные клетки не выявлялись при путях введения, которые сопряжены с оперативным вмешательством, что может быть обусловлено миграцией ММСК в поврежденные ткани. Следует отметить, что в остальном характер распределения трансплантированных ММСК соответствует их миграции через 3 ч (см. табл. 1).

Через 3 ч после резекции печени в периферической крови, легком и почке выявлено, что содержание ММСК при всех изучаемых способах введения было существенно меньше, чем через 3 ч после трансплантации клеток лабораторным животным без резекции. В то же время, в селезенке, костном мозгу, тонкой кишке трансплантированные ММСК обнаружены не были. Обращает на себя внимание существенное увеличение содержания меченых ММСК в печени после ее резекции по сравнению с данными у лабораторных животных без резекции печени. Данные изменения могут быть обусловлены хоумингом ММСК из периферической крови в орган, который подвергся повреждению (*табл. 2*).

Через 24 ч после резекции печени в периферической крови не было обнаружено трансплантированных ММСК, при этом повышенное их содержание при всех изучаемых путях введения было выявлено в печени (см. табл. 2).

Таблица 1

Распределение меченых акридиновым оранжевым ММСК в органах и тканях старых лабораторных животных без резекции печени, *M±m* (*n*=6)

Орган, ткань	Путь введения	Количество клеток, %	
		через 3 ч	через 24 ч
Периферическая кровь	Внутривенно	0,0073±0,0006*	0,0056±0,0005
	V. portae	0,0076±0,0006*	Не обнаружено
	A. hepatica	0,0078±0,0003*	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	0,0029±0,0007**	0,0031±0,001**
Легкое	Внутривенно	0,0077±0,0009*	0,0083±0,0008*
	V. portae	0,0038±0,0004	0,0032±0,0005
	A. hepatica	0,0035±0,0007	0,0034±0,001
	Внутрибрюшинно	0,0016±0,0005**	0,0021±0,0006**
Селезенка	Внутривенно	0,0041±0,0006	0,0039±0,0008
	V. portae	0,0040±0,0004	0,0038±0,0007
	A. hepatica	0,0035±0,0005	0,0045±0,0008
	Внутрибрюшинно	0,0038±0,0006	0,0039±0,0009
Костный мозг	Внутривенно	0,0042±0,0004	0,0039±0,0008
	V. portae	0,0039±0,001	0,0036±0,0007
	A. hepatica	0,0034±0,0004	0,0033±0,0005
	Внутрибрюшинно	0,0019±0,0005**	0,0017±0,0003**
Сердце	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	V. portae	Не обнаружено	Не обнаружено
	A. hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Тонкая кишка	Внутривенно	0,0038±0,0005	0,0031±0,0006
	V. portae	0,0035±0,0006	0,0034±0,0005
	A. hepatica	0,0032±0,0004	0,0037±0,0002
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Почка	Внутривенно	0,0036±0,0005	0,0032±0,0007
	V. portae	0,0034±0,0004	0,0036±0,0008
	A. hepatica	0,0035±0,0006	0,0033±0,0005
	Внутрибрюшинно	0,0018±0,0004**	0,0018±0,0005**
Печень	Внутривенно	0,0033±0,0003	0,0036±0,0002
	V. portae	0,0037±0,0006	0,0030±0,0005
	A. hepatica	0,0034±0,0008	0,0032±0,0007
	Внутрибрюшинно	0,0030±0,0005	0,0035±0,0004

* Отличие от показателей содержания клеток в органах и тканях у лабораторных животных, достоверно с $p<0,05$; ** отличие содержания клеток у лабораторных животных при внутрибрюшинном способе введения от содержания клеток при других способах введения (внутривенно, *v. portae*, *a. hepatica*), достоверно с $p<0,05$.

Заключение

Исследования свидетельствуют о способности старого организма отвечать изменением направленной миграции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в ткани, подвергшиеся наибольшему повреждению, что может быть обусловлено выработкой соединительной тканью поврежденного органа хемоаттрактанта. Введение клеток внутрибрюшинно позволило выявить, что данный способ введения является низкоэффективным для доставки клеток в органы и ткани организма.

Таблица 2

Распределение меченых акридиновым оранжевым ММСК в органах и тканях старых лабораторных животных после резекции печени, *M±m* (*n*=6)

Орган, ткань	Путь введения	Количество клеток, %	
		через 3 ч	через 24 ч
Периферическая кровь	Внутривенно	0,0042±0,0006*	Не обнаружено
	V. portae	0,0040±0,0005*	Не обнаружено
	A. hepatica	0,0041±0,0007*	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	0,0018±0,0004*	Не обнаружено
Легкое	Внутривенно	0,0037±0,0004*	0,0039±0,0005**
	V. portae	0,0017±0,0005*	0,0015±0,0004**
	A. hepatica	0,0011±0,0004*	0,0013±0,0004**
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Селезенка	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	V. portae	Не обнаружено	Не обнаружено
	A. hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Костный мозг	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	V. portae	Не обнаружено	Не обнаружено
	A. hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Сердце	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	V. portae	Не обнаружено	Не обнаружено
	A. hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Тонкая кишка	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	V. portae	Не обнаружено	Не обнаружено
	A. hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	Внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Почка	Внутривенно	0,0020±0,0001*	0,0022±0,0005**
	V. portae	0,0019±0,0005*	0,0022±0,0004**
	A. hepatica	0,0022±0,0003*	0,0020±0,0005**
	Внутрибрюшинно	Не определяется	Не обнаружено
Печень	Внутривенно	0,0062±0,0007*	0,0064±0,0008**
	V. portae	0,0068±0,0008*	0,0066±0,0009**
	A. hepatica	0,0060±0,0007*	0,0058±0,0009**
	Внутрибрюшинно	0,0067±0,0007*	0,0070±0,001**

* Отличие от показателей содержания клеток в органах и тканях у лабораторных животных без резекции печени через 3 ч после введения клеток, достоверно с $p<0,05$; ** отличие от показателей содержания клеток в органах и тканях у лабораторных животных без резекции печени через 24 ч после введения клеток, достоверно с $p<0,05$.

Литература

1. Маклакова И.Ю., Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю. Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 2. С. 218–221.

2. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Влияние экстремальных факторов на хоуминг мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // Патол. физиол. и экспер. тер. 2015. Т. 59. № 4. С. 82–86.

3. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Бриллиант Ю.В. Связь состояния пролиферативных процессов и особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток карциномы молочной железы // Гены и клетки. 2017. 12. Т. 4. С. 76–81.

4. Солоницина Л.А., Сазонов С.В. Анализ проекта закона «О биомедицинских клеточных продуктах» // Гены и клетки. 2015. 10. Т. 3. С. 120–121.

5. Ikebe C., Suzuki K. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Therapy: Optimization of Cell Preparation Protocols // Biomed. Res. Int. 2014. P. 951512.

6. Kharaziha P., Hellström P.M., Noorinayer B. at al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II // Europ. J. Gastroenterol. Hepat. 2009. 21. Vol. 10. P. 1199–1205.

7. Mitchell C., Willenbring H. A reproducible and well-tolerated method for $^{2}/_{3}$ partial hepatectomy in mice // Nat. protocols. 2008. Vol. 3. № 7. P. 1167–1171.

8. Rebeca S.Y. Wong Mesenchymal stem cells: angels or demons? // J. biomed. Biotechnol. 2011. Vol. 2. P. 1–9.

9. Timchenko N.A. Aging and liver regeneration // Trends Endocr. Metab. 2009. № 4. Vol. 20. P. 171–176.

Поступила в редакцию 31.10.2018
После доработки 09.11.2018
Принята к публикации 14.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 370–374

I. Yu. Maklakova[1, 2], *D. Yu. Grebnev*[1, 2], *V. Ch. Yusupova*[1], *V. Ya. Krohalev*[1]

HOMING MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN DIFFERENT WAYS OF INTRODUCTION OF OLD LABORATORY ANIMALS AFTER LIVER RESECTION

[1] Ural State Medical University, 3 Repin str., Ekaterinburg 620028, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru;
[2] Institute of medical cell technologies, 22a Karla Marksa str., Ekaterinburg 620026

The aim of this research was to study the migration of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) in old laboratory animals under physiological conditions and after liver resection. Different routes of administration were used: to the caudal vein, intraperitoneal, hepatic artery, portal vein. Studies have shown the ability of the old organism to respond to changes in the directed migration of MMSCs in the tissues that have undergone the greatest damage, which may be due to the production of connective tissue of the damaged organ chemoattractant. In contrast intraperitoneal, other delivery methods MMSC: tail vein, *v. portae*, *a. hepatica*, are more effective.

Key words: *multipotent mesenchymal stromal cells, liver resection, homing, aging*

© А. В. Власова, А. А. Мартынов, 2019
УДК 616.5-07-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 375–382

А. В. Власова[1], *А. А. Мартынов*[2]

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ДЕРМАТОЗОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: avvla@mail.ru; [2] Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, 107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, e-mail: aamart@mail.ru

Представлены данные о распространенных дерматозах у пациентов разных возрастных групп, особенностях их клинического течения в пожилом и старческом возрасте. В настоящее время эта тема практически не обсуждается в российской гериатрии. Актуальность проблемы возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни и ухудшением доступности специализированной помощи (в частности, дерматологической), особенно для пожилых пациентов. В рамках обзора для сравнения представлен ряд клинических случаев у пожилых пациентов.

Ключевые слова: старение, кожа, дерматоз, пожилой пациент, возрастные изменения, гериатрия, общая врачебная практика

В РФ, по экспертным оценкам, в настоящее время регистрируется ускоренное повышение ожидаемой продолжительности жизни, что способствует увеличению численности лиц пожилого и старческого возраста. В этой связи требуется многосторонний, системный подход к медико-биологическим проблемам старения и старости. Увеличение продолжительности жизни привело к тому, что за медицинской помощью все чаще стали обращаться люди старше 60 лет. Учет особенностей развития, течения, терапии и профилактики заболеваний у пожилых и старых людей — необходимое условие продления активной жизни. Сегодня знать основы геронтологии и гериатрии должны врачи любой специальности. При этом увеличение числа нуждающихся в медицинской помощи пожилых пациентов превышает скорость встречной трансформации организации специализированной медицинской помощи.

В 2017 г. ВОЗ акцентировала внимание на неготовность международной системы охраны здоровья ответить на потребности людей старшего возраста, а также призвала улучшить координацию усилий между врачами разного профиля в оказании им медицинской помощи. Директор Департамента ВОЗ по вопросам старения и жизненного цикла Джон Берд сообщил, что «медицинские и социальные работники на всех уровнях могут сыграть важную роль в улучшении положения пожилых людей». В этой связи ВОЗ рекомендует реагировать на их «комплексные потребности», не ограничиваясь обсуждением болезней, с которыми они приходят к врачам [14, 30].

Одним из важных разделов гериатрии является дерматология пожилого возраста. Патологии кожи и подкожной клетчатки у лиц старших возрастных групп изучены недостаточно, кроме того, данные разных авторов трудно сопоставимы и зачастую противоречивы, в частности из-за их использования в неоднородных популяциях больных. Часть авторов изучали структуру заболеваемости по обращаемости за дерматологической помощью, другие выявляли кожные заболевания у проживающих в домах престарелых или находящихся в гериатрических отделениях.

На просторах бывшего СССР только Н. М. Туранов, А. Ф. Серенко, С. П. Хлебникова определяли интенсивные возрастные показатели, свидетельствующие о высоком уровне распространения дерматозов у пациентов старше 60 лет.

В РФ, по данным Росстата, заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки у лиц старше 60 лет составляет на 1 тыс. лиц у мужчин 88,1 и у женщин — 52,3. 40 % американцев 65–74 лет имеют минимум одно достаточно серьезное кожное заболевание, требующее обращения за помощью врача. У пожилых людей старше 74 лет выявляется еще большая встречаемость тяжелых дерматозов [1, 3, 4, 19].

Написанию статьи сопутствовали определенные трудности, связанные с отсутствием единой классификации дерматозов у пожилых (да

и с классификацией дерматозов вне зависимости от возраста у дерматологов во всем мире нет единогласия), нет четкого понимания какие дерматозы считать «гериатрическими». Некоторые авторы считают целесообразным различать старческие изменения кожи и дерматозы, характерные для лиц пожилого и старческого возраста. Однако провести четкую грань между возрастными (физиологическими) изменениями и заболеваниями довольно сложно. И. В. Давыдовский указывал, что безболезненной старости «реально не существует». Недуги позднего возраста представляют собой, по его выражению, геронтобиоз, или «старческую патергию». Действительно, некоторые болезни лиц пожилого возраста непосредственно «вырастают» из возрастных изменений и этим они отличаются от болезней молодого и среднего возраста [19].

Практическому врачу (терапевту, гериатру, врачу общей практики) важно знать, с какими заболеваниями к нему будут чаще всего обращаться больные пожилого и старческого возраста. Кроме того, практикующему врачу нужно иметь четкое представление о тех дерматозах, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение которых у лиц пожилого возраста имеют особенности, отличающиеся от таковых от лиц молодого и среднего возраста. В данной статье хотелось бы сосредоточиться на самых распространенных дерматозах у пожилых — инфекционных и новообразованиях кожи.

Инфекционные заболевания кожи

Инфекции кожи и мягких тканей относятся к числу самых широко распространенных. Только в США ежегодно регистрируется более 15 млн случаев инфекций данной локализации, а 870 тыс. из них требуют госпитализации, что составляет 7–10 % от всех госпитализаций [23, 25, 27, 30, 32, 35]. У лиц пожилого и старческого возраста чаще развиваются инфекционные болезни кожи и подкожной клетчатки. Важным фактором развития гнойной, грибковой, вирусной инфекций кожи у пожилых, наряду с ослаблением неспецифической резистентности, является снижение гуморального и клеточного иммунитета [23, 27].

Пиодермия

Пиодермия составляет 30–49 % от всех поражений кожи, встречаются во всех возрастных группах населения, но чаще у детей и лиц пожилого возраста. Снижению резистентности к пиококковой инфекции, помимо причин общего порядка, способствует ослабление бактерицидных свойств кожи, обусловленное как ее сухостью, так и плохим уходом. Самыми частыми формами пиодермии у пожилых являются фурункулез, эктима, хроническая язвенная пиодермия, рожа, заеда, паронихия. В отличие от некоторых других инфекций, характеризующихся стертостью клинической картины и вялостью течения, пиодермия в пожилом возрасте может сопровождаться болью, лимфангиитом, лимфаденитом, повышением температуры, септическим состоянием [12, 13]. Необходимо обращать серьезное внимание на каждый случай даже одиночного фурункула у пациентов старше 55–60 лет, не говоря уже о более частом у них остром и, особенно, хроническом фурункулезе (как ограниченном, так и распространенном). Во всех этих случаях, а также при любой форме рецидивирующего фолликулита следует провести тщательное эндокринологическое обследование — фурункулез встречается у 25 % больных сахарным диабетом [23]. Выявление и терапия первичного заболевания позволяют если не полностью решить вопрос с пиодермией у таких пациентов, то значительно повысить эффективность их лечения [23].

Рожа чаще возникает у женщин старше 50 лет и мужчин старше 70 лет. У половины пожилых пациентов рожа локализуется на нижних конечностях, у $^1/_3$ — на лице, преобладает буллезная форма. Чаще, чем у молодых, встречается гангренозная форма. Рожа у пожилых характеризуется тяжелым течением, большей длительностью, высокой температурой, при этом слабым лейкоцитозом, лимфопенией. Входными воротами для стрептококковой инфекции часто служат мацерация, трещины, эрозии межпальцевых складок стоп грибкового и негрибкового происхождения (мозоли, травмы), создающие предпосылки для рецидивирования рожи. Поэтому обязательным условием успешного лечения и предупреждения рецидивов рожи ног у пожилых людей являются микологическое исследование и лечение выявленного микоза стоп (в том числе и стертого).

Пиококковые заеды и паронихию у пожилых пациентов наблюдают реже дрожжевых. В их патогенезе, как и при кандидозе, играют роль сахарный диабет и плохой уход за кожей, а также гиповитаминозы.

Большого внимания заслуживает частая в пожилом возрасте вторичная пиодермия, развивающаяся у ослабленных больных с хроническими язвами, чаще голеней [5].

Наиболее частыми поражениями кожи (не дерматозы) в старческом возрасте являются трофические изменения и язвы, с которыми многие пациенты обращаются напрямую к хирургу. В РФ, по данным ряда авторов, на долю лиц пожилого возраста на амбулаторном приеме у дерматолога приходится 24,3 % пациентов с экземой и 15,5 % — с псориазом, в стационарных условиях — 26,7 и 46,7 % соответственно [2]. Согласно данным другого российского исследования, из 457 гериатрических пациентов с дерматозом, включенных в исследование, 22 % обратились к дерматологу именно с диагнозом экземы [2, 3, 15, 16]. Одной из клинических разновидностей экземы является «экзема застойная». Данное заболевание возникает, как правило, при хронической венозной недостаточности и венозных трофических язвах.

Развитию варикозной экземы способствуют травмы, мацерация кожи, нерациональная наружная терапия варикозных язв. Очаги поражения локализуются на нижних конечностях, преимущественно в области нижней трети голени, часто в непосредственной близости с варикозными язвами, участками склерозирования кожи.

Микозы

Онихомикоз отмечается приблизительно у 40–50 % пациентов старше 60 лет, а микоз стоп — приблизительно у 80 % этой группы населения [9, 22, 31]. У лиц старшего возраста наблюдают, как правило, микозы стоп в сквамозно-гиперкератической (сочетающейся с поражением ногтей) и стертой формах. Онихомикоз у пожилых развивается преимущественно по гипертрофическому типу, нередко достигающему степени онихогрифоза.

Кандидоз кожи безусловно является распространенным инфекционным дерматитом у пожилых. Это объясняется тем, что ведущим звеном в патогенезе кандидоза является «ослабление защитных реакций организма», а в пожилом возрасте имеет место, как правило, сочетание ряда действующих в этом направлении факторов: возрастное снижение иммунной реактивности, учащение нарушений углеводного обмена, мацерация эпидермиса в крупных складках при ожирении, нарушение кровообращения в нижних конечностях, функциональные нарушения пищеварительной системы, гиповитаминозы и др. При наличии упорно протекающего поверхностного кандидоза у пожилых пациентов необходимо прежде всего исключить сахарный диабет и лимфолейкоз. Очень подозрительна для диабета локализация кандидоза в аногенитальной области, особенно у пожилых женщин. Наиболее характерны для лиц пожилого возраста кандидоз складок, микотические заеды и паронихия. В кандидозе углов рта (синонимы — микотическая заеда, интерлабиальный микоз, ангулярный хейлит) у пожилых, помимо инфекции, играет роль совокупность других факторов: западение углов рта, нарушение прикуса, отсутствие зубов или некачественные зубные протезы, мацерация слюной, гиповитаминоз. У пожилых отмечается, как правило, торпидное течение, резистентность к терапии, упорное рецидивирование. Сегодня при всех микозах быстрое и доступное микологическое исследование материала с пораженных участков расставляет точки над «i» в дифференциальной диагностике [31].

Типичным клиническим проявлением кандидоза кожи является наличие четко отграниченных эрозированных очагов поражения с фестончатым краем (первичный морфологический элемент — пустула, после вскрытия которой появляются эрозии).

Вирусные инфекции кожи

В пожилом возрасте вследствие снижения иммунной реактивности организма возрастает заболеваемость вирусными инфекциями, в том числе рецидивирующими формами. Достаточно часто развивается опоясывающий лишай, возбудителем которого является вирус герпеса 3-го типа (вирус *Varicella—Zoster*). Заболеваемость опоясывающим лишаем достигает своего пика в возрасте 75 лет и составляет приблизительно 1 500 случаев на 100 тыс. человек ежегодно [34]. Заболевание развивается при контакте человека со сниженной иммунной резистентностью с вирусом или возникает вследствие реактивации ранее занесенной инфекции. Чаще всего на коже грудной клетки, лица, верхних конечностей появляются болезненные сгруппированные пузырьки с прозрачным содержимым на гиперемированном основании. Течение опоясывающего лишая в пожилом и, особенно, старческом возрасте тяжелое: отмечается наклонность к диссеминации, генерализации, группировке, вторичному инфицированию, резкая болезненность в местах высыпаний, преобладание буллезных, геморрагических и гангренозных форм. Последние три формы в более молодом возрасте практически не встречаются. Тяжелые формы опоясывающего лишая развиваются, как прави-

ло, у ослабленных больных старческого возраста. Они часто сопутствуют онкологическим заболеваниям, гемобластозам, системным заболеваниям, сахарному диабету. Постгерпетическая невралгия, редкая у пациентов моложе 40 лет, отмечается более чем у 40 % больных 60–69 лет и у 50 % пациентов 70 лет и старше [34]. Из-за длительного болевого синдрома у таких пациентов часто развиваются депрессии, рефлекторные сосудистые реакции, ведущие к гипертоническим кризам и приступам стенокардии. Кроме перечисленного, осложнениями опоясывающего лишая у пожилых могут быть энцефаломенингиты, пневмония, плеврит, паралич лицевого нерва, тяжелые поражения тройничного нерва, параличи мочевого пузыря и сфинктера заднего прохода.

Новообразования кожи и паранеопластические дерматозы

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в значительной мере зависит от демографической структуры населения — чем выше доля старших возрастных групп, тем выше «грубый» показатель заболеваемости (*рис. 1, 2*).

Большинство канцерогенных веществ (косвенные канцерогены) должны подвергнуться метаболизации в организме, превратиться в ультимативные формы, прежде чем они смогут поразить ДНК в клетке и инициировать процесс злокачественного роста. «Противовесом» этой токсической системы ферментов служат «обезвреживающие» ферменты, которые, напротив, выводят канцерогенные вещества из организма. Предполагают, что в молодом организме обезвреживающая система ферментов преобладает и в большинстве случаев она способна обезвредить, вывести канцерогенные вещества из организма до того, как проявится их вредное действие. Некоторые исследователи считают, что в организме эффективность этих обезвреживающих ферментов с возрастом не изменяется, но зато усиливается действие токсических ферментов. Поэтому следует ожидать, что в пожилом возрасте сравнительная активность их будет преобладать, и обезвреживающие системы уже не смогут защитить организм от действия канцерогенных веществ. Заболеваемость раком кожи, включая меланому, экспоненциально возрастает с возрастом, видимо, отчасти в связи с накопительным воздействием канцерогенов в течение жизни, влияющих на клеточное деление и приводящих к риску мутаций. Главным этиологическим фактором развития рака кожи является ультрафиолетовое излучение [33, 37]. У более половины людей, доживших до 70 лет, наблюдали хотя бы один гистологический вариант рака кожи. Источников, из которых может образоваться злокачественная опухоль в коже, множество.

Наиболее распространенные типы опухолей кожи у пожилых людей [17]:

- доброкачественные опухоли: себорейный кератоз, капиллярные гемангиомы, акрохордоны, гиперплазия сальных желез;
- предраковые образования: старческий кератоз, болезнь Боуэна;
- злокачественные опухоли: базально-клеточный рак (базалиома) — от 45 % (в популяции в целом) до 96,8 % (у лиц старше 60 лет) злокачественных опухолей кожи; плоскоклеточный рак (около 20 % злокачественных опухолей кожи в популяции в целом); меланома (менее 4 % зло-

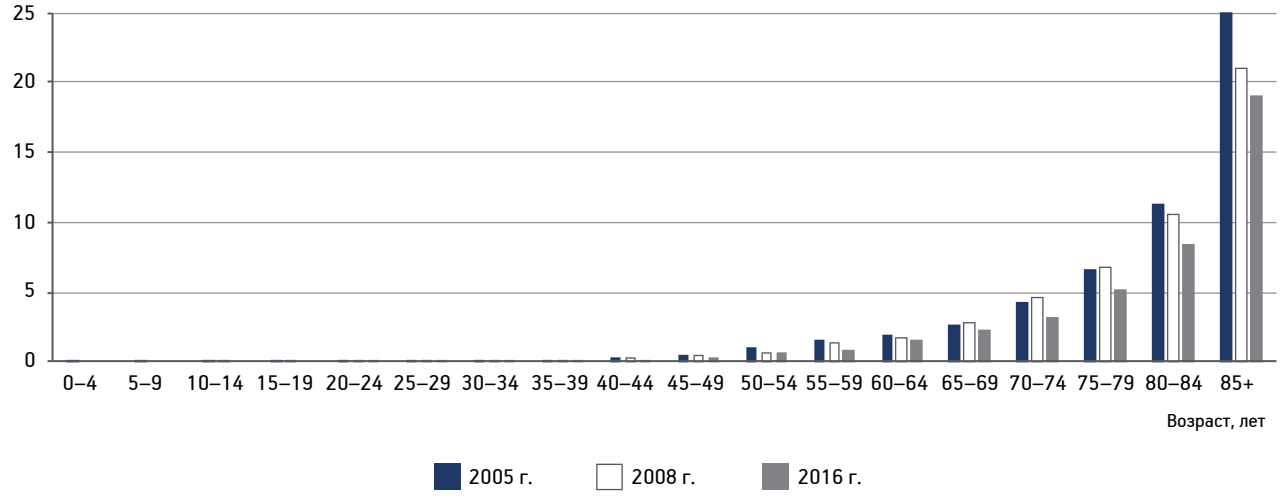


Рис. 1. Распределение показателей заболеваемости населения РФ злокачественными новообразованиями кожи по возрасту, на 100 тыс. населения

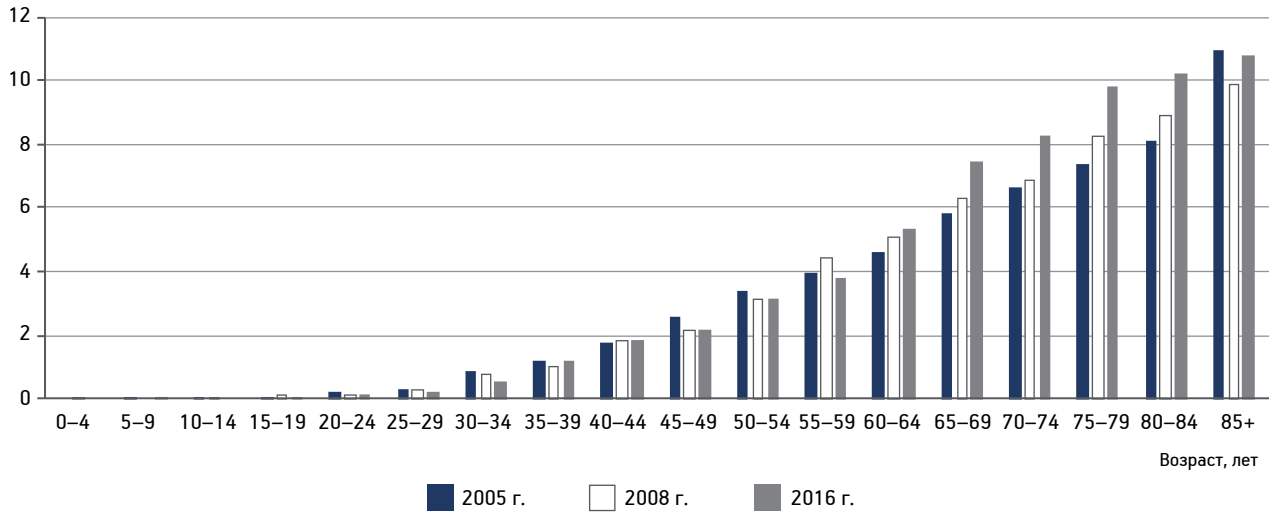


Рис. 2. Распределение показателей заболеваемости населения РФ меланомой кожи по возрасту, на 100 тыс. населения

качественных опухолей кожи в популяции в целом и более 16 % у лиц старше 60 лет).

В мире ежегодно регистрируют 2–3 млн первичных случаев злокачественных новообразований кожи. Динамика показателей заболеваемости населения РФ злокачественными новообразованиями кожи в различных возрастных группах (на 100 тыс. человек) в 2016 г.: 55–59 лет — 61,29 случая; 60–64 года — 101,69; 65–69 лет — 168,42; 70–74 года — 225,12 и так далее (прогрессивный рост до 85 лет и старше) [6].

Базалиома является самой частой опухолью кожи (по данным разных авторов, частота составляет 45–96,8 % от всех раковых поражений кожи) [14], в 75 % поражает лицо. Для базалиомы характерны три признака: одиночность поражения, локализация в центре лица, наличие телеангиэктазии на поверхности очага.

Дерматозы параонкологические (синоним — дерматозы паранеопластические) — кожные реакции на злокачественные новообразования внутренних органов и систем, которые изменяют физиологические процессы в организме и приводят к накоплению в нем обычно биологически активных веществ (гормоны, факторы роста и другие) и опухолевых антигенов, способствующих возникновению новых клинических симптомов [17].

Поражения кожи и слизистой оболочки при этом можно разделить на три группы [17]:

• наследственные синдромы, при которых злокачественная опухоль сочетается с заболеванием кожи и слизистой оболочки;

• паранеопластические дерматозы, обусловленные влиянием опухоли на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма;

• метастазирование злокачественных опухолей в кожу и слизистую оболочку.

Патологические изменения в клетках кожи начинают происходить задолго до того, как они (данные изменения) станут заметны невооруженным глазом.

Дерматоскопия — простой и очень информативный диагностический метод, позволяющий диагностировать некоторые заболевания кожи на ранних стадиях развития. Это инструментальный неинвазивный метод исследования, при котором изучаются образования на коже с хорошей освещенностью с 5–10-кратным увеличением поверхности.

Создание масляной среды между оптикой и поверхностью кожи в сочетании с сильным освещением позволяет не только увидеть поверхность, но и «заглянуть внутрь» опухоли. Таким образом, точность диагностики с использованием дерматоскопа значительно возрастает по сравнению с обычным осмотром. Изучение кожных новообразований с помощью увеличительного прибора позволяет выявить данные изменения намного раньше и при необходимости назначить соответствующее лечение, тем самым предотвратив прогрессирование патологии и развитие осложнений в дальнейшем. Следовательно, показанием для дерматоскопии может быть любое новообразование кожи или слизистой оболочки. Учитывая широкое разнообразие опухолей кожи, поставить диагноз «на глаз», особенно «недерматологу», удается не всегда. В сложных ситуациях необходимо направлять пациентов к дерматовенерологу для дерматоскопии. В соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю

«дерматовенерология», дерматоскопами должны быть оснащены все кожно-венерологические диспансеры.

Отличительной чертой дерматозов у пожилых людей является их возникновение на фоне других, чаще всего хронических заболеваний, в результате чего развивается так называемый синдром взаимного отягощения. При этом сочетание симптомов дерматоза с симптомами сопутствующих заболеваний, число которых по мере старения увеличивается, создает значительные диагностические и лечебные сложности. С другой стороны, источником ошибок диагностики может быть наличие «букета» симптомов при системных дерматозах, удельный вес которых достаточно высок. В геронтологии известны случаи несоответствия между скудной симптоматикой и тяжестью заболевания, со склонностью к хроническому рецидивирующему течению и появлению атипичных форм дерматозов [11, 12, 24, 26, 29]. Клинические наблюдения не позволяют безоговорочно согласиться с мнением ряда авторов, что течение кожных болезней у пожилых и старых людей отличается упорством, вялостью, длительностью, резистентностью к лечению, склонностью к рецидивам, а соответствующих сравнительных исследований не проводилось. По нашему мнению, авторы подобных высказываний-взглядов *a priori* проводят аналогию с другими гериатрическими заболеваниями. Пожилой и даже старческий возраст сам по себе еще не является предпосылкой для более тяжелого течения любого дерматоза. С клинической точки зрения, для прогноза гораздо большее значение имеет наличие тяжелых, особенно декомпенсированных хронических заболеваний, а также мультиморбидность, но и то, и другое возможно и в молодом возрасте [20].

Оценка соматического состояния пожилого пациента в обязательном порядке должна включать осмотр всех кожных покровов (даже при отсутствии соответствующих жалоб). Сбору анамнеза у пожилых с дерматозами необходимо посвятить достаточно много времени, так как от его тщательности во многом будет зависеть эффективность последующей терапии. Необходимо выяснить: перенесенные кожные и соматические заболевания, сопутствующие соматические заболевания, лекарственные препараты, получаемые больным в прошлом и в настоящее время, аллергоанамнез.

Также важно обратить внимание на то, что у пожилых вредна не только гипо-, но и гипердиагностика в силу неправильного восприятия возрастных норм, данных функциональных исследований и клинических анализов, трактовка их как симптомов заболевания и последующая нерациональная фармакотерапия [18, 24, 36].

Для эффективного лечения и профилактики дерматозов у пожилых чрезвычайно важно соблюдение гигиенических норм (герогигиена). Зачастую в силу немощности, психических заболеваний, плохих бытовых и экономических условий пожилые пациенты не соблюдают элементарные гигиенические нормы, что становится причиной и усугубляет течение дерматозов.

Трудности оказания лечебно-профилактической помощи лицам пожилого возраста обусловлены также тем, что гериатрическая фармакология (так же, как и педиатрическая) находится в стадии становления. Подавляющее большинство фармпрепаратов прошли клинические испытания на молодых или людях среднего возраста.

Фармакотерапия у пациентов пожилого возраста имеет ряд сложностей по следующим причинам [7, 8, 21]:

- возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики;
- вынужденная полипрагмазия из-за полиморбидности;
- низкая комплаентность;
- высокая частота побочных эффектов;
- ограниченные финансовые возможности для покупки эффективных лекарств.

У пожилых пациентов в силу полиморбидности важно учесть лекарственное взаимодействие различных препаратов, рассмотреть возможность отмены на время части из них (соотнеся важность решения кожной и соматических проблем). Безусловно, при возможности, необходимо отдавать предпочтение наружному лечению, внимательно отнестись к уходу за кожей (он должен отличаться от такового в других возрастных периодах). Через чувствительную кожу пожилых людей препараты всасываются быстрее и системные эффекты проявляются быстрее, поэтому для пожилых предпочтительны более легкие лекарственные формы — кремы или эмульсии (особенно на лице и в складках кожи) [7, 8, 24, 28].

Заключение

В процессе послевузовской подготовки врачей гериатров, семейных врачей и терапевтов важно уделять больше внимания вопросам гериатрической дерматологии, правильного ухода за кожей

пожилых пациентов, отличиям физиологического и патологического старения кожи, связи соматических заболеваний и заболеваний кожи у пожилых, индивидуальному подходу к терапии, соответствующему возрастным особенностям пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. Альбанова В.И. Дерматозы климактерического периода // Рос. журн. кожн. и вен. болезней. 2002. № 2. С. 38–41.

2. Довжанский С.И. Патогенез и клиника хронических дерматозов у больных пожилого и старческого возрастаю // Вестн. дерматол. венерол. 2002. № 6. С. 8–11.

3. Звездина И.В. Оптимизация местной терапии пруригинозной экземы и кожного зуда у лиц пожилого и старческого возраста: Дис. канд. мед. наук. М., 2005.

4. Ибрагимов Ш.И. Структура кожной патологии у лиц пожилого и старческого возраста // Вестн. дерматол. 1990. № 2. С. 37–40.

5. Ибрагимов Ш.И. Особенности клиники, патогенеза и терапии экземы у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. канд. мед. наук. М., 1991.

6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им П.А.Герцена, 2018.

7. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Киев: МОРИОН, 2008.

8. *Кузина З.А., Варламова Н.А., Исаева О.И. и др.* Совершенствование терапии зудящих дерматозов в геронтологии // Естественные и технические науки. 2015. Т. 9. № 87. С. 52–54.

9. Курдина М.И. Онихомикозы в геронтологии // Дерма. 2002. № 2. С. 4–6.

10. Лазебник Л.Б. Практическая гериатрия. М., 2002.

11. Лецкалюк А. Основные звенья клинического диагноза и источники его ошибок. Киев, 2007.

12. Масюкова С.А., Гладько В.В., Устинов М.В. и др. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 3. С. 180–185.

13. Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ, 2004.

14. Пресс-релиз ВОЗ 2017 «Службы здравоохранения не должны более оставлять пожилых людей без внимания».

15. Сергеева И.Г. Региональные особенности патологии кожи в пожилом возрасте в условиях промышленного центра Западной Сибири (сравнительное эпидемиологическое и клинико-морфологическое исследование): Дис. докт. мед. наук. М., 2008.

16. Сергеева И.Г., Якубович А.И. Воспалительные заболевания кожи в пожилом и старческом возрасте // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 5. С. 161–163.

17. *Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л.* Секреты дерматологии. М.: Бином, 1999.

18. Чеботарев Д.Ф. Гериатрия: Учеб. пособие. М.: Медицина, 1990.

19. Шелюженко А.А., Браиловский А.Я. Кожные болезни у лиц пожилого и старческого возраста. Киев: Здоровья, 1982.

20. Batisse D., Bazin R., Baldeweckt T. et al. Age related changes in the folding capacity of the skin. France: L'Oreal Recherche, Paris. 2002. P. 34.

21. Bayliss E.A., Steiner J.F., Fernald D.H. et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases // Ann. Fam. Med. 2003.Vol. 1. № 1. P. 15–21.

22. Calabro G., Gallo L., Pontillo A., Rescigno O. An epidemiological survey of onychomycosis in aged patients // J. EADV. 2007. P. 443.

23. Casqueiro J., Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis // Indian J. Endocr. Metab. 2012. Vol. 16. P. 27–36. doi: 10.4103/2230-8210.94253

24. Chang A.L., Wong J.W., Endo J.O., Norman R.A. Geriatric dermatology review: major changes in skin function in older patients and their contribution to common clinical challenges // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2013. Vol. 4. P. 724–730. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.014.

25. Edelsberg J., Taneja C., Zervos M. et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections // Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15. P. 1516–1518.

26. Fuchs Z., Blumstein T., Novikov I. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest in Israel // J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53. № 3. P. 447–455.

27. Hahnel E., Lichterfeld A., Blume-Peytavi U., Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: a systematic review // J. Tiss. Viability. 2016. P. 20–38. doi: 10.1016/j.jtv.2016.04.001.

28. *Hahnel E., Blume-Peytavi U., Trojahn C., Kottner J.* Associations between skin barrier characteristics, skin conditions and health of aged nursing home residents: a multi-center prevalence and correlational study // BMC Geriat. 2017. Vol. 17. № 1. P. 63. doi: 10.1186/s12877-017-0655-5.

29. *Kingston A., Robinson L., Booth H. et al.* Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // Age and Ageing. 2018. Vol. 47. № 3. P. 374–380. doi:10.1093/ageing/afx201.

30. Life Extension Advocacy Foundation (LEAF). 2017. Does WHO Five Year Plan Leave Healthy Aging Out of the picture? https://www.leafscience.org/does-who-five-year-plan-leave-healthy-aging-out-of-the-picture/.

31. Martin E.S., Elewski B.E. Cutaneous fungal infections in the elderly // In: Geriatric Dermatology (ed. by B.A.Gilchrest). Philadelphia, WB Saunders, 2002. P. 59. doi: 10.1016/S0749-0690(03)00034-X.

32. Ray G.T., Suaya J.A., Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 3. P. 252.

33. Sachs D.L., Marghoob A.A., Halpern A. Skin cancer in the elderly // In: Geriatric Dermatology (ed. by B.A.Gilchrest). Philadelphia, WB Saunders, 2001. P. 715. doi: 10.1016/s0749-0690(05)70095-1.

34. Scott F.T., Leedham-Green M.E., Barrett-Muir W.Y. et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London // J. Med. Virol. 2003. Vol. 70. № I. P. 24–30. doi: 10.1002/jmv.10316.

35. Shen H.N., Lu C.L. Skin and soft tissue infections in hospitalized and critically ill patients: a nationwide population-based study // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. P. 151.

36. World Healthcare Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html.

37. World report on ageing and health. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/health-older-people/ru/.

Поступила в редакцию 09.10.2018
После доработки 26.11.2018
Принята к публикации 24.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 375–382

A. V. Vlasova [1], *A. A. Martynov* [2]

FEATURES OF DIAGNOSIS AND CLINICAL PICTURE OF COMMON DERMATOSES IN THE ELDERLY AND SENILE AGE

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: avvla@mail.ru; [2] State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, 3 bld. 6 Korolenko str., Moscow 107076, e-mail: aamart@mail.ru

The review article presents data on common dermatoses in elderly patients. At present, this topic is practically not discussed in the Russian geriatrics. The urgency of the problem is increasing due to the increase in life expectancy and the deterioration in the availability of specialized care (in particular, dermatological care), especially for elderly patients. The review discusses a number of clinical cases in elderly patients. This article is addressed to geriatrics, general practitioners, general practitioners (family doctors).

Key words: *aging, skin, dermatosis, elderly patient, age-related changes, geriatrics, general practice*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.82:612.68

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 383–389

У. Ф. Гашимова, А. Р. Аллахвердиев, Е. О. Байрамова, Ч. Ю. Касумов

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ*

Институт физиологии им. акад. Абдуллы Караева, AZ1100, Баку, ул. Шарифзаде, 78, e-mail: ulduz.hashimova@science.az

В статье представлены результаты компьютерного анализа биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ) долгожителей, их родственников и лиц, не связанных родством с долгожителями (условно принята как контрольная группа). Регистрацию ЭЭГ осуществляли в условиях спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Для каждой группы определяли среднюю спектральную мощность, частотные характеристики, индексы ЭЭГ в диапазонах δ-, θ-, α- и β-ритмов. На основании полученных данных сделано предположение о том, что у долгожителей усиление восходящих влияний синхронизирующего звена и ослабление активирующих посылок неспецифических систем мозга является отражением активности тормозных механизмов, необходимых для пополнения мобилизационных ресурсов. Наличие у родственников долгожителей меньшей процентной представленности δ-ритма и большей выраженности индекса α-ритма в височных областях, в сравнении с контрольной группой, свидетельствует о более оптимальном уровне процессов, ответственных за память, интеграцию афферентной (слуховой и зрительной) информации и гармонизацию эмоционального фона.

Ключевые слова: долгожители, родственники, контрольная группа, ЭЭГ, компьютерный анализ, функциональное состояние мозга

Исследованию особенностей функционального состояния головного мозга у лиц пожилого и старческого возраста посвящено достаточное количество работ [12, 19, 20, 23, 27]. При этом большинство из них охватывают возрастную группу лиц до 90 лет, принятую в международной классификации как порог, после которого начинается долгожительство [9], и в недостаточной степени затрагивают проблему мозговой деятельности у долгожителей — представителей максимальной видовой продолжительности жизни [22].

Имеющиеся в литературе единичные работы, посвященные особенностям биоэлектрической активности мозга у представителей долгожительских популяций, свидетельствуют о наличии национально-этнических особенностей старения мозга, послуживших основанием высказать положение о замедленном темпе старения в регионах с высоким уровнем долголетия [22].

В настоящей работе предпринята попытка исследовать особенности функционального состояния мозга у долгожителей на основе компьютерного анализа структуры электроэнцефалограммы (ЭЭГ), высокоинформативного неинвазивного метода исследования деятельности мозга. Учитывая, что генетический фактор значим в обеспечении долголетия, а азербайджанские популяции долгожителей отличаются особенно высоким процентом семейного долгожительства до 75 % [22], в работе также проведен сравнительный анализ структуры ЭЭГ у родственников долгожителей с группой лиц, не имеющих родства с долгожителями, условно принятой как контрольная.

Материалы и методы

Исследования проводили среди населения 18 близкорасположенных друг от друга селений Ленкоранского района, расположенного в юго-восточной части Азербайджана, в зоне Талышских гор, которая традиционно считается зоной активного долголетия. Были обследованы три группы населения: 1-я — собственно долгожители (24 человека 90 лет и старше, из них 13 женщин и 11 мужчин), 2-я (группа родственников) — дети долгожителей (25 человек, из них 13 женщин и 12 мужчин), 3-я (контрольная группа) — представители семей, где не отмечены случаи долгожительства (24 человека, из них 12 женщин и 12 мужчин). Возраст людей контрольной группы коррелировал с возрастом людей из группы родственников и составлял 40—64 года. Примечательно то, что в 66 % случаев, то есть у подавляющего большинства обследованных долгожителей, имелось указание на семейное долгожительство.

* Работа поддержана Фондом развития науки при президенте Азербайджанской Республики (EİF-KETPL-2-2015-1(25)-56/36/3-M-54).

Запись ЭЭГ проводили с регистрацией в 16 стандартных отведениях монополярно по Международной системе «10–20» (*Fρ1/Fρ2* — лобные полюса; *F3/F4* — лобные области, *C3/C4* — центральные, *P3/P4* — теменные, *O1/O2* — затылочные, *F7/F8* — передневисочные, *T3/T4* — средневисочные и *T5/T6* — затылочно-височные) с помощью компьютерного комплекса «Нейрон—Спектр-5» (Россия, 2012) при постоянной времени 0,3 с и при верхнем ограничении частот 35 Гц. В качестве референтного использовали ипсилатеральный ушной электрод. Запись проводили в состоянии расслабленного бодрствования при закрытых глазах, после предварительной адаптации испытуемых к условиям обследования. Состояние расслабленного бодрствования, или состояние покоя, характеризуется определенной структурной организацией ЭЭГ и расценивается исследователями как готовность к предстоящей деятельности [15, 26]. Компьютерную обработку ЭЭГ проводили с использованием системы анализа по программе «Нейрон-Спектр.NET» (Россия, 2012). Эпоха анализа составляла 6 с. Анализировали по 10 безартефактных эпох ЭЭГ. Для каждого отведения методом быстрого преобразования Фурье [10] вычисляли и усредняли спектральную мощность, частоту, индекс ЭЭГ для частотных диапазонов: δ- (0,5–4 Гц), θ- (4–7 Гц), α- (8–13 Гц), β-низкочастотного (β-1, 14–19 Гц) и β-высокочастотного (β-2, 20–35 Гц) ритмов. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2007. Достоверность различия показателей у обследованных групп определяли с использованием метода *U*-критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. За уровень статистической значимости принято значение $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ основных ритмов ЭЭГ в обследованных группах в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами позволил выявить следующие особенности. Как видно из данных *рис. 1*, на ЭЭГ долгожителей высокую среднюю спектральную мощность δ-ритма наблюдали в лобных (*Fρ1/Fρ2* — 30мкВ^2 и *F4* — 15мкВ^2), теменно-затылочных (*P3/O1* — 12мкВ^2) и височных (*F7/F8/T4* — 12–14мкВ^2) областях коры. Наблюдали высокий средний индекс δ-ритма в лобных (*Fρ1/Fρ2* — 59 %; *F3/F4* — 45–47 %), теменно-затылочных (*P3* — 40 %, *O1/O2* — 45–48 %) и височных (*F7/F8* — 58 %, *T4/T5* — 51 %) областях коры (*рис. 2*), средняя частота которого находилась в пределах 0,97–1,34 Гц.

Спектральная мощность θ-ритма колебалась в пределах 3–6 мкВ^2 (максимально в отведениях *Fρ1, C3, P3*). Средний индекс составил 17–24 % (максимально в отведениях *C3/C4*; *P3/P4*), средняя частота θ-ритма — 6,15–6,63 Гц.

Средняя спектральная мощность α-ритма у долгожителей имела низкие величины в центральных (*C3/C4*), теменных (*P3/P4*) и затылочных (*O1/O2*) областях коры, составляя 3,97–4,77 мкВ^2. Наряду с этим наблюдали низкий

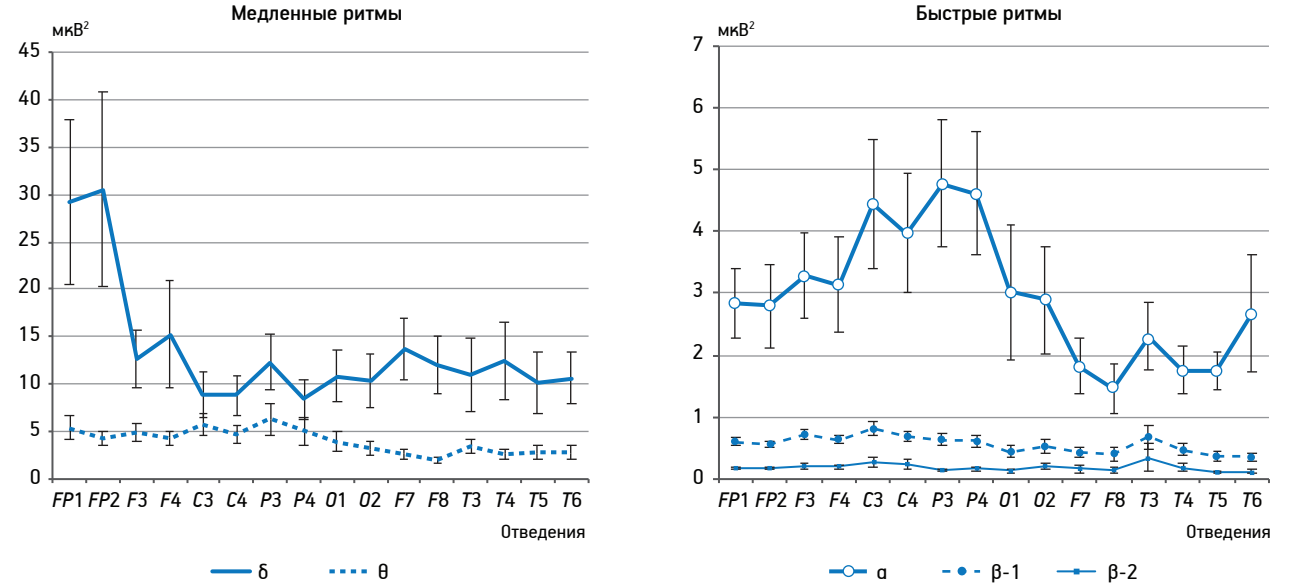


Рис. 1. Спектры мощности ЭЭГ у долгожителей при фоновой записи

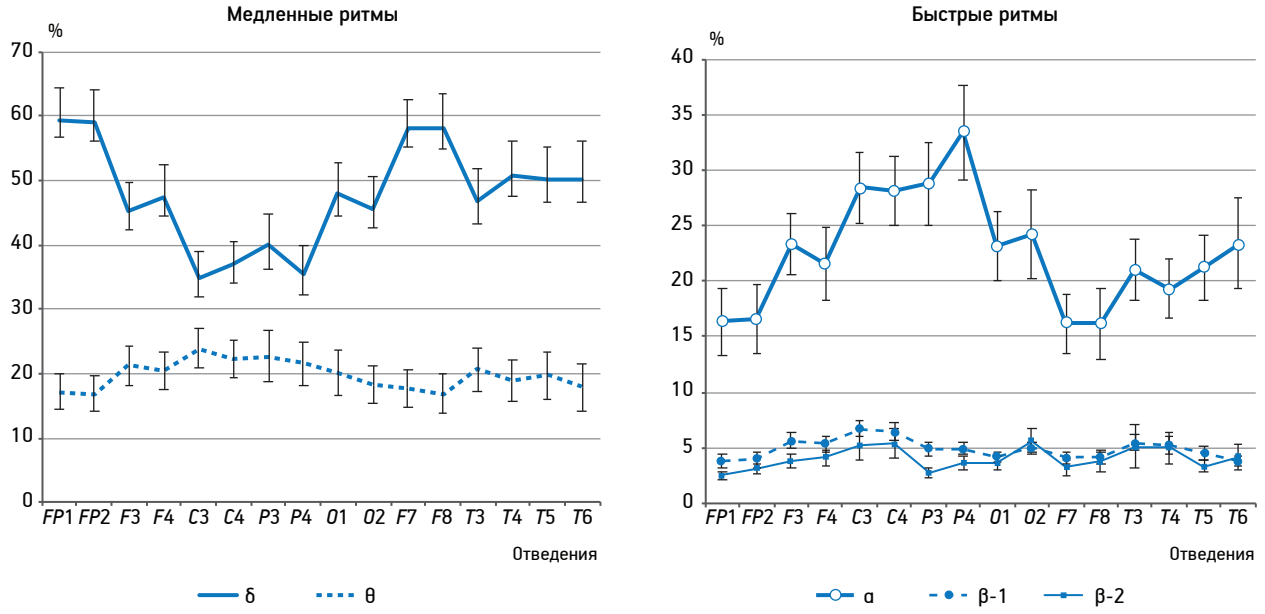


Рис. 2. Индексы ритмов ЭЭГ у долгожителей при фоновой записи

индекс α-ритма (28–33 %) в центрально-теменно-затылочных (*C3/C4*, *P3/P4*; *O1/O2*) областях коры. При этом средняя частота α-ритма в этих областях коры соответствовала 9,37–9,56 Гц. Средняя спектральная мощность β-1 и β-2 ритмов имела низкие значения. Индексы β-1 ритма показали максимальные значения в центральных (*C3/C4* — 6,5–6,7 %), а β-2 ритма — в центральных и затылочных (*C3/C4* — 5,3–5,4 %, *O2* — 5,6 %) областях коры. Средняя частота β-1 ритма была равна 16–16,4 Гц, а β-2 ритма — 23,4–24,7 Гц.

В целом компьютерный анализ фоновой ЭЭГ показал, что у долгожителей в структуре электрической активности отмечается инверсия α-ритма в сочетании со значительным нарастанием медленных ритмов (δ- и θ-ритмы). Наличие тесных связей частотных спектров ЭЭГ с различными аспектами мозговой деятельности отражено в большом количестве литературных данных [3, 7, 14, 18, 29]. Инверсия α-ритма и наличие выраженной медленной активности (δ- и θ-ритмы) в структуре фоновой ЭЭГ зрелого человека является негативным симптомом с точки зрения скорости психических процессов и интеллектуальной работоспособности [24, 28]. Выраженность же медленноволновой активности в височных отведениях (*F7/F8*, *T3/T4*, *T5/T6*) в узком частотном диапазоне (θ-ритм — 6,2–6,6 Гц) рассматривается как проявление нарушения активационных систем [5, 17]. Высокое содержание δ- и θ-ритмов в спектральной мощности ЭЭГ, как развитие защитного торможения, свидетельствует о сниженной функциональной активности коры головного мозга [6]. По другим данным [4, 6], доминантность ритмов медленного частотного диапазона свидетельствует об ослаблении активационных влияний на кору со стороны подкорковых образований. Суммарная корковая электрическая активность находится под постоянным контролем регуляторных подкорковых систем, объединенных в комплекс образований, получивших название «неспецифические системы мозга». Рассматривая полученные результаты с позиции деятельности неспецифических систем мозга [21, 25], можно отметить отражение в структуре электрической активности корковых областей у долгожителей усиления восходящих влияний синхронизирующего звена и ослабление активационных посылок. Настоящие результаты отражают структурную организацию ЭЭГ в состоянии покоя. В то же время, интерес представляет изменение структуры ЭЭГ при переходе от покоя в состояние активной деятельности, что позволит определить адаптационные возможности мозга. Данные исследования проводятся нами сейчас и будут представлены в дополнение к настоящим в ближайшее время.

Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, что структура ЭЭГ долгожителей в состоянии покоя, отражающая диффузное преобладание медленных спектров, свидетельствует о преобладании восходящих влияний синхронизирующего и ослаблении воздействий десинхронизирующего звеньев неспецифических систем. Данный

дисбаланс в центральных регуляторных аппаратах противоположен ходу онтогенетического развития, являясь отражением общего процесса изменений от зрелого периода развития к старению, и он отчетливо выражен и в долгожительской группе лиц. В то же время, в связи с истощением функциональных возможностей по мере старения, не исключено, что полученные результаты о преобладании в структуре корковых областей, в состоянии покоя, тормозных процессов свидетельствуют о мобилизации ресурсов для предстоящей активной деятельности.

Межгрупповое сопоставление результатов родственников с лицами, не имеющими родства с долгожителями, позволило выявить определенные различия в структуре электрической активности. В частности, у родственников при сравнении с контрольной группой отмечали низкую спектральную мощность медленного δ-ритма в височных (соответственно, *T3* — 3,97±0,71 и 7,29±1,36 мкВ^2; T6 — 6,17±1,21 и 18,42±7,21 мкВ^2, $p<0,05$) и затылочной (соответственно, *O1* — 3,12±1,10 и 9,06±3,77 мкВ^2, $p<0,05$) областях (*рис. 3*). Достоверно низкий средний индекс этого ритма выявлен у родственников по сравнению с контрольной группой в теменной (соответственно, *P4* — 27,74±3,86 и 38,83±4,97 %, $p<0,05$), затылочной (соответственно, *O2* — 23,42±5,47 и 37,77±4,72 %, $p<0,05$) и височной (соответственно, *T5* — 56,71±4,4 и 43,93±4,69 %; *T6* — 59,26±4,72 и 43,23±5,01 %, $p<0,05$) областях коры (*рис. 4*).

Средняя частота δ-ритма у родственников по сравнению с контрольной группой была недостоверно высока в некоторых исследованных областях коры (соответственно, *C4* — 1,56±0,08 и 1,26±0,05 Гц; *P4* — 1,53±0,08 и 1,07±0,07 Гц; *O2* — 1,38±0,12 и 0,97±0,07 Гц). Согласно полученным данным, показатели θ-ритма у родственников и в контрольной группе достоверно не отличались. По данным же анализа показателей α-ритма у родственников в сравнении с контрольной группой выявлено недостоверное преобладание средней спектральной мощности этого ритма в теменно-затылочных (*P3*/*P4*; *O1*/*O2*) областях коры головного мозга (см. рис. 3). Индекс α-ритма (см. рис. 4) у группы родственников по сравнению с контрольной имел более высокие значения в центрально-теменных (соответственно, *C4* — 38 и 41 %; *P3* — 44 и 47,5 %, $p>0,05$), затылочной (соответственно, *O2* — 31 и 35 %, $p>0,05$) и височных (соответственно, *F7* — 20,36±2,48 и 32,66±3,43 %, $p<0,05$; *F8* — 17,25±2,69 и 29,9±3,86 %, $p<0,05$; *T4* — 20,85±2,13 и 30,74±4,23 %, $p<0,05$; *T6* — 23,3±3,04 и 33,36±5,35 %, $p<0,05$) областях коры. Средняя частота α-ритма в обеих группах соответствовала 9,7–10 Гц. Статистический анализ ЭЭГ-данных показал, что у родственников по сравнению с контрольной группой средняя спектральная мощность β-1 ритма в центрально-теменных (соответственно, *C3*/*C4* — 0,73±0,07 и 1,22±0,06 мкВ^2; *P3*/*P4* — 0,75±0,10 и 1,08±0,06 мкВ^2, $p<0,05$) и височной (соответственно, *T3* — 0,39±0,05

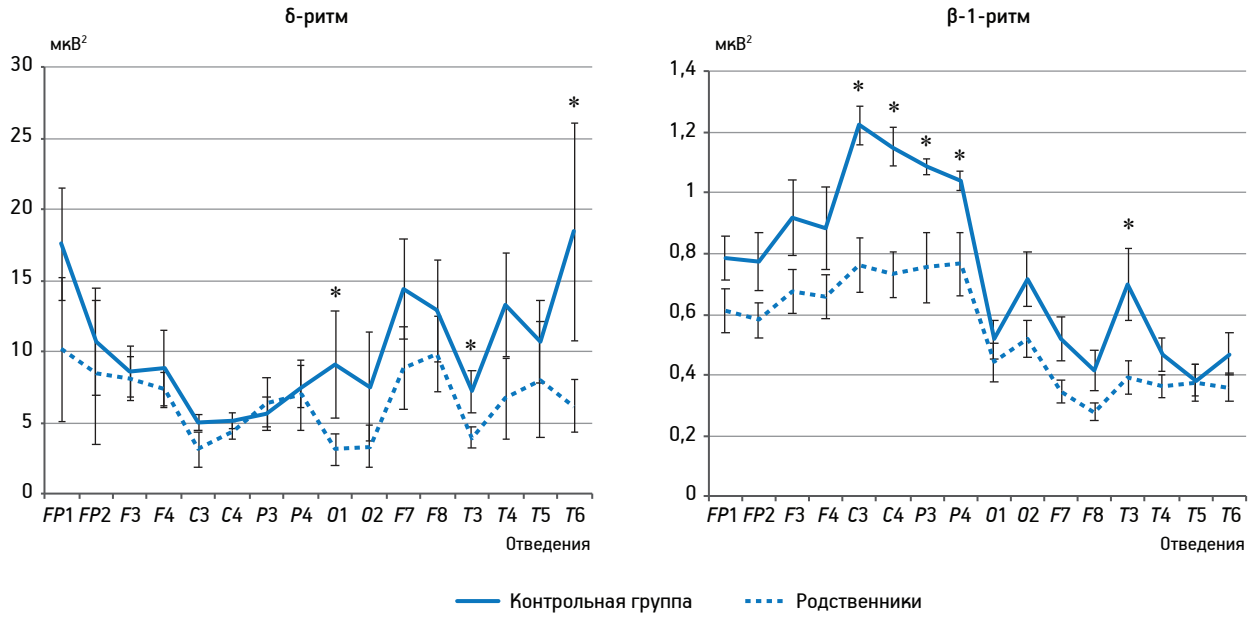


*Рис. 3. Спектры мощности ЭЭГ у лиц контрольной группы и у родственников при фоновой записи, * $p<0,05$*

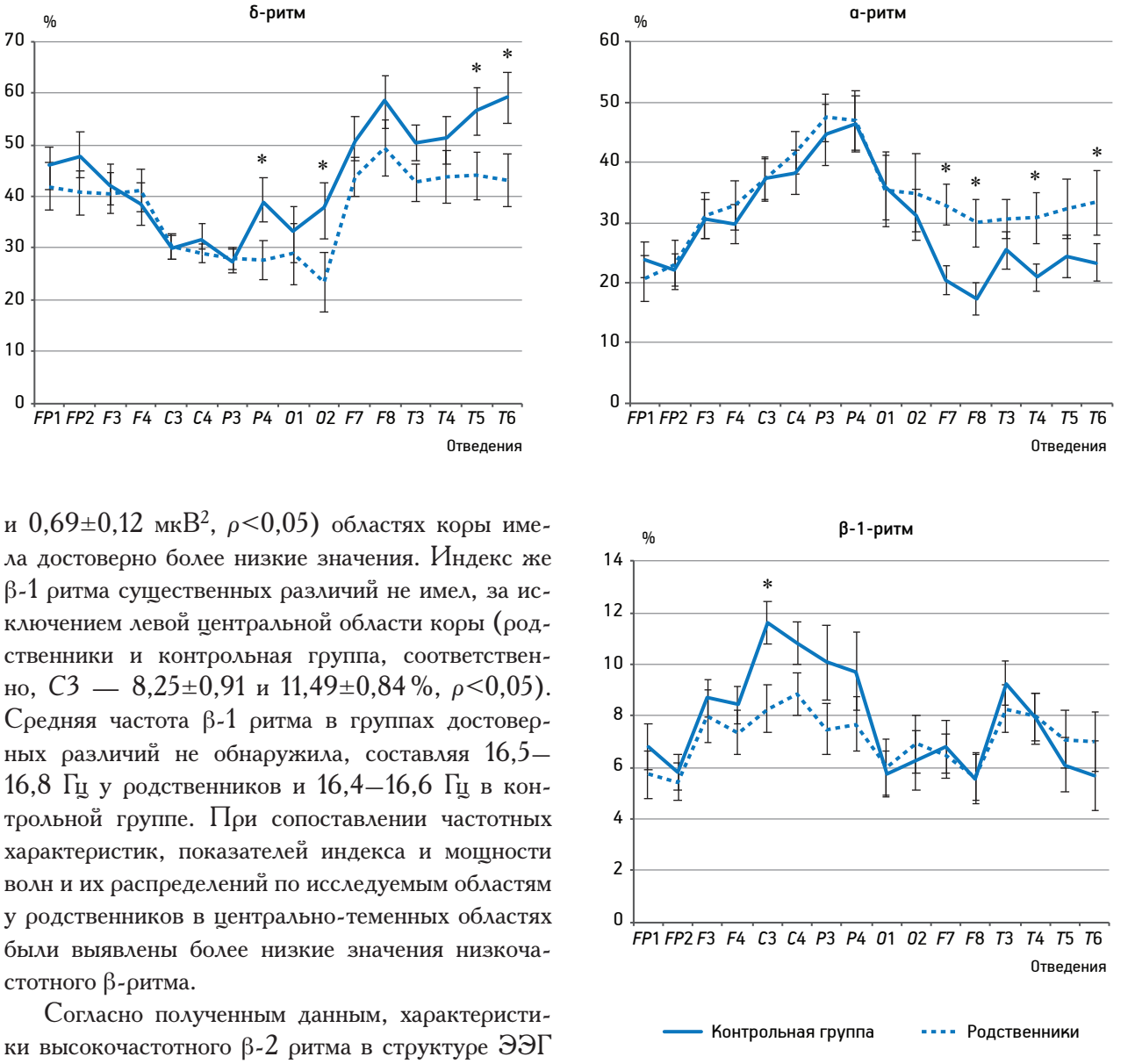


*Рис. 4. Индексы ритмов ЭЭГ у лиц контрольной группы и у родственников при фоновой записи, * $\rho<0,05$*

и 0,69±0,12 мкВ^2, $\rho<0,05$) областях коры имела достоверно более низкие значения. Индекс же β-1 ритма существенных различий не имел, за исключением левой центральной области коры (родственники и контрольная группа, соответственно, *C3* — 8,25±0,91 и 11,49±0,84 %, $\rho<0,05$). Средняя частота β-1 ритма в группах достоверных различий не обнаружила, составляя 16,5—16,8 Гц у родственников и 16,4—16,6 Гц в контрольной группе. При сопоставлении частотных характеристик, показателей индекса и мощности волн и их распределений по исследуемым областям у родственников в центрально-теменных областях были выявлены более низкие значения низкочастотного β-ритма.

Согласно полученным данным, характеристики высокочастотного β-2 ритма в структуре ЭЭГ у родственников и контрольной группы достоверно не отличались.

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов в группах родственников долгожителей с контрольной группой выявил определенные различия в структурной организации ЭЭГ, касающиеся, главным образом, характеристик δ-ритма, α-активности и β-1 ритма. Существенные различия между группами среди характеристик α-ритма были выявлены по показателям индекса. В группе родственников долгожителей α-индекс был выше ($\rho>0,05$) в центрально-теменных областях и, в значительной степени, ($\rho<0,05$) в височных отделах. Наряду с этим, у родственников долгожителей в сравнении с контрольной группой отмечены более низкие значения спектральной мощности и индекса δ-ритма в височных и каудальных областях, а также величины низкочастотного β-1 ритма в центрально-теменных отделах.

Если учесть, что меньшая выраженность δ-активности в структуре ЭЭГ отражает бóльшую активность, а бóльший процент α-ритма (для состояния покоя) свидетельствует об оптимальности функционирования мозга [4, 6], то можно предположить у родственников долгожителей более оптимальный уровень активности височных областей в сравнении с контрольной группой. В то же время, учитывая функциональные особенности височных областей мозга, можно предположить у родственников долгожителей более оптимальный уровень процессов, ответственных за память, интеграцию

афферентной (слуховой и зрительной) информации и гармонизацию эмоционального фона [6, 8, 13].

Также интерес представляет наличие в структуре ЭЭГ центрально-теменных областей коры у лиц контрольной группы более высоких значений спектральной мощности и индекса низкочастотного β-ритма. Как известно, низкочастотный β-ритм в спектре β-диапазона биоэлектрической активности головного мозга характерен для лиц пожилого возраста [4, 28]. Более низкие значения низкочастотного β-ритма в центрально-теменных областях у родственников долгожителей, имеющих тесные связи со структурами мезодиэнцефальной области, вероятно, можно рассматривать как показатель замедления процесса перехода структуры ЭЭГ от зрелого возраста к пожилому.

В литературе имеется указание на связь уровня характеристик β-1 ритма с дезадаптационными расстройствами [11]. Наличие в структуре ЭЭГ высоких значений этой характеристики коррелирует с начальными стадиями расстройства адаптации, с появлением тревоги, повышением процессов возбуждения. В ряде исследований также показано, что повышенные значения β-ритма характерны для ригидных испытуемых, в то время как более низкие значения этого ритма отмечаются у пластичных людей [18, 29]. Известно, что компенсаторные процессы как результат пластичности мозга обеспечиваются за счет реорганизации нейронных сетей [30]. На основе изучения индивидуального биологического возраста по компьютерной ЭЭГ, у людей 20—89 лет были выделены группы с замедленным, средним и ускоренным темпом возрастных изменений активности мозга [2]. Показано, что в процессе старения имеет место как снижение флюктуации активности коры [26] и когнитивной осцилляторной специфичности мозга [16], так и замедление основных корковых ритмов [8].

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что у родственников, по сравнению с контрольной группой, преобладание α-ритма и низкие значения β-ритма свидетельствует, по-видимому, о менее выраженных возрастных инволютивных особенностях ЭЭГ, о замедлении возрастных изменений активности мозга, большей устойчивости к дезадаптационным расстройствам и большей пластичности. Не исключено, что отмеченные межгрупповые различия обусловлены действием наследственных факторов, если учесть, что сравниваемые группы отличаются наличием или отсутствием семейного долголетия [22].

Просматривая динамику характеристик α-ритма в онтогенезе, следует отметить, что с возрастом отмечается нарастание частоты α-ритма, увеличение процентной представленности в каудальных областях и переход в постпубертатном периоде от функционирования в ЭЭГ двух фокусов α-ритма (центрального и каудального) к одному — каудальному [1]. Наличие у родственников долгожителей, в отличие от контрольной группы, наряду с каудальным фокусом, α-ритма, его более высокие значения в височно-центрально-теменных областях отражают повышенную активность таламогипоталамических структур и их восходящих влияний на кору больших полушарий.

Выводы

Таким образом, анализ полученных результатов позволил выявить следующие наиболее значимые закономерности:

1) в структурной организации биоэлектрической активности головного мозга долгожителей преобладает медленночастотный диапазон волн, отражающий усиление восходящих тормозных влияний неспецифических систем на корковые области;

2) особенности организации биоэлектрической активности головного мозга родственников долгожителей, в отличие от лиц, не имеющих родства с долгожителями, отражают сбалансированность структуры корковых областей, предполагающую наибольшую устойчивость к дезадаптационным процессам; в то же время, соотношения характеристик ЭЭГ височных областей у родственников долгожителей, ответственных за память, эмоциональный настрой и координацию афферентной информации, свидетельствуют о более оптимальном уровне функциональной активности.

Следует отметить, что проведенная работа и полученные результаты свидетельствуют о перспективах дальнейших комплексных исследований, направленных на раскрытие механизмов мозговой деятельности от зрелого возраста к старению и долголетию.

Литература

1. Аллахвердиев А.Р., Аллахвердиева А.А. Особенности функционального состояния неспецифических систем мозга юношей и девушек 17–18 лет, страдающих неврозами // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 12. Ч. 9. С. 1601–1605.

2. Белозёрова Л.М. Оценка биологического возраста по компьютерной электроэнцефалографии // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 666–670.

3. Бобко Н.А., Кудиевский Я.В. Возрастная адаптация биоэлектрической активности головного мозга операторов

умственного труда при сменном режиме работы // Пробл. старения и долголетия. 2014. 23. № 3. С. 319–335.

4. Вольф Н.В., Глухих А.А. Фоновая электрическая активность мозга при «успешном» ментальном старении // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 5. С. 51–60.

5. Гордеев С.А. Изменения электрической активности мозга при панических расстройствах // Журн. высш. нерв. деят. 2007. Т. 57. № 3. С. 282–291.

6. *Дерябина И.Н.* Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с разной степенью когнитивных нарушений // Экология человека. 2016. № 10. С. 51–56.

7. Елизарова Л.Ю., Громакова В.Г., Дроботя Н.В. Особенности электроэнцефалографических коррелятов биоэлектрической активности головного мозга иностранных учащихся подготовительного факультета РостГМУ в ходе слуховой вербальной деятельности // Валеология. 2013. № 1. С. 75–81.

8. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: Мед. информ., 2010. С. 123–129.

9. Козлов В.И. Об изучении долгожительства в Азербайджане // В кн.: Долгожительство в Азербайджане. М., 1989. С. 5–15.

10. Кулаичев А.П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика. М., 2007.

11. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекшаев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ // Журн. высш. нерв. деят. 2005. Т. 55. № 2. С. 178–188.

12. Терещенко Е.П., Пономарев В.А., Мюллер А., Кропотов Ю.Д. Нормативные значения спектральных характеристик ЭЭГ здоровых испытуемых от 7 до 89 лет // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 1. С. 5–17.

13. Шамаева Т.Ф., Пронина М.В., Полякова Г.Ю. и др. Электрофизиологические корреляты тревожно-депрессивного синдрома у пациентов разных возрастных групп // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 1. С. 5–11.

14. Christov M., Dushanova J. Functional correlates of brain aging: beta and gamma components of event-related band responses // Acta Neurobiol. Exp. 2016. Vol. 76. P. 98–109.

15. Deco G., Jirsa V.K., McIntosh A.R. Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures // Trends Neurosci. 2013. Vol. 36. P. 268–274.

16. Dushanova J., Christov M. The effect of aging on EEG brain oscillations related to sensory and sensorimotor functions // Adv. Med. Sci. 2014.Vol. 59. № 1. P. 61–67.

17. Englot D.J., Yang L., Hamid H. et al. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity // Brain. 2010. Vol. 133. Is. 12. P. 3764–3777.

18. Engel A.K., Fries P. Beta-band oscillations — signalling the status quo? // Curr. Opin. Neurobiol. 2010. Vol. 20. P. 156– 165.

19. Zappasodi F., Marzetti L., Olejarczyk E. et al. Age-Related Changes in Electroencephalographic Signal Complexity // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e0141995. doi: 10.1371/journal.pone.0141995.

20. Grady C.L., Garrett D.D. Understanding variability in the BOLD signal and why it matters for aging // Brain Imaging Behav. 2014. Vol. 8. P. 274–283. doi: 10.1007/s11682-013-9253-0.

21. Hugdahl K., Raichle M.E., Mitra A., Specht K. On the existence of a generalized non-specific task-dependent network // Front. Hum. Neurosci. 2015. Vol. 9. P. 430. doi: 10.3389/fnhum.2015.00430.

22. Kuznetsova S.M., Kamilova N.M., Kuznetsov V.V. Mechanisms of longevity phenomenon in Azerbaijan // J. Geront. Geriat. Med. 2016. Vol. 2. Is. 2. P. 1–6.

23. McIntosh A.R., Vakorin V., Kovacevic N. et al. Spatio-temporal dependency of age-related changes in brain signal variability // Cereb. Cortex. 2014. Vol. 24. P. 1806–1017.

24. Old S.R., Naveh-Benjamin M. Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis // Psychol. Aging. 2008. Vol. 23. № 1. P. 104.

25. Orosco L., Correa A.G., Diez P., Laciar E. Patient non-specific algorithm for seizures detection in scalp EEG // Computers Biol. Med. 2016. Vol. 71. P. 128–134.

26. Sleimen-Malkoun R., Perdikis D., Müller V. et al. Brain dynamics of aging: multiscale variability of EEG signals at rest and during an auditory oddball task // eNeuro. 2015. Vol. 2. doi: https://doi.org/10.1523/ENEURO.0067-14.2015.

27. Smith R.X., Yan L., Wang D.J. Multiple time scale complexity analysis of resting state FMRI // Brain Imaging Behav. 2014. Vol. 8. P. 284–291.

28. Vysata O., Kukal J., Prochazka A. et al. Age-related changes in the energy and spectral composition of EEG // Neuropsychology. 2012. Vol. 14. № 1. P. 63–67.

29. Yakovenko I.A., Cheremushkin E.A., Kozlov M.K. Changes in the beta rhythm on acquisition of a set to an emotional facial expression with lengthening of the time interval between the warning and trigger stimuli // Neurosci. Behav. Physiol. 2014. Vol. 44. № 9. P. 1031–1038.

30. Zatorre R.J., Fields R.D., Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning // Nat. Neurosci. 2012. Vol. 15. № 4. P. 528–536.

Поступила в редакцию 16.11.2018
После доработки 03.01.2019
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 383–389

U. F. Hashimova, A. R. Allahverdiyev, E. O. Bayramova, Ch.Y. Kasumov

PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE BRAIN IN LONG-LIVERS AND THEIR RELATIVES

Abdulla Garayev Institute of Physiology, 78 Sharifzadeh str., Baku AZ1100, Republic of Azerbaijan,
e-mail: ulduz.hashimova@science.az

This paper presents findings of the comparative computer analysis of brain bioelectrical activity (EEG) in three groups of rural population, which include: long-livers, their close relatives, and representatives of families without records of longevity (the latter was conventionally accepted as the «control group»). Registration of EEG was carried out in conditions of quiet wakefulness with eyes closed. For each group, the average spectral power, frequency characteristics, EEG indices in the ranges of δ-, θ-, α- and β-rhythms were estimated. The results have revealed the increased ascending effects of the synchronizing link and the weakening of the activating assumptions of non-specific brain systems in long-livers, which we consider as reflection of inhibitory mechanisms which are required to replenish the mobilization resources. With regard to the group of relatives, there were revealed a smaller percentage of δ-rhythm and a greater severity of the α-rhythm index in the temporal areas, as compared to the control group, which is indicative of a more optimal level of processes responsible for memory, integration of afferent (auditory and visual) information and harmonization of the emotional background.

Key words: *long-livers, relatives, control group, EEG, computer analysis, brain functional state*

© В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук, 2019
УДК 616.1-055-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 390–396

В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

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

В литературном обзоре систематизированы результаты исследований последних лет, посвященных возрастным и половым аспектам сердечно-сосудистой патологии и опубликованных в российских и зарубежных изданиях, которые представлены в известных наукометрических базах — Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ и др. Приведены результаты собственных исследований и авторское видение рассматриваемых вопросов. Итогом анализа явилось обоснованное заключение, что у представителей разного пола и возраста в значительной степени по-разному формируются и протекают патологические процессы в сердечно-сосудистой системе. Это, в свою очередь, требует современных гендерно-ориентированных, персонифицированных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, возраст, пол, особенности

В последние годы возрастает интерес не только к возрастным, но и к гендерным различиям факторов риска, клинических и эпидемиологических характеристик сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что разница в продолжительности жизни у мужчин и женщин достигает в России 13 лет и более. Нередко утверждается, что это обусловлено на $^2/_3$ генетическими факторами, на $^1/_3$ — нездоровым образом жизни мужчин [3, 6, 26]. В то же время, 35 % мужчин и 50 % женщин страдают и умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы [1], и наиболее высоким уровень смертности у женщин оказывается в возрастных группах 5–9, 15–19, 60–64, 70 лет и более [14].

Некоторые эпидемиологические и клинические особенности сердечно-сосудистой патологии, вероятно, связаны с половыми различиями в анатомическом строении ряда образований сердечно-сосудистой системы и с гормональным статусом представителей разного пола в разные возрастные периоды. Женщины имеют меньшие, чем мужчины, размеры артерий и сердца, но больший размер тела мужчин связан с относительным увеличением размера ЛЖ сердца, который коррелирует с увеличением риска инсульта [24]. Женщины пременопаузального возраста имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий и менее уязвимы в отношении формирования цереброваскулярных заболеваний по сравнению с мужчинами 45–55 лет [65]. Увеличение заболеваемости сердечно-сосудистой патологией наблюдают у женщин на 10 лет позже, чем у мужчин [74]. Но при этом у женщин старших возрастных категорий значительно чаще, чем у мужчин, развиваются стойкие резидуальные постинсультные состояния, когнитивные расстройства, депрессия и тревога [16, 24, 60]. Вероятность развития ИБС и инсульта у женщин значительно повышается начиная с 50 лет и старше, сравниваясь, а иногда и превышая в последующем таковую у мужчин [65]. Гипоэстрогения является пусковым фактором целого ряда метаболических нарушений у женщин — дислипидемии, инсулинорезистентности, висцерального ожирения и других, объединенных понятием «постменопаузальный метаболический синдром» [43]. Имеются сведения о том, что в период постменопаузы повышается вероятность развития диастолической дисфункции, а большинство женщин с ранним дефицитом эстрогенов имеют три и более факторов риска сердечно-сосудистой патологии [4, 20]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, в возрасте старше 65 лет [13].

У мужчин состояние гормональной защиты сердечно-сосудистой системы в значительной степени зависит от прогрессивного снижения уровня общего и свободного тестостерона примерно на 1–2 % в год, начиная с 35–45 лет [75]. Считается, что здоровье и качество жизни мужчин зависят от четырех неонкологических заболеваний: кардиоваскулярные болезни, прежде всего АГ и ИБС, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция (ЭД) и приобретенный дефицит половых гормонов — гипогонадизм. Выявлена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и таких факторов кардиоваскулярного риска, как АГ, ожирение, атерогенная дислипидемия и повышенный уровень

С-РБ. Показано, что при сердечно-сосудистой патологии у мужчин вне зависимости от возраста гипогонадизм выявляется почти в $^{2}/_{3}$ случаев. В худшем положении оказываются больные с висцеральным ожирением в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. У них значительно более низкий уровень тестостерона, чем у практически здоровых лиц или пациентов только с АГ, а частота андрогенного дефицита и ЭД достигает почти 100 % [5].

Значение СД 2-го типа вообще очень велико в формировании и развитии сердечно-сосудистой патологии. При этом у женщин, не страдающих СД, уровень распространенности сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем у аналогичных мужчин, а при наличии СД соответствующие гендерные показатели стремятся к равновесию. Но у женщин с СД 2-го типа в 3 раза повышен риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами без СД. Более того, у женщин с СД отмечено более раннее развитие инфаркта миокарда, чем у мужчин [53, 71]. При этом для мужчин факторами риска смерти при СД являются возраст 63 года и более, микроальбуминурия выше 30 мг/сут и повышение уровня триглицеридов, для женщин — это повышение гемоглобина и креатинина, а также ИБС в анамнезе [64]. Но гиперинсулинемия также может оказывать подавляющее действие на эндокринную функцию яичек, а подавление секреции инсулина приводит к повышению концентрации белка, связывающего в крови половые гормоны [62], что также вызывает снижение биологической активности тестостерона. В целом вопрос о влиянии инсулина на синтез тестостерона далек от своего разрешения.

В формировании сердечно-сосудистой патологии велико значение метаболического синдрома, распространенность которого также нарастает с возрастом. При инсулинорезистентности, свойственной этому патологическому состоянию, инсулин, воздействуя на область гипоталамуса, приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона, запускающего ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Происходит усиление секреции АКТГ, пролактина и снижение секреции соматотропного гормона и ТТГ. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками [46]. Но у женщин, в отличие от мужчин, имеют место более высокие значения базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола, и эти отличия могут быть связаны с выраженностью абдоминального ожирения у женщин в постменопаузе, после 55-летнего возраста [10]. У мужчин с гипогонадизмом и параллельным повышением риска метаболического синдрома рекомендуется даже включение гипогонадизма в число критериев диагностики метаболического синдрома [47].

Обсуждается вопрос о значении ЭД не в качестве самостоятельного заболевания, а как раннего маркера кардиоваскулярной патологии [28]. Дело в том, что артерии полового члена в силу своего достаточно малого диаметра практически самыми первыми реагируют на перепады кровотока. Поэтому их вазоконстрикция и эндотелиальная дисфункция практически всегда предшествуют клинической манифестации дисфункции эндотелия сосудов более крупного диаметра — коронарных и церебральных, тем более что синтез оксида азота (*NO*) эндотелием является андрогензависимым процессом. У большинства больных с ИБС и ЭД последняя предшествовала появлению кардиальных жалоб, и средняя длительность этого интервала составила более 3 лет [7]. Как в основе АГ, так и ЭД лежит эндотелиальная дисфункция, и сегодня хорошо известно, что ЭД и АГ прогрессируют с возрастом, ЭД и сердечно-сосудистые заболевания имеют общий патогенез и общие факторы прогрессирования, присутствует положительная корреляция степени выраженности ИБС и дислипидемии и распространенности ЭД. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний может повлиять на развитие и течение ЭД также, как лечение ЭД оказывает позитивное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентность сопутствует процессам старения и играет одну из ключевых ролей в развитии сердечно-сосудистой патологии [70, 73]. Ключевыми механизмами развития и запуска инсулинорезистентности считают снижение продукции гормона роста и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, нового стероидного гормона *D*, а также прогрессирование гиперкортизолемии и лептинорезистентности, способствующих накоплению жировой ткани. Но сама инсулинорезистентность так или иначе сопровождается вовлечением в процесс всех звеньев патогенеза нарушений, характерных для метаболического синдрома. Поэтому инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой и имеют гендерные особенности. Появились даже термины «криминальная метаболическая па-

рочка» и «диабетоожирение» (diabesity) для обозначения тесных патологических взаимодействий инсулинорезистентности и ожирения [11, 25, 36].

В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и метаболизма половых стероидов в периферических тканях [8, 38]. Вероятно также, что гипоталамус реагирует на изменение уровня эстрогенов при ожирении [2], а избыток жировой ткани приводит к накоплению в ней стероидов и активных, циркулирующих в крови эстрогенов. Это, в свою очередь, способствует изменению секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов, гормонов аденогипофиза и яичников [22, 25, 36]. Вследствие нарушения выработки гонадотропин-рилизинг-гормонов изменяются ритм и амплитуда выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), увеличивается соотношение ЛГ/ФСГ, что является одним из определяющих факторов развития, например, такого заболевания, как поликистоз яичников [8], которое также имеет определенную возрастную зависимость. Кроме того, при ожирении повышается уровень лептина (маркер объема жировой ткани и активности адипоцитов) в крови, и это явление получило название лептинорезистентность. Лептин, в свою очередь, индуцирует андрогенный дефицит за счет снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и блокады синтеза ЛГ в гипофизе, с одной стороны, и усиления ароматизации тестостерона в эстрадиол на периферии под влиянием ароматазы жировой ткани — с другой [52].

Синергизм эффектов обоих патологических процессов ведет к глубоким нарушениям репродуктивной системы у мужчин с ожирением, связанных не только с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, но и с дефицитом тестостерона, необходимого для нормального сперматогенеза [44, 45]. Нарушение синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляет сегодня «эндокринологическую аксиому» андрологии. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жировой ткани» и принимают самое активное участие в прогрессировании системного оксидативного стресса с его негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек у мужчин и на процесс старения в целом. Избыток же свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении через активацию системного окислительного стресса также приводит к повреждению и хронической дисфункции клеток [69, 77]. При этом триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами — керамидами и диацилглицеролами. Далее индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушений структуры и функции яичек у мужчин с ожирением, а одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке еще более усугубляет прогрессирование оксидативного стресса [30, 41, 67]. На фоне ожирения и часто сопутствующего ожирению дефицита гормона *D*, необходимого для синтеза тестостерона, закономерно может развиваться хроническое воспаление, и это также провоцирует гипогонадизм у мужчин и дальнейшее прогрессирование атеросклероза [19, 27, 28].

Одним из основных возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний является АГ. Но, по мнению ряда исследователей, в составе полного метаболического синдрома АГ у мужчин среднего возраста чаще связана с фибрилляцией предсердий. У женщин же основными факторами развития самой фибрилляции предсердий оказываются изолированное ожирение и пожилой возраст [15]. Известно также, что среди лиц, страдающих АГ в возрасте моложе 45 лет, больше мужчин, чем женщин, в 45—64 года доли мужчин и женщин с АГ примерно равны, а среди лиц старше 64 лет гораздо больше женщин, чем мужчин [17, 51, 59]. Основу патогенеза АГ у женщин в перименопаузе составляют известные изменения гормонального статуса: дефицит эстрогенов, прогестерона и ДГЭА-С, снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), избыток кортизола и андрогенов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, гиперлептинемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, нарушение обмена биогенных аминов [21]. А вот дефицит тестостерона у мужчин ведет к нарушению синтеза *NO* в сосудистой стенке, что сопровождается превалированием эффектов его физиологического антагониста эндотелина-1, обладающего мощным сосудосуживающим свойством. При этом дефицит тестостерона нередко и сам по себе проявляется различными нарушениями в сердечно-сосудистой системе [27].

Кровеносные сосуды содержат эстрогенные рецепторы обоих типов — *a* и *b*, участвующих

в контроле их сократительной функции в норме и патологии, и именно эстрогенные рецепторы играют существенную роль в развитии и поддержании нормального сосудистого тонуса и АД [57]. Важным дополнительным механизмом, с помощью которого эстрогены могут противодействовать повышению систолического АД в климактерии, является эндотелийзависимый сосудорасширяющий эффект, возникающий вследствие повышения плазменного уровня *NO* [54]. Показано, что, независимо от наличия инсулинорезистентности, в постменопаузе уровень эндотелина-1, способствующего реабсорбции натрия в почках, повышению АД и усилению оксидативного стресса, увеличивается. По данным суточного мониторирования АД, у женщин в постменопаузе отмечается более высокое стресс-индуцированное повышение АД и более высокий уровень дневных его показателей по сравнению с женщинами в пременопаузе. Это объясняется тем, что эстрогены «сглаживают» повышение уровня кортизола в ответ на физическое или психологическое стрессорное воздействие, «защищая» тем самым специфические нейроны гиппокампа — важнейшего отдела лимбической системы, ответственного за эмоции, адаптивные реакции и когнитивные функции. Давно замечено, что назначение эстрогенов женщинам в состоянии постменопаузы при воздействии на них психологических стресс-факторов приводит к менее значительному подъему АД и смягчает повышение уровня норадреналина и кортизола в крови [48].

Прогестагены также оказывают множественное воздействие на функцию сосудов. Высокие дозы прогестерона создают антиэстрогенный эффект, проявляющийся в снижении числа эстрогенных рецепторов и противодействии сосудорасширяющему влиянию эстрадиола на молекулярном уровне. Кроме того, наличие специфических рецепторов в стенке сосудов позволяет различным прогестагенам оказывать собственное модулирующее влияние на функцию сосудистой стенки, результатом чего может явиться нестабильность её тонуса и повышение сопротивляемости [23].

Развитие атеросклероза и дислипидемии также имеет не только возрастные, но и определенные гендерные особенности. Известно, что атерогенность липидного профиля женщин усиливается после наступления менопаузы [55, 68], а пониженный уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия являются более значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин в постменопаузе, чем для мужчин [32, 72]. В то же время, в период постменопаузы содержание в крови эстрадиола и тестостерона не показывает значимой связи с субклинически протекающим атеросклерозом [35]. Тем не менее, гиперлипидемия определяется у женщин в основном после 55 лет, а комбинация сниженного уровня ЛПВП с гипертриглицеридемией повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз [13].

У мужчин отчетливо чаще, чем у женщин, при первом ишемическом инсульте обнаруживается экстракраниальный и комбинированный внутричерепной и внечерепной артериальный стеноз [50, 76]. У женщин же поражение сонных артерий диагностируется на 10–15 лет позже, чем у мужчин [66], а отношение уровня триглицеридов к уровню ЛПВП в плазме крови доказало свою прогностическую значимость у женщин в постменопаузе [33], но не у мужчин.

Важный фактор риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний — гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в метаболическом цикле метионина, оказывает выраженное токсическое действие на клетку [18]. В норме избыток гомоцистеина катаболизируется разными путями — при участии фолиевой кислоты и витамина B_{12} или с помощью витамина B_6. Гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. Далее происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление ЛПНП, что, в свою очередь, способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. В итоге, гомоцистеин угнетает синтез *NO* и сульфатированных гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов и синтез *IL*-6 и снижается синтез простациклина, что сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9, 39].

Уровень гомоцистеина увеличивается при старении и АГ [34], что приводит к ингибированию эффектов *NO*, снижает его биодоступность и влияет на чувствительность тканей к нему [40]. Связь гомоцистеина с продукцией *NO* через эндотелиальную *NO*-синтазу позволяет объяснить механизм ЭД при гипергомоцистеинемии [49]. Повышение содержания гомоцистеина рассматривается как фактор риска ИБС и ишемии мозга, а его концентрация прямо связана с толщиной интимо-медиального сегмента сонной артерии [29, 56]. У мужчин с уровнем гомоцистеина, всего на 12 % превышающим норму, наблюдается трой-

ное увеличение риска сердечного приступа, а у пациентов с подтвержденным диагнозом коронарной болезни и концентрацией гомоцистеина свыше 20 мкмоль/л смертность составила 25 % против 4 % у пациентов с уровнем гомоцистеина менее 9 мкмоль/л [42]. Распространенность гипергомоцистеинемии у женщин в постменопаузе составляет, по разным данным, 50–75 %, а наиболее значительное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдают после 5–15 лет постменопаузы [37, 58].

Тем не менее, на сегодняшний день ключевыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе, имеющими наибольшую доказательную базу, являются дисбаланс уровня половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение (особенно абдоминальное), повышение уровня АД и другие, имеющие в большинстве случаев различные причинно-следственные связи с уже перечисленными. Прогностическая значимость таких факторов, как вегетативные нарушения, кальциемия, показатели гемостаза и системного воспаления, требует уточнения [12]. Мужчины же с высоким сердечно-сосудистым риском и возрастным андрогенным дефицитом чаще имеют избыточную массу тела, инсулинорезистентность, более высокий уровень общего холестерина, низкий уровень ЛПВП и чаще страдают АГ по сравнению с мужчинами без гормональных нарушений [27, 28].

Имеются определенные половые различия в эффективности отдельных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Например, у мужчин исходы тромболитической терапии оказались лучшими по сравнению с женщинами. У женщин отмечается более медленное восстановление функциональной активности после перенесенного ишемического инсульта и худший ответ на реабилитационные меры, чем у мужчин. В женской популяции в качестве профилактики инсульта реже, чем у мужчин, используют ацетилсалициловую кислоту (АСК), варфарин, статины и др. [63]. Предполагается, что снижение риска ишемического инсульта при использовании АСК наблюдается у мужчин, но не у женщин, что связывают со свойством АСК более эффективно ингибировать агрегацию тромбоцитов у мужчин по сравнению с женщинами. С другой стороны, у женщин с кардиоэмболическим инсультом, происшедшим на фоне фибрилляции предсердий, наблюдают более значительное снижение риска повторного инсульта, чем у мужчин, после лечения варфарином [31]. Наши исследования [61] показали, что с возрастом в женской популяции значительно снижается уровень экскреции с мочой мелатонина сульфата (6-сульфатоксимелатонина), а в мужской — содержание фактора роста нервов (*BDNF*) в крови. Результаты исследований помогли понять, почему у мужчин эффективность лечения лекарственными препаратами, содержащими пептидные структуры *BDNF*, например Церебролизином, Кортексином, нередко оказывается выше, чем у женщин, а эффект использования адаптогенов, наоборот, выше у женщин.

Таким образом, имеется весьма отчетливая связь формирования и развития сердечно-сосудистой патологии не только с возрастом, но и с половой принадлежностью пациента. С этой точки зрения данную сердечно-сосудистую патологию следовало бы считать не только ассоциированной с возрастом, как это сейчас принято, а зависимой также и от пола. При этом разное значение в гендерном плане имеют механизмы патогенеза, выбор ведущих «мишеней» поражения сосудистого русла, а следовательно, по-разному, с учетом возраста и пола пациента, должны проводиться и лечебно-профилактические меры. Именно в этом видится сегодня одна из ведущих составляющих персонификации медицинской помощи, которая усиленно и вполне логично внедряется в отечественную медицину.

Литература

1. Бендас Т.В. Гендерная психология. СПб.: Питер, 2006.

2. Богданова Е.А., Телунц А.В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. М.: Медпресс-информ, 2002.

3. Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России: Клиническая лекция // Consilium medicum. 2017. № 7. С. 70–75.

4. Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Рос. кардиол. журн. 2010. № 4. С. 24–28.

5. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

6. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы: Клиническая лекция // Consilium medicum. 2017. № 7. С. 65–69.

7. Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция: современный взгляд на проблему // Справочник поликлинического врача. 2008. № 5. С. 53–57.

8. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции // Гинекология. 2001. Т. 3 № 5. С. 174–176.

9. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у пациентов молодого возраста // Практич. ангиология. Спец. выпуск. 2010. № 2. С. 21–27.

10. Донцов А.В. Гендерные различия гормонального профиля у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом // Вестн. РГМУ. 2013. № 4. С. 10–12.

11. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие — две сто-

роны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии // Consilium medicum. 2015. № 4. С. 51–58.

12. Киселев А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе // Клиницист. 2014. № 1. С. 9–14.

13. Маличенко С.Б., Волкова В.А., Халидова К.К. Системные изменения в климактерии: роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса // Consilium medicum. 2007. № 12. С. 9–18.

14. Мамедбейли А.К. Гендерные особенности возрастного риска смертности от болезней нервной системы // Казан. мед. журн. 2014. Т. 95. № 5. С. 703–705.

15. Моисеев В.С., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. Болезни сердца: Рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2008.

16. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 302–309.

17. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2012. Т. 11. № 4. С. 101–104.

18. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Вознюк И.А. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В // Медлайн-Экспресс. 2008. № 1. С. 20–23.

19. Павлова З.Ш., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю. Актуальные проблемы XXI века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D — есть ли взаимосвязь // Московский уролог. 2014. № 6. С. 19–21.

20. Прокофьева Е.Б., Автандилов А.Г. Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды // Пробл. жен. здоровья. 2011. Т. 6. № 1. С. 16–20.

21. Родионова Ю.Н., Колода Ю.А., Подзолков В.И., Брагина А.Е. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин. Системные гипертензии // Consilium medicum. 2015. № 1. С. 76–82.

22. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения // Пробл. репродукции. 2001. Т. 7. № 6. С. 33–35.

23. Сметник В.П., Ильина Л.М. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: Практич. рекомендации. М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литтерра», 2010.

24. Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства у женщин в перименопаузальный период // Consilium medicum. 2016. № 9. С. 68–72.

25. Терещенко И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения // Клин. мед. 2002. Т. 80. № 7. С. 9–14.

26. Титов Е.А., Губанова Г.В., Рябошапко А.И. Очерки гендерной медицины: взгляд клинициста на особенности тактики ведения и профилактики основных хронических неинфекционных заболеваний // Междунар. студенческий науч. вестн. 2015. № 2–1. С. 69–71.

27. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция // Андрология и генитальная хир. 2013. № 4. С. 36–44.

28. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы) // Андрология и генитальная хир. 2014. № 3. С. 26–32.

29. Федин А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромм М.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта // Журн. неврол. и психиат. Инсульт (прилож.). 2002. № 6. С. 24–28.

30. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // Reproduction. 2001. Vol. 122. P. 497–506.

31. Appelros P., Stegmayr B., Terent A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome // Acta Neurol. Scand. 2010. Vol. 121. P. 359–369.

32. Bansal S., Buring S., Rifai N. Fasting compared nonfasting triglycerides and risk cardiovascular events in women // J.A.M.A. 2007. Vol. 298. № 3. P. 309–316.

33. Bitner V., Johnson B.D., Zineh I. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Amer. Heart J. 2009. Vol. 157. № 3. P. 548–555.

34. Bots M., Launer L., Lindemans J. Homocysteine and short–term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study // Arch. intern. Med. 1999. Vol. 159. P. 38–48.

35. Celestino Catão Da Silva D., Nogueira De Almeida Vasconcelos A., Cleto Maria Cerqueira J. Endogenous sex hormones are not associated with subclinical atherosclerosis in menopausal women // Minerva Ginec. 2013. Vol. 65. № 3. P. 297–302.

36. Chapman I.M., Wittert G.A., Norman R.J. Circulating leptin concentiations in polycystic ovary syndrome – relation to anthropometric and metabolic parameters // Cim. Endomno. 2009. № 6. P. 175–181.

37. Christodoulakos G., Panoulis C., Rizos D. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women // Maturitas. 2001. Vol. 39. № 2. P. 161–167.

38. Dunaif A. Hyperandrogenemia is necessary, but not sufficient for polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2003/ Vol. 80. № 2. P. 262–263.

39. Ford A.H., Flicker L., Alfonso H. Plasma homocysteine and MTHFRC677T polymorphism as risk factors for incident dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2012. Vol. 83. P. 70–75.

40. Fu W., Dudman N., Perry M., Wang X. Homocysteinemia attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161. № 1. P. 169–176.

41. Garrido N., Meseguer M., Alvarez J. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. № 3. P. 1059–1066.

42. Jardine M.J., Kang A., Zoungas S. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis // Brit. med. J. 2012. Vol. 344. P. 33–35.

43. Jouyandeh Z., Nayebzadeh F., Qorbani M., Asadi M. Metabolic syndrome and menopause // J. Diabetes Metab. Dis. 2013. Vol. 12. № 1. P. 1–7.

44. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Rozhivanov R.V., Mskhalaya G.J. Leptin and its negative influence on testosterone secretion in obese men with late onset hypogonadism // Presented at XVIII World Congress of the WAS, 1st World Congress for Sexual Health. April 15–19, 2007. Sydney, Australia: Abstract book, 2007. P. 1–12.

45. Kapoor D., Clarke S., Stanworth R. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes // Europ. J. Endocr. 2007. Vol. 156. P. 595–602.

46. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Med. 2011. Vol. 9 № 1. P. 48–51.

47. Khaw K.T., Dowsett M., Folkerd E. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 2694–2701.

48. Komessaroff P.A., Esler M.D., Sudhir K. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responces to mental stress in perimenopausal women // J. clin. Endocr. Metab. 1999. Vol. 84. P. 606–610.

49. Lang D., Kredan M.B., Lang D. Homocysteine — induced inhibition of endothelium–dependent relaxation in rabbit aorta: Role for superoxide anions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. № 2. P. 422–427.

50. Lei C., Wu B., Liu M., Chen Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclе-

rotic stenosis acute ischemic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014. Vol. 23. № 5. P. 1112–1117.

51. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community // J.A.M.A. 2005. Vol. 294. P. 466–472.

52. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men // J. clin. Endocr. Metab. 1998. Vol. 83. № 9. P. 3243–3246.

53. Lyon A., Jackson E.A., Kalyani R.R. et al. Sex-Specific Differential in Risk of Diabetes-Related Macrovascular Outcomes // Curr. Diab. Rep. 2015. Vol. 15. № 11. P. 85–90.

54. Majmudar N.G., Robson S.C., Ford G.A. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity // J. clin. Endocr. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1577–1583.

55. McNamara J.R., Shah P.K., Nakajima K. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study // Atherosclerosis. 2001. Vol. 154. № 1. P. 229–236.

56. McQuillan B.M., Beilby J.P., Nidorf M., Thompson P.L. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of MTHFR is an independent risk determinant of carotid wall thickening // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 2383–2388.

57. Mendelsone M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: 2005 update / Ed. A.R. Genazzani, J. Schenker, P.G. Artini, T. Simoncini // In: Human Reproduction. 12th World Congress. Venice, March 10–13, 2005. P. 102–104.

58. Mirhosseini S.J., Forouzannia S.K., Mirhosseini S.A. Intra-operative grading of coronary artery atherosclerosis associated with homocysteine levels in postmenopausal women undergoing elective off-pump CABG surgery // Niger. Med. J. 2012. Vol. 53. № 4. P. 192–195.

59. Mosca L., Hammond G., Mochari-Greenberger H. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women Results of a 2012 American Heart Association National Survey // Circulation. 2013. Vol. 127. № 11. P. 1254–1263.

60. Myakotnykh V.S., Gavrilov I.V., Egorin K.V. et al. The Dynamics of Health and the Rate of Aging in Patients of Different Age and Sex in the Treatment of Moderate Multiple Pathologies // Adv. Geront. 2014. Vol. 4. № 1. P. 55–61.

61. Myakotnykh V.S., Emelyanov V.V., Gavrilov I.V. et al. Age- and Sex-Related Differences in the Lipid Profile and Stress Response in Human Aging // Adv. Geront. 2016. Vol. 6. № 2. P. 137–142.

62. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. P. 2636–2641.

63. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 10. P. 915–926.

64. Rhodes E.T., Prosser L.A., Hoerger T.J. et al. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus // Diabet Med. 2012. Vol. 29. № 4. P. 453–463.

65. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 123. № 4. P. 18–209.

66. Rossouw J.E. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 53. № 3. P. 550–557.

67. Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. Impact of inflammation on male fertility // Front. Biosci. (Elite Ed.). 2011. Vol. 3. P. 89–95.

68. Sarrafzadegan N., Khosravi-Boroujeni H., Esmaillzadeh A. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors // Arch. Iran. Med. 2013. Vol. 16. № 3. P. 161–166.

69. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // Curr. Opin. Lipid. 2003. Vol. 14. P. 281–287.

70. Schmidt M.I., Saad M.J.A., Duncan B.B. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders // Drug Discovery Today: Dis. Mechanisms. 2005. Vol. 2. № 3. P. 307–312.

71. Seghier C., Policardo L., Francesconi P., Seghieri G. Gender differences in the relationship between diabetes process of care indicators and cardiovascular outcomes // Europ. J. Publ. Hlth. 2016. Vol. 26. № 2. P. 219–224.

72. Shai I., Rimm E.B., Hankinson S.E. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines // Circulation. 2004. Vol. 110. № 18. P. 2824–2830.

73. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.

74. Stevenson J. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculoskeletal risk and the role of estrogen replacement // J. Maturitas. 2011. Vol. 70. № 2. P. 197–205.

75. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men // Aging Male. 2002. Vol. 5. № 2. P. 98–102.

76. Weerd M., Greving J.P., De Jong A.W.F. et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex systematic review and metaregression analysis // Stroke. 2009. Vol. 40. № 4. P. 1105–1113.

77. Weinberg J.M. Lipotoxicity // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 9. P. 1560–1566.

Поступила в редакцию 11.10.2018
После доработки 11.10.2018
Принята к публикации 24.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 390–396

V. S. Myakotnykh, E. S. Ostapchuk

GENDER-SPECIFIC FEATURES OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN REPRESENTATIVES OF DIFFERENT AGE

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

The literature review systematizes the results of research devoted to age-and sex-related aspects of cardiovascular pathology and published in Russian and foreign publications is presented in the well-known scientometric databases — Scopus, Web of Science, PubMed, RISC, etc. The article also presents the results of their own research and the author's vision of the issues. The result of the analysis was a reasonable conclusion that the representatives of different sex and age to a large extent differently formed and development pathological processes in the cardiovascular system. This, in turn, requires modern gender-oriented, personalized approaches to diagnosis, treatment and prevention.

Key words: *cardiovascular pathology, age, sex, features*

© А. В. Васильева, Т. А. Караваева, Е. П. Рудаченко, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 397–404
УДК 616-006-089-06-07-053.9+613.98

А. В. Васильева[1, 2], Т. А. Караваева[1, 3], Е. П. Рудаченко

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СВЯЗИ С ЗАДАЧАМИ РЕАБИЛИТАЦИИ

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, e-mail: tania_kar@mail.ru; [2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Увеличение распространенности рака в пожилом возрасте определяет актуальность проводимого исследования, поскольку зачастую онкозаболевание сопровождается формированием психических нарушений. В статье исследуются клинико-психосоциальные факторы риска формирования посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у пожилых пациентов с раком прямой кишки и раком предстательной железы после хирургического лечения. Показано, что недостаточная социальная поддержка, отсутствие положительного опыта преодоления стрессовых ситуаций в прошлом, дезадаптивная внутренняя картина болезни и деструктивные личностные структуры со значимой достоверностью являются индикаторами риска и мишенями психотерапевтического воздействия для профилактики и лечения ПТСР. Учет клинических, психологических и социальных характеристик онкологического больного пожилого возраста позволяет разрабатывать эффективные персонализированные стратегии комплексной медико-психологической помощи в гериатрической медицине.

Ключевые слова: онкология пожилого возраста, посттравматическое стрессовое расстройство, тревога, жизнестойкость, стрессоустойчивость, внутренняя картина болезни, мишени психотерапии

Одной из актуальных проблем гериатрической медицины является психологическое восприятие пожилым пациентом своего заболевания, формирование в свете этого коморбидных с соматическими нарушениями психических психогенных заболеваний. К сожалению, в отношении этой группы пациентов до сих пор сохраняется тенденция к недооценке их потребностей в медико-психологической помощи. Диагноз посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) исторически появился при оценке состояния участников военных действий и являлся отражением тяжелого проявления боевого стресса, сопровождающегося угрозой жизни [15, 16, 29]. В настоящее время научные исследования показали куда более широкое распространение ПТСР, в том числе и развитие этой патологии при соматических заболеваниях, содержащих угрозу жизни, потерю базового чувства безопасности и относительной предсказуемости окружающего мира [9, 10, 16, 20]. Появилось большое количество публикаций, демонстрирующих, что онкологический диагноз является мощным стрессогенным фактором, воспринимающимся как экстремальная и кризисная жизненная ситуация, которая приводит к срыву адаптационных механизмов, истощению психологических ресурсов, дезорганизации психической и физиологической деятельности организма [7, 11, 12, 19, 24, 26]. В пожилом возрасте развитие коморбидного ПТСР особенно может ухудшить состояние пациента из-за кластера симптомов, связанных с повышенным вегетативным возбуждением, что серьезно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, особенно при наличии кардиологических заболеваний и артериальной гипертензии [2, 17, 28].

Зарубежные исследователи указывают на значимость преморбидных и личностных характеристик, особенностей социального функционирования, психологических механизмов адаптации для развития коморбидного ПТСР при онкологических заболеваниях [20, 27, 31, 34, 36].

Диагноз онкологического заболевания вызывает дистресс у человека на любом этапе жизни, однако преморбидные и специфические возрастные особенности эмоционального реагирования пожилых людей во многом влияют на восприятие заболевания, психическое состояние, риск суицида, определяют отношение к лечению, возможному неблагоприятному течению заболевания, смерти [8, 25, 32, 33, 37]. Пожилой возраст сам по себе определяет ослабление позитивных убеждений об активной включенности и управление происходящим, представляется маловероятной позитивная оценка трудностей и испытаний, связанных с болезнью, как приобретение нового опыта. Таким образом, ограничивается ресурс стресс-протективных факторов [1, 26, 35]. Увеличение частоты клинически верифицированных коморбидных психических нарушений существенно возрастает у пожилых, что определяет необходимость своевременной диагностики и специализированного лечения в рамках комплексного подхода в терапии больных со злокачественными заболеваниями [11, 21, 22, 24].

Психологические механизмы и факторы, которые лежат в основе часто возникающего у этой группы пациентов ПТСР, являются мишенями психотерапевтических интервенций — теми личностными, психологическими феноменами, на которые направлено лечебное воздействие. Изучение и учет факторов риска развития ПТСР у онкологических больных пожилого возраста является важной научно-практической задачей, позволяющей вырабатывать персонализированный подход к терапии на основании глубокого биопсихосоциального понимания сущности болезни и больного [13, 19, 23].

В эмоциональной сфере пожилых больных преобладает глубокое переживание обреченности, бессмысленности своего существования, страх предвосхищаемых мучений, увечий и, в конечном счете, страх смерти [28]. Эти факторы могут привести к существенному снижению качества жизни, развитию сопутствующих психических расстройств, нарушению комплаенса, суициду [8]. Однако в ряде работ зарубежных коллег продемонстрировано, что психотерапевтические программы могут в значительной степени помочь пожилым пациентам в совладании с фактом тяжелого заболевания, тревогой и потерей смысла дальнейшего существования [30].

Одними из наиболее частых онкологических заболеваний в пожилом возрасте являются рак прямой кишки и рак предстательной железы, психологическое восприятие которых связано также с травмирующим лечением — формированием колостомы и простатэктомии. Помимо тревожных переживаний по поводу собственно операции, стрессогенными являются переживания относительно последующего социального функционирования при данных видах лечения [3].

Формирование группы исследования определялось тем, что при относительно благоприятном прогнозе для жизни последствия оперативного лечения, как при простатэктомии, так и при формировании колостомы, в значительной степени влияют на самоотношение пациента и на его социальное функционирование и качество жизни. Изменения образа собственного тела, необходимость дополнительных гигиенических процедур провоцируют значительный дистресс у этой группы больных. Ранее проведенные нами исследования не показали достоверных различий в специфике формирования ПТСР у пациентов с колостомой и простатэктомией, поскольку восприятие заболевания и лечения как стрессора определяется не объективными обстоятельствами, а индивидуальными психологическими особенностями личности, ее ресурсами, субъективным восприятием индивидом заболевания, его отношением к происходящему и представлениями о прогнозе заболевания [10, 14]. Однонаправленность мишеней психотерапевтического воздействия, связанных с лечением, позволила объединить этих больных с разными нозологическими формами и оперативным вмешательством в одну группу.

Цель исследования — уточнение индивидуальных клинико-психосоциальных характеристик риска развития ПТСР у онкологических больных пожилого возраста для выделения мишеней психотерапевтического воздействия и оптимизации медико-психологической помощи.

Материалы и методы

В обследуемую группу были включены пациенты старше 60 лет с верифицированными онкологическими заболеваниями (рак предстательной железы и рак прямой кишки), получившими хирургическое лечение. В целях адекватного измерения признаков посттравматического стресса была установлена временна́я граница — не менее 3 мес после операции (простатэктомия и хирургическое лечение с формированием колостомы).

Критерии включения: подписание информированного согласия; дееспособные мужчины и женщины старше 60 лет, свободно владеющие русским языком; наличие онкологического заболевания предстательной железы или прямой кишки; пациенты, получившие в течение последних 3 мес хирургическое лечение — простатэктомию или формирование колостомы; стабильное соматическое состояние, отсутствие деменции и психотических нарушений.

Критерии исключения: возраст менее 60 лет; наличие выраженных когнитивных расстройств; тяжелое нестабильное соматическое или психическое состояние; отсутствие информированного согласия.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе отбирали пациентов с помощью скринингового опросника ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, C. Brewin et al., 2002). На сплошной выборке были обследованы 176 пациентов с раком прямой кишки (60–86 лет, средний возраст 68,9±2,4 года), получивших хирургическое лечение с формированием колостомы, и 129 пациентов с раком предстательной железы (60–84 года, средний возраст 71,2±4,6 года) после перенесенной простатэктомии. В дальнейшем на основании результатов скрининга и экспертного клинического интервью для верификации диагноза ПТСР, клинико-психопатологические признаки, достаточные для постановки диагноза ПТСР, отмечали у 63 (20,65 %) пациентов от общей выборки (n=305); у 38 (21,5 %) — с раком прямой кишки (n=176); у 25 (19,3 %) — с раком предстательной железы (n=129). Из этих пациентов сформировали 1-ю группу (средний возраст 70,5±5,2 года). Среди пациентов с раком прямой кишки было 18 (47,4 %) женщин и 20 (52,6 %) мужчин, достоверных различий в выраженности клинических проявлений и психопатологических нарушений по половому признаку выявлено не было, что совпадает с данными отечественных и зарубежных исследований [10]. Пациенты, продемонстрировавшие признаки конструктивного совладания с онкозаболеванием, были отобраны в группу сравнения, в которую вошли 72 человека (средний возраст 69,4±2,8 года). Группы были сопоставимы по возрастному, половому и социальному уровням.

На втором этапе исследования использовали следующие методы: клинический (клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинико-патогенетический), экспериментально-психологический и статистический.

С помощью клинического метода оценивали анамнестические сведения, определяли характер и тяжесть клинических проявлений, течение заболевания, основную психопатологическую симптоматику, уточняли основные кластеры типичных для ПТСР симптомов. Было разработано авторское структурированное анамнестическое интервью для оценки клинических, социально-демографических и психосоциальных характеристик больных.

Экспериментально-психологический метод включал комплекс методик:

- шкалу субъективной оценки тяжести воздействия травматического события (ШОВТС) [15];
- шкалу тяжести психосоциальных стрессов для взрослых [5];
- тест жизнестойкости [6];
- Я-структурный тест Аммона [18];
- методику для определения типов отношения к болезни «ТОБОЛ» [11];
- методику «Опыт близких отношений» [4].

Математико-статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, включенных в статистический пакет SPSS 24.0 и Excel 2007. Результаты клинико-психологического интервью в группах пациентов сопоставляли и оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности и χ^2-критерия Пирсона. Оценку различий между выборками по средним значениям психодиагностических методик проводили с учетом оценки нормальности распределения при помощи U-критерия Манна—Уитни. Для исследования влияния независимых переменных (за которые были приняты результаты психодиагностического исследования) на зависимую (выраженность симптомов ПТСР), а также для оценки степени значимости для предсказания зависимой переменной проведена множественная линейная регрессия.

Результаты и обсуждение

Были проанализированы формальные социальные характеристики и клинические проявления онкологических нарушений у пациентов и их соотношение в обеих группах. Исследование показало, что уровень образования, характер профессиональной деятельности, длительность течения заболевания и даже интенсивность основных клинических

проявлений онкологического заболевания не различались в сравниваемых группах, что убедительно показывает преобладающую роль психологических механизмов в развитии ПТСР. В некоторых публикациях, посвященных развитию ПТСР при онкологических заболеваниях без учета возрастных особенностей, отмечено, что пациенты с конструктивным совладанием с болезнью характеризовались значимо более высоким уровнем образования, что может быть связано с выбором наиболее эффективных копинг-стратегий, реализуемых человеком для преодоления травматических событий [16, 23]. Представляется, что у пациентов пожилого возраста значение этого фактора во многом нивелируется.

Статистически значимо из социальных факторов группы отличались по наличию социальной поддержки в ближайшем окружении. В интервью оценивали не только факт наличия семейного окружения, но и характер отношений. У пациентов, имеющих качественное семейное взаимодействие и эмоциональную поддержку, заботу со стороны близких и родных, риск развития ПТСР был достоверно ниже (p=0,012). Оценивали частоту встречаемости в анамнезе психотравмирующих ситуаций (потеря близкого лица, тяжелая болезнь родственника, пережитое психическое и физическое насилие, развод, семейные конфликты, серьезные социальные и материальные трудности и другие), а также наличие конструктивного и положительно эмоционального опыта их преодоления. Достоверных различий между группами в частоте встречаемости в анамнезе психотравмирующих ситуаций не отмечали, однако выявлена высокая корреляция, показывающая, что именно опыт проблемно-решающего поведения и успешное совладание с жизненными трудностями существенно снижает риск развития ПТСР при онкологическом заболевании в пожилом возрасте (p=0,007).

Проводили сравнительный анализ средних значений, полученных в ходе психодиагностического исследования. Изучение показателей жизнестойкости у пациентов обеих групп выявило статистически значимые различия по всем шкалам. Пациенты пожилого возраста с признаками ПТСР имели значительное более низкие как общие показатели жизнестойкости, так и переменные по всем трем компонентам — вовлеченность, контроль, принятие риска, и характеризовались низкой способностью совладания со стрессом, недостаточной вовлеченностью в успех терапии и окружающую действительность, пессимистическими представлениями о своих возможностях повлиять на результат лечения, отсутствием мотивации на совершение активных действий по преодолению ограничений, связанных с заболеванием. Результаты методики «Тест жизнестойкости» представлены в *табл. 1*.

Внутренняя картина болезни, или модель репрезентации заболевания, как она часто обозначается в современных исследованиях, является важным интрапсихическим конструктом, определяющим эмоциональное состояние, поведение и качество жизни человека при столкновении с фактом болезни. Она также в значительной степени влияет на приверженность пациента лечению, отношения с врачом, вероятность развития вторичных нозогенных осложнений [11, 20–22]. Полученные данные по восприятию пожилыми пациентами онкологического заболевания представляют существенный интерес. Обнаружилось, что нет достоверной взаимосвязи объективного, медицинского прогноза заболевания и отношения пациента к своему состоянию. Так, типы отношения к заболеванию, входящие в адаптивный блок по методике «ТОБОЛ», отмечали у пациентов с быстрым и проградиентным развитием болезни, определяющим неблагоприятное течение онкологического заболевания. В то же время, обследуемые с хорошей ремиссией и благополучной в целом перспективой могли иметь выраженные компоненты

Таблица 1

Средние значения по методике «Тест жизнестойкости»

Шкала методики	Пациенты, устойчивые к стрессу, n=72	Пациенты с ПТСР, n=63	U-критерий	p
	M±σ	M±σ		
Жизнестойкость	79,82±17,24	55,19±7,68	237,4	0,000
Вовлеченность	37,12±7,98	25,13±3,45	208,6	0,000
Контроль	28,01±6,28	20,14±5,13	397	0,000
Принятие риска	17,69±4,91	12,04±3,24	381	0,000

Таблица 2

Средние значения по методике «ТОБОЛ»

Шкала методики	Пациенты, устойчивые к стрессу, *n*=72	Пациенты с ПТСР, *n*=63	*U*-критерий	*p*
	M±σ	*M*±σ		
Гармоничный (Г)	20,62±15,58	8,74±14,81	548	0,001
Эргопатический (Р)	21,51±12,18	21,830±14,91	851	0,694
Анозогнозический (З)	13,41±11,12	1,43±2,96	518	0,000
Тревожный (Т)	7,47±5,76	19,15±7,45	1358	0,000
Ипохондрический (И)	8,39±5,88	12,97±8,41	84	0,048
Неврастенический(Н)	12,15±6,89	13,01±7,15	806,5	0,475
Меланхолический (М)	3,11±3,81	9,45±8,43	1221,5	0,001
Апатический (А)	2.43±3,44	9,47±7,49	1116,5	0,031
Сенситивный (С)	15,78±10,17	22,71±8,88	1128	0,021
Эгоцентрический (Э)	8,12±5,04	9,02±6,24	87	0,635
Паранойяльный (П)	7,46±5,41	6,96±6,14	1056	0,247
Дисфорический (Д)	4,32±5,12	9,04±5,72	1179,5	0,005

дезадаптивного типа в различных соотношениях, с преимущественным превалированием тревожного, ипохондрического, сенситивного, меланхолического, дисфорического (*табл. 2*). Эти данные также свидетельствуют о преобладающей роли психологических, эмоциональных и субъективных предпосылок в формировании представлений о заболевании, его течении и прогнозе, психотерапевтическая работа с которыми должна быть одним из центральных звеньев комплексной помощи.

Для выявления совокупности факторов, влияющих на риск развития ПТСР у лиц пожилого возраста, был проведен статистический анализ с помощью метода множественной линейной регрессии, позволяющий вовлечь в коэффициентное уравнение несколько независимых переменных, полученных в ходе экспериментально-психологического исследования. Расчет взаимосвязи признаков осуществляли на основании деления выборки по показателю балла шкалы скрининга ПТСР, который имел функцию зависимой переменной.

Вовлечение переменных осуществляли пошаговым методом, позволяющим формировать блоки переменных, обрабатывающихся совместно. Для каждого шага производили вывод коэффициентов множественной регрессии, меры определенности, смещенной меры определенности и стандартной ошибки. К пошаговым результатам присоединили результаты расчета дисперсий. Из сводной таблицы моделей была выбрана модель с оптимальным коэффициентом детерминации по скорректированному R^2 значению (R^2=0,78), которое свидетельствует, что модель может объяснить 78 % дисперсии зависимой переменной, определяя, тем самым, вероятность развития ПТСР при высоких показателях по участвующим переменным. Также была проведена проверка на наличие систематиче-

Таблица 3

Коэффициенты модели множественной линейной регрессии

Переменная	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	*T*	*p*
	B	Стандартная ошибка	β		
Константа	1,446	0,733	–	0,698	0,488
Жизнестойкость	–0,149	0,023	–0,935	–6,526	0,000
Дезадаптивный тип по методике «ТОБОЛ»	0,356	0,072	0,863	4,928	0,000
Наличие качественной семейной поддержки	–0,217	0,088	–0,405	–2,464	0,004
Деструктивность по методике «Я-структурный тест Аммона»	0,068	0,046	0,615	2,657	0,012

ских связей с помощью теста Дарбина—Ватсона для исключения автокорреляций (*табл. 3*).

Зависимая переменная (ρ_x) — усредненное значение балла по шкале скрининга ПТСР. Математическая модель риска развития ПТСР определяется следующей формулой:

$$\rho_x = -0{,}149 \cdot \beta_1 + 0{,}356 \cdot \beta_2 - 0{,}217 \cdot \beta_3 + 0{,}068 \cdot \beta_4 + 1{,}446,$$

где $\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_n$ — коэффициенты к соответствующим признакам; 1,446 — выведенная константа.

Проведенный статистический анализ позволяет комплексно оценить факторы, являющиеся индикаторами риска развития ПТСР. Чем большая выраженность дезадаптивного отношения к своему состоянию и деструктивности в личностных структурах и чем ниже показатели жизнестойкости и качественной семейной поддержки, тем выше вероятность формирования ПТСР у пожилых пациентов с онкологическим заболеванием.

Проведенное исследование с использованием современного международного инструментария практически впервые в нашей стране позволило выявить коморбидное ПТСР у онкологических гериатрических пациентов. Традиционный взгляд, что переживания страха смерти, вторгающиеся мысленные образы, чувство беспомощности, тревога, негативное восприятие будущего, стремление к социальной изоляции являются нормальными проявлениями старческого возраста, не выдерживает критики при проведении направленного психодиагностического поиска. Выявленные факторы риска должны рассматриваться в качестве возможных симптомов ПТСР на диагностическом этапе и мишеней для психотерапии на этапе лечебных интервенций и должны быть использованы в практическом здравоохранении в качестве индикаторов для назначения дополнительной консультации психотерапевта. В качестве мишеней психотерапевтических интервенций должны рассматриваться внутренняя картина заболевания и отношение больного к лечению, особенности совладания со стрессовыми ситуациями, навыки проблемно-решающего поведения, личностные характеристики и социальное функционирование.

Выводы

В качестве индикаторов риска формирования посттравматического стрессового расстройства у пожилых пациентов с онкологическим заболеванием преобладающее значение имеют социально-психологические факторы, среди которых значимыми являются наличие социальной поддержки в ближайшем окружении, качественное семейное взаимодействие, положительное эмоциональное отношение со стороны близких. Частота и выраженность в анамнезе психотравмирующих ситуаций разного характера не являются определяющими в вероятности развития посттравматического стрессового расстройства, тогда как сформированные навыки проблемно-решающего поведения обладают ресурсными возможностями для преодоления стрессорного воздействия, связанного с онкологическим заболеванием.

Онкологическим пациентам пожилого возраста с коморбидным посттравматическим стрессовым расстройством в большей степени свойственны низкая способность совладания со стрессом, недостаточная вовлеченность в успешность терапии и содействие ей, пессимистические представления о возможностях восстановительного лечения, недостаточная активность и комплаентность в терапевтическом процессе, что должно являться мишенями психотерапевтических интервенций и учитываться при психокоррекционных мерах.

Объективные клинические характеристики онкологического заболевания (длительность, выраженность клинических проявлений, риск осложнений, прогноз) имеют меньшее значение для формирования посттравматического стрессового расстройства, чем эмоциональное восприятие своего заболевания пациентом, субъективное отношение к состоянию и перспективам, дезадаптивный тип внутренней картины болезни.

Очевидно, что гериатрические пациенты с онкологической патологией нуждаются в восстановительном комплексном воздействии и реабилитации, которые имеют определенную специфику, связанную с особенностями социального, психического и соматического состояния в позднем и старческом возрасте. Лечение и реабилитация представляют сложный процесс, задачей которого является создание более адекватного, психически щадящего отношения пациента к нарушению его здоровья и формирование мотивации к лечению, адаптация к болезни, ее последствиям, использование ресурсов социальной поддержки. Комплексный характер предполагает широкое применение психокоррекционной и психотерапевтической помощи как для профилактики, так и для лечения коморбидных психических нарушений.

Литература

1. *Бельцева Ю.А., Залуцкая Н.М., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г.* Исследование продолжительности заболевания как фактора риска развития госпитализма у пожилых пациентов психиатрического профиля // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 905–911.

2. *Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Карпов А.В.* Клинико-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы // Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. № 2. С. 44–43.

3. *Друзь В.Ф., Бузда В.Г., Олейникова И.Н. и др.* Влияние семейного статуса на госпитализации психически больных позднего возраста // Уральский мед. журн. (Психиатрия). 2009. Т. 60. № 6. С. 123–128.

4. *Казанцева Т.В.* Адаптация модифицированной методики «Опыт близких отношений К. Бреннан и Р.К. Фрейли» // Педагогика, психология, теория и методика обучения. 2008. Т. 74. № 2. С. 139–143.

5. *Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж.* Клиническая психиатрия (в 2-х т.). Т. 2. М.: Медицина, 1998.

6. *Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И.* Тест жизнестойкости. М.: Смысл, 2006.

7. *Лукошкина Е.П., Караваева Т.А., Васильева А.В.* Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях // Вопр. онкол. 2016. № 6. С. 774–783.

8. *Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Осипова В.А., Захарченко Д.В.* Ранняя диагностика коморбидных психических расстройств в пожилом возрасте: Пособие для врачей. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011.

9. *Олейникова И.Н., Генс Г.П., Коробкова Л.И. и др.* Диагностика посттравматического стрессового расстройства у больных раком яичников // Вопр. онкол. 2013. № 59. С. 1225–1228.

10. *Онкопсихология* для врачей-онкологов и медицинских психологов: Рук. под ред. А.М. Беляева и др. СПб.: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017.

11. *Психологическая диагностика отношения к болезни*: Пособие для врачей / Сост. Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Е. Вукс. СПб.: Науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева, 2005.

12. *Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А.* Психосоматическая медицина: Рук. для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

13. *Смулевич А.Б.* Психические расстройства в клинической практике. М., 2011.

14. *Тарабрина Н.В.* Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями // Консультативная психол. психотер. 2014. № 1. С. 9–13.

15. *Тарабрина Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001.

16. *Тарабрина Н.В., Ворона О.А., Курчакова М.С. и др.* Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2010.

17. *Тульчевский М.М.* Особенности социально-психологической работы с людьми позднего возраста. М., 1992.

18. *Я-структурный тест* Г. Аммона: опросник для оценки центральных личностных функций на структурном уровне: Пособие для психологов и врачей / Сост. Ю.Я. Тупицын, В.В. Бочаров, Т.В. Алхазова, Е.В. Бродская. СПб.: Науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева, 1998.

19. *Abbey G., Thompson S.B., Hickish T., Heathcote D.* A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder // Psychooncology. 2015. Vol. 24. P 371–381.

20. *Ahmadi N., Hajsadeghi F., Mirshkarlo H.B. et al.* Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality // Amer. J. Cardiol. 2011. Vol. 108. P. 29–33.

21. *Akizuki N., Yamawaki S., Akechi T. et al.* Development of an Impact Thermometer for use in combination with the Distress. Thermometer as a brief screening tool for adjustment disorders and/or major depression in cancer patients // J. Pain. Symptom. Manage. 2005. № 29. С. 91–99.

22. *Breitbart W.* Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer // Supp. Care Cancer. 1995. № 3. P. 45–60.

23. *Gil Moncayo F.L., Costa Requena G., Perez F.J. et al.* Psychological adjustment and prevalence of psychiatric disorders in cancer patients // Med. Clin. (Bare). 2008. Vol. 130. № 3. P. 90–92.

24. *Grassi L., Biancosino B., Marmai L. et al.* Psychological Factors Affecting Oncology Conditions // Adv. Psychosom. Med. Basel. Karger. 2007 № 28. P. 57–71.

25. *Gurevich M., Devins G.M., Rodin G.M.* Stress response syndromes and cancer: Conceptual and assessment issues // Psychosomatics. 2002. Vol. 43. P. 259–281.

26. *Kadan-Lottick N.S., Vanderwerker L.C., Block S.D. et al.* Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. A report from the coping with cancer study // Cancer. 2005. Vol. 104. P. 2872–2881.

27. *Kangas M.* DSM-5 trauma and stress related disorders: implications for screening for cancer-related stress // Front. Psychiat. 2013. Vol. 4. P. 122.

28. *Kraij V., Kremers I., Aresman E.* The relationship between stressful and traumatic life events and depression in the elderly // J. Crisis. 1997. Vol. 4. P. 86–88.

29. *Kubzansky L.D., Koenen K.C., Spiro III A. et al.* Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study // Arch. Gen. Psychiat. 2007. Vol. 64. P. 109–116.

30. *Lantz J., Gomia L.* Activities and stages in existential psychotherapy with older adults // Clin. Gerontologist: J. Aging Mental Hlth. 1995. Vol. 16. № 1. P. 31–40.

31. *Maguire P., Walsh S., Jeacock J. et al.* Physical and psychological needs of patients dying from colo-rectal cancer // Palliat. Med. 1999. Vol. 13. P. 45–50.

32. *Mehnert A., Koch U.* Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study // Psychooncology. 2007. Vol. 16. P. 181–188.

33. *Montgomery Ch., Pocock M., Titley K. et al.* Predicting psychological distress in patients with leukemia and lymphoma // General Hospital Psychiat. 2007. Vol. 29. № 3. P. 251–256.

34. *Ozer E.J., Best S.R., Lipsey T.L., Weiss D.S.* Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis // Psychol. Bull. 2012. Vol. 129. P. 52–73.

35. *Passik S.D., Lovery A.E.* Recognition of depression and methods of depression screening in people with cancer // In: Depression and cancer (eds. D. Kissane, M. Maj, N. Sartorius). Wiley-Blackwell, 2011. P. 81–100.

36. *Saz P., Dewey M.E.* Depression, depressive symptoms and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature // Int. J. Geriat. Psychiat. 2001. Vol. 16. № 6. P. 622–630.

37. *Spiegel D., Giese-Davis J.* Depression and cancer: mechanisms and disease progression // Biol. Psychiat. 2003. Vol. 54. P. 269–282.

Поступила в редакцию 06.02.2019
После доработки 24.02.2019
Принята к публикации 07.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 397–404

A. V. Vasileva [1, 2], T. A. Karavaeva [1, 3], E. P. Rudachenko

COMORBID POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER DIAGNOSTIC IMPROVEMENT IN ONCOLOGY ELDERLY PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT IN RELATION TO REHABILITATION TASKS

[1] V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev str., St. Petersburg 192019, e-mail: tania_kar@mail.ru; [2] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; [3] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034

The cancer incidence increase in elderly patients determines the actuality of this study, because oncological illnesses are often accompanied by mental disturbances. This article considers clinical psychological risk factors of the posttraumatic stress disorder (PTSD) onset in prostate and rectal cancer elderly patients after surgical treatment. The study results showed that lack of social support, deficit of the successful stress coping experience in the past, maladaptive internal disease model, and destructive personality profile proved to be statistically significant risk factors and consequently psychotherapeutic interventions targets in PTSD treatment and prevention. Consideration of the elderly oncology patient clinical, psychological and social characteristics allows to elaborate effective personalized strategies of the complex medical-psychological care in geriatric medicine.

Key words: *oncology in elderly patients, posttraumatic stress disorder, anxiety, resilience, stress-tolerance, internal disease model, psychotherapeutic targets*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.74-007.23-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 405–414

С. В. Булгакова, Е. В. Тренева, Н. О. Захарова, И. Г. Труханова, С. А. Нестеренко, Е. А. Лебедева

САРКОПЕНИЯ: МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ (обзор литературы)

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

Саркопения — возрастная потеря мышечной массы, сопровождающаяся снижением функции и/или силы мышцы, все чаще признается в качестве основного фактора риска неблагоприятных исходов у «хрупких» пожилых людей. Доказанная связь между гиподинамией, низкой энергетической ценностью питания, недостаточным потреблением белка и саркопенией у лиц старших возрастных групп позволяет предположить, что физические упражнения и целевые пищевые добавки могут дать существенный терапевтический эффект для лечения и профилактики данного состояния. В обзоре литературы мы суммируем имеющиеся данные о диагностике саркопении и о положительном влиянии различных терапевтических вмешательств на мышечную ткань.

Ключевые слова: саркопения, мышечная ткань, физические упражнения, белковое питание, гериатрия

Процесс старения сопровождается мультисистемными изменениями, которые в итоге истощают гомеостатическую способность организма в целом. Прогрессирующая генерализованная потеря мышечной массы, а также силы и функции скелетных мышц является одним из наиболее заметных коррелятов старения [14]. Это состояние, называемое саркопения, имеет многофакторное происхождение, оно способно приводить к падениям, переломам, немощности, инвалидизации и преждевременной смерти больных старших возрастных групп, что обусловливает высокую медико-социальную значимость данного гериатрического синдрома. По оценкам международных экспертов, к 2045 г. саркопения приобретет значение общемировой проблемы [31].

Это, в первую очередь, обусловлено глобальным постарением населения нашей планеты, увеличением продолжительности жизни, а следовательно, увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста. В соответствии с демографическими прогнозами, число пожилых людей в мире с 2000 по 2050 г. возрастет с 600 млн до 2 млрд [4]. Распространенность саркопении в мире при этом вырастет на 70 % — с 19 млн (в 2016 г.) до 32 млн (в 2045 г.) [13].

Возрастные изменения мышечной ткани считаются истинным биологическим маркером старения, способным отличать на клиническом уровне биологический возраст от календарного [14]. В связи с этим, феномен «старения мышц» как парадигма изучения процесса старения в целом привлекает значительное внимание к биогеронтологии. В то же время, признание саркопении как основной детерминанты неблагоприятных последствий для здоровья и жизни вызвало растущий интерес у исследователей в попытке разработать меры по профилактике и замедлению прогрессирования мышечного старения [24].

Дефиниция термина «саркопения» в настоящее время неоднозначна и представляет собой серьезную проблему. Первоначально понятие «саркопения» (от греч. слов σάρκα — мясо, плоть и πενία — недостаток) было предложено профессором из США Ирвином Розенбергом в 1989 г. и обозначало исключительно возрастную потерю мышечной массы [27]. В дальнейшем предлагались и другие термины, обозначающие дефицит мышечной массы — миопения, кратопения, динапения и др. [2, 16, 24].

В настоящее время саркопения приобретает более широкое значение, включая как количественное, так и качественное изменение скелетных мышц. Согласно Европейскому консенсусу по саркопении (EWGSOP, 2010), под этим термином следует понимать синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению рисков неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [12]. В сентябре 2016 г. диагноз «саркопения» был официально включен в дополненную 10-ю Международную

классификацию болезней (МКБ-10) под кодом М 62.84 [6]. Пересмотренный в 2018 г. Консенсус по саркопении (EWGSOP2, 2018) внес свои коррективы в суть понимания термина, исходя из результатов 10-летних исследований данной проблемы [13]. По определению EWGSOP 2, саркопения является прогрессирующим и генерализованным заболеванием скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность [13]. Таким образом, первоначальное определение саркопении EWGSOP было изменено: в приоритете стало звучать именно снижение мышечной функции, а не исключительное обнаружение низкой мышечной массы ввиду того, что качество мышц в большей степени определяет исходы заболевания, нежели мышечная масса. Основными диагностическими критериями саркопении являются: 1) низкая мышечная сила; 2) низкая мышечная сила или качество мышц; 3) низкая физическая работоспособность. Вероятная саркопения определяется при наличии 1-го критерия; диагноз подтверждается верификацией 2-го критерия; при наличии всех трех критериев диагностируют тяжелую саркопению.

В соответствии с современными представлениями, саркопения может иметь первичный и вторичный характер. Саркопения считается первичной (или связанной с возрастом), когда нет никакой другой конкретной причины; вторичной — когда причинные факторы, помимо старения (или в дополнение к нему), очевидны [13]. Саркопения может возникать вторично по отношению к системному заболеванию, особенно такому, которое может вызывать воспалительные процессы, например злокачественные новообразования или недостаточность органов [8]. Недостаточная физическая активность также способствует развитию саркопении как ввиду образа жизни, так и в связи с вынужденной иммобилизацией, инвалидизацией. Кроме того, саркопения может развиться в результате недостаточного потребления энергии или белка, что может быть связано с анорексией, мальабсорбцией, ограниченным доступом к здоровой пище или ограниченной способностью к ее приему [9].

В соответствии с Европейским консенсусом по саркопении (2018), появилась идентификация острых и хронических форм саркопении. Саркопения, длящаяся менее 6 мес, считается острым заболеванием, в то время как саркопения, продолжающаяся ⩾6 мес, — хронической. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, в то время как хроническая саркопения может быть связана с хроническими и прогрессирующими состояниями и увеличивает риск смертности [13]. Эти градации необходимы для того, чтобы подчеркнуть необходимость периодических оценок саркопении у лиц, которые могут подвергаться риску развития данного патологического состояния, оценки прогрессирования заболевания. Ожидается, что такие наблюдения будут способствовать раннему лечебному вмешательству, которое может помочь предотвратить или отсрочить прогрессирование саркопении и ее осложнения.

Современные диагностические возможности

В настоящее время для диагностики саркопении используют скрининговые и инструментальные методы [9]. При этом оценивают как размеры (объем) мышечной ткани в организме, так и функцию мышц (мышечную силу и работоспособность). Качество мышц — это относительно новый термин, относящийся как к микро-, так и к макроскопическим изменениям в структуре и составе мышц, а также к функциям мышц, доставляемых на единицу мышечной массы [3]. Для первичной скрининговой оценки наличия или отсутствия саркопении у больных сегодня используют достаточно простую шкалу оценки SARC-F [22]. В ней оцениваются такие показатели, как подъем груза, ходьба по комнате, вставание со стула/кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения. При положительном результате теста SARC-F необходимо произвести оценку мышечной силы. При диагностированной низкой мышечной силе диагноз саркопении является вероятным. Подтверждение диагноза саркопении осуществляется путем определения мышечной массы или качества мышц. Определение тяжести саркопении осуществляют по физической работоспособности пациента, при снижении параметров которой саркопению верифицируют как тяжелую. Все диагностические тесты мы рассмотрим подробнее.

Для более точной диагностики наличия саркопении у пациентов используют такие инструментальные методы, как биоимпедансный анализ компонентного состава организма, УЗИ, КТ и МРТ, рентгеновскую абсорбциометрию [30].

Наиболее простым и широко применяемым способом оценки состояния мышечной ткани является измерение окружности плеча и толщины кожно-жировых складок с последующим расчетом

окружности мышц плеча, которые в дальнейшем являются основой для вычисления площади мышц плеча и общей мышечной массы тела [1]. Несмотря на доступность антропометрического метода, он является наименее точным и достаточно субъективным, так как зависит от навыка и профессионализма исследователя. Кроме того, состояние мышц плеча не всегда отражает общую мышечную массу, в частности объем мышц нижних конечностей, особенно у лиц старших возрастных групп и у пациентов с рядом хронических заболеваний [9].

Для оценки компонентного состава организма используют метод биоимпедансометрии, который основан на измерении сопротивления при прохождении слабого электрического тока через ткани организма. С помощью современных аппаратов для биоимпедансометрии можно достаточно точно определить содержание тощей, жировой и мышечной массы тела, активной клеточной массы и общее содержание белка в организме. Наличие саркопении устанавливают с помощью индекса тощей массы тела [13].

Также широко используемым инструментальным методом в клинической практике является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Этот метод является относительно недорогим и отличается небольшой лучевой нагрузкой на пациента. С его помощью можно определить скелетно-мышечный индекс, основанный на суммарном измерении мышечной массы двух верхних и двух нижних конечностей [28].

КТ и МРТ позволяют определить скелетно-мышечную массу на уровне третьего поясничного позвонка (L_{III}), определить общую тощую массу тела, диагностировать саркопению, рассчитав поясничный скелетно-мышечный индекс [26].

Существенно снизить лучевую нагрузку на пациента позволяет метод периферической количественной КТ (pQCT), при котором измеряется мышечный массив в одной конкретной конечности [28]. Ультразвуковым методом можно неинвазивно и без лучевой нагрузки для пациента точно измерить объем конкретной мышцы [19].

В соответствии с консенсусом EWGSOP 2, для оценки наличия или, наоборот, отсутствия саркопении необходимо оценить не только размеры, но и функцию мышц. Физическая работоспособность была определена как объективно измеренная функция всего тела, связанная с локомоцией. Это многомерная концепция, которая включает не только мышцы, но и центральную и периферическую нервную функцию, включая баланс [13]. Физические характеристики можно по-разному измерять по скорости ходьбы, краткой батарее тестов физического функционирования [Short Physical Performance Battery (SPPB)], тесту «Встань и иди» [Timed-Up and Go (TUG)], по тесту ходьбы на 400 м, тесту «Вставание со стула без помощи рук». Не всегда возможно использовать определенные показатели физической работоспособности, например когда результаты теста пациента ухудшаются из-за деменции, нарушения походки или равновесия. За рубежом для комплексной диагностики функционального состояния пациента и наличия или отсутствия саркопении проводят многоуровневый тест SARFRAIL [21].

Для определения силы мышц используют динамометрию кистей рук, а в самое последнее время — и измерение силы мышц ног (квадрицепсов). Критерием снижения мышечной силы является выжимание ручным динамометром менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин [13].

Скорость ходьбы считается быстрым, безопасным и высоконадежным тестом на саркопению, поэтому широко используется на практике. Показано, что скорость походки предсказывает неблагоприятные исходы, связанные с саркопенией, — инвалидность, когнитивные нарушения, потребность в институционализации, падения и смертность [13]. Для этого проводят четырехметровый тест. Критерием саркопении как у мужчин, так и у женщин является скорость ходьбы менее $\leqslant$0,8 м/с.

SPPB — это комбинированный тест, который включает оценку скорости ходьбы, тест на равновесие и тест на стойке. Максимальный балл составляет 12, а балл $\leqslant$8 указывает на плохую физическую работоспособность. Для теста TUG людей просят подняться со стандартного стула, пройти к маркеру на расстоянии 3 м, развернуться, вернуться и снова сесть. 400-метровый тест на ходьбу оценивает ходьбу и выносливость. В этом тесте участников просят пройти 20 кругов по 20 м, каждый круг как можно быстрее, и им разрешается сделать до двух остановок во время теста [21].

Каждый из этих тестов физической работоспособности (скорость ходьбы, SPPB, TUG, 400-метровая прогулка, тест «Вставание со стула без помощи рук») может быть выполнен в большинстве клинических случаев. С точки зрения удобства использования и способности прогнозировать результаты, связанные с саркопенией, EWGSOP 2 рекомендует именно скорость походки для оценки физической работоспособно-

сти. SPPB также предсказывает результаты, но его чаще используют в исследованиях, чем в клинической оценке, потому что набор тестов занимает не менее 10 мин для введения. Аналогично, 400-метровый тест на ходьбу предсказывает смертность, но требует длину коридора более 20 м. TUG-тест также является прогностически значимым, так как предсказывает смертность пациентов с саркопенией [21].

Тест «Вставание со стула без помощи рук» в настоящее время является приоритетным в диагностике саркопении. Критерием снижения мышечной функции является затрачивание пациентом на пятикратное вставание со стула более 15 с [13].

При исследовании качественных и количественных характеристик мышечной ткани у лиц старших возрастных групп при наличии таких критериев, как снижение массы тела, саркопения, мышечная слабость (динапения) и замедленная ходьба, возможно своевременно диагностировать наличие синдрома старческой астении (frailty syndrome), или хрупкости [25]. Хрупкость — это многоплановый гериатрический синдром, который характеризуется кумулятивным снижением многих систем или функций организма с патогенезом, затрагивающим как физические, так и социальные аспекты. Хрупкость увеличивает уязвимость к негативным последствиям для здоровья, таким как инвалидность, госпитализация, снижение качества жизни и даже смерть [17].

Физический фенотип слабости, описанный L. P. Fried и соавт., демонстрирует значительное совпадение с саркопенией; низкая сила при динамометрии и низкая скорость ходьбы характерны для обоих [17]. Потеря массы тела, еще один диагностический критерий слабости, также является основным этиологическим фактором саркопении. Варианты лечения физической слабости и саркопении также частично совпадают — обеспечение оптимального потребления белка, добавки витамина *D* и физические упражнения.

Однако старческая астения и саркопения все еще различны: один — гериатрический синдром, а другой — болезнь. В то время как саркопения вносит вклад в развитие физической слабости, синдром старческой хрупкости представляет собой гораздо более широкую концепцию. Старческая астения характеризуется снижением в течение жизни физиологических и функциональных резервов, что приводит к негативным последствиям для физических, когнитивных и социальных аспектов [13].

В связи с обилием тестов и методик диагностики, используемых для оценки мышечной массы и функции, полученные данные могут иметь различную трактовку [9]. Кроме того, патофизиология саркопении в настоящее время еще не полностью изучена, что влияет на поиск значимых биологических целей для вмешательств.

До определенной стадии саркопения вполне обратима, в связи с чем одной из важнейших точек приложения лечебной гериатрии является разработка мер профилактики и лечения развивающейся старческой немощности. Причем результатом лечения саркопении должно быть не просто повышение тощей (мышечной) массы тела, но и увеличение функции мышц, то есть их силы и производительности, а также улучшение качества жизни больных [23].

В настоящее время физические упражнения, достаточное потребление белка и удовлетворительная суточная энергетическая ценность питания являются единственными стратегиями, доказавшими свою долгосрочную эффективность и безопасность для восстановления мышечной ткани [9]. Предполагается, что комбинация хотя бы двух компонентов лечебного воздействия может дать гораздо лучшие результаты, нежели использование только одного фактора. Описано, что взаимное многокомпонентное терапевтическое влияние на саркопению физических упражнений и нутритивной поддержки более выражено за счет потенцирования эффектов, вызванных каждым из двух компонентов [10].

Мышечная масса контролируется сложным взаимодействием множества факторов, однако динамический баланс между синтезом белка и его расщеплением является главным показателем ее стабильности [10].

Значимые потери или прирост мышечной массы и изменение качества ткани происходят в результате изменений в синтезе мышечного белка, распада или сочетания обоих процессов. В настоящее время вопрос о том, что лежит в основе саркопении — снижение уровня синтеза белка или нарушение мышечного анаболизма в ответ на анаболические стимулы — еще остается открытым [7, 18].

Комбинированная терапия саркопении

Для профилактики и лечения саркопении необходимо увеличить синтез (анаболизм) и замедлить распад (катаболизм) белков в организме. С пищей в наш организм ежедневно поступает около 50–100 г белка, в то время как синтези-

руется и распадается у взрослого человека около 300 г белка/сут. Синтез мышечного белка регулируется несколькими анаболическими стимулами, включая физическую активность и прием пищи. Незаменимые аминокислоты (*EAA*) являются наиболее важными питательными веществами для синтеза белка. Особая роль отводится лейцину, который считается основным пищевым регулятором анаболизма мышечного белка именно благодаря его способности запускать путь рапамицина (*mTOR*) у млекопитающих и ингибировать протеасому [15]. Стоит отметить, что для мышц людей пожилого и старческого возраста характерен сниженный анаболический ответ на низкие дозы, менее 10 г, *EAA*, при этом более высокие дозы, 10–15 г с не менее 3 г лейцина, достаточны для индукции анаболического белкового ответа, сравнимого с таковым, который наблюдается у молодых людей [11]. В связи с этим, людям старших возрастных групп рекомендуется употребление белка с более высоким содержанием *EAA* (то есть высококачественные белки), такие как постное мясо и другие продукты, богатые лейцином, например соевые бобы, арахис и чечевица [7].

Последние научные исследования показали, что потребление белка сверх рекомендованных нормативов, 0,8 г/кг в день, может быть полезно для поддержания мышечного метаболизма в пожилом возрасте [7]. Поэтому в рамках физиологического старения целесообразно рекомендовать потребление белка на уровне 1–1,2 г/кг в день, при наличии острых или хронических заболеваний возрастает потребность в белке до 1,2–1,5 г/кг в день. Гериатрическим пациентам с тяжелыми заболеваниями, старческой астенией, кахексией может потребоваться до 2 г/кг белка в день [7, 10, 15].

Также с аминокислотным составом пищевых белков тесно связана их кинетика поглощения. Скорость переваривания белка и всасывания аминокислот в кишечнике влияет на усвоение белка после приема пищи, а также на его последующий метаболизм [15]. Отмечено, что у молодых людей медленно перевариваемые белки, например казеин, больше стимулируют синтез белка, чем быстро перевариваемые сывороточные белки. У лиц старшего возраста наблюдается обратная картина: синтез белка после приема пищи в большей степени стимулируется сывороточными белками, нежели казеином [29]. Несмотря на то, что понятия «быстрый» и «медленный» белок подвергались сомнению, имеющиеся к настоящему времени данные достаточно убедительно говорят о необходимости рекомендовать быстроусваиваемые белковые добавки людям пожилого и старческого возраста для улучшения мышечного метаболизма [18]. Для этого в последнее время используется дополнительное энтеральное питание, назначаемое перорально в виде жидких питательных смесей, выпиваемых медленно, со скоростью 100–200 мл в течение часа, так называемый пероральный сипинг [5].

В качестве дополнительного энтерального питания применяют сбалансированные питательные смеси, обогащенные как растительным, так и животным (молочным) белком. Жировой компонент представлен комбинацией нескольких видов растительных масел (рапсового, подсолнечного, соевого, кокосового) и рыбьего жира, а углеводы — мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов в виде крахмала. Также они содержат все необходимые витамины, макро- и микроэлементы (кальций, цинк, медь, железо, йод, фтор, хром, марганец, молибден, селен) [5].

При анализе источника пищевого белка нет никаких убедительных данных о возможных различиях действия белков животного и растительного происхождения. Однако следует учитывать, что источники животного белка, как правило, содержат большее количество *EAA* и лучше усваиваются, чем белки растительного происхождения [7]. Кроме того, растительные белки подвергаются большей вегетативной экстракции и последующему синтезу мочевины, чем белки животного происхождения. Также было показано, что потребление больших количеств соевых белков в качестве стратегии преодоления их более низкой анаболической активности стимулирует синтез мышечного белка у пожилых людей в меньшей степени, чем экстрагированные белки сыворотки, как в покое, так и после физических упражнений [15].

Выявленное различие объясняется тем фактом, что соевые белки больше направлены на окисление, чем на синтез белка мышечной ткани. Помимо полноценных белков, мясо содержит широкий спектр биологически активных веществ, например креатин, карнитин, железо и кобаламин, которые могут положительно влиять на физиологию мышц. Исходя из имеющихся данных, следует рекомендовать потребление постного мяса 4–5 раз в неделю для поддержания мышечного метаболизма в пожилом возрасте [10].

Данные последних исследований показали, что состав и физические свойства источников бел-

ка могут оказывать значительное влияние на усвоение белка, поглощение аминокислот и мышечный анаболизм. Так, T. B. Conley и соавт. показали, что пожилые люди достигают более высоких концентраций аминокислот в плазме крови после приема жидкого энтерального питания по сравнению с твердым, идентичных по составу и энергетической ценности [11]. Тем не менее, возможность использования определенных физических свойств источников белка для получения терапевтического эффекта в контексте лечения саркопении требует дальнейшего изучения.

Для преодоления анаболической резистентности используют возможности таргетной фармакотерапии — нестероидные и стероидные анаболические средства. Поскольку мужской половой гормон тестостерон влияет на пролиферацию и дифференцировку мышечных клеток, увеличивая синтез и уменьшая распад белка, таким образом увеличивая мышечную массу, силу и производительность, применяют синтетические аналоги тестостерона — стероидные анаболические средства, например нандролон [5, 32].

Среди нестероидных анаболических и энерготропных средств широкое распространение приобрел левокарнитин (*L*-карнитин). Карнитин в организме содержится, в основном, в мышечной ткани (95 %). При его дефиците отмечается выраженная мышечная слабость, катаболизм белков мышц. Показано, что прием *L*-карнитина приводит к увеличению содержания в крови анаболических гормонов, в частности тестостерона и инсулиноподобного фактора роста, снижая таким образом оксидативный стресс и подавляя выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению атрофии мышц и повышению мышечной силы [5].

Говоря о гормональных механизмах саркопении, нельзя не упомянуть еще один очень мощный анаболический гормон с антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами — витамин (гормон) *D*. В настоящее время хорошо известно, что его дефицит, признанный неинфекционной эпидемией XXI в., имеет прямое отношение как к тестостерону, так и к саркопении [33]. Авторами показаны сезонные колебания уровня гормона *D* с высоким уровнем летом и осенью и низким уровнем зимой и весной (по аналогии с годичными циклами тестостерона) [33]. Следует также отметить, что регуляция экспрессии генов метаболизма гормона *D* изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Следовательно, гипотетически дефицит андрогенов усиливает неблагоприятные для здоровья последствия дефицита гормона *D* [10]. Таким образом, между тестостероном и гормоном *D* в организме наблюдаются достоверные результаты физиологического синергизма и реципрокности. Частота дефицита/недостаточности гормона *D* в России в целом и у пациентов с саркопенией в частности крайне высока, о чем свидетельствуют результаты наших исследований [1].

В перспективе лечебного воздействия также рассматривают возможность применения ингибиторов протеасом, антагонистов миостатина, аналога грелина — анаморелина [34].

Большое значение при лечении саркопении имеет достаточная двигательная и физическая активность, которая понимается как любой уровень движения тела, возникающий в результате активации скелетных мышц и приводящий к увеличению расхода энергии [23]. Упражнения, напротив, являются запланированной, структурированной, повторяющейся деятельностью, направленной на улучшение физической формы [23]. Физическая активность и физические упражнения представляют на сегодняшний день наиболее эффективные меры, способствующие здоровому старению, активизации анаболических процессов в организме, увеличению массы мышц и увеличению их силы и производительности [20]. Физические упражнения, помимо влияния на мышечный метаболизм, имеют системное действие: снижают инсулинорезистентность, предупреждают дисфункцию митохондрий, тормозят апоптоз мионуклеаров и системное воспаление, увеличивают выработку инсулиноподобного фактора роста в организме в 4 раза [18].

Среди различных видов физических тренировок именно низкоинтенсивные упражнения увеличивают выносливость организма за счет улучшения окислительной способности скелетных мышц и функции сердечно-сосудистой системы. Повышение капиллярного кровотока в мышцах позволяет увеличить окислительную способность митохондрий [18]. Показано, что с возрастом число и функциональность митохондрий в мышечной ткани падает параллельно ослаблению ее производительности, и наоборот, аэробные физические тренировки ведут к увеличению числа и эффективности работы митохондрий [18]. Одним из эффектов аэробной тренировки на выносливость (низкоинтенсивные упражнения) является увеличение толщины мышечных воло-

кон — рабочая гипертрофия преимущественно саркоплазматического типа, которая связана в большей мере с увеличением саркоплазматического пространства мышечных волокон, причем площадь поперечного сечения мышечного волокна не зависит от этого типа тренировок [20]. Упражнения с высокой нагрузкой, напротив, воздействуют как на площадь поперечного сечения волокна, так и на мышечную функцию (силу и мощность), в основном за счет увеличения числа и размера быстро сокращающихся волокон (то есть типов IIA и IIX) [24]. В ответ на различные виды физических упражнений миоциты модулируют экспрессию специфических белков, относящихся к митохондриальному биогенезу и функции, таких как рецептор γ-коактиватора-1, активируемого пролифератором пероксисом, альфа (*PGC*-1α) и белок, связывающий мышечные жирные кислоты (*mFABP*). В частности, PGC-1α, активируя несколько факторов транскрипции, организует митохондриальный биогенез, в то время как *mFABP* участвует в использовании жирных кислот для производства митохондриальной энергии [32].

Основную адаптацию к хроническим физическим нагрузкам обеспечивает активация и рекрутирование сателлитных клеток. Они представляют собой моноядерные миогенные стволовые клетки, расположенные между базальной ламиной и клеточной мембраной скелетного мышечного волокна, являются главными участниками постнатального мышечного роста. Клетки-сателлиты играют важную роль в гипертрофии мышечного волокна. В обычных условиях деятельности человека они не проявляют высокой активности, однако при выполнении силовых упражнений активность сателлитных клеток увеличивается, они начинают делиться, что приводит к повышенному синтезу белка. Активация клеток-сателлитов происходит также под воздействием гормонов (например, тестостерона) или при повреждении сарколеммы. Включение новых ядер из сателлитных клеток в существующие мышечные волокна увеличивает число «мионуклеарных доменов» — анатомических и функциональных единиц, состоящих из миоядер и окружающего объема саркоплазмы, что, в итоге, приведет к увеличению площади поперечного сечения волокна [20]. Активация сателлитных клеток зависит от ряда факторов, включая возраст, состояние питания, а также тип и интенсивность физических упражнений. Во время физических упражнений миофибриллы выделяют гормоны и медиаторы воспаления, способные активировать сателлитные клетки, таким образом приводя к увеличению числа ядер, включенных в мышечные волокна [33].

Снижение системного воспаления является дополнительным механизмом, благодаря которому упражнения положительно влияют на физиологию мышц. Научные исследования показали, что происходит достоверное снижение уровня циркулирующих медиаторов воспаления у пожилых людей, занимающихся физическими упражнениями (аэробными упражнениями и тренировками с отягощениями) [15]. Такая адаптация коррелирует с улучшением мышечной массы и физической работоспособности [13, 20]. Кроме того, подавление опосредованного мионуклеарным апоптозом *TNF*-α наблюдают у стареющих грызунов, выполняющих упражнения на беговой дорожке в сочетании с увеличением мышечной массы и силы [18].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что регулярные физические упражнения положительно влияют на физиологию мышц за счет локальных и системных воздействий.

Интенсивность, продолжительность и режим выполняемых физических упражнений, а также кратность и рацион питания, особенно ежедневное потребление белка, заметно влияют на массу, силу и метаболизм скелетных мышц [15, 20]. Однако у пожилых людей, по сравнению с молодыми, мышечные реакции на один и тот же анаболический стимул могут быть снижены, что отражает различие в физиологическом метаболическом резерве на разных этапах жизни [13]. Комбинация физических упражнений с повышенным потреблением белка, скорее всего, является наиболее оптимальной стратегией для преодоления проблемы количественной и качественной потери мышечной ткани. Данная точка зрения была поддержана несколькими научными сообществами, а также экспертами в области старения мышц, питания и физиологии [15]. В связи с этим, M. Tieland и соавт. показали, что 24-недельные добавки пищевого белка в сочетании с физическими тренировками с отягощениями увеличивали мышечную массу, силу и физическую работоспособность у «хрупких» пожилых участников [32]. Комбинация белковых добавок с тренировками позволила увеличить мышечную массу по сравнению с группой, выполняющей только физические упражнения [23].

Как подчеркнули A. J. Cruz-Jentoft и соавт., оценка возможного синергетического влияния

многокомпонентного вмешательства, комбинации физических упражнений со сбалансированным, обогащенным белком питанием на свойства мышц является сложной задачей [14]. Для чистоты эксперимента в исследования необходимо включать четыре группы пациентов: 1-я — получает только физические упражнения, 2-я — только питание, 3-я — оба компонента, 4-я — ничего не получает. Время наблюдения должно быть достаточно длительным, а группы должны включать достаточное количество человек, чтобы оценить различные реакции, вызванные «анаболической устойчивостью» стареющей мышцы [14]. Другим важным аспектом, который следует учитывать, является время «введения» упражнений и питания в течение суток. На работу мышц и режим питания влияют циркадные ритмы, которые могут сами изменяться в процессе старения [15, 18]. Кроме того, синтез белка в мышцах довольно сильно колеблется в течение дня и зависит от нескольких факторов, включая общую энергетическую ценность пищи/углеводов, время потребления белка, а также функциональный и тренировочный статус [20]. В связи с этим, следует учитывать, что существование оптимального временно́го интервала для потребления белка и выполнения физической нагрузки все еще является предметом дискуссий. Традиционно предполагается, что мышцы реагируют на прием питательных веществ, особенно аминокислот, до 3 ч после упражнений с отягощениями [20]. Однако сообщалось о противоречивых результатах в отношении времени употребления и общего влияния белка на метаболизм мышц, а также увеличение массы тела, особенно у пожилых людей, длительно занимающихся упражнениями на сопротивление [32]. Более того, как подчеркнуто у E. Simmons и соавт., эффект времени приема белка в сочетании с физическими упражнениями может быть предвзятым из-за методологий, используемых для измерения синтеза мышечного белка [29]. Тем не менее, определение теоретического анаболического временно́го интервала для приема питательных веществ/белков будет очень актуально для пожилых людей. Действительно, потребление белка в то время, когда мышечная анаболическая чувствительность максимальна, позволит снизить общую белковую нагрузку и поддерживать массу без жира в периоды либо увеличения расхода энергии, либо ограниченного потребления белка, например физические упражнения, хронические и острые заболевания [30, 32].

Несмотря на многочисленные исследования, вопрос об эффективности сочетания физических упражнений и употребления диетического белкового питания для предотвращения развития и прогрессирования саркопении у лиц старших возрастных групп до сих пор остается открытым. Актуальный в настоящее время проект «Саркопения и физическая недостаточность у пожилых людей: многокомпонентные стратегии лечения» (SPRINTT) является крупнейшим и самым продолжительным (24 мес) клиническим исследованием, разработанным для проверки эффективности мультимодальной стратегии по предотвращению инвалидности у пожилых людей с физической слабостью и саркопенией. В исследование включены 1 566 участников старше 70 лет с признаками физической слабости и саркопении [6, 13, 28,]. Физическое состояние и функциональный статус испытуемых, вошедших в исследование, определяли сочетанием низкой мышечной массы, в соответствии с рекомендациями Foundation for the National Institutes of Health, и сниженной физической работоспособностью, которую оценивали с помощью Short Physical Performance Battery [13]. Пожилые люди с признаками физической слабости и саркопении были рандомизированы на различные группы, включающие многокомпонентное вмешательство (MCI) — структурированную физическую активность, консультирование по вопросам питания и контроль физической активности с помощью информационных и коммуникационных технологий (ICT), либо получающие программу обучения здоровому образу жизни для пожилых людей (HALE) [28]. Программа физической активности была взята из исследования «Lifestyle Interventions and Independence for Elders» (LIFE) и модифицирована, учитывая доказанный профиль безопасности и эффективность в предотвращении инвалидности у пожилых людей из группы риска [13, 14]. Внедрение информационных и коммуникационных технологий как составляющей многокомпонентного вмешательства заключалось в регистрации данных об актиметрии — наличии движений или их отсутствии. Аппарат для исследования, напоминающий часы, испытуемые носили круглосуточно на запястье для контроля за приверженностью к физической активности и предоставления персонализированных рекомендаций участнику исследования.

Пищевой компонент исследования SPRINTT был разработан для максимизирования пользы физической активности: общая ежеднев-

ная энергетическая ценность составляла 25–30 ккал/кг (104–125 КДж) массы тела, при этом среднее ежедневное потребление белка включало не менее 1–1,2 г/кг массы тела [13]. Кроме того, в SPRINTT постоянно проводилась оценка питания и давались персональные рекомендаций по питанию.

Результаты SPRINTT к настоящему времени не опубликованы, научная общественность ждет надежных доказательств эффективности физических упражнений и питания для предотвращения негативных последствий, связанных с саркопенией и физической слабостью.

Выводы

Глобальное старение наших обществ создает новые и беспрецедентные вызовы системам здравоохранения и социальной защиты. В связи с этим, сохранение независимости в конце жизни стало насущной необходимостью, которая должна быть реализована посредством специализированных и инновационных вмешательств. Сохранение мышечной массы и функций все чаще признается в качестве важнейшего фактора, способствующего здоровому старению и улучшению качества жизни, предотвращению развития зависимости у возрастных пациентов. Таким образом, саркопения представляет собой идеальную цель для вмешательств, направленных на предотвращение или отсрочку функциональных изменений в позднем возрасте. В настоящее время многокомпонентные меры по образу жизни, включающие сочетание физических упражнений и питания, в частности адекватного потребления белка, являются единственным «источником молодости», доступным для достижения здорового старения. Для определения типа, режимов и продолжительности многокомпонентных вмешательств, которые максимизируют пользу для здоровья в пожилом возрасте, необходимы дальнейшие клинические исследования.

Литература

1. Булгакова С.В., Бобошко Т.Н., Захарова Н.О. и др. Саркопения и метаболический синдром в гериатрии // В сб.: Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара, 2017. С. 103–107.

2. Палькова Г.Б., Ильницкий А.Н., Коршун Е.И. Динапения как новый гериатрический синдром // Клин. геронтол. 2018. Т. 24. № 12. С. 36–41.

3. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Саркопения: обзор литературы и результаты собственных исследований // Репродуктивная эндокринол. 2013. № 1. С. 16–23.

4. Сиротко М.Л. Изменение и характеристика демографического старения населения // Наука и инновации в мед. 2018. Т. 4. № 12. С. 68–72.

5. Хорошилов И.Е. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях // Врач. 2017. № 3. С. 2–6.

6. Anker S.D., Morley J.E., Von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016. Vol. 7. № 5. P. 512–514.

7. Bauer J., Biolo G., Cederholm T. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the prot-age study group // J. Amer. Med. Directors Ass. 2013. Vol. 14. № 8. P. 542–559.

8. Bowen T. S., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2015. Vol. 6. № 3. P. 197–207.

9. Calvani R., Marini F., Cesari M. et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2015. Vol. 6. № 4. P. 278–286.

10. Calvani R., Miccheli A., Landi F. et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia // J. Frailty and Aging. 2013. Vol. 2. № 1. P. 38–53.

11. Conley T.B., Apolzan J.W., Leidy H.J. et al. Effect of food form on postprandial plasma amino acid concentrations in older adults // Brit. J. Nutr. 2011. Vol. 106. № 2. P. 203–207.

12. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people // Age and Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.

13. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age and Ageing. 2019. № 48. P. 16–31.

14. C*ruz-Jentoft A.J., Landi F.* Sarcopenia // Clin. Med. (J. Royal College of Physicians). 2014. Vol. 14. № 2. P. 183–186.

15. Deutz N.E.P., Bauer J.M., Barazzoni R. et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group // Clin. Nutr. 2014. Vol. 33. № 6. P. 929–936.

16. Fearon K., Evans W., Anker S. Myopenia — new universal term for muscle wasting // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2011. Vol. 2. № 1. P. 1–3.

17. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // Gerontology. 2001. № 56. P. 146–156.

18. Gomes M.J., Martinez P.F., Pagan L.U. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise // Oncotarget. 2017. Vol. 15. P. 1–13.

19. Harris-Love M.O., Seamon B.A., Teixeira C., Ismail C. Ultrasound estimates of muscle quality in older adults: reliability and comparison of Photoshop and Image J for the grayscale analysis of muscle echogenicity // Peer. 2016. Vol. 22. № 4. P. 1721.

20. Landi E., Marzetti A., Martone M. et al. Exercise as a remedy for sarcopenia // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014. Vol. 17. № 1. P. 25–31.

21. Maggio M. Functional tests: gait speed, SPPB test // In: Materials of 9 th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting. Berlin, Germany, 10–11 December 2016. P. 18.

22. Malmstrom T.K., Morley J.E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia // J. Amer. Med. Directors Ass. 2013. Vol. 14. № 8. P. 531–553.

23. Michel J.-P., Cruz-Jentoft A. J., Cederholm T. Frailty, exercise and nutrition // Clin. Geriat. Med. 2015. Vol. 31. № 3. P. 375–387.

24. Morley J.E. Sarcopenia epidemiology // In: Materials of 9 th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting. Berlin, Germany, 10–11 December 2016. P. 13.

25. Morley J.E., Vellas B., Van Kan G.A. Frailty consensus: a call to action // J. Amer. Med. Directors Ass. 2013. Vol. 14. № 6. P. 392–397.

26. Rollins K.E., Tewari N., Ackner A. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma // Clin. Nutr. 2016. Vol. 35. № 5. P. 1103–1109.

27. Rosenberg H. Summary comments // Amer. J. clin. Nutr. 1989. Vol. 50. № 5. P. 1231–123.

28. Sergi G., Trevisan C., Veronese N. Imaging of sarcopenia // Europ. J. Radiol. 2016. Vol. 85. № 8. P. 1519–1524.

29. Simmons E., Fluckey J.D., Riechman S.E. Cumulative muscle protein synthesis and protein intake requirements // Ann. Rev. Nutr. 2016. Vol. 36. P. 17–43.

30. Sousa A., Guerra R.S., Fonseca I. Sarcopenia among hospitalized patients — a cross-sectional study // Clin. Nutr. 2015. Vol. 34. № 6. P. 1239–1244.

31. The future prevalence of sarcopenia in Europe. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases // Osteoporosis Intern. 2016. Vol. 27. P. 37–42.

32. Tieland M., Dirks M. L., Zwaluw N. et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Amer. Med. Directors Ass. 2012. Vol. 13. № 8. P. 713–719.

33. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // Clin. Endocr. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 5. P. 243–248.

34. White T.A., Le Brasseur N.K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges — a mini-review // Gerontology. 2014. Vol. 60. P. 289–293.

Поступила в редакцию 18.02.2019
После доработки 11.03.2019
Принята к публикации 15.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 405–414

S. V. Bulgakova, E. V. Treneva, N. O. Zakharova, I. G. Trukhanova, S. A. Nesterenko, E. A. Lebedeva

THE SARCOPENIA: A MULTICOMPONENT STRATEGY FOR THERAPY (review of literature)

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, e-mail: geriatry@mail.ru

Sarcopenia is an age-related loss of muscle mass, accompanied by a decrease in muscle function and/or strength, is increasingly recognized as a major risk factor for adverse outcomes in the weak elderly. The proven Association between hypodynamia, low-calorie diet, insufficient protein intake, and sarcopenia in older individuals suggests that exercise and targeted dietary supplements may have a significant therapeutic effect on the treatment and prevention of this condition. In this literature review, we summarize available data on the positive effects of various therapeutic interventions on muscle tissue.

***Key words*:** *sarcopenia, muscle tissue, exercise, protein nutrition, geriatrics*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 415–421
УДК 616-005.6-08-037:616.12-008.313.2-053.9

С. Ф. Задворьев[1, 2], А. А. Замыцкая[3], Д. П. Пискунов[1], А. С. Пушкин[1, 4], А. А. Яковлев[1, 3]

УРОВЕНЬ *D*-ДИМЕРА ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

[1] Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, пер. Учебный, 5, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru; [2] Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35; [3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; [4] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий (ФП) входят в группу высокого риска тромбообразования и геморрагических осложнений антитромботической терапии. В настоящей статье проанализировано значение уровня *D*-димера как маркера тромботического риска и риска внутригоспитальной летальности у пациентов старших возрастных трупп с ФП, не имеющих клинических признаков активного тромбообразования, в зависимости от использованной тактики лечения и риска осложнений при ФП и от ее лечения. Настоящее исследование демонстрирует, что уровень *D*-димера коррелирует с тромбоэмболическим и геморрагическим риском при приеме дезагрегантов, но не антикоагулянтов, и различие в уровне *D*-димера отличается в группе больных с ≥5 баллами по шкале CHA2DS2-VASc. Более высокий уровень *D*-димера достоверно ассоциирован с риском внутригоспитальной смерти и с ритмом ФП в момент взятия крови. Таким образом, показаны пути повышения точности прогноза риска осложнений у пациентов старших возрастных групп с ФП, принимающих антиагреганты, используя лабораторные маркеры тромбообразования, такие как *D*-димер, и полученные результаты для оптимизации антитромботической терапии.

Ключевые слова: D-димер, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, антиагреганты

Фибрилляция предсердий (ФП) — это одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, частота встречаемости которого максимальна у пациентов пожилого и старческого возраста [6]. ФП у лиц старших возрастных групп снижает как качество жизни, так и ее продолжительность [22, 30, 31].

Специфические прогноз-определяющие состояния при ФП представлены преимущественно тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) [30] — как кардиоэмболическим инсультом, так и системной тромбоэмболией. Повышение риска ТЭО лиц с ФП реализуется как через локальное замедление тока крови в предсердиях, так и через повышение активности прокоагулянтных каскадов гемостаза [23]. В разных подгруппах пациентов с ФП эти риски различны, варьируя от 1–2 % в год при умеренном риске ТЭО до 40 % при высоком [24]. Клинически очерченное тромботическое событие у пациента с ФП является клинической манифестацией длительно предсуществующих изменений гемостаза, потенциально диагностируемых при помощи методов лабораторной диагностики [11]. У таких пациентов, даже без активного клинически выраженного тромбоза, может отмечаться изменение показателей системы гемостаза, свидетельствующее о ее сдвиге в сторону гиперкоагуляции. Для снижения данного риска рекомендовано применять препараты из группы оральных антикоагулянтов (ОАК) [22]. Хотя ТЭО при ФП и обусловлены тромообразованием вследствие гиперкоагуляции, в качестве альтернативы ОАК длительное время ранее и сейчас используют антиагреганты.

У пациентов пожилого и старческого возраста отмечают повышение риска как геморрагических, так и ТЭО, что усложняет их курацию. В связи с этим зачастую таким пациентам, вопреки действующим рекомендациям в области кардиоваскулярной профилактики, не назначают препараты, влияющие на коагуляционное звено гемостаза, обоснованно опасаясь возможных геморрагических

осложнений [3]. В таких случаях ограничиваются назначением антиагрегантов или же вовсе не назначают антитромботическую терапию. При принятии решения о назначении профилактики ТЭО ФП аспирином важен также фактор низкой приверженности лечению ОАК [1], что типично для пациентов старших возрастных групп. Кроме того, принятие решения о переводе пациента высокого геморрагического риска с антиагрегантной терапии на антикоагулянтную сопряжено с известной степенью риска, поскольку риск кровотечения при приеме антикоагулянтов, в частности невитамин-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК), может оказаться выше, чем при приеме аспирина [16].

В известной мере данная проблема связана с низкой степенью осведомленности большой доли кардиологов и терапевтов о действующих рекомендациях в области антитромботической терапии [2]. Современные клинические рекомендации не рассматривают антиагрегантные средства в качестве одного из альтернативных вариантов для профилактики ТЭО ФП без оговорок для особых групп пациентов, в том числе пациентов старших возрастных групп [20, 22]. Метаанализы клинических исследований демонстрируют, что аспирин как антитромботическое средство при ФП сопоставим по эффективности и безопасности с варфарином, назначенным с крайне низким целевым МНО не более 1,6, то есть со схемой, признанной на сегодняшний день неэффективной [32].

Распространенность антиагрегантной монотерапии при ФП у современных пациентов старших возрастных групп в России не анализировалась. По результатам мировых популяционных исследований, в которые пациентов включали в конце первого десятилетия XXI в., она составляла 35–40 % [17, 26, 28]. В этот период аспирин еще не утратил своей ниши в клинических рекомендациях по лечению пациентов с ФП [5]. Как показывают отдельные наблюдения, после внедрения НОАК в клиническую практику доля пациентов с ФП, получающих антитромботическую монотерапию аспирином, в развитых странах снизилась примерно до 10 % [4]. Современные метаанализы демонстрируют, что риск ТЭО даже у пациентов умеренного риска выше, чем расчётные пороговые уровни целесообразности назначения НОАК и варфарина, составляющие, соответственно, 0,9 и 1,7 % в год [21].

В связи с вышеизложенным, важной представляется оценка влияния особенностей антитромботической терапии на высокий риск тромботических событий и поиск методов своевременной стратификации риска тромбообразования у бессимптомных пациентов. В этом ключе наше внимание привлек лабораторный анализ уровня *D*-димера, продемонстрировавший высокую чувствительность в отношении тромбозов, имеющий прогностическое значение у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [27] и рассматриваемый даже как один из маркеров старения [29]. Концентрация *D*-димеров, являющихся продуктами деградации фибрина после формирования фибринового тромба, коррелирует с размерами тромбов у пациентов с верифицированными тромбозами [10]. Несмотря на то, что маркер отражает активность коагуляционного звена гемостаза, известно о повышении уровня *D*-димера у лиц с острыми состояниями, ассоциируемыми с артериальным тромбозом и гиперагрегацией, такими как острый инфаркт миокарда или тромбоз при диссекции аорты [7]. Данные по влиянию применения антиагрегантов на риск сосудистых катастроф и уровень *D*-димера противоречивы.

Цель исследования — анализ уровня *D*-димера как лабораторного маркера тромбообразования у пациентов старших возрастных групп с ФП, не имеющих клинических признаков активных тромботических процессов, в зависимости от использованной тактики антитромботической терапии и от расчетного риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений при ФП.

Материалы и методы

Проведено когортное наблюдательное исследование по оценке взаимосвязи показателей гемостаза с тактикой ведения пациентов пожилого и старческого возраста с ФП. Были ретроспективно проанализированы истории болезни 52 пациентов старших возрастных групп с постоянной или пароксизмальной формой ФП, получающих антикоагулянтную (одна группа) или антиагрегантную (другая группа) терапию по поводу ФП. Все пациенты получали пероральную антитромботическую монотерапию. Характеристика обследованных пациентов представлена в *табл. 1*.

Уровень *D*-димера определяли методом микролатексной агглютинации на автоматическом коагулометре «ASL 9000» компании «Instrumentation Laboratory» (Бедфорд, США) с реактивами производителя оборудования. Забор и транспортиров-

ка образцов крови выполнена с учетом рекомендаций для преаналитического этапа лабораторных исследований.

У всех пациентов на момент наблюдения отсутствовали признаки тромбоэмболических или атеротромботических заболеваний, в том числе ОНМК, острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии ветвей легочных артерий или острого мезентериального тромбоза. Во всех случаях забор венозной крови осуществляли до момента коррекции антитромботической терапии; таким образом, результаты оценки коагуляционного звена гемостаза максимально точно отражали его состояние на фоне терапии, принимаемой амбулаторно длительно.

Для каждого пациента на основании его анамнеза, сопутствующей терапии и параметров гемодинамики были рассчитаны индивидуальные риски по валидированным шкалам тромбоэмболического риска CHADS2 [14], CHA2DS2-VASc [24] и по шкалам геморрагического риска HAS-BLED [25], HEMORR2HAGES [15] и ATRIA [12], *табл. 2*.

По базовым демографическим параметрам обе группы пациентов были сопоставимы. В группе приема антиагрегантов частота смерти в стационаре была выше, но различие не достигло статистической значимости (ρ=0,061).

Для статистической обработки использовали методы описательной статистики, непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни, корреляционный анализ по Спирмену.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Антиагреганты	Антикоагулянты
Число пациентов	19	33
Доля женщин, %	63	65
Средний возраст, лет	76,6±8,3	75,6±8,6
Доля декомпенсации ХСН, %	53	79
Доля постоянной формы ФП, %	21	44
Ритм ФП на момент исследования, %	39	58
Средняя СКФ, мл/мин на 1,73 м^2	44,1±14,5	53,2±22,6
Концентрация гемоглобина в венозной крови, г/л	124,6±18,3	126,6±24,8
Количество тромбоцитов в венозной крови, 10^9/л	269±42	245±59
САД на момент поступления, мм рт. ст.	140±13,3	143±15,7
Смертность в стационаре, %	11	0
Онкологические заболевания в анамнезе, %	11	12
Перенесенные ОНМК, %	26	28
Иные перенесенные сосудистые катастрофы, %	42	42
Ранее перенесенные «большие кровотечения», %	12	6
Сахарный диабет, %	16	39
Применяемые антитромботические препараты, число пациентов		
аспирин	19	
НОАК		22
варфарин		11

Результаты и обсуждение

Выраженность изменений маркеров коагуляции и тромбообразования у обследованных пациентов

Анализ среднего уровня показателей коагуляционного звена гемостаза представлен в *табл. 3*.

Прием антикоагулянтов был ассоциирован с тенденцией к более низкому уровню *D*-димера (276,2±232,9 мкг/л — в группе антикоагулянтов и 661±872 мкг/л — в группе антиагрегантов, ρ=0,083). В этой же группе МНО было закономерно более высоким при тенденции к более высокому среднему АЧТВ (ρ=0,059, см. табл. 2).

В группе пациентов, принимающих антиагреганты, была значимая сильная корреляция баллов по шкалам оценки риска тромбоэмболических осложнений и уровня *D*-димера (*рисунок*). Для пациентов, принимающих антикоагулянты, такая корреляция была близка к нулевой. Разница уровня *D*-димера в зависимости от антитромботической терапии достигала статистической значимости в группе больных с баллом по шкале CHA2DS2-VASc ⩾5 (330,7±342,6 мкг/л — в группе антикоагулянтов и 221,3±158,3 мкг/л — в группе антиагрегантов при CHA2DS2-VASc<5, ρ=0,56; 245,1±139,6 мкг/л — в группе антикоагулянтов и 900,8±1012,4 мкг/л — в группе антиагрегантов при CHA2DS2-VASc⩾5, ρ=0,008).

Прочие шкалы тромбоэмболического и геморрагического риска при ФП также демонстрировали значимые корреляции с уровнем *D*-димера (*табл. 4*).

Таблица 2

Шкалы прогнозирования риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий

Шкала	Создана для прогнозирования риска	Компоненты шкалы
CHADS2 [11]	тромбоэмболических осложнений	застойная ХСН • артериальная гипертензия • пожилой возраст • сахарный диабет • перенесенный инсульт
CHA2DS2-VASc [21]		те же и: • сосудистые тромбозы в анамнезе • женский пол
HAS-BLED [22]	кровотечений	• неконтролируемая артериальная гипертензия • печеночная или почечная дисфункция • перенесенный ишемический инсульт • перенесенные «большие» кровотечения • лабильное МНО при приеме варфарина • пожилой возраст • злоупотребление алкоголем
HEMORR2HAGES [12]		• патология печени • хроническая болезнь почек IV степени или выше • злоупотребление алкоголем • метастатические онкологические заболевания • возраст ≥75 лет • уровень тромбоцитов ниже $75 \cdot 10^9$/л • САД при повторном измерении >160 мм рт. ст. • анемия • тромботические осложнения в анамнезе
ATRIA [10]		• анемия • хроническая болезнь почек IV степени или выше • старческий возраст • перенесенное геморрагическое событие • диагностированная гипертоническая болезнь

Таблица 3

Распределение показателей активности различных звеньев коагуляционного каскада у обследованных пациентов в зависимости от использованной антитромботической терапии

Параметр	Антиагреганты	Антикоагулянты
МНО	1,04±0,13	1,65±0,85*
АЧТВ, с	29,8±5,8	34,9±10,3
D-димер, мкг/л	661±872	276,2±232,9

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; * $p<0,001$.

Влияние ритма в момент взятия крови

Независимо от тактики терапии, факт ритма ФП в момент забора крови был ассоциирован с более высоким уровнем *D*-димера, который составил 540,4±699,2 мкг/л в группе ФП и 256,3±281,9 мкг/л в группе синусового ритма ($\rho=0,045$). Средний уровень *D*-димера у пациентов, получавших антиагрегантную терапию, составил 1089 мкг/л у больных с синусовым ритмом и 361,1 мкг/л — у больных с ФП ($\rho=0,043$), в группе больных, получавших ОАК, — соответственно 345,8 и 181,3 мкг/л ($\rho=0,012$). Сопоставление уровня *D*-димера и клинического течения ФП продемонстрировало, что при пароксизмальной форме ФП (вне зависимости от ритма на момент взятия крови) средний уровень *D*-димера составил 375±658,1 мкг/л, а при постоянной — 448,6±400,7 мкг/л ($\rho=0,015$). В группах варфарина и НОАК, а также в группе высоких и низких доз НОАК значимые различия по уровню *D*-димера не были выявлены.

Уровень D-димера и смертность

Средний уровень *D*-димера у умерших в стационаре пациентов составил 1832±2368 мкг/л, в группе выживших — 350,9±339,6 мкг/л ($\rho<0,001$). МНО, АЧТВ, СКФ и уровень гемо-

глобина и тромбоцитов не демонстрировали значимого прогностического эффекта.

Проведенное исследование продемонстрировало ряд особенностей системы гемостаза у пациентов старших возрастных групп с ФП, которые можно выявить при помощи рутинных методов лабораторной диагностики, они могут быть полезны при лечении этой группы больных.

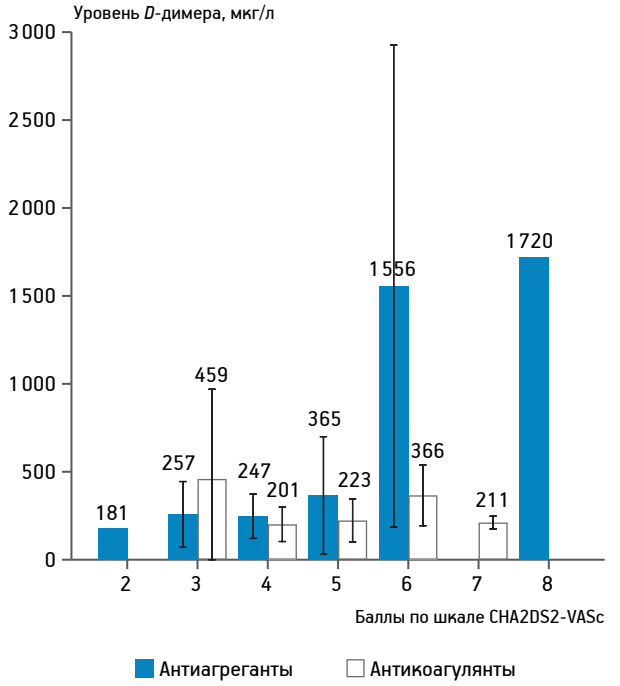
Наши данные демонстрируют, что у пациентов высокого риска ТЭО ФП даже без клинически выраженного тромбоза может отмечаться изменение показателей системы гемостаза, свидетельствующее о ее сдвиге в сторону гиперкоагуляции. Попытка назначения антиагрегантов пациентам высокого риска ТЭО ФП (а почти все пациенты старших возрастных групп имеют высокий риск), согласно полученным нами данным, ассоциирована с более высокой активностью коагуляционной системы непосредственно на момент госпитализации. С учетом того, что *D*-димер является одним из значимых предикторов неблагоприятного прогноза у пожилых пациентов и рассматривается как маркер старения [19], его снижение может отражать улучшение прогноза в этой группе пациентов. Необходимо отметить, что представленные данные касаются только внутригоспитальной летальности и не могут быть экстраполированы на отдаленные результаты. Будучи интерпретированы в контексте данных зарубежных исследований прогностической роли *D*-димера [9, 19, 27, 29], наши данные показывают, что динамику уровня *D*-димера на фоне коррекции антитромботической терапии можно использовать как показатель ответа на терапию.

Подтверждено, что длительность пребывания пациента в ритме ФП является одним из независимых факторов гиперкоагуляции и, соответственно, ТЭО ФП [11, 18]. У пациентов с ФП на момент исследования уровень *D*-димера выше, чем с синусовым ритмом, а при пароксизмальной форме ФП он ниже, чем при постоянной.

Полученные результаты согласуются с зарубежными исследованиями, указывающими на повышение прогностической ценности шкал оценки эмболического риска при ФП при добавлении к этим шкалам уровня *D*-димера [8].

Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что умеренное повышение уровня *D*-димера у лиц старших возрастных групп не только является известной возрастной корреляцией [13], но и зависит в существенной мере от проводимой медикаментозной терапии и коморбидности, делая абсолютно нецелесообразным назначение антиагрегантной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий у пациентов с CHA2DS2-VASc ⩾5 баллов, в то время как у группы пациентов более низкого риска они могут, в случае отказа пациента от приема антикоагулянтов и при исходно не повышенном уровне *D*-димера, рассматриваться как метод лечения. На уровень этого маркера неблагоприят-



Взаимосвязь уровня D-димера в плазме крови у пациентов групп с разной антитромботической терапией в зависимости от уровня расчетного тромбоэмболического риска.

Для группы антикоагулянтов — r=–0,03, ρ=0,8; для группы антиагрегантов — r=0,72, ρ=0,001

Таблица 4

Корреляция шкал тромбоэмболического и геморрагического риска с уровнем *D*-димера в группах пациентов с разной тактикой антитромботической терапии

Шкала	Антиагреганты	Антикоагулянты
CHADS2	0,65 [2)]*	–0,09
CHA2DS2-VASc	0,72 [3)]*	–0,03
HAS-BLED	0,59 [1)]*	0,02
HEMORR2HAGES	0,58 [1)]*	0,33
ATRIA	0,69 [2)]*	0,17

[1)]* $p<0,05$; [2)]* $p<0,01$; [3)]* $p<0,001$.

ного прогноза можно и нужно влиять, корректируя антитромботическую терапию. Наши данные не демонстрируют значимого прироста частоты кровотечений при приеме антикоагулянтов, и у пациентов с сохраняющимся, несмотря на терапию, повышением уровня *D*-димера можно говорить о неоптимальной избранной стратегии ведения.

Необходимо проведение крупных популяционных исследований по оценке распространенности антиагрегантной терапии у пациентов старших возрастных групп с ФП в России, на основании которых можно было бы более детально охарактеризовать группу пациентов (если таковая существует), назначение аспирина в которой может принести пользу в сравнении с приемом оральных антикоагулянтов, под контролем уровня *D*-димера в динамике. Внедрение в клиническую практику подобных методов лабораторного мониторинга действенности антитромботической терапии могло бы стать многообещающим способом контроля эффективности терапии.

Литература

1. *Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Саркисова Н.Д. и др.* Оценка полноты соблюдения режима антитромботической терапии больными с фибрилляцией предсердий // Кардиол. и сердечно-сосудистая хир. 2011. № 4. С. 71–75.

2. *Перепеч Н.Б., Трегубов А.В.* Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2018. Т. 14. С. 235–243.

3. *Шевелев В.И., Канорский С.Г.* Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической профилактики ишемического инсульта у пожилых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий // Клин. мед. 2012. № 90. С. 61–63.

4. *Apenteng P.N., Gao H., Hobbs F.R. et al.* Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry // Brit. med. J. Open. 2018. Vol. 8. P. e018905.

5. *Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace. 2010. Vol. 12. P. 1360–1420.

6. *Camm A.J.* A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation // Amer. Heart J. 2012. Vol. 164. P. 292–302. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.017.

7. C*hoi S., Jang W.J., Song Y.B. et al.* D-dimer levels predict myocardial injury in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study // PLoS One. 2016. Vol. 11. P. e0160955. doi: 10.1371/journal.pone.0160955.

8. *Christersson C., Wallentin L., Andersson U. et al.* D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation--observations from the ARISTOTLE trial // J. Thromb. Haemost. 2014. Vol. 12. P. 1401–1412. doi: 10.1111/jth.12638.

9. *Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F.* Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly // Amer. J. Med. 2003. Vol. 114. P. 180–187.

10. *Cui J.-S., Jing Z.-P., Zhuang S.-J. et al.* D-dimer as a Biomarker for Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e471. doi: 10.1097/MD.0000000000000471.

11. *Danese E., Montagnana M., Cervelli G., Lippi G.* Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence // Ann. Med. 2014. Vol. 46. P. 364–371.

12. *Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al.* A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study // JACC. 2011. Vol. 58. P. 395–401.

13. *Favaloro E.J. Franchini M., Lippi G.* Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age—a narrative review // Semin. Thromb. Hemost. 2014. Vol. 40. P. 621–633.

14. *Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation // J.A.M.A. 2001. Vol. 285. P. 2864–2870.

15. *Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E. et al.* Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) // Amer. Heart J. 2006. Vol. 151. P. 713–719.

16. *Gieling E.M., Van Den Ham H.A., Van Onzenoort H. et al.* Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: a cohort study // Brit. J. clin. Pharmacol. 2017. Vol. 83. P. 1844–1859.

17. *Hsu J.C., Maddox T.M., Kennedy K. et al.* Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke // J. Amer. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 67. P. 2913–2923.

18. *Horjen A.W., Seljeflot I., Berge T. et al.* Effect of sinus rhythm restoration on markers of thrombin generation in atrial fibrillation // Thromb. J. 2017. Vol. 28. P. 30–39. doi: 10.1186/s12959–017–0153–1. eCollection 2017.

19. *Huffman K.M., Pieper C.F., Kraus V.B. et al.* Relations of a marker of endothelial activation (s-VCAM) to function and mortality in community-dwelling older adults // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66. P. 1369–1375.

20. *Jones C., Pollit V., Fitzmaurice D. et al.* The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance // Brit. med. J. 2014. Vol. 348. P. g3655.

21. *Joundi R.A., Cipriano L.E., Sposato L.A., Saposnik G.* Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis // Stroke. 2016. Vol. 47. P. 1364–1367.

22. *Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37. P. 2893–2962.

23. *Lim H.S., Willoughby S.R., Schultz C. et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm // J. Amer. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. P. 852–860.

24. *Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137. P. 263–272.

25. *Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 138. P. 1093–1100.

26. *Pisters R., Nieuwlaat R., Lane D.A. et al.* Potential net clinical benefit of population-wide implementation of apixaban and dabigatran among European patients with atrial fibrillation. A modelling analysis from the Euro Heart Survey // Thromb. Haemostas. 2013. Vol. 109. P. 328–336.

27. *Simes J., Robledo K.P., White H.D. et al.* D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events and cancer in stable coronary heart disease patients: the LIPID study //

Circulation. 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901. [Epub ahead of print 24 Jan 2018].

28. Siu C.W., Lip G.Y., Lam K.F., Tse H.F. Risk of stroke and intracranial hemorrhage in 9727 chinese with atrial fibrillation in Hong Kong // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11. P. 1401–1408. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.021.

29. Stanifer J.W., Landerman L., Pieper C.F. et al. Relations of established aging biomarkers (IL-6, D-dimer, s-VCAM) to glomerular filtration rate and mortality in community-dwelling elderly adults // Clin. Kidney J. 2018. Vol. 11. P. 377–382.

30. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long- term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study // Amer. J. Med. 2002. Vol. 113. P. 359–364.

31. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Amer. J. Med. 2006. Vol 119. P. e1–e19.

32. Vazquez F.J, Gonzalez J.P., Gándara E. Aspirin compared to low intensity anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation. a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e0142222.

Поступила в редакцию 11.08.2018
После доработки 13.10.2018
Принята к публикации 09.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 415–421

S. F. Zadvorev[1, 2], A. A. Zamytskaya[3], D. P. Piskunov[1], A. S. Pushkin[1, 4], A. A. Yakovlev[1, 3]

PLASMA *D*-DIMER VOLUME AS A SUBCLINICAL MARKER OF THROMBOTIC RISK IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

[1] City multi-field hospital № 2, 5 Uchebnyi per., St. Petersburg 194354, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru;
[2] P. F. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, 35 Dekabristov str., St. Petersburg 190121; [3] Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034;
[4] I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022

Aged patients with atrial fibrillation (AF) are at high risk of both thromboembolic and haemorrhagic complications of disease and of its treatment. A study was provided to assess the role of *D*-dimer plasma level as a marker of thrombosis in aged patients with AF having no clinical signs of active thrombosis depending on used treatment strategy and quantitative thrombotic and haemorrhagic risk of AF. The results show that *D*-dimer plasma levels correlate with scores of thromboembolic and haemorrhagic risks in group on antiplatelet agents but not anticoagulants, with the difference in *D*-dimer level driven by subgroup on CHA2DS2-VASc score ≥5. High *D*-dimer level was associated with in-hospital mortality and rhythm of AF at the moment of blood sample collection. Therefore, an accuracy of risk prognosis of fatal complications of AF for elderly patients may be increased by using the laboratory markers of thrombus formation such as *D*-dimer and by using the obtained results to guide an antithrombotic therapy.

***Key words**: D-dimer, atrial fibrillation, anticoagulants, antiplatelet agents*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.018.53:612.67:616-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 422–430

В. Н. Максимов[1], С. К. Малютина[1], П. С. Орлов[1], Д. Е. Иванощук[1], С. В. Михайлова[2], М. Ю. Шапкина[1], J. Hubacek[3], M. Holmes[4], M. Bobak[5], М. И. Воевода[1]

ЧИСЛО КОПИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ КАК МАРКЕР СТАРЕНИЯ И РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧЕЛОВЕКА*

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, e-mail: medik11@mail.ru; [2] Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10; [3] Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videnska 1958/9, 140 21 Prague 4 Czech Republic; [4] Medical Research Council Population Health Research Unit at the University of Oxford, Richard Doll Building, Old Road Campus, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; [5] University College London, 1–19 Torrington Place, London, WC1E6BT, United Kingdom

Выполнено исследование числа копий митохондриальной ДНК (мтДНК) лейкоцитов с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Исследована случайная подвыборка 996 человек (437 мужчин, средний возраст 67,3±7,2 года, и 559 женщин, средний возраст 67,6±7,1 года), отобранная из популяционной когорты 9 360 человек, исходно обследованной в международном проекте HAPIEE (2003–2005 гг., исходный возраст 45–69 лет) в Новосибирске. Участники были повторно обследованы спустя 12 лет (2015–2017 гг.). Среднее относительное число копий мтДНК у женщин было достоверно выше, чем у мужчин, независимо от возраста и курения, *p*=0,001. Относительное число копий мтДНК лейкоцитов крови отрицательно коррелировало с возрастом у мужчин (*p*=0,005) и женщин (*p*<0,001). В стандартизованном по возрасту анализе число копий мтДНК отрицательно ассоциировалось с объёмом талии и бёдер, ЧСС у лиц обоего пола. Ассоциации с рядом других показателей зависят от пола. У женщин число копий мтДНК было отрицательно связано с уровнем индексов атерогенности и массы тела, глюкозы крови и положительно — с холестерином ЛПВП. У мужчин число копий мтДНК положительно связано с уровнем физической активности. Независимо от возраста, среднее относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови было выше у некурящих мужчин по сравнению с курящими (*p*=0,003). Число копий мтДНК было ниже у женщин с сахарным диабетом по сравнению с женщинами без него (*p*=0,005). Лица обоего пола с исходной историей артериальной гипертензии имели меньшее число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови спустя 12 лет наблюдения, чем нормотоники (*p*=0,05). Результаты поддерживают гипотезу о числе копий мтДНК как биомаркере возраста.

Ключевые слова: генетика долголетия, число копий митохондриальной ДНК (мтДНК) лейкоцитов, биомаркер старения, фактор риска, возрастзависимые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, ИБС, артериальная гипертензия, популяция

Процесс старения является неотъемлемой частью человеческого жизненного цикла, затрагивает многие клетки. Хронологический возраст определяется по дате рождения, биологический — по изменениям в физиологическом состоянии организма. Их корреляция изучается давно, в том числе на клеточном уровне. Были разработаны различные методы для оценки клеточного старения, такие как оценка длины теломер, паттерн метилирования ДНК, число соматических мутаций, число копий митохондриальной ДНК (мтДНК).

В мтДНК млекопитающих 37 генов: 13 генов кодируют субъединицы белков — ферментов окислительного фосфорилирования, два гена кодируют рибосомные РНК и 22 небольших гена — транспортные РНК [2]. Частота мутаций в мтДНК превосходит частоту ядерных мутаций примерно в 10 раз по двум причинам: меньшая эффективность работы систем репарации ДНК в митохондриях по сравнению с ядром и генерация в процессе дыхания активных радикалов, повреждающих ДНК. Делеции мтДНК накапливаются с возрастом в клетках человека и могут быть одним из факторов старения организма [2].

Тиреоидные гормоны являются экзогенными регуляторами клеточного метаболизма, в который, наряду с другими системами клетки, вовлечены митохондрии, то есть тиреоидные гормоны влияют на число мтДНК, хотя механизмы этого влияния

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

полностью не раскрыты [5]. Как меняется с возрастом функционирование этой сложной системы — тоже неизвестно, а отдельные факты, порой кажется, противоречат друг другу: например, снижение уровня метаболизма вплоть до субклинических вариантов гипотиреоза нередко встречается у долгожителей, при этом число мтДНК у них остаётся нормальным. В исследовании долгожителей показано, что у их родственников первой степени родства число мтДНК выше, чем у их супругов [12].

Митохондриальный геном обеспечивает не только функционирование дыхательной цепи, но и воздействие митохондрий практически на все основные метаболические процессы. Функционирование митохондрий также воздействует на процессы старения и продолжительность жизни. Вместе с тем, до последнего времени не было прямых экспериментальных данных о влиянии разных вариантов мтДНК на продолжительность жизни животных с идентичным ядерным геномом. В статье A. Latorre-Pellicer и соавт. было показано, что мыши, имеющие ядерную ДНК от одной линии, а мтДНК — от другой, характеризуются большей на 16 % средней продолжительностью жизни, а также значительной задержкой развития различных признаков старения [15]. Другой группе исследователей удалось показать, что митохондриально адресованный антиоксидант *SkQ1* продлевает среднюю (но не максимальную) продолжительность жизни мышей на 100 %, а не на 16 %, как в случае замены своих митохондрий на чужие. При этом, подобно замене митохондрий, *SkQ1* замедляет развитие таких признаков старения, как горбатость, поседение, облысение, возрастное увеличение массы тела за счет жировых отложений. Важно отметить, что как *SkQ1*, так и замена мтДНК снижают уровень митохондриальных АФК в зрелом возрасте, что, очевидно, и обеспечивает увеличение продолжительности жизни животных [3].

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

Цель исследования — изучение ассоциации числа копий мтДНК лейкоцитов с возрастом, полом, факторами риска развития возрастзависимых заболеваний в российской популяции среднего, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Исследование выполнено на стратифицированной по полу и возрасту группе (996 человек), которая была сформирована случайным образом из популяционной выборки 9 360 человек 45–69 лет, обследованной ранее в Новосибирске в международном проекте HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в 2003–2005 гг. [13] и повторно обследованной в 2015–2017 гг. Исходная репрезентативная выборка мужчин и женщин 45–69 лет была сформирована на основе избирательных списков по таблицам случайных чисел. Отклик составил 61 % от числа приглашенных. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Программа исследования включала: измерение АД, антропометрию (рост, масса тела, объём талии, бёдер), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях [16]. Для классификации форм ИБС использовали принятые в эпидемиологии критерии. В категорию «Определенная ИБС» входили перечисленные ниже формы:

• определенный инфаркт миокарда (миннесотский код (МК) 1–1-1–2-7);

• стенокардия напряжения по стандартному опроснику ВОЗ;

• безболевая форма ИБС, отличная от определенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения (МК 4–1, 4–2, 5–1, 5–2 при отсутствии 3–1, 3–3).

Категория «Возможная ИБС» включала следующие группы:

• возможный инфаркт миокарда (МК 1–2-8–1-3);

• возможная ишемия (МК 4–3, 5–3);

• аритмическая форма ИБС (МК 6–1, 6–2, 7–1, 8–3 при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза для кода 8–3);

• ишемия в сочетании с гипертрофией ЛЖ (МК 4–1, 4–2, 5–1, 5–2 в присутствии 3–1, 3–3).

Измерение АД выполняли автоматическим тонометром «Omron M5-I» путем трехкратного с трехминутным интервалом измерения АД на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с точностью до 2 мм рт. ст., при этом в анализе оценивали среднее значение трех измерений [13]. Повышенными цифрами АД считали САД≥140 мм рт. ст. и/или ДАД⩾90 мм рт. ст. Кроме того, в группу с артериальной гипертензией (АГ) относили лиц с нормальным АД, принимающих гипотензивные препараты в течение 2 последних нед.

Участники 1-го скрининга (2003–2005 гг.) были приглашены для повторного обследования в 2015–2017 гг. В данной работе мы анализировали число копий мтДНК только в лейкоцитах периферической крови, полученной при повторном обследовании (2015–2017 гг.).

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (НИИТПМ и ИЦиГ СО РАН). Исследование числа копий мтДНК выполняли в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [6], с помощью количественной ПЦР (*qPCR*) в реальном времени на основе методики S. Ajaz и соавт. [7] с модификациями. В качестве однокопийного референсного гена (яДНК) взят *Beta-2-microglobulin* (*B2M*). Отдельные количественные реакции для мтДНК и *B2M* ставили в парных 96-луночных плашках в идентичных позициях. Каждая плашка включала серию разведений ДНК (1,25; 6,25; 25 и 100 нг), которые были использованы для создания калибровочной кривой и количественной оценки каждого образца. 10 нг ДНК были взяты в каждую индивидуальную реакцию. Реакционная смесь для анализа числа копий мтДНК содержала следующие реагенты: 270 nM *hMitoF3* праймер (*5′-ctaaatagcccacacgttccc-3′*), 900 nM *hMitoR3* праймер (*5′-agagctcccgtgagtggtta-3′*), 0,2X SYBR Green I, 5 mM *DTT* (*ditriotreitol*), 1% *DMSO* (*dimethylsulfoxide*), 0,2 mM of each *dNTP*, 1,5 mM *MgCl2*, 1,25 ед. *DNA polymerase* в конечном объёме 15 мкл буфера для ПЦР. Циклы ПЦР: 10 мин на 95 °C, потом 26 циклов 95 °C — 15 с, 55 °C — 30 с, 60°C — 60 с. Реакционная смесь для анализа *B2M* содержала следующие реагенты: 300 nM *hB2MF1* праймер (*5′-gctgggtagctctaaacaa tgtattca-3′*), *hB2MR1* праймер (*5′-ccatgtactaacaaa tgtctaaaatggt-3′*) 0,2X SYBR Green I, 5 mM *DTT* (*ditriotreitol*), 1% *DMSO* (*dimethylsulfoxide*), 0,2 mM of each *dNTP*, 1,5 mM *MgCl2*, 1,25 ед. *DNA polymerase* в конечном объёме 15 мкл буфера. Циклы ПЦР: 94 °C — 15 мин, потом 30 циклов 94 °C — 30 с, 60 °C — 30 с, 72 °C — 90 с, далее 72 °C — 7 мин. Обе реакции ставились на «StepOnePlus» (США). Для расчётов использовали штатное программное обеспечение амплификатора. Выполняли контроль качества и расчёт отношения мтДНК/яДНК. Если кривые амплификации образца в трех репликах имели стандартное отклонение больше 0,5, то такой образец исключали из дальнейшего анализа. Каждая плашка включала контрольный образец ДНК (один и тот же для всех плашек). Были проверены относительные интенсивности сигнала от контрольного образца, чтобы гарантировать сопоставимость между плашками. Число копий мтДНК оценивали по значению величины порогового цикла *Ct* (*treshold cycle*, точка пересечения графика накопления ДНК и пороговой линии), позволяющей судить об исходном числе копий ДНК и сравнивать образцы между собой [18].

Далее выполняли анализ ассоциации числа копий мтДНК с рядом возрастзависимых качественных и количественных фенотипов с помощью пакета SPSS (v. 13). Первым этапом определяли коэффициенты корреляции с помощью процедуры бивариантного корреляционного анализа. Сравнение уровня таких показателей, как число копий мтДНК, рост, масса тела, ИМТ, САД, ДАД, пульсовое АД, ЧСС, общий холестерин (ОХС), холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП), холестерин ЛПВП (ХС ЛПВП), триглицериды, индекс атерогенности, глюкоза крови, проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова—Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. В случае, если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, сравнение уровня этого признака в трёх группах и более выполняли с помощью теста Крускалла—Уоллиса, достоверность разли-

чий между двумя группами дополнительно проверяли с помощью теста Манна—Уитни. Для оценки ассоциации числа копий мтДНК с количественными показателями использовали линейный регрессионный анализ, стандартизованные по возрасту и полу модели в объединенной группе и по возрасту — у мужчин и женщин. Для сравнения числа копий мтДНК лейкоцитов при разделении по ряду ранжированных признаков использовали метод Anova со стандартизацией в общей линейной модели (*GLM*) по возрасту и курению, с проверкой на равенство дисперсий с помощью теста Левена.

В кросс-секционном анализе сравнивали число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови, полученной при повторном обследовании (2015–2017 гг.), с фенотипическими признаками, измеренными при повторном обследовании (2015–2017 гг.). Дополнительно, ретроспективно оценивали связи числа копий мтДНК с фенотипами при первичном обследовании (2003–2005 гг.).

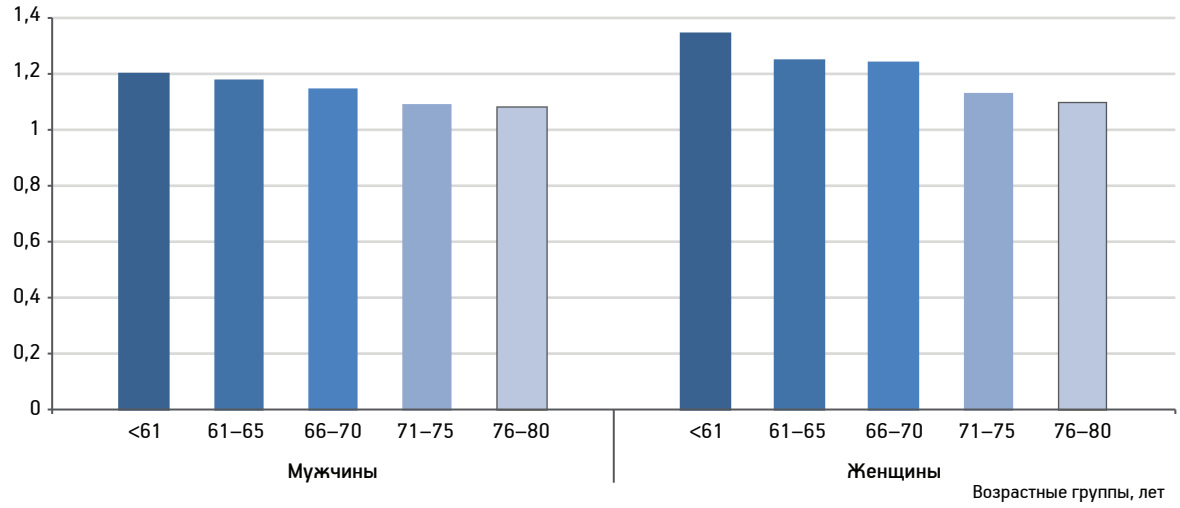
Результаты и обсуждение

Обследованы 437 мужчин (67,3±7,2 года) и 559 женщин (67,6±7,1 года). При включении в модель возраста, пола и факта курения среднее число копий мтДНК лейкоцитов у женщин было достоверно больше, чем у мужчин (ρ=0,001). В исследовании 2015 г. (США) на основе анализа данных 16 447 участников также было показано, что число копий мтДНК лейкоцитов у женщин больше, чем у мужчин [8]. В бельгийской популяционной выборке получена такая же закономерность [14].

Относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови у мужчин зависело от возраста, (ρ=0,005), *рисунок*. У мужчин от младшей возрастной группы к старшей во всем изученном возрастном диапазоне выявлено снижение относительного числа копий мтДНК (ρ<0,05). У женщин наблюдали аналогичную тенденцию (ρ<0,001). По данным, полученным в бельгийской популяционной выборке, до пятого десятилетия жизни число копий мтДНК увеличивается, а потом снижается [14], что в целом согласуется с нашими данными (*табл. 1*).

В литературе есть предложения использовать количественный анализ мтДНК как генетический маркер возраст-ассоциированных изменений [1]. Авторы исследования оценивали референтные диапазоны величин отношения мтДНК/яДНК в возрастных группах 21–40, 41–60 и 61–80 лет. Они получили различие средних величин отношения мтДНК/яДНК возрастных группах с силой влияния фактора возраста 46 %. Авторы считают, что отношение мтДНК/яДНК может быть использовано как дополнительный критерий для определения групп риска по возраст-ассоциированным заболеваниям. Если значение отношения мтДНК/яДНК, рассчитанное для пациента, ниже референтного значения в соответствующей возрастной группе, то необходимо медицинское наблюдение и оценка в соответствии с профилем возраст-ассоциированного заболевания [1].

Корреляцию числа копий мтДНК лейкоцитов с целым рядом количественных физиологических показателей (без стандартизации) проводили отдельно у мужчин и женщин вследствие различий, показанных выше (см. табл. 1). Число



Среднее относительное число копий мтДНК у мужчин и женщин в разных возрастных группах

Таблица 1

Среднее относительное число копий мтДНК у мужчин и женщин в разных возрастных группах

Возрастная группа, лет	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Мужчины			
<61	1,200	0,361	0,036
61–65	1,176	0,380	0,037
66–70	1,146	0,355	0,037
71–75	1,092	0,266	0,030
76–80	1,085	0,287	0,034
Всего	1,145	0,340	0,016
Женщины			
<61	1,342	0,389	0,040
61–65	1,246	0,336	0,029
66–70	1,237	0,390	0,034
71–75	1,132	0,310	0,028
76–80	1,098	0,267	0,028
Всего	1,213	0,352	0,015

фенотипических признаков, с которыми достоверно коррелировало число копий мтДНК, у мужчин оказалось в 2 раза меньше, чем у женщин — 5 и 10 соответственно (*табл. 2*). У женщин получены более сильные обратные корреляции числа копий мтДНК с возрастом, объёмом талии и бёдер, чем у мужчин. У мужчин обратная связь числа копий мтДНК только с ЧСС была сильнее, чем у женщин, как по коэффициенту корреляции, так и степени его достоверности. Единственный показатель, который прямо коррелирует с числом копий мтДНК у мужчин и не коррелирует у женщин, — уровень физической активности (r=0,131, ρ=0,009).

Обратная корреляция ИМТ с числом копий мтДНК лейкоцитов у мужчин оказалась существенно слабее, чем у женщин (см. табл. 2). Однако при стандартизации по возрасту в процедуре *GLM* различие становится статистически значимым, ρ=0,024 (*табл. 3*). Это согласуется с данными О. И. Можей и соавт., которые показали истощение мтДНК при увеличении ИМТ [4]. Несмотря на высокую достоверность прямой корреляции числа копий мтДНК с ростом у женщин (см. табл. 2), она не подтвердилась при анализе со стандартизацией по возрасту (см. табл. 3). То есть из двух показателей, составляющих ИМТ, обратная ассоциация с числом копий мтДНК зависит от вклада массы тела. Масса тела у женщин (как в настоящем обследовании, так и по данным первичного обследования 12-летней давности) была обратно ассоциирована с числом копий мтДНК,

Таблица 2

Корреляции числа копий мтДНК лейкоцитов с физиологическими параметрами

Параметр	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
Возраст, лет	**–0,178**	**<0,001**	**–0,134**	**0,005**	**–0,222**	**<0,001**
Объём бёдер, см	**–0,083**	**0,012**	**–0,105**	**0,033**	**–0,142**	**0,001**
Объём талии, см	**–0,152**	**<0,001**	**–0,117**	**0,018**	**–0,159**	**<0,001**
Отношение талия/бёдра, у.е.	**–0,141**	**<0,001**	–0,087	0,079	**–0,105**	**0,016**
Рост, см	–0,007	0,835	0,074	0,137	**0,131**	**0,003**
Масса тела, кг	**–0,089**	**0,006**	–0,054	0,273	–0,080	0,066
ИМТ, кг/м^2	**–0,090**	**0,006**	–0,096	0,054	**–0,134**	**0,002**
САД, мм рт. ст	**–0,066**	**0,045**	–0,025	0,610	**–0,089**	**0,043**
ДАД, мм рт. ст	–0,056	0,089	0,043	0,369	–0,059	0,164
ЧСС, уд/мин	**–0,147**	**<0,001**	**–0,180**	**0,000**	**–0,122**	**0,006**
ОХС, ммоль/л	0,035	0,292	–0,012	0,808	**–0,122**	**0,004**
ХС ЛПВП, ммоль/л	**0,129**	**<0,001**	0,068	0,172	**0,157**	**<0,001**
Триглицериды, ммоль/л	**–0,066**	**0,043**	–0,096	0,052	–0,048	0,270
Индекс атерогенности	**–0,070**	**0,033**	–0,067	0,179	–0,074	0,089
Глюкоза, ммоль/л	**–0,116**	**<0,001**	–0,061	0,221	**–0,147**	**0,001**
Уровень физической активности, ч/нед	**0,091**	**0,006**	**0,131**	**0,009**	0,057	0,202

Примечание. *r* — коэффициент корреляции, полужирным выделены значимые корреляции.

Таблица 3

Ассоциация числа копий мтДНК лейкоцитов с физиологическими параметрами (линейный регрессионный анализ, стандартизация по возрасту)

Параметр	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	*b**	*p*	*b**	*p*	*b**	*p*
Объём бёдер, см	**–0,092**	**0,004**	**–0,121**	**0,015**	**–0,152**	**<0,001**
Объём талии, см	**–0,160**	**<0,001**	**–0,129**	**0,009**	**–0,157**	**<0,001**
Отношение талия/бёдра, у.е.	**–0,141**	**<0,001**	–0,090	0,069	**–0,088**	**0,039**
Рост, см	–0,053	0,115	0,043	0,409	0,063	0,168
Масса тела, кг	**–0,127**	**<0,001**	–0,087	0,087	**–0,116**	**0,007**
ИМТ, кг/м^2	**–0,099**	**0,002**	**–0,112**	**0,024**	**–0,138**	**0,001**
САД, мм рт. ст	–0,040	0,232	–0,016	0,744	–0,040	0,361
ДАД, мм рт. ст	**–0,073**	**0,025**	0,039	0,438	–0,058	0,179
ЧСС, уд/мин	**–0,132**	**<0,001**	**–0,173**	**<0,001**	**–0,094**	**0,031**
ОХС, ммоль/л	0,014	0,667	–0,028	0,580	0,005	0,913
ХС ЛПВП, ммоль/л	**0,128**	**<0,001**	0,066	0,179	**0,156**	**<0,001**
Триглицериды, ммоль/л	**–0,087**	**0,007**	**–0,119**	**0,018**	–0,063	0,140
Индекс атерогенности, у.е.	**–0,085**	**0,009**	–0,079	0,111	**–0,092**	**0,032**
Глюкоза, ммоль/л	**–0,117**	**<0,001**	–0,062	0,208	**–0,147**	**0,001**
Уровень физической активности, ч/нед	**0,078**	**0,018**	**0,129**	**0,010**	0,026	0,559

Примечание. * *b* — коэффициент регрессии; стандартизация по возрасту и полу в объединенной группе, стандартизация по возрасту у мужчин и женщин; полужирным выделены статистически значимые ассоциации.

ρ=0,007 и ρ=0,006 соответственно (со стандартизацией по возрасту), см. табл. 3.

Обратные ассоциации числа копий мтДНК лейкоцитов с объёмом талии и бёдер и с ЧСС сохраняются для обоих полов при стандартизации по возрасту (по настоящим данным и исходным показателям 12-летней давности), за исключением объёма бёдер — ассоциация этого показателя в первом обследовании у мужчин не достигала уровня статистической значимости (ρ=0,095). Такой показатель, как отношение талия/бёдра, оказался обратно ассоциирован с числом копий мтДНК (ρ=0,039) только у женщин, хотя при анализе показателей первого измерения 12-летней давности ассоциация была и у мужчин (ρ=0,033), и у женщин (ρ=0,008). Ассоциация с САД у женщин была слабой и нивелировалась при стандартизации по возрасту, её не было получено и для измерений АД, выполненных 12 лет назад.

Уровень триглицеридов у мужчин тоже оказался обратно ассоциирован с числом копий мтДНК со стандартизацией по возрасту (ρ=0,018), в том числе и при анализе базового уровня триглицеридов 12-летней давности (ρ=0,036). Прямая ассоциация числа копий мтДНК с ХС ЛПВП у женщин остаётся высоко достоверной при стандартизации по возрасту, ρ<0,001. При этом у мужчин ассоциация отсутствует по данным настоящего скрининга. При сопоставлении данных о числе копий мтДНК в настоящее время с данными об уровне ХС ЛПВП, полученными 12 лет назад, оказывается, что есть ассоциация у мужчин (ρ=0,011) и её нет у женщин. Индекс атерогенности ожидаемо обратно ассоциирован с числом копий мтДНК у женщин по данным настоящего скрининга и у мужчин — по данным первичного скрининга, 12 лет назад. По данным настоящего скрининга с числом копий мтДНК обратно коррелирует уровень глюкозы у женщин, в том числе и при стандартизации по возрасту (ρ=0,001), тогда как при сопоставлении с данными скрининга 12-летней давности ассоциация есть и у мужчин, (ρ=0,03) и у женщин (ρ=0,003).

Показатели объёма форсированного выдоха (ρ=0,012) и пиковой скорости выдоха (ρ=0,019), измеренные 12 лет назад, оказались ассоциированы с числом копий мтДНК в повторном скрининге у женщин (чем выше показатели функции внешнего дыхания, тем меньше число копий мтДНК спустя 12 лет).

Относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови оказалось достоверно больше (ρ=0,003), *табл. 4*, у мужчин, которые

Таблица 4

Среднее относительное число копий мтДНК в группах с факторами риска, заболеваниями (Anova, стандартизация по возрасту)

Параметр	*n*	Среднее	Стандартное отклонение	*p**
Курение (оба пола)				
Регулярно, не меньше 1 сигареты в день	119	1,078	0,272	0,001
Курил(а) в прошлом, но теперь не курю	211	1,169	0,337	
Никогда не курил(а)	583	1,201	0,360	
Курение (мужчины)				
Регулярно, не меньше 1 сигареты в день	103	1,060	0,259	0,003
Курил в прошлом, но теперь не курю	176	1,151	0,334	
Никогда не курил	124	1,185	0,366	
Курение (женщины)				
Регулярно, не меньше 1 сигареты в день	16	1,187	0,338	0,790
Курила в прошлом, но теперь не курю	35	1,264	0,343	
Никогда не курила	459	1,206	0,359	
Сахарный диабет (оба пола)				
Есть	182	1,1021	0,311	0,002
Нет	737	1,1958	0,351	
Сахарный диабет (мужчины)				
Есть	79	1,077	0,283	0,086
Нет	326	1,152	0,338	
Сахарный диабет (женщины)				
Есть	103	1,10	0,33	0,005
Нет	411	1,23	0,36	
История повышенного ОХС (оба пола)				
Есть	426	1,155	0,323	0,081
Нет	490	1,196	0,364	
История повышенного ОХС (мужчины)				
Есть	123	1,074	0,263	0,014
Нет	281	1,164	0,351	
История повышенного ОХС (женщины)				
Есть	303	1,188	0,339	0,078
Нет	209	1,238	0,377	
История АГ на 1-м скрининге (оба пола)				
Есть	574	1,158	0,336	0,050
Нет	422	1,218	0,362	
История АГ на 1-м скрининге (мужчины)				
Есть	215	1,095	0,289	0,006
Нет	222	1,194	0,377	
История АГ на 1-м скрининге (женщины)				
Есть	359	1,195	0,356	0,403
Нет	200	1,244	0,344	

Примечание. **p* — стандартизация по возрасту и полу в объединенной группе, стандартизация по возрасту у мужчин и женщин.

никогда не курили 1,19±0,03, по сравнению с теми, кто продолжает курить 1,06±0,03 (со стандартизацией по возрасту). Эта зависимость у мужчин есть и при анализе с данными о курении, собранными 12 лет назад (ρ=0,005). Негативная корреляция числа копий мтДНК с курением получена

и другими исследователями [11]. У женщин мы не получили подобной ассоциации.

Среднее относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови оказалось достоверно меньше (ρ=0,005) в группе женщин с сахарным диабетом (1,10±0,02) по сравнению с теми, у кого сахарного диабета нет (1,23±0,04 со стандартизацией по возрасту). Ещё меньше среднее число копий мтДНК оказалось у 22 женщин (1,03±0,05; ρ=0,007), которые уже к началу 1-го скрининга (2003–2005 гг.) имели сахарный диабет. В Корее на группе в 1 108 человек с восьмилетним периодом наблюдения показали значимость оценки числа копий мтДНК для расчёта риска развития СД 2-го типа [10].

Женщины, у которых уже 12 лет назад было ожирение (ИМТ>30), имеют меньшее число копий мтДНК (1,16±0,04; n=230, ρ=0,020) по сравнению с женщинами без ожирения (1,25±0,03; n=329). У мужчин прослеживается аналогичная тенденция, не достигающая уровня статистической значимости (ρ=0,066). При попытке взять за отрезную точку ИМТ=25, у женщин достоверность различий сохраняется (ρ=0,026), у мужчин различия становятся незначимыми (ρ=0,134). При изменении критерия на ИМТ=27 получаем следующие оценки различий числа копий мтДНК — женщины (ρ=0,046), мужчины (ρ=0,032). Нам эти данные представляются особенно интересными на фоне ведущихся дискуссий о связи ИМТ со здоровьем и продолжительностью жизни [17].

Относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови оказалось достоверно меньше (ρ=0,014) в группе мужчин с повышением ОХС по данным медицинской истории (1,07±0,02) по сравнению с теми, у кого такого повышения не было (1,16±0,02 со стандартизацией по возрасту). Достоверной ассоциации числа копий мтДНК с ИБС по эпидемиологическим критериям возможной и определённой ИБС не получено ни у мужчин, ни у женщин. По раннее опубликованным данным некоторых исследований у лиц с ИБС число копий мтДНК снижено [9], так же как и у лиц, умерших от внезапной сердечной смерти (20 лет проспективного наблюдения) [19].

Ассоциации числа копий мтДНК с артериальной гипертензией на момент 2-го скрининга (2015–2017 гг.) не обнаружено. По-видимому, это связано со стажем артериальной гипертензии. Относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови оказалось меньше у мужчин, которые уже на момент первого осмотра (2003–2005 гг.) сообщали о наличии АГ, ρ=0,006 (см. табл. 4). То есть лица с медицинской историей АГ 12 лет назад теперь имеют значимо меньшее число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови.

Заключение

Относительное число копий мтДНК лейкоцитов крови отрицательно ассоциируются с возрастом, объёмом талии и бёдер, ЧСС и у мужчин, и у женщин. Ассоциации с рядом других показателей зависят от пола. Среднее относительное число копий мтДНК было выше у мужчин, которые никогда не курили, по сравнению с курящими независимо от возраста. Среднее относительное число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови было ниже у женщин с сахарным диабетом, по сравнению с теми, у кого нет диабета, независимо от возраста. Мужчины с исходной медицинской историей АГ спустя 12 лет наблюдения имели меньшее число копий мтДНК в лейкоцитах периферической крови.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Е. Г. Веревкину за участие в формировании базы данных, а также Dr. H. Pikhart, Dr. A. Peasey, Dr. D. Stefler за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по написанию статьи.

Литература

1. Воропаев Е.В., Зятьков А.А., Осипкина О.В. и др. Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК // Пробл. здоровья и экологии. 2016. № 1 (47). С. 46–50.

2. Захаров-Гезехус И.А. Цитоплазматическая наследственность // Вавилов. журн. генетики и селекции. 2014. Т. 18. № 1. С. 93–102.

3. Зиновкин Р.А., Скулачёв М.В., Скулачёв В.П. Митохондриальный геном и продолжительность жизни (мини-обзор) // Биохимия. 2016. Т. 81. № 12. С. 1669–1674.

4. Можей О.И., Затолокин П.А., Василенко М.А. и др. Оценка числа копий митохондриальных ДНК в лейкоцитах и адипоцитах пациентов с метаболическим синдромом: пилотное исследование // Молекулярная биол. 2014. Т. 48. № 4. С. 677.

5. Патрушев М.В., Патрушева В.Е. Участие факторов транскрипции в индукции биогенеза митохондриальной ДНК тироидными гормонами // Биохимия. 2011. Т. 76. № 2. С. 316–325.

6. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // В кн.: Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса. М.: Мир, 1990. С. 58–94.

7. Ajaz S., Czajka A., Malik A. Accurate measurement of circulating mitochondrial DNA content from human blood samples using real-time quantitative PCR // Methods molec. Biol. 2015. Vol. 1264. P. 117–131.

8. Ashar F.N., Moes A., Moore A.Z. et al. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // J. molec. Med. (Berl.). 2015. Vol. 93. № 2. P. 177–186.

9. Chen S., Xie X., Wang Y. et al. Association between leukocyte mitochondrial DNA content and risk of coronary heart disease: a case-control study // Atherosclerosis. 2014. Vol. 237. № 1. P. 220–226.

10. Cho S.B., Koh I., Nam H.Y. et al. Mitochondrial DNA copy number augments performance of A(1)C and oral glucose tolerance testing in the prediction of type 2 diabetes // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 1–8.

11. Dang S., Qu Y., Wei J. et al. Low copy number of mitochondrial DNA (mtDNA) predicts worse prognosis in early-stage laryngeal cancer patients // Diagn. Pathol. 2014. Vol. 9. P. 1–9.

12. He Y.H., Chen X.Q., Yan D.J. et al. Familial longevity study reveals a significant association of mitochondrial DNA copy number between centenarians and their offspring // Neurobiol. Aging. 2016. Vol. 47. P. 218.e11–218.e18.

13. http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee.html.

14. Knez J., Winckelmans E., Plusquin M. et al. Correlates of Peripheral Blood Mitochondrial DNA Content in a General Population // Amer. J. Epidem. 2016. Vol. 183. № 2. P. 138–146.

15. Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V. et al. Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing // Nature. 2016. Vol. 535. P. 561–565.

16. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study // BMC Publ. Hlth. 2006. Vol. 6. P. 1–10.

17. Tomiyama A.J., Hunger J.M., Nguyen-Cuu J., Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012 // Int. J. Obes. (Lond.). 2016. Vol. 40. № 5. P. 883–886.

18. Venegas V., Halberg M.C. Measurement of mitochondrial DNA copy number // Methods molec. Biol. 2012. Vol. 837. P. 327–335.

19. Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N. et al. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) // Europ. Heart. J. 2017. Vol. 38. № 46. P. 3443–3448.

Поступила в редакцию 30.05.2018
После доработки 11.11.2018
Принята к публикации 11.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 422–430

V. N. Maximov [1], S. K. Malyutina [1], P. S. Orlov [1], D. E. Ivanoschuk [1], S. V. Mikhailova [2], M. Yu. Shapkina [1], J. Hubacek [3], M. Holmes [4], M. Bobak [5], M. I. Voevoda [1]

MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER OF LEUCOCYTES AS AGING MARKER AND RISK FACTORS FOR AGE-RELATED DISEASES IN HUMAN

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of RAS, 175/1 str. Borisa Bogatkova, Novosibirsk 630089, e-mail: medik11@mail.ru; [2] Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of RAS, 10 pr. Akad. Lavrentyeva, Novosibirsk 630090; [3] Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videnska 1958/9, 140 21 Prague 4 Czech Republic; [4] Medical Research Council Population Health Research Unit at the University of Oxford, Richard Doll Building, Old Road Campus, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; [5] University College London, 1–19 Torrington Place, London, WC1E6BT, United Kingdom

We used quantitative real-time PCR method to analyse mtDNA copy number in a random subsample (*n*=996; 358 men aged 66,31±7,24 years; 468 women aged 67,62±7,1 years) selected from a population cohort (*n*=9 630) examined at baseline in international project HAPIEE in Novosibirsk, Russia, in 2003–2005. The participants were re-examined after 12 years in 2015–2017. The average relative number of mtDNA copies in peripheral blood leukocytes was greater in women than in men, independently of age and smoking (p=0,001). mtDNA copy number was inversely correlated with age both in men (p=0,005) and women (p<0,001). In age adjusted analysis, mtDNA copy number was inversely associated with waist, hip and heart rate in both sexes. In addition, mtDNA copy number in women was inversely associated with triglycerides and glucose, aterogenity index and positively with HDL cholesterol. In men, mtDNA copy number was positively associated with physical activity. The age-adjusted mean of mtDNA copy number among male never-smokers was greater than in smokers (p=0,003), and the mean mtDNA copy number was lower in women with diabetes than in women without diabetes (p=0,005). In both sexes, subjects with baseline history of hypertension had lower mtDNA copy number after 12-year follow-up than those without hypertension (p=0,05). This broadly supports the hypothesis that mtDNA copy number may act as biomarker of aging.

Key words: *genetics of longevity, mtDNA copy number, aging biomarker, risk factors, age-dependent diseases, diabetes mellitus, ischemic heart disease, hypertension, population*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 615.015.42:616.36:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 431–438

К. В. Деркач[1], И. В. Романова[1], И. И. Зорина[1], А. А. Бахтюков[1], А. А. Перминова[1], А. О. Иванцов[2], А. О. Шпаков[1]

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЙ ДОЗЫ МЕТФОРМИНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ *AGOUTI* С МЕЛАНОКОРТИНОВЫМ ТИПОМ ОЖИРЕНИЯ*

[1] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, e-mail: alex_shpakov@list.ru; [2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

В последние годы показана эффективность высоких доз метформина (МФ) для лечения эндокринных и онкологических заболеваний. Однако применение высоких доз МФ может сопровождаться развитием лактоацидоза и дисфункцией печени. Целью работы было изучение влияния длительного (10 дней) перорального введения сравнительно высокой дозы МФ (600 мг/кг в сут) желтым *C*57*Bl*/6*J* (*A*^{y}*/a*) мышам линии *Agouti* с меланокортиновым типом ожирения на функции печени, которые оценивали по морфологии гепатоцитов и выраженности стеатоза, по экспрессии факторов воспаления и апоптоза и по активности аминотрансфераз, а также по уровню лактата в крови животных. У мышей МФ (600 мг/кг в сут) вызывал снижение массы тела и жировой ткани, ослаблял гипергликемию, гиперинсулинемию и гиперлептинемию, восстанавливал чувствительность к глюкозе и инсулину. При этом в печени мышей на фоне лечения МФ ослаблялись признаки крупно- и мелкокапельной жировой и гидропической дистрофии, а экспрессия провоспалительного *IL*-1β и проапоптозного белка *Bax* и соотношение *Bax*/*Bcl*-2 не отличались от таковых у *C*57*Bl*/6*J* (*a/a*) мышей контрольной группы. В крови мышей, леченных МФ, нормализовалась активность АЛТ, а уровень лактата хотя и повышался, но в умеренной степени. Сделан вывод, что используемая высокая доза МФ не вызывает у мышей линии *Agouti* лактоацидоза и при этом восстанавливает функции печени, нарушенные в условиях меланокортинового ожирения. Это позволяет рассматривать применение МФ в высоких дозах как один из возможных путей лечения ожирения и метаболических расстройств, сопровождающихся стеатозом печени.

Ключевые слова: мыши линии Agouti, ожирение, стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, гипергликемия, апоптоз, воспаление, лактоацидоз

Бигуанид метформин (МФ), препарат 1-й линии выбора при лечении сахарного диабета 2-го типа [33], в последние годы широко применяется для лечения метаболического синдрома и различных форм ожирения [10, 11, 29]. Большие надежды связывают с использованием МФ для лечения онкологических заболеваний, в том числе гормонозависимых опухолей [22, 32]. При этом диапазон доз МФ, которые используют для лечения метаболических и онкологических заболеваний, сильно варьирует, что во многом определяется их этиологией и патогенезом и степенью повреждения функциональных систем клеток и тканей, мишеней МФ. В последние годы для лечения злокачественных новообразований и сахарного диабета 2-го типа все чаще применяют сравнительно высокие дозы МФ [14, 22, 32].

Нами ранее было показано, что среди трех доз МФ — 200, 400 и 600 мг/кг в сут, применяемых для коррекции метаболических и гормональных нарушений у генетически предрасположенных к ожирению мышей линии *Agouti*, наиболее эффективной была доза 600 мг/кг в сут [6]. Она в среднем в 2 раза превосходит те дозы МФ, которые обычно используют для лечения ожирения и других метаболических расстройств у мышей. Имеются данные, что высокие дозы МФ могут вызывать нарушения функций печени и почек, повышать продукцию лактата, являясь индукторами лактоацидоза [23, 25]. В то же время, нами при введении мышам *Agouti* МФ в дозах 400 и 600 мг/ кг в сут не было выявлено функциональных нарушений и характерных для лактоацидоза

* Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 16-15-10388) с использованием оборудования ЦКП ИЭФБ РАН.

дисфункций пищеварительной системы [6]. Ряд других авторов, изучавших воздействие высоких доз МФ на мышей, также не выявили его негативного влияния на выживаемость и функциональное состояние животных [8, 9, 13, 24, 28].

Однако сведения о длительном воздействии высоких доз МФ на морфологию печени, ее биохимические показатели, процессы воспаления и апоптоза в гепатоцитах, на продукцию лактата немногочисленны, а в отношении генетически обусловленных форм ожирения отсутствуют. Целью работы было изучение влияния длительного введения высокой дозы МФ (600 мг/кг в сут) мышам *Agouti* с меланокортиновым типом ожирения на их метаболические и гормональные показатели, на морфологию печени и экспрессию в ней генов провоспалительных и апоптозных белков, а также на активность аминотрансфераз и уровень лактата в крови.

Материалы и методы

Для опытов использовали самок черных *C57Bl/6J* (*a/a*) мышей и самок желтых *C57Bl/6J* (A^y/a) мышей линии *Agouti* с мутацией в локусе *Agouti*, вызывающей повышенную продукцию агутисигнального пептида (*ASIP*1). Поскольку *ASIP*1 является антагонистом меланокортиновых рецепторов (МКР), в том числе МКР 4-го типа, ответственных за гипоталамическую регуляцию энергетического гомеостаза, то длительное повышение уровня *ASIP*1 приводит к подавлению меланокортинового сигналинга и, как следствие, вызывает сильно выраженное ожирение, гиперлептинемию, гиперинсулинемию, нарушенную толерантность к глюкозе [26]. Мыши *C57Bl/6J* (*a/a*) — контрольная группа — и мыши *Agouti* были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия). Эксперименты с животными проводили в строгом соответствии с требованиями этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 (2010/63/EEC) и правилами, изложенным в «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Всех животных содержали на стандартной диете (вода и сухой корм в свободном доступе). Обработку мышей *Agouti* МФ («Sigma», США) в суточной дозе 600 мг/кг проводили в течение одного или 10 дней. Раствор МФ в воде вводили в пищевод мышей с помощью зонда дважды в день. Исследовали четыре группы — контрольных *C57Bl/6J* (*a/a*) мышей (К, n=10), мышей *C57Bl/6J* (A^y/a) *Agouti* без обработки МФ (А, n=10), мышей *Agouti* с введением МФ в суточной дозе 600 мг/кг в течение одних (АМ1, n=10) или 10 сут (АМ10, n=10).

В конце эксперимента мышей анестезировали хлоралгидратом (400 мг/кг) и отбирали кровь из сердца в системы взятия капиллярной крови «Синтавет-200 K_3ЭДТА» и «Синтавет-200 лития фторид» (ООО «Фирма Синтакон», Россия) для получения плазмы. В плазме крови мышей с помощью наборов «Mouse Insulin ELISA» («Mercodia AB», Швеция) и «ELISA Kit for Leptin» («Cloud-Clone Corp.», США) определяли концентрацию инсулина и лептина. В образцах плазмы крови также оценивали уровень лактата и активность АЛТ и АСТ, используя наборы ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Уровень глюкозы определяли в цельной крови, которую отбирали из хвостовой вены, используя глюкометр «Life Scan Johnson & Johnson» (Дания) и тест-полоски «One Touch Ultra» (США). Чувствительность к глюкозе оценивали с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ), для чего мышам после голодания (6 ч) внутрибрюшинно вводили глюкозу (2 г/кг) и измеряли ее уровень в крови через 15, 30, 60 и 120 мин после нагрузки [5]. После декапитации под наркозом выделяли ткани печени для гистологического анализа и оценки экспрессии генов.

Печень для гистологического анализа извлекали у мышей под анестезией и в течение 24 ч фиксировали в забуферированном 10 % растворе формалина (ρH 7,4), после чего промывали 0,1 М Na^+-фосфатным буфером, ρH 7,4. Для получения срезов ткани печени сначала помещали в буфер, содержащий 30 % сахарозу (+4 °С, 48 ч), а затем замораживали в сухом льду с использованием среды Tissue-Tek® («Sakura Finetek Europe», Нидерланды). Срезы толщиной 7 мкм, полученные с помощью криостата («Leika Microsystems», Германия), монтировали на стеклах Super Frost/Plus («Menzel», Германия). Образцы от различных групп мышей монтировали на одном и том же стекле для стандартизации процедуры анализа. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Лабико», Россия) и после обработки абсолютным спиртом и ортоксилолом помещали в среду BioMount («Bio Optica», Италия). При окрашивании с помощью Sudan III (ООО «Лабико», Россия) срезы промывали последовательно дистиллированной водой и 50 % этиловым спиртом и затем помещали в раствор Sudan III на 15 мин. После промывки дистиллированной водой и 50 %

этиловым спиртом, окрашенные Sudan III срезы печени докрашивали гематоксилином, вновь промывали дистиллированной водой, помещали под покровное стекло, используя глицерин.

Для ПЦР тотальную РНК выделяли из печени мышей с помощью набора «РИБО-золь-В» (Россия), затем проводили обратную транскрипцию образцов, содержащих 1 мкг РНК, с помощью набора «RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Амплификацию проводили в смеси, содержащей 10 нг ПЦР-продукта, 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров и реагент qPCRmix-HS SYBR+LowROX («Евроген», Россия). Оценку амплификационного сигнала осуществляли с помощью прибора «7500 Real-Time PCR System» («Life Technologies, Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Использовали следующие праймеры: *Bax* (NM_007527.3)—*TGGAGCTGCAGAGGATGATTG* (forward) и *GAAGTTGCCGTCAGAAAACATG* (reverse), *Bcl-2* (NM_009741.5) — *GTG GATGACTGAGTACCTGAAC* (forward) и *GAGACAGCCAGGAGAAATCAA* (reverse), *IL1beta* (NM_008361.4) — *TCCAGGATGAGGACATGAGCAC* (forward) и *GAACGTCACACACCAGCAGGTTA* (reverse), *TNFalpha* (NM_013693.3) — *TATGGCCCAGACCCTCACA* (forward) и *GGAGTAGACAAGGTACAACCCATC* (reverse). В качестве контроля использовали ген *18S rRNA* для 18S-рибосомальной РНК и ген *Hprt* для гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы. Данные рассчитывали с использованием метода *delta-delta* C_t и выражали как изменение экспрессии гена по отношению к таковой в контрольной группе.

Статистический анализ проводили используя программу GraphPad Prism 7 («GraphPad Software», США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Колмогорова—Смирнова. В случае нормального распределения различия между группами оценивали с помощью непарного *t*-теста и рассматривали их как статистически значимые при уровне значимости $p<0,05$. Метаболические и гормональные показатели представлены как $M\pm SD$, показатели генной экспрессии — как $M\pm SEM$.

Результаты и обсуждение

В сравнении с черными *C57Bl/6J* (*a/a*) мышами, у мышей *Agouti* отмечали значительное повышение массы тела, абдоминального жира, уровня глюкозы, инсулина и лептина в крови, что указывает на сильно выраженное ожирение, гипергликемию, гиперинсулинемию и гиперлептинемию (*табл. 1*). Лечение животных МФ (600 мг/кг в сут) снижало эти показатели, причем во всех случаях различия с группой А были статистически значимыми ($p<0,05$), см. табл. 1. При проведении ГТТ было показано, что у мышей *Agouti* уровень глюкозы через 15–120 мин после нагрузки достоверно выше, чем в контрольной группе, в то время как в группе АМ10 отмечали восстановление чувствительности к глюкозе, уровень которой в ГТТ не отличался от такового в контрольной группе и при этом был достоверно снижен в сравнении с группой А (*рис. 1*). Полученные данные указывают на то, что длительное введение мышам *Agouti* МФ нормализует чувствительность к глюкозе и, как следствие, улучшает глюкозный гомеостаз, нарушенный в условиях меланокортинового ожирения. Индекс инсулиновой резистентности, рассчитанный как произведение концентраций глюкозы и инсулина, в группе А был в 6 раз выше, чем в контрольной, и в 2 раза снижался в группе АМ10, что свидетельствует о восстановлении чувствительности тканей к инсулину под действием МФ. Необходимо отметить, что улучшение чувствитель-

Таблица 1

Масса тела и жира, уровень глюкозы и гормонов у мышей *Agouti* и влияние на них длительного введения метформина, *M±SD*

Параметр	Группа К, *n*=10	Группа А, *n*=10	Группа АМ10, *n*=10
Масса тела, г	23,4±1,8	37,9±1,7*	33,2±1,6*,**
Масса абдоминального жира, г	0,49±0,08	3,87±0,29*	2,77±0,22*,**
Глюкоза, мМ	5±0,4	9,4±0,9*	7,3±1*,**
Инсулин, нг/мл	0,35±0,12	1,19±0,24*	0,72±0,18*,**
Лептин, нг/мл	1,26±0,42	11,99±1,65*	6,94±1,22*,**

* По сравнению с группой К; ** по сравнению с группой А ($p<0,05$).

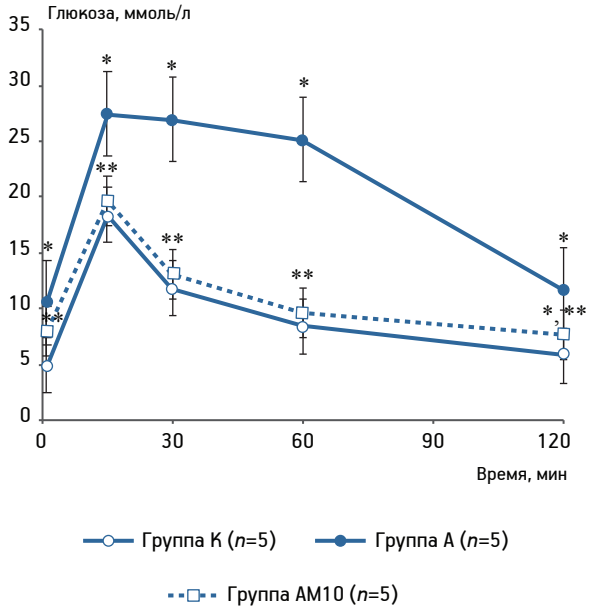


Рис. 1. Концентрация глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста у мышей линии Agouti и влияние на нее метформиновой терапии, M±SD.

** По сравнению с группой К; ** по сравнению с группой А ($p<0,05$)*

ности к глюкозе и инсулину лежит в основе антидиабетического эффекта МФ [33]. В группе АМ10 уровень лептина был снижен в сравнении с группой А на 42 %, что свидетельствует об ослаблении гиперлептинемии (см. табл. 1). Полученные данные согласуются с результатами клинических и экспериментальных исследований, авторы которых продемонстрировали вызываемое МФ снижение гиперлептинемии в условиях ожирения и сахарного диабета 2-го типа [15, 21].

Для изучения влияния высоких доз МФ на морфологию и функциональное состояние печени у мышей *Agouti* нами было проведено ее гистохимическое исследование и оценена экспрессия в печени генов, кодирующих провоспалительные цитокины и апоптозные белки.

Анализ срезов печени мышей *Agouti*, окрашенных гематоксилином и эозином, показал увеличение размеров гепатоцитов и снижение соотношения ядро/цитоплазма, а также выявил гепатоциты с ядрами, смещенными на периферию клеток. Цитоплазма практически всех гепатоцитов заполнена множественными оптически пустыми гранулами различных размеров (*рис. 2*). При окраске срезов с помощью Sudan III значительная часть гранул окрашивалась в оранжево-красный цвет, что указывает на их заполнение липидами и липопротеидами (*рис. 3*). Общее число Sudan III-положительных гранул в гепатоцитах мышей *Agouti* было в 3–4 раза выше, чем у животных контрольной группы. На основании гистохимического анализа сделан вывод, что печень мышей *Agouti* имеет выраженные признаки крупно- и мелкокапельной жировой и гидропической (вакуольной) дистрофии. Необходимо отметить, что явления стеатоза печени у мышей *Agouti* описаны нами впервые.

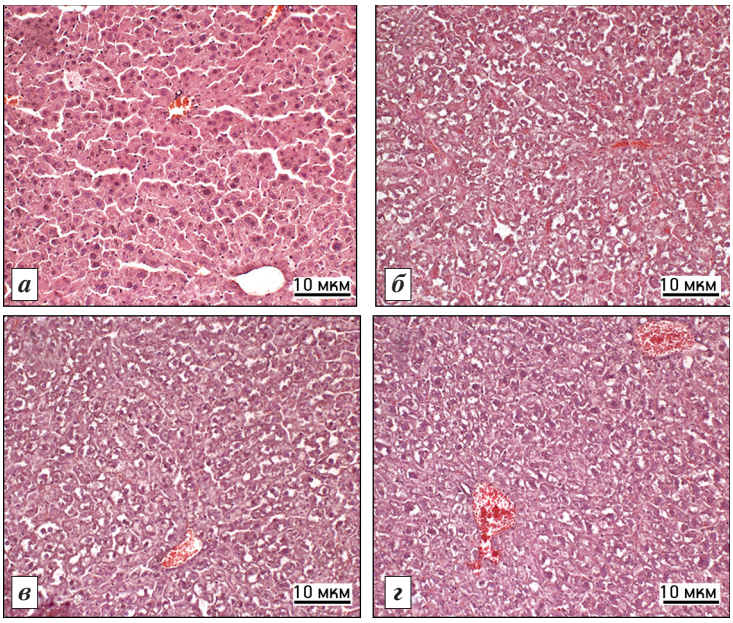


Рис. 2. Гистологический анализ печени мышей контрольной группы и мышей линии Agouti с окраской гематоксилином и эозином.

Здесь и на рис. 3: а — группа К (контрольная); б — группа А; в — группа АМ1; г — группа АМ10.

Для сравнения различных групп мышей на одно стекло монтировали срезы от представителей каждой из четырех групп животных

В сравнении с контрольной группой, в печени мышей группы АМ10 также отмечали увеличение размеров гепатоцитов и повышение в них числа гранул, имеющих как положительную, так и отрицательную реакцию на Sudan III, но эти изменения были выражены в существенно меньшей степени, чем у мышей *Agouti* без обработки МФ (см. рис. 2, 3). Число Sudan III-положительных гранул в гепатоцитах мышей группы АМ10 было только в 1,5–2 раза выше, чем в контрольной группе (см. рис. 3). Расположение ядер в подавляющем большинстве гепатоцитов,

как и у контрольных мышей, было центральным (см. рис. 2). Полученные данные указывают на то, что длительное введение высокой дозы МФ в значительной степени ослабляет признаки крупно- и мелкокапельной жировой и гидропической дистрофии, восстанавливая, по крайней мере частично, функции печени у мышей *Agouti* и ослабляя в них явления стеатоза. При этом в группе АМ1, которую обрабатывали МФ в течение дня, заметных изменений в сравнении с группой А выявлено не было (см. рис. 2, 3).

Имеются данные, что нарушения меланокортиновой сигнализации вследствие фармакологического ингибирования МКР 4-го типа или нокаута гена, кодирующего этот рецептор, ведут к жировому перерождению печени и, как результат, к неалкогольной жировой болезни печени, одним из характерных признаков которой являются скопления липидных капель в гепатоцитах [16, 17]. Гепатопротекторный эффект средних доз МФ ранее был продемонстрирован на модели токсического гепатита у мышей, вызванного четыреххлористым углеродом, и у крыс с патологией печени, ассоциированной с тяжелой формой синдрома поликистозных яичников [18, 20]. Наши данные указывают на выраженный гепатопротекторный эффект высоких доз МФ при лечении стеатоза печени при меланокортиновом типе ожирения.

Имеются многочисленные свидетельства, что жировое перерождение печени сопровождается усилением процессов воспаления и апоптоза [1, 3, 4, 19]. Для оценки интенсивности этих процессов в печени мышей *Agouti* с помощью ПЦР нами была изучена экспрессия генов проапоптозного белка *Bax* и антиапоптозного белка *Bcl-2*, а также провоспалительных цитокинов — *IL*-1β и *TNF*-α. В печени мышей *Agouti* экспрессия гена *Bax* и соотношение *Bax*/*Bcl-2* было достоверно выше, чем в контрольной группе, что указывает на усиление апоптозных процессов в гепатоцитах в условиях меланокортинового ожирения (*рис. 4*). В контрольной группе соотношение *Bax*/*Bcl-2* составило 0,94±0,07 усл. ед., в группе А оно было выше на 72 % (1,62±0,24 усл. ед., $p<0,05$, в сравнении с группой К). В группе А достоверно повышалась экспрессия гена *IL*-1β, что указывает на усиление продукции *IL*-1β с сильно выраженными воспалительными и апоптозными свойствами

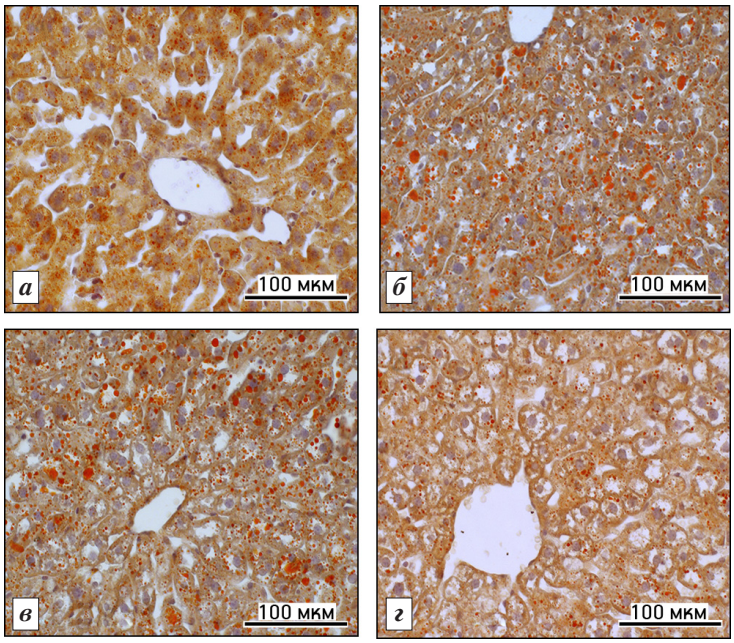


Рис. 3. Гистологический анализ печени мышей контрольной группы и мышей линии Agouti с окраской липидных включений с помощью красителя Sudan III

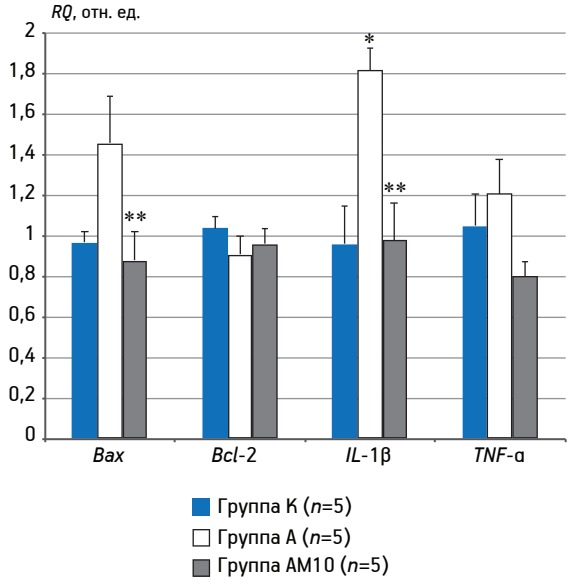


Рис. 4. Экспрессия генов, кодирующих факторы воспаления и апоптоза, в печени мышей линии Agouti и влияние на нее лечения метформином.

*Значения экспрессии мРНК (RQ) рассчитаны по отношению к таковым в контрольной группе и представлены как M±SEM; * различия между мышами контрольной группы и мышами линии Agouti статистически значимы при $p<0,05$; ** различия между мышами линии Agouti с обработкой метформином и группой А статистически значимы при $p<0,05$*

(см. рис. 4). При этом экспрессия гена *TNF*-α, кодирующего *TNF*-α, менялась незначительно. Установлено, что повышение экспрессии *TNF*-α сопряжено с усилением фиброза [12]. В нашем случае признаков фиброза в печени мышей *Agouti* не было отмечено, что хорошо согласуется с отсутствием повышения в гепатоцитах экспрессии гена *TNF*-α.

Обработка мышей *Agouti* МФ приводила к нормализации экспрессии генов *Bax* и *IL*-1β и снижала соотношение *Bax*/*Bcl*-2 до контрольного уровня — 0,92±0,15 усл. ед ($p<0,05$ в сравнении с группой А), см. рис. 4. Эти данные указывают на то, что высокие дозы МФ ослабляют интенсивность процессов апоптоза и воспаления в печени мышей *Agouti*, и это положительно коррелирует с ослаблением повреждения печени вследствие ее жировой инфильтрации. Другие авторы также отмечали, что вызываемое МФ снижение повреждения печени ассоциировано с ослаблением экспрессии и активности факторов, вовлеченных в процессы апоптоза и воспаления [18, 20, 27]. Так, трехнедельное лечение *BALB*/*C* мышей с токсическим гепатитом, вызванным ацетаминофеном, с помощью МФ снижало уровень провоспалительных цитокинов — *IL*-6 и *TNF*-α [27].

Нарушение функций печени у мышей *Agouti* сопровождалось повышением активности АЛТ, в то время как различий в активности АСТ между группами К и А выявлено не было (*табл. 2*). Лечение МФ в течение 10 дней снижало активность АЛТ, а также на 46 % снижало соотношение АЛТ/АСТ (см. табл. 2). Повышение активности АЛТ и соотношения АЛТ/АСТ характерно для неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также для экспериментальных животных со стеатозом печени [7, 19, 30, 31]. Лечение МФ приводит к снижению активности АЛТ и АСТ до нормальных значений как у диабетических пациентов [19], так и у мышей со стеатозом, индуцированным фруктозой или мутациями в лептиновом рецепторе [7, 30]. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу нормализующего активность АЛТ действия длительного применения МФ при ожирении меланокортинового типа. При этом однодневное введение МФ на уровень АЛТ и соотношение АЛТ/АСТ влияло слабо (см. табл. 2).

Одним из возможных побочных эффектов при использовании высоких доз МФ является повышение уровня лактата в крови, что способно спровоцировать тяжелые формы лактоацидоза. Нами был изучен уровень лактата у мышей *Agouti* и влияние на него введения МФ в суточной дозе 600 мг/кг как в течение одного, так и 10 дней. Показано, что у мышей *Agouti* уровень лактата был достоверно выше, чем у животных контрольной группы (см. табл. 2). Введение МФ в течение одного и 10 дней повышало уровень лактата, но в обоих случаях этот показатель был ниже 10 ммоль/л, порогового значения, превышение которого у мышей считают признаком устойчивого лактоацидоза. Различий уровня лактата при однодневном и длительном введении МФ выявлено не было, что указывает на отсутствие эффекта накопления лактата в крови при длительном введении МФ. Это, как мы полагаем, обусловлено как быстрым выведением МФ, индуцирующего повышение уровня лактата, так и самого лактата из кровотока. Таким образом, риск развития лактоацидоза при введении высокой дозы МФ мышам *Agouti* минимален. Более того, при наблюдении за мышами *Agouti*, длительное время получавших МФ, нами не было отмечено характерных для лактоацидоза расстройств, включая дисфункции ЖКТ. Другие авторы также сообщали об отсутствии признаков лактоацидоза у мышей, даже на фоне умеренного повышения концентрации лактата в крови, при их лечении высокими дозами МФ [8, 9, 13, 24, 28]. В тех же случаях, когда было показано развитие лактоацидоза при введении высоких доз МФ, использовали мышей без признаков метаболических расстройств или свиней, которые сильно отличаются

Таблица 2

Активность АЛТ и АСТ, уровень лактата у мышей *Agouti* и влияние на них длительного введения метформина, *M±SD*

Параметр	Группа К, *n*=5	Группа А, *n*=5	Группа АМ1, *n*=5	Группа АМ10, *n*=5
АЛТ, МЕ/л[1)*]	5,9±1,5	10,4±1,8[2)*]	9,4±1,8[2)*]	5,2±1,5[3)*]
АСТ, МЕ/л	20,8±4,8	24,3±5,8	25,7±6,2	22,4±7,5
Лактат, ммоль/л	2,45±0,55	3,60±0,95	7,17±1,34[2)*, 3)*]	8,21±1,87[2)*, 3)*]

[1)*] Измерение активности ферментов и уровня лактата проводили через 16 ч после последнего (второго в течение дня) введения метформина; [2)*] по сравнению с группой К; [3)*] по сравнению с группой А ($p<0,05$).

от грызунов по скорости энергетического обмена и интенсивности выведения МФ и метаболитов [23, 25].

Важно отметить, что встречаемость лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших длительную терапию МФ, крайне низка и составляет чуть более трех случаев на 100 тыс. пациентов в год [2]. Основываясь на этом, в последние годы сделан обоснованный вывод о допустимости применения высоких доз МФ для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [14].

Заключение

Таким образом, нами впервые установлено, что длительное, на протяжении 10 дней, пероральное введение мышам *Agouti* с меланокортиновым типом ожирения метформина в относительно высокой дозе (600 мг/кг в сут) не приводит к развитию лактоацидоза и не вызывает повреждения печени. Более того, МФ-терапия ослабляла признаки крупно- и мелкокапельной жировой и гидропической дистрофии в печени мышей *Agouti*, снижала до нормального уровня экспрессию провоспалительного фактора *IL*-1β, проапоптозного фактора *Bax* и соотношение *Bax*/*Bcl*-2 в печени, а также активность АЛТ и соотношение АЛТ/АСТ в крови. Поскольку в суточной дозе 600 мг/кг метформин эффективно восстанавливал метаболические и гормональные показатели у мышей *Agouti*, то эту терапию можно рассматривать как оптимальную для коррекции функциональных нарушений при генетически-обусловленном меланокортиновом типе ожирении. Полученные нами данные указывают на перспективность применения высоких доз метформина для лечения метаболических расстройств, онкологических и других заболеваний, при которых эффективность МФ-терапии является доказанной.

Литература

1. Atay K., Canbakan B., Koroglu E. et al. Apoptosis and Disease Severity is Associated with Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease //Acta Gastroenterol. Belg. 2017. Vol. 80. № 2. P. 271–277.

2. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 11. P. 2086–2091. doi: 10.2337/dc08-1171.

3. Choi Y., Abdelmegeed M.A., Song B.J. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress // Food Chem. Toxicol. 2017. Vol. 103. P. 111–121. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.039.

4. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters // Drug Metab. Rev. 2017. Vol. 49. № 2. P. 197–211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683.

5. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V. et al. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes // Int. J. Endocr. 2015. Vol. 2015. P. 245459. doi:10.1155/2015/245459.

6. Derkach K.V., Zakharova I.O., Romanova I.V. et al. Metabolic parameters and functional state of hypothalamic signaling systems in Ay mice with genetic predisposition to obesity and the effect of metformin // Dokl. Biochem. Biophys. 2017. Vol. 477. № 1. P. 377–381. doi: 10.1134/S1607672917060096.

7. Feng W., Gao C., Bi Y. et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. № 8. P. 800–809. doi: 10.1111/1753-0407.12555.

8. Gras V., Bouffandeau B., Montravers P.H., Lalau J.D. Effect of metformin on survival rate in experimental sepsis // Diabetes Metab. 2006. Vol. 32. № 2. P. 147–150.

9. Han J., Yi J., Liang F. et al. X-3, a mangiferin derivative, stimulates AMP-activated protein kinase and reduces hyperglycemia and obesity in db/db mice // Molec. Cell Endocr. 2015. Vol. 405. P. 63–73. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.008.

10. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention // Drugs. 2015. Vol. 75. № 10. P. 1071–1094. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.

11. Igel L.I., Sinha A., Saunders K.H. et al. Metformin: an old therapy that deserves a new indication for the treatment of obesity // Curr. Atheroscler. Rep. 2016. Vol. 18. № 4. P. 16. doi: 10.1007/s11883-016-0568-3.

12. Kakino S., Ohki T., Nakayama H. et al. Pivotal Role of TNF-α in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Murine Model // Horm. Metab. Res. 2018. Vol. 50. № 1. P. 80–87. doi: 10.1055/s-0043-118666.

13. Kaneb H.M., Sharp P.S., Rahmani-Kondori N., Wells D.J. Metformin Treatment Has No Beneficial Effect in a Dose-Response Survival Study in the SOD1^{G93A} Mouse Model of ALS and Is Harmful in Female Mice // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. № 9. P. e24189. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024189.

14. Kanto K., Ito H., Noso S. et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus //J. Diabetes Inv. 2017. doi: 10.1111/jdi.12755.

15. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus // Acta Pharmacol. Sin. 2018. Vol. 39. № 7. P. 1176–1188. doi: 10.1038/aps.2018.40.

16. Komiya C., Tanaka M., Tsuchiya K. et al. Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 44754. doi: 10.1038/srep44754.

17. Lede V., Meusel A., Garten A. et al. Altered hepatic lipid metabolism in mice lacking both the melanocortin type 4 receptor and low density lipoprotein receptor // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 2. P. e0172000. doi: 10.1371/journal.pone.0172000.

18. Lemos A.J., Peixoto C.A., Teixeira A.A. et al. Effect of the combination of metformin hydrochloride and melatonin on oxidative stress before and during pregnancy, and biochemical and histopathological analysis of the livers of rats after treatment for polycystic ovary syndrome // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2014. Vol. 280. № 1. P. 159–168. doi: 10.1016/j.taap.2014.05.015.

19. Li Y., Liu L., Wang B., Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // Biomed. Rep. 2013. Vol. 1. № 1. P. 57–64. doi: 10.3892/br.2012.18.

20. Li Z., Ding Q., Ling L.P. et al. Metformin attenuates motility, contraction, and fibrogenic response of hepatic stellate cells *in vivo* and *in vitro* by activating AMP-activated protein kinase // Wld J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 7. P. 819–832. doi: 10.3748/wjg.v24.i7.819.

21. Matsui Y., Hirasawa Y., Sugiura T. et al. Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J mice // Biol. Pharm. Bull. 2010. Vol. 33. № 6. P. 963–970.

22. Morales D.R., Morris A.D. Metformin in cancer treatment and prevention // Ann. Rev. Med. 2015. Vol. 66. P. 17–29. doi: 10.1146/annurev-med-062613-093128.

23. Oyaizu-Toramaru T., Suhara T., Hayakawa N. et al. Targeting Oxygen-Sensing Prolyl Hydroxylase for Metformin-Associated Lactic Acidosis Treatment // Molec. Cell. Biol. 2017. Vol. 37. № 16. pii: e00248–17. doi: 10.1128/MCB.00248–17.

24. Patil S.P., Jain P.D., Ghumatkar P.J. et al. Neuroprotective effect of metformin in MPTP-induced Parkinson's disease in mice // Neuroscience. 2014. Vol. 277. P. 747–754. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.046.

25. Protti A., Fortunato F., Monti M. Et al. Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs //Crit. Care. 2012. Vol. 16. № 3. P. R75. doi: 10.1186/cc11332.

26. 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.

27. Saeedi Saravi S.S., Hasanvand A., Shahkarami K., Dehpour A.R. The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice // Pharm. Biol. 2016. Vol. 54. № 12. P. 2830–2837. doi: 10.1080/13880209.2016.1185633.

28. Seabloom D.E., Galbraith A.R., Haynes A.M. et al. Fixed-Dose Combinations of Pioglitazone and Metformin for Lung Cancer Prevention //Cancer Prev. Res. (Phila). 2017. Vol. 10. № 2. P. 116–123. doi: 10.1158/1940–6207.CAPR-16–0232.

29. Seifarth C., Schehler B., Schneider H.J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity // Exp. clin. Endocr. Diabetes. 2013. Vol. 121. № 1. P. 27–31. doi: 10.1055/s-0032-1327734.

30. Spruss A., Kanuri G., Stahl C. et al. Metformin protects against the development of fructose-induced steatosis in mice: role of the intestinal barrier function // Lab. Inv. 2012. Vol. 92. № 7. P. 1020–1032. doi: 10.1038/labinvest.2012.75.

31. Su M.L., He Y., Li Q.S., Zhu B.H. Efficacy of acetylshikonin in preventing obesity and Hepatic Steatosis in db/db Mice // Molecules. 2016. Vol. 21. № 8. pii: E976. doi: 10.3390/molecules21080976.

32. Vancura A., Bu P., Bhagwat M. et al. Metformin as an Anticancer Agent // Trends Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 39. № 10. P. 867–878. doi: 10.1016/j.tips.2018.07.006.

33. Yang X., Xu Z., Zhang C. et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic beta cells // Biochim. Biophys. Acta. 2017. Vol. 1863. № 8. P. 1984–1990. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.09.019.

Поступила в редакцию 27.11.2018
После доработки 27.11.2018
Принята к публикации 03.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 431–438

K. V. Derkach [1], I. V. Romanova [1], I. I. Zorina [1], A. A. Bakhtyukov [1], A. A. Perminova [1], A. O. Ivantsov [2], A. O. Shpakov [1]

THE EFFECT OF HIGH-DOSE METFORMIN ON THE METABOLIC PARAMETERS AND FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER OF AGOUTI-MICE WITH THE MELANOCORTIN OBESITY

[1] I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44 pr. Toreza, St. Petersburg 194223, e-mail: alex_shpakov@list.ru; [2] N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758

In recent years, the effectiveness of high-dose metformin (MF) to treat the endocrine and oncological diseases has been shown. However, the use of high-dose MF may be associated with the lactic acidosis and the liver dysfunctions. The aim of the work was to study the effect of long-term (10 days) oral administration of a relatively high dose of MF (600 mg/kg per day) into yellow *C57Bl/6J* (*A^y/a*) *Agouti* line mice with the melanocortin type obesity on the liver function, which was evaluated by the morphology of hepatocytes and the severity of steatosis, the expression of the inflammatory and apoptotic factors of and the activity of aminotransferases, as well as on the plasma lactate level in the animals. In *Agouti* line mice, MF (600 mg/kg per day) caused a decrease in the body and fat weight, led to the reduced hyperglycemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia, and restored the sensitivity to glucose and insulin. At the same time, in the liver of *Agouti* line mice treated with MF, the small-drop and large-drop fatty degeneration and the hydropic degeneration were attenuated, and the expression of pro-inflammatory *IL*-1β and pro-apoptotic *Bax* protein and the *Bax*/*Bcl*-2 ratio did not differ from the control *C57Bl/6J* (*a/a*) mice. In the blood of *Agouti* line mice treated with MF, the activity of alanine aminotransferase was normalized, and the lactate levels was increased, but to a moderate degree. It was concluded that the high-dose MF did not induce the lactic acidosis in *Agouti* line mice, and at the same time it restored the liver functions impaired in the melanocortin obesity. This allows us to consider the use of the high doses of MF as one of the possible ways to treat obesity and metabolic disorders that are associated with the hepatic steatosis.

Key words: *Agouti line mice, obesity, steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, hyperglycemia, apoptosis, inflammation, lactic acidosis*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 439–444
УДК 615.017:[616.728-007.248+616.89-008.45/.48-08-053.9

К. И. Захаров[1], В. Г. Белов[2], Ю. А. Парфенов[2], С. А. Парфенов[2], Е. В. Ершов[1], К. В. Сапожников[2], В. А. Заплутанов[3]

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОФЛАВИН» И КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ГРУППЫ С ДЕФОРМИРУЮЩИМ КОКСАРТРОЗОМ

[1] Северо-Западное бюро судебных экспертиз, 195426, Санкт-Петербург, пр. Косыгина, 25а, [2] Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, 199178, Санкт-Петербург, Средний пр. В. О., 57/43, e-mail: my-internety@yandex.ru; [3] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

В статье приведены результаты исследования эффективности дополнения стандартного курса консервативной терапии 104 пациентов старшей возрастной группы с деформирующим коксартрозом препаратом «Цитофлавин» и курсами когнитивно-поведенческой терапии. Выявлено, что данная схема увеличивает результативность лечения, что проявляется улучшением психологического и физического компонентов качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома и некоторого увеличения функциональности пораженного тазобедренного сустава. В основе положительного клинического результата лежит уменьшение процессов воспаления и снижение напряженности регуляторных процессов в организме.

Ключевые слова: деформирующий коксартроз, пожилой и старческий возраст, антиоксидант, Цитофлавин, когнитивно-поведенческая терапия

Согласно современным представлениям, остеоартроз (ОА) — группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, при которых в патологический процесс вовлекаются все структуры сустава — хрящ, субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы. В настоящее время примерно у $^{1}/_{10}$ населения земного шара установлен диагноз ОА, что делает данную нозологическую форму одной из самых распространенных хронических патологий опорно-двигательного аппарата. По прогнозам, к 2020 г. встречаемость ОА в популяции достигнет более 50 %. Увеличение частоты встречаемости ОА связано преимущественно с демографическим старением населения Земли и распространением ожирения, что является не только медико-социальной, но и экономической проблемой. Известным фактом является более высокий, по сравнению с популяционным, риск летального исхода у больных ОА, что является следствием вынужденного ограничения суточной двигательной активности [1, 5].

Деформирующий артроз занимает главенствующее положение среди заболеваний суставов, на него приходится до 80 % всей суставной патологии и более 50 % ревматических болезней. Одной из наиболее распространенных форм ОА является деформирующий коксартроз (ДКА). Его значимость обусловлена высокой частотой инвалидизации пациентов — 7–37 % от числа всех инвалидов с поражениями опорно-двигательной системы [6, 9]. Сокращение сроков лечения и недопущение инвалидизации больного являются основными задачами исследований в данной области.

Как известно, любое хроническое воспалительное заболевание сопровождается гипоксией тканей в очаге воспаления. В случае ДКА доказана роль воспалительного процесса в деструкции суставных структур [8, 13]. Поэтому в схему лечения ДКА необходимо включать препараты, направленные на повышение устойчивости тканей к гипоксии [4]. Одним из таких препаратов является «Цитофлавин» [3, 12, 17].

Хроническое течение ДКА, сопровождающееся болевым синдромом и ограничением повседневной активности пациента, всегда изменяет его психологический статус. В комплекс изменений входят высокая эмоциональная реактивность, тревожность, агрессивность и повышенный уровень депрессии. Установлено, что депрессивные расстройства часто определяют исход заболевания в большей степени, чем сами симптомы артроза [2]. Вышеупомянутые изменения психологического статуса респондента являются маркерами сниже-

ния его адаптационных психологических возможностей, проявляющихся в появлении негативных установок реагирования на свое состояние. Также необходимо отметить, что снижение психологической защиты пациента с хронической болью является не только одной из причин снижения толерантности к самой боли, но и существенно уменьшает комплаенс индивидуума к терапии и его веру в положительную динамику лечения [8, 19, 20]. Одним из методов коррекции эмоциональных расстройств пациентов с ДКА является когнитивно-поведенческая терапия [11].

В настоящее время в ряде отечественных и зарубежных исследований, в том числе с высоким уровнем доказательности, показана эффективность включения Цитофлавина [7, 15] или когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [8, 16, 18, 19, 21–23] в стандартную схему лечения больного с хроническим болевым синдромом различной этиологии — эти направления по праву могут считаться достаточно разработанными. При этом актуальной остаётся оценка их совместного влияния на качество жизни пациента и лечение основной нозологической формы, являющейся причиной хронической боли. По некоторым заболеваниям такая статистика имеется, например в [2, 4], и она свидетельствует в пользу добавления КПТ и Цитофлавина к стандартной схеме лечения. В дополнение к вышеизложенному необходимо отметить, что актуальность научного поиска по вопросу их сочетанного применения при коксартрозе обусловливается отсутствием в Стандартах медицинской помощи по данной нозологической форме [12, 14] не только искомых лечебных мер, но и антиоксидантной и психотерапии в целом.

Цель исследования — оценка влияния сочетанного использования препарата «Цитофлавин» и КПТ на динамику клинического статуса у пациентов пожилого возраста, страдающих ДКА.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отделений травматологии и гериатрии СПбГБУЗ ГП № 91 Санкт-Петербурга. Методом рандомизации была отобрана медицинская документация 104 пациентов пожилого и старческого возраста с ДКА I–II стадии, на основании которой были сформированы две сопоставимые по полу, возрасту, анамнезу болезни и соматическому статусу когорты. В контрольную группу (n=51) были включены пациенты, получившие консервативную терапию согласно стандартам оказания медицинской помощи [12–14]. В основную группу (n=53) были отобраны больные, в схему лечения которых, помимо стандартных мер, был включен препарат «Цитофлавин» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) по схеме 2 таблетки 2 раза/сут за полчаса до еды, курс 25 дней, и сеансы КПТ. 12-недельный курс КПТ включал 15 сессий, в первые 3 нед — по 2 сессии в нед, далее — 1 сессия в нед. Сессии были следующими:

- сессии 1–2: введение в КПТ, обучение брюшному дыханию и использованию ежедневных графиков: боль, настроение, активность;
- сессии 3–4: идентификация автоматических мыслей (запись автоматических мыслей) и первая часть прогрессивного расслабления мышц;
- сессии 5–6: оценка автоматических мыслей (выявление ошибок мышления) и вторая часть прогрессивного расслабления мышц;
- сессии 7–8: коррекция автоматических мыслей (альтернативных мыслей) и третья часть прогрессивного мышечного расслабления;
- сессии 9–10: понимание основных убеждений, связанных с болью, и первая часть осознанной медитации;
- сессии 11–12: стратегии решения проблем и вторая часть осознанной медитации;
- сессии 13–14: тренировка навыков самоутверждения, преодоления боли, связанной со стрессом, и третья часть осознанной медитации;
- сессия 15: обсуждение заключительных моментов и рекомендации по предотвращению рецидивов.

Целью применения Цитофлавина было уменьшение болевого синдрома у пациентов за счёт повышения устойчивости тканей к гипоксии в очагах воспаления.

Основным направлением КПТ был выбран протокол «Управление болью»: воздействие на иррациональные установки пациента относительно его восприятия болевых ощущений, оценки их переносимости, их влияния на повседневную активность и общение с окружающими, а также важности высокого комплаенса к проводимым занятиям. По завершении курса КПТ ожидалось повышение толерантности пациентов к болевому синдрому и редукции его роли в ограничениях жизнедеятельности за счет внедрения рациональных психологических и поведенческих установок как компоненты адаптации к боли.

Таким образом, предполагаемый эффект от такого дополнения к терапии — более выраженное

улучшение качества жизни пациентов, а именно его психологического и физического компонентов, в основной группе по сравнению с контрольной.

Перед началом терапии и по истечении 12 нед от начала лечения в группах оценивали изменения тяжести заболевания и степени функциональной недостаточности ДКА, иммунного статуса, интенсивности болевого синдрома (по BRIEF PAIN INVENTORY), функции тазобедренного сустава по Харрису, а также физического и психологического компонентов качества жизни по опроснику SF-36 по сравнению с исходными показателями [7, 10]. Также был выполнен поиск межгрупповых различий.

Статистическую обработку полученных данных производили на базе ПК в табличном процессоре Excel 2013 и пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0. При анализе количественных данных сначала выполняли оценку нормальности распределения изучаемых параметров с помощью критерия Шапиро—Уилка, равенство дисперсий проверяли критерием Ливиня. По результатам проверки в подавляющем большинстве случаев выявлено распределение, отличающееся от нормального, поэтому применяли непараметрические методы — *U*-критерий Манна—Уитни для поиска различий между группами и *T*-критерий Вилкоксона для поиска различий между этапами. Описание данных и их дисперсии имело вид: *Me* (*Q25*; *Q75*), где *Me* — медиана, *Q25* и *Q75* — 25 и 75 % квартили соответственно. Доверительные интервалы для частот рассчитывали с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести—Коулу. Анализ качественных данных производили в режиме многопольных таблиц сопряженности с помощью χ^2-критерия Пирсона (при необходимости — с поправкой Йетса на непрерывность) при сравнении групп и критерия Мак-Нимара при сравнении этапов. Описание данных имело вид: ρ (нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ), где ρ — частота встречаемости признака в выборке (%), ДИ — доверительный интервал. Критический уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, для парных сравнений выбран $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка материалов обследования перед началом лечения показала сопоставимость групп ($\rho>0,05$) по исходному иммунному статусу, качеству жизни, а также по некоторым показателям основного заболевания (*табл. 1*). Группы также не различались ($\rho>0,05$) по структуре встречаемости стадии функциональной недостаточности ДКА и болевого синдрома в покое (*табл. 2*).

Таким образом, предварительный статистический анализ подтвердил сопоставимость исходного статуса обеих групп, что позволило более точно определить особенности выборок после лечения.

Оценка динамики состояния респондентов контрольной выборки выявила снижение показателей иммунного ответа, уменьшение выраженности болевого синдрома и увеличение показателя психологического компонента качества жизни, что,

Таблица 1

Исходный статус пациентов обеих групп, *Me* (*Q25*; *Q75*)

Показатель	Контрольная группа, *n*=51	Основная группа, *n*=53
Индекс Харриса	51 (41,2; 56)	51 (42; 54)
Интенсивность боли, по BRIEF PAIN INVENTORY	7 (4; 8)	7 (4; 8)
TNF-α		
спонтанная продукция	1326,54 (1214,85; 1418,55)	1363,56 (1235,05; 1423,16)
стимулированная	2542,22 (2093,06; 2808,95)	2443,06 (2116,45; 2669,36)
IL-1β		
спонтанная продукция	831,12 (744,2; 880,12)	829,34 (739,45; 882,55)
стимулированная	3316,19 (2829,46; 3784,71)	3408,18 (2860,21; 3783,68)
IgA	2,43 (2,13; 2,67)	2,49 (2,15; 2,65)
IgG	15,25 (12,74; 17,63)	15,38 (12,82; 18,87)
Физический компонент качества жизни	45 (35,2; 52)	44 (37,4; 50,5)
Психологический компонент качества жизни	46 (36; 54)	48 (36,4; 55,5)
Значение шкалы *боль* по опроснику SF-36	51 (34; 61)	51 (34,4; 64)
Индекс напряжения Баевского	383 (270,2; 443)	393 (278,2; 444,5)

Таблица 2

Функциональная недостаточность (ФН) и болевой синдром в покое у респондентов обеих выборок, *p* (–95 % ДИ; +95 % ДИ)

Показатель, %	Контрольная группа, *n*=51	Основная группа, *n*=53
Боль в покое	15,69 (7,90; 28,28)	18,87 (10,39; 31,56)
I стадия ФН	39,22 (27,01; 52,94)	35,85 (24,27; 49,34)
II стадия ФН	29,41 (18,63; 43,08)	35,85 (24,27; 49,34)
III стадия ФН	31,37 (20,26; 45,09)	28,30 (17,88; 41,65)

впрочем, является взаимосвязанными событиями (*табл. 3*).

Таким образом, консервативная терапия пациентам контрольной выборки привела к стиханию воспалительных процессов в пораженном тазобедренном суставе. Это проявилось в снижении маркеров воспаления в крови и индекса напряжения, отражающего степень напряжения регуляторных процессов, уменьшении интенсивности болевого синдрома и некоторого улучшения качества жизни пациентов за счет уменьшения вклада суставной боли в клиническую картину.

Динамика клинического статуса респондентов основной выборки, получавшей, помимо основной терапии, Цитофлавин и КПТ, имеет более показательный характер (*табл. 4*). Как видно из данных таблицы, клинический статус пациентов основной группы после терапии характеризуется не только снижением воспалительных процессов и уменьшением болевого синдрома, но и увеличением подвижности тазобедренного сустава, о чем говорит увеличение индекса Харриса и значения физического компонента качества жизни.

Несмотря на положительную динамику многих показателей в обеих группах, встречаемость болевого синдрома в покое и структура распределения степени функциональной недостаточности ДКА в выборка не перетерпели статистически значимых изменений.

Статистический анализ групп после терапии выявил значимые различия между группами по множеству показателей (*табл. 5*).

Исследование показывает, что клинический статус пациентов основной выборки значимо отличается от статуса больных контрольной группы в сторону уменьшения воспалительных процессов, стихания клинической картины ДКА и улучшения качества жизни.

Заключение

Исследование показало, что дополнение существующей схемы консервативного лечения деформирующего коксартроза препаратом антигипоксического действия «Цитофлавин» и сеансами когнитивно-поведенческой терапии существенно увеличивает эффективность лечебных мер, что проявляется улучшением как психологического, так и физического компонентов качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома и некоторого увеличения функциональности пораженного тазобед-

Таблица 3

Клинический статус респондентов контрольной группы, *Me* (*Q*25; *Q*75), *n*=51

Показатель	До лечения	После лечения	Значимость	
			Z	*p*
Интенсивность боли, по BRIEF PAIN INVENTORY	7 (4; 8)	5 (4; 6)	–3,67	<0,001
IgG	15,25 (12,74; 17,63)	12,81 (11,68; 14,32)	–4,72	<0,001
TNF-α				
спонтанная продукция	1326,54 (1214,85; 1418,55)	1210,77 (1112,63; 1290,54)	–4,89	<0,001
стимулированная	2542,22 (2093,06; 2808,95)	2400,63 (2224,17; 2498,6)	–2,41	0,02
IL-1β				
спонтанная продукция	831,12 (744,20; 880,12)	788,48 (759,54; 832,37)	–2,75	<0,01
стимулированная	3316,19 (2829,46; 3784,71)	3156,88 (2841,86; 3546,38)	–2,20	0,03
Значение шкалы *боль* по опроснику SF-36	51 (34; 61)	42 (35; 47)	–4,19	<0,001
Психологический компонент качества жизни	46 (36; 54)	51 (44; 57)	–2,80	<0,01
Индекс напряжения Баевского	383 (270,2; 443)	284 (220; 320)	–5,33	<0,001

Таблица 4

Клинический статус респондентов основной группы, *Me* (*Q25*; *Q75*), *n*=53

Показатель	До лечения	После лечения	Значимость	
			Z	*p*
Индекс Харриса	51 (42; 54)	67 (61,50; 71,50)	–6,34	<0,001
Интенсивность боли, по BRIEF PAIN INVENTORY	7 (4; 8)	3 (2; 5)	–6,14	<0,001
TNF-α				
спонтанная продукция	1363,56 (1235,05; 1423,16)	1078,77 (975,47; 1186,91)	–6,33	<0,001
стимулированная	2443,06 (2116,45; 2669,36)	2130,81 (1964,01; 2283,85)	–5,48	<0,001
IL-1β				
спонтанная продукция	829,34 (739,45; 882,55)	762,99 (729,15; 809,13)	–4,19	<0,001
стимулированная	3408,18 (2860,21; 3783,68)	2929,03 (2599,68; 3306,77)	–4,79	<0,001
IgA	2,49 (2,15; 2,65)	2,13 (2,03; 2,39)	–5,37	<0,001
IgG	15,38 (12,82; 18,87)	12,45 (10,45; 14,11)	–5,54	<0,001
Физический компонент качества жизни	44 (37,4; 50,5)	51 (48; 55,5)	–5,28	<0,001
Психологический компонент качества жизни	48 (36,4; 55,5)	63 (58,5; 68,5)	–6,21	<0,001
Значение шкалы *боль* по опроснику SF-36	51 (34,4; 64)	35 (29,5; 41)	–5,67	<0,001
Индекс напряжения Баевского	393 (278,2; 444,5)	251 (171; 309,5)	–5,78	<0,001

Таблица 5

Клинический статус респондентов обеих групп после лечения, *Me* (*Q25*; *Q75*)

Показатель	Контрольная группа, *n*=51	Основная группа, *n*=53	Значимость		
			U	*Z*	*p*
Индекс Харриса	51 (44; 55)	67 (61,5; 71,5)	14	–8,7	<0,001
Интенсивность боли, по BRIEF PAIN INVENTORY	5 (4; 6)	3 (2; 5)	548	–5,33	<0,001
TNF-α					
спонтанная продукция	1210,77 (1112,63; 1290,54)	1078,77 (975,47; 1186,91)	533	–5,32	<0,001
стимулированная	2400,63 (2224,17; 2498,60)	2130,81 (1964,01; 2283,85)	562	–5,13	<0,001
IL-1β					
спонтанная продукция	788,48 (759,54; 832,37)	762,99 (729,15; 809,13)	1012,5	–2,2	0,03
стимулированная	3156,88 (2841,86; 3546,38)	2929,03 (2599,68; 3306,77)	986,5	–2,37	0,02
IgA	2,52 (2,31; 2,67)	2,13 (2,03; 2,39)	439	–5,93	<0,001
Физический компонент качества жизни	47 (44; 52)	51 (48; 55,5)	728	–4,06	<0,001
Психологический компонент качества жизни	51 (44; 57)	63 (58,50; 68,5)	277	–6,99	<0,001
Значение шкалы *боль* по опроснику SF-36	42 (35; 47)	35 (29,5; 41)	792,5	–3,64	<0,001
Индекс напряжения Баевского	284 (220; 320)	251 (171; 309,5)	981,5	–2,41	0,02

ренного сустава. В основе положительного клинического эффекта лежит уменьшение процессов воспаления и снижение напряженности регуляторных процессов в организме. Положительным качеством дополнительных лечебных назначений стало отсутствие значимых побочных эффектов при пероральном приеме Цитофлавина, требующих отмены препарата, а также отсутствие отказов пациентов от дальнейшего проведения сеансов когнитивно-поведенческой терапии.

Значительное снижение качества жизни пациентов с деформирующим коксартрозом, высокая степень инвалидизации, повышенный риск летального исхода, сложность и высокая стоимость лечения требуют непрерывного совершенствования схем стационарной терапии данной нозологической формы. Дополнение стандартной схемы лечения деформирующего коксартроза назначением препарата «Цитофлавин» и сеансов когнитивно-поведенческой терапии существенно улучшает клинический статус пациентов и их качество жизни.

Литература

1. Алексеева Л.И. Современное лечение остеоартроза // Фарматека. 2012. № 1–12. С. 22–27.

2. Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. и др. Эффективность сочетанного применения Цитофлавина и когнитивной психотерапии в лечении генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста // Стоматология. 2016. № 2. С. 14–17.

3. Белов В.Г. Здоровье как основа социально-психологической адаптации человека // Учен. записки СПбГИПСР. 2007. Вып. 1. Т. 1. С. 44–48.

4. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Нестеренко М.Ю., Володина К.И. Использование антиоксиданта/антигипоксанта в терапии астенического синдрома у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 379–382.

5. Диагностика, лечение и профилактика остеоартроза (остеоартрита) в общей врачебной практике: Клинические рекомендации утверждены на IV Всероссийском съезде врачей общей практики (семейных врачей) РФ 15.11. 2013 г., Казань.

6. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 1970–1976.

7. Искра Д.А. Патогенетические аспекты применения Цитофлавина в лечении хронической посттравматической головной боли // Журн. неврол. и психиат. 2016. Т. 11. С. 41–44.

8. Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврол., нейропсихиат., психосом. 2010. Т. 2. № 1. С. 9–12.

9. Макарова М.В., Титова Л.В., Арутюнов А.Р., Вальков М.Ю. Анализ эпидемиологических показателей заболеваний костно-мышечной системы и остеоартроза в Архангельской области и Краснодарском крае (краткий обзор литературы) // Вестн. новых мед. технол. (электрон. изд.). 2015. № 1. Публикация 3–3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2015–1/5024.pdf (дата обращения 19.02.2015).

10. Новик А.А., Ионова Т.И., Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007.

11. Ортопедия: Национальное руководство / Под ред. С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

12. Приложение к Приказу МЗ СР РФ от 11.08.2005 г. № 516 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным коксартрозом». М., 2005.

13. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях». Система ГАРАНТ: http://base.garant.ru/70325894/#ixzz5Z0l6DpfF.

14. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1132н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости». https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_1132.pdf.

15. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование) // Главный врач Юга России. 2007. № 4 (12). С. 29–34.

16. Цапок П.И., Еликова Е.П. Клинико-биохимические особенности депрессивных расстройств у пожилых и применение когнитивно-бихевиоральной психотерапии // Успехи соврем. естествознания. 2006. № 3. С. 82–83.

17. Цитофлавин: Сб. науч. ст. СПб: ООО «Тактик-Студио», 2008.

18. Butler A.C., Chapman J.E., Forman E.M., Beck A.T. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analysis // Clin. Psychol. Rev. 2006. Vol. 26. P. 17–31.

19. Castro M.M., Daltro C., Kraychete D.C., Lopes J. The cognitive behavioral therapy causes an improvement in quality of life in patients with chronic musculoskeletal pain // Arq. Neuropsiquiat. 2012. Vol. 70. P. 864–868.

20. Gore M., Sadosky A., Tai K.-S. Clinical comorbidities, pain-related pharmacotherapy and direct medical costs of patients with osteoarthritis in clinical practice // Osteoarthr. Cartilage. 2010. Vol. 18. № 2. P. S126.

21. Jung Y.H., Ha T.M., Oh C.Y. et al. The effects of an online mind-body training program on stress, coping strategies, emotional intelligence, resilience and psychological state // PLoS One. 2016. Vol. 11. P. e0159841.

22. Lauche R., Cramer H., Dobos G. et al. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome // J. Psychosom. Res. 2013. Vol. 75. P. 500–510.

23. Lim J.A., Choi S.H., Lee W.J. et al. Cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97. P. e10867.

Поступила в редакцию 10.12.2018
После доработки 09.01.2019
Принята к публикации 13.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 439–444

I. K. Zakharov [1], V. G. Belov [2], U. A. Ρarfyonov [2], S. A. Ρarfyonov [2], E. V. Ershov [1], K.V. Sapozhnikov [2], V. A. Zaplutanov [3]

SUBSTANTIATION OF THE DRUG «CYTOFLAVIN» APPLICATION AND COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF DEFORMING COXARTHROSIS IN ELDERLY PATIENTS

[1] North-West Bureau of Forensic Examinations, 25a pr. Kosygina, St. Petersburg 195426;
[2] North-West Institute of Management of RANEPA, 57/43 Sredny pr. V. O., St. Petersburg 199178,
e-mail: my-internety@yandex.ru; [3] I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44 pr. Toreza, St. Petersburg 194223

The article presents the results of a study of the effectiveness of the addition of a standard course of conservative therapy to 104 patients of the older age group with coxarthrosis deforming the drug «Cytoflavin» and cognitive-behavioral therapy courses. It was found that such scheme increases the effectiveness of therapeutic interventions, which manifests itself as the improvement of the mental and physical components of quality of life by reducing pain and increasing the functionality of some of the affected hip. At the heart of positive clinical effect is a decrease in processes of inflammation and reduction of tension of regulatory processes in the organism.

***Key words**: deforming coxarthrosis, elderly age, antioxidant, Cytoflavin, cognitive-behavioral therapy*

© Л. В. Куколь, С. А. Пупышев, 2019
УДК 616.235-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 445–450

Л. В. Куколь, С. А. Пупышев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Санкт-Петербургский государственный университет, 191025, Санкт-Петербург, 21-линия В. О., 8-а, e-mail: lkukol@mail.ru

В статье проанализированы параметры оценки заболевания и определена их информативность для фенотипической стратификации пожилых пациентов с ХОБЛ. С использованием кластерного анализа все пациенты были разделены на подгруппы (фенотипы). У женщин выделено два фенотипа: кластер K_1 — пациентки с нормальной массой тела, с длительностью заболевания более 5 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год; кластер K_2 — пациентки пожилого возраста, но моложе, чем в K_1, с избыточной массой тела, с длительностью заболевания менее 5 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год, но меньше чем в K_1, с наличием в анамнезе бронхиальной астмы (БА) в 66% случаев. У мужчин выделено три фенотипа: K_1 — пациенты с избыточной массой тела, длительностью заболевания около 6 лет, с частотой обострений более 2 раз в год; K_2 — пациенты со сниженной массой тела, длительностью заболевания более 7 лет, частотой обострений менее 2 раз в год; K_3 — пациенты с избыточной массой тела, длительностью заболевания более 8 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год. Определены основные признаки фенотипирования ХОБЛ у пожилых пациентов: пол, длительность заболевания, ИМТ, частота обострений. Это позволило выделить два фенотипа у женщин — ХОБЛ с нечастыми обострениями и фенотип с наличием синдрома перекреста БА–ХОБЛ; у мужчин три фенотипа — бронхитический, эмфизематозный и ХОБЛ с медленно прогрессирующим течением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилые пациенты, фенотипы, кластерный анализ

ХОБЛ является одной из основных причин смерти во всем мире и представляет собой важную проблему общественного здравоохранения. Основным фактором риска заболевания является курение табака, а также возраст, наличие в анамнезе бронхиальной астмы, генетическая предрасположенность и респираторные инфекции. При ХОБЛ существует значительная гетерогенность в отношении клинического проявления заболевания, диагностики, ответа на терапию, снижения функции легких и выживаемости [5]. Поэтому объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), который длительное время являлся основным критерием заболевания и его тяжести, не может использоваться отдельно для оптимальной диагностики, оценки и управления заболеванием. Независимыми предикторами прогноза при ХОБЛ являются эмфизема и гиперинфляция, сниженный питательный статус, дисфункция периферических мышц, выраженность одышки, пол, наличие коморбидных заболеваний и др. Все эти фенотипические характеристики ХОБЛ не коррелируют с $ОФВ_1$, но отражают определенные особенности заболевания, важные для его диагностики, лечения и прогноза.

В ряде работ предложены идентификация и последующая группировка ключевых характеристик ХОБЛ в клинически значимые и полезные подгруппы, то есть фенотипы, которые обеспечивают прогностическую информацию и позволяют определить соответствующую терапию, направленную на изменение клинически значимого исхода [6, 9]. На основании представления о фенотипе как совокупности всех свойств и признаков особи на определенной стадии развития, сформировавшихся в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой, группа международных экспертов [6] дает следующее определение фенотипа ХОБЛ — «единственный отличительный признак заболевания или их комбинация, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, ассоциирующиеся с клинически значимыми исходами болезни (симптомами, обострениями, ответом на терапию, скоростью прогрессирования заболевания или смертью)». Другими словами, фенотипы ХОБЛ должны обладать реальной предсказательной ценностью, то есть у больных, относящихся к одному и тому же фенотипу, должны быть одинаковые исходы заболевания, ответ на терапию.

На сегодняшний день предложено много возможных фенотипов ХОБЛ: сочетание бронхиаль-

ной астмы (БА) и ХОБЛ, раннее начало ХОБЛ, ХОБЛ у лиц моложе 50 лет, ХОБЛ у женщин, ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ, не проявляющаяся обострениями, ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью, ХОБЛ с потенциальным ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды и др. [3, 6, 9, 10]. Большинством исследователей выделяется фенотип ХОБЛ с частыми обострениями как основными факторами риска прогрессирования заболевания [10]. ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляя старческую полиморбидность, приводя к нарушению качества жизни и летальности. По некоторым данным, симптоматика хронического бронхита наблюдается у 40 % мужчин и 20 % женщин старческого возраста [8]. С возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфофункциональные изменения, обозначаемые термином «сенильное легкое» [1]. Эти изменения приобретают важное значение в развитии и дальнейшем течении ХОБЛ и, возможно, обусловливают более частую ее манифестацию в позднем возрасте, определяют особенности клинического течения и трудности диагностики, влияют на выбор лечения данной патологии у пожилых. Выявление и последующая группировка основных элементов ХОБЛ в клинически значимые фенотипы с последующим определением объема терапии может быть потенциальным решением проблемы этого заболевания у лиц пожилого возраста.

Цель исследования — анализ параметров оценки заболевания, определение их информативности для фенотипической стратификации пожилых пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе городского пульмонологического центра Санкт-Петербурга (СПбГУЗ «Введенская городская больница»). В исследование были включены 118 пациентов 60 лет и старше с диагнозом ХОБЛ, подтвержденным постбронходилатационным значением $ОФВ_1$/форсированная ЖЁЛ <0,7, в стабильном состоянии (⩾4 нед без обострения или ухудшения любой сопутствующей патологии). В исследование включали только курящих пациентов с индексом курения ⩾10 пачка/лет. В анамнезе оценивали информацию о наличии аллергии и атопии, БА, числе обострений ХОБЛ за прошедший год. Обострение определяли как ухудшение течения заболевания с изменением симптомов (кашель, одышка), требующих лечения системными стероидами и/или антибиотиками (умеренное, средней степени) или требующее госпитализации (тяжелое обострение). Респираторные симптомы при повседневной активности оценивали с помощью модифицированного опросника Британского медицинского совета mMRC (Modified British Medical Research Council) и теста CAT (COPD Assessment Test) [5]. Коморбидность оценивали с использованием индекса коморбидности Чарльсон (CCI). Критерий синдрома перекреста БА–ХОБЛ (*ACOS*) определяли в соответствии с [5] как «диагноз астмы до возраста 40 лет или положительный бронхолитический тест в течение предыдущих 12 месяцев с историей атопии и/или аллергией». Статистическую обработку проводили с использованием StatSoft Statistica 6.1. Использованы среднее значение (*M*) и среднее квадратичное отклонение (*SD*). При проверке гипотез о достоверности различий в группах применен критерий Манна—Уитни и уровень значимости $\rho \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые параметры оценки течения заболевания, которые использовали для выбора информативных признаков и последующего фенотипирования пациентов, представлены в *табл. 1.*

Обследуемая группа состояла из пациентов пожилого возраста (средний возраст — 67,02±7,42 года у мужчин, 71,95±6,13 года — у женщин) с преобладанием мужчин (81,4 %). Все пациенты имели значительный стаж курения (мужчины — 45,61±8,62 года, женщины — 46,41±7,75 года). Длительность заболевания у мужчин и женщин оказалась одинаковой — немногим более 5 лет. У женщин в анамнезе в 31,8 % случаев имеется БА. У большинства пациентов преобладала выраженная бронхиальная обструкция: 88,5 % мужчин и 81,8 % женщин с ХОБЛ имели значение $ОФВ_1$ <50 %, что соответствует тяжелой степени заболевания и свидетельствует о поздней диагностике при сравнении со сроками длительности.

В исследовании был использован кластерный анализ, который дает возможность производить распределение объектов по ряду признаков. Кроме того, анализ кластеров, в отличие от большинства математико-статистических методов, не накладывает никаких ограничений на вид рассматриваемых объектов и позволяет исследо-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХОБЛ, *M±SD*

Параметр	Мужчины, *n*=96 (81,4 %)	Женщины, *n*=22 (18,6 %)
Возраст*, лет	67,02±7,42	71,95±6,13
ИМТ*, кг/м^2	26,06±5,84	26,34±4,83
Стаж курения*, лет	45,61±8,62	46,41±7,75
Длительность заболевания*, лет	5,60±1,45	5,04±0,47
ОФВ$_1$≥50 % (*n*) ≤50 % (*n*)	11,5 % (11) 88,5 % (85)	18,2 % (4) 81,8 % (18)
Число обострений за год*	2,01±0,74	1,63±0,49
Оценка одышки по шкале mMRC*, баллы	3,53±0,67	3,45±0,52
Оценка симптомов по опроснику CAT*, баллы	19,2±6,5	18,8±3,4
Наличие бронхиальной астмы в анамнезе, % (*n*)	4,2 (4)	31,8 (7)
CCI*	4,2±0,14	4,1±0,21

* Параметр использован в кластерном анализе.

вать множество исходных данных практически произвольной природы. Ключевой задачей при построении фенотипов с использованием процедуры анализа кластеров является выбор объективных признаков (переменных), которые характеризуют конкретного больного. Переменные должны отражать предполагаемые механизмы и клинические характеристики различных фенотипов. Очевидно, что нужно выбирать переменные, которые обеспечивают наибольшую дискриминацию групп [14].

Последние исследования показали [12, 13], что применение ОФВ$_1$ в качестве единственного критерия, характеризующего степень тяжести ХОБЛ, является не совсем правомерным. Соответственно, многие исследования и практическая деятельность пульмонологов ориентированы на использование в качестве ведущего признака «частота обострений» за некоторый интервал времени (обычно год). Наличие в анамнезе БА не использовали в качестве признака ввиду его малочисленности у мужчин. Таким образом, для последующего кластер-анализа использовали восемь признаков (см. табл. 1). Для женщин получено два фенотипических кластера К$_1$ и К$_2$ (*табл. 2*).

Фенотипический кластер К$_1$ составили пациентки пожилого возраста с нормальной массой тела, с длительностью заболевания более 5 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год, с длительным стажем курения. Фенотипический кластер К$_2$ — пациентки пожилого возраста, но моложе, чем в К$_1$, с избыточной массой тела, с длительностью заболевания менее 5 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год, но несколько меньше, чем в К$_1$, с меньшим стажем курения, с наличием в анамнезе БА в 66 % случаев. Высокие значения mMRC (>2 баллов), CAT (>10 баллов) были определены у пациенток двух фенотипов и достоверно не различались, что можно объяснить наличием полиморбидности (в К$_1$ — CCI=4,4±0,9; в К$_2$ — CCI=3,9±1 и также достоверно не отличался), так как в пожилом возрасте у большинства пациентов имеется 3–4 сопутствующих заболевания. Особенно это относится к сочетанию ХОБЛ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основным клиническим симптомом которых является одышка, которая может быть проявлением как хронической дыхательной недостаточности, так и ХСН. В нашем исследовании у пациентов пре-

Таблица 2

Характеристика кластеров у женщин, *M±SD*

Кластер	Возраст*, лет	ИМТ*, кг/м^2	Курение*, лет	Длительность заболевания*, лет	CCI	Частота обострений в год*	mMRC	CAT
К$_1$, *n*=15	74,6±2,6	24,2±2,9	51,8±4,6	5,4±2,5	4,4±0,9	1,7±0,4	3,5±0,5	17,3±3,5
К$_2$, *n*=7	65,2±2,3	32,1±4,0	41,1±0,9	4,2±0,8	3,9±1,1	1,3±0,1	3,3±0,4	17,9±3,7

* Достоверное различие К$_1$ и К$_2$ на уровне $p<0,05$.

Таблица 3

Характеристика кластеров у мужчин, *M±SD*

Кластер	Возраст [1)*, 2)*], лет	ИМТ [1)*, 2)*, 3)*], кг/м^2	Курение [1)*, 2)*, 3)*], лет	Длительность заболевания [1)*, 2)*], лет	CCI	Частота обострений в год [1)*, 2)*]	mMRC	CAT
$К_1$, *n*=33	68,7±4,8	28,2±1,3	40,1±2,4	6,1±1,6	4,2±1,5	2,9±0,5	2,2±0,7	18,1±1,6
$К_2$, *n*=42	74,1±5,2	23,3±2,4	48,6±2,8	8,1±1,4	4,1±1,7	1,8±0,3	2,3±0,5	17,2±1,9
$К_3$, *n*=21	71,6±2,3	26,4±2,8	52,3±3,1	8,2±2,2	3,9±1,9	1,9±0,3	2,4±0,7	17,5±1,7

[1)*] Достоверное отличие $К_1$ от $К_2$, $p<0,05$; [2)*] достоверное отличие $К_1$ от $К_3$; [3)*] достоверное отличие $К_2$ от $К_3$.

обладали сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром или сахарный диабет. Таким образом, в пожилом возрасте в связи с присоединением сопутствующих заболеваний субъективные проявления ХОБЛ не могут играть значимой роли в оценке течения заболевания и определении его фенотипов.

Анализируя полученные фенотипы у женщин, можно отметить, что они отличаются по частоте обострений и длительности заболевания, то есть с увеличением стажа заболеваемости увеличивается и число обострений. Пациентки второго кластера моложе, имеют повышенную массу тела, более короткий анамнез заболевания и наличие БА. Наличие избыточной массы тела у пациентов этого кластера и вследствие этого высокое стояние диафрагмы затрудняют легочную вентиляцию, приводят к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса, увеличивая риск обострений, способствуют нарушению гемодинамики сердечно-сосудистой системы, что отражается на тяжести ХОБЛ. У пациенток, относящихся к $К_2$, вероятно, имеет место сочетание БА и ХОБЛ (ACOS). Следовательно, полученные нами фенотипы у женщин пожилого возраста нуждаются в различном подходе к терапии ХОБЛ, а для их определения можно использовать четыре критерия (ИМТ, частота обострений, длительность заболевания, стаж курения).

Формирование кластеров для группы мужчин проводили аналогично. В этой группе больных ХОБЛ кластерный анализ позволил выделить три фенотипа (*табл. 3*). $К_1$ фенотипический кластер: пациенты с ХОБЛ пожилого возраста с избыточной массой тела, меньшими длительностью заболевания (около 6 лет) и стажем курения, с большей частотой обострений (более 2 раз в год) по сравнению с пациентами других кластеров, с CCI=4,2±1,5, высокими значениями *mMRC* (>2 баллов), CAT (>10 баллов). $К_2$ фенотипический кластер: пациенты с ХОБЛ пожилого возраста со сниженной массой тела, длительностью заболевания более 8 лет и стажем курения большим, чем у пациентов $К_1$, частотой обострений менее 2 раз в год. $К_3$ фенотипический кластер: пациенты пожилого возраста со слегка избыточной массой тела, длительностью заболевания более 8 лет, с частотой обострений менее 2 раз в год, со стажем курения больше, чем у пациентов $К_1$ и $К_2$.

Пациенты первого фенотипического кластера отличались от второго и третьего кластеров избыточной массой тела, меньшей длительностью заболевания (около 6 лет), большей частотой обострений (более 2 раз в год), от третьего кластера — меньшей длительностью заболевания, но большей частотой обострений. То есть данный фенотип относится к «фенотипу с частыми обострениями». По данным многочисленных исследований, фенотип, «проявляющийся частыми обострениями», ассоциируется с более плохим прогнозом и качеством жизни [6, 9, 11]. Высокие значения mMRC (>2 баллов), CAT (>10 баллов) также были определены у пациентов всех трех фенотипов, которые достоверно не различались, о причинах этого упомянуто выше. Таким образом, пациенты первого кластера имеют высокий риск прогрессирования заболевания и с большой долей вероятности являются больными ХОБЛ с бронхитическим фенотипом. Отличительными признаками второго кластера от первого являлись сниженная масса тела, более длительное течение заболевания, частота обострений менее 2 раз в год. В настоящее время известно, что низкий ИМТ является достоверным предиктором смертности при ХОБЛ [4, 5]. У таких пациентов в клинической картине заболевания преобладают признаки эмфиземы легких. Отмечено, что с утяжелением заболевания два основных фенотипа (бронхитический и эмфизематозный) становятся более выраженными, нежели при средней тяжести заболевания [11]. Пациенты третьего кластера занимают промежуточное положение между двумя вышеописанными,

так как имеют незначительно повышенный ИМТ, большую длительность заболевания, больший стаж курения, частоту обострений менее 2 раз в год. Этот фенотип можно расценить как ХОБЛ с медленно прогрессирующим течением заболевания и, следовательно, с лучшим прогнозом. Таким образом, определены основные признаки фенотипирования ХОБЛ у пожилых пациентов: пол, длительность заболевания, ИМТ, частота обострений. Это позволило выделить два фенотипа у женщин — ХОБЛ с нечастыми обострениями и фенотип с наличием синдрома перекреста; у мужчин три фенотипа — бронхитический, эмфизематозный и ХОБЛ с медленно прогрессирующим течением, на основании которых можно определить наиболее оптимальные варианты терапии.

Возможности идентификации фенотипов ХОБЛ активно изучаются в последнее десятилетие. Интерес к фенотипированию ХОБЛ объясняется наличием клинико-патофизиологической гетерогенности заболевания, кроме того, предполагается, что от фенотипа заболевания может зависеть ответ на терапию. В исследовании P. R. Burgel и соавт. [2] продемонстрировано, что при ХОБЛ с аналогичной обструкцией воздушного потока различные фенотипы имеют разные симптомы (выраженность одышки), исходы (число обострений и прогнозируемая смертность), а также различаются по возрасту и сопутствующим заболеваниям. M. Pistolesi и соавт. [12], используя КТ как эталонный стандарт и как клиническую, функциональную и рентгенологическую переменную первого уровня, была разработана многомерная модель, которая позволила идентифицировать преобладающий фенотип ХОБЛ на основании ограниченного набора признаков. Авторы пришли к заключению, что при всех индивидуальных особенностях, в которых у конкретного больного реализуется широкая гамма патологических изменений, приводящих к нарушению вентиляции, каждого пациента можно отнести к одному из двух типов заболевания, при котором преобладающим является либо поражение дыхательных путей, либо деструкция паренхимы. Испанское руководство по ХОБЛ (GesEPOC) [10] описывает четыре клинических фенотипа: пациенты без обострений, пациенты с синдромом БА–ХОБЛ (ACOS), пациенты с обострениями и наличием эмфиземы и пациенты с частыми обострениями и с наличием хронического бронхита. В международном многоцентровом наблюдательном исследовании 3 362 пациента с ХОБЛ в десяти странах Центральной и Восточной Европы [7] (исследование POPE) были стратифицированы в соответствии с фенотипами клинических рекомендаций Испании и Чехии. В результате проведенного исследования 63 % оказались пациентами с редкими обострениями, 20,4 % — с частыми обострениями и с хроническим бронхитом, 9,5 % — с частыми обострениями без хронического бронхита, 6,9 % — с синдромом перекреста астмы и ХОБЛ (ACOS). Вместе с тем, наблюдали значительные различия в распределении фенотипов между странами, в оценке функциональных показателей, симптомов, сопутствующих заболеваний и схем лечения.

Гендерные отличия имеют значение в развитии ХОБЛ. Все больше внимания уделяют изучению различий в течении и лечении ХОБЛ у пациентов мужского и женского пола. Накоплено уже достаточно данных, чтобы говорить о влиянии генетических, физиологических, социальных, экологических, культурных и других особенностей личности на течение заболевания. Изучение течения ХОБЛ у женщин [12] позволило выделить следующие особенности: заболевание имеет более короткий анамнез; развивается при меньшем стаже курения; протекает с более выраженной одышкой; отличается более низкой физической выносливостью; параметры качества жизни хуже, чем у мужчин, но более высокая выживаемость. В работе [13] с использованием кластерного анализа идентифицирован кластер пациентов с ХОБЛ, характеризующийся тяжелой и изменяющейся обструкцией воздушного потока с признаками атопической астмы, хронического бронхита и эмфиземы. Убедительно продемонстрировано, что этот метод подходит для изучения многомерной сложности болезни, которая выражается значительным разнообразием нарушения проходимости дыхательных путей. Большинство имеющихся на сегодняшний день исследований по фенотипам ХОБЛ отличается в терминах, выборе участников исследования, наборе переменных, кластерного метода и последующих кластеров, что еще раз подтверждает существование настоятельной потребности в многомерной оценке ХОБЛ [2]. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для изучения эволюции фенотипов, их влияния на выбор лечения и последующие результаты. В конечном счете, разработанные стратегии лечения для этих групп (фенотипов) будут предоставлять подтверждение или иное клиническое значение данной проблемы.

Заключение

Проведенное исследование позволило на основании минимального набора признаков разделить пожилых пациентов с ХОБЛ на фенотипические группы для определения объема дальнейшего углубленного обследования и выбора проводимой терапии. Определение фенотипов ХОБЛ у пожилых пациентов способно существенно повлиять на клиническое ведение таких пациентов и уменьшение прогностической неопределенности.

Литература

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

2. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Caillaud D.I. et al. ClinicalCOPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // Europ. Resp. J. 2010. Vol. 36. P. 531–539. doi:10.1183/09031936.00175109.

3. Burgel P.R. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? // Europ. Resp. J. 2012. Vol. 40. P. 4–6. doi:10.1183/09031936.00022412.

4. Divo M., Cote C., De TorresJ.P. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. P. 155–161. doi.org/10.1164/rccm.201201–0034OC.

5. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD), 2018. http://www.goldcopd.org (обращение — октябрь, 2018).

6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et.al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2013. Vol. 182. № 5. P. 598–604.

7. *Koblizek V.,Milenkovic B.,Barczyk A. et.al.* Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study // Europ. Resp. J. 2017. Vol. 49. № 5. P. 1601–1610. doi.org/10.1183/13993003.01446–2016.

8. Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N. Health and Aging in Russia // In: Global Health and Global Aging / Ed. by M. Robinson et al. Foreword by Robert Butler (1st ed.). San Francisco, 2007. P. 226–237.

9. Masaharu N., Hironi M., Katsura N. et.al. Annual Change in Pulmonary Function and Clinical Phenotype in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2012. Vol. 185. № 1. P. 44–52. doi.org:10.1164/rccm.201106–0992OC.

10. Miravitlles M., Soler-Cataluña J., Calle M. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014 // Arch. Bronconeumol. 2014. Vol. 50. Sup. I. P. 1–16. doi: 10.1016/S0300-2896(14)70070–5.

11. Miravitlles M., Calle M., Luis J., Rodríguez C. Distribution of COPD phenotypes according to the Spanish COPD guidelines in clinical practice // Europ. Resp. J. 2015. Vol. 46. P. 1966–1969.

12. Pistolesi M., Camiciottoli G., Paoletti M. et.al. Identification ofa predominant COPD phenotype in clinical practice // Resp. Med. J. 2016. Vol. 102. № 3. P. 367–376.

13. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis // Europ. Resp. J. 2009. Vol. 34. № 4. P. 812–818. doi:10.1183/09031936.00174408.

14. Weatherall M., Shirtcliffe P., Travers J., Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes // Europ. Resp. J. 2010. Vol. 36. № 3. 472–474. doi:10.1183/09031936.00035210.

Поступила в редакцию 15.11.2018
После доработки 15.11.2018
Принята к публикации 29.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 445–450

L. V. Kukol, S. A. Pupyshev

DETERMINATION OF PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

Saint-Petersburg State University, 8-a V. O. 21 line, St. Petersburg 191025, e-mail: lkukol@mail.ru

This study looks at the assessment parameters and their informing value for the phenotypic stratification of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Using cluster analysis all patients were divided into subgroups (phenotypes). For women, phenotypic cluster K_1: patients with a normal body weight, with disease duration more than 5 years; with a frequency of exacerbations less than 2 times a year. Phenotypic cluster K_2: elderly patients, but younger than in K_1, overweight, with a disease duration less than 5 years, with a frequency of exacerbations less than 2 times a year, but lesser than in K_1, with a history of asthma in 66% of cases. 3 phenotypes were identified for men: K_1 — overweight, disease duration of about 6 years, with a frequency of exacerbations more than 2 times a year; K_2 — patients with body weight deficiency, disease duration more than 7 years, frequency of exacerbations less than 2 times a year; K_3 — overweight, disease duration more than 8 years, with a frequency of exacerbations less than 2 times a year. COPD main signs of phenotyping in elderly patients were determined: gender, disease duration, body mass index, frequency of exacerbations. This allowed to identify 2 phenotypes in women: COPD with in frequent exacerbations and phenotype with presence of syndrome BA-COPD; in men — 3 phenotypes: bronchitis's, emphysematous and COPD with a slowly progressive course.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, elderly patients, phenotypes, cluster analysis*

© М. А. Степчук, 2019
УДК 314.4:362.11-053.9(470.325)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 451–455

М. А. Степчук

ГОСПИТАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Медицинский информационно-аналитический центр, 308002, Белгород, пр. Б. Хмельницкого, 133в, e-mail: m.stepchuk@mail.ru

В статье представлена динамика численности населения старше трудоспособного (пенсионного) возраста в Белгородской обл., которая за 8 лет (2010–2017 гг.) увеличилась на 17,1% и подтверждает тенденцию старения населения региона. Автор также показал увеличение на 13,3% количества пациентов старше трудоспособного возраста, пролеченных в стационарах медицинских организаций (МО) области. Им отмечено снижение на 1,2% показателя госпитальной (госпитализированной) заболеваемости этой возрастной группы населения. Проанализированы причины госпитализации этих больных в круглосуточные стационары МО региона (структура госпитальной заболеваемости), у которых преобладали следующие классы болезней: системы кровообращения, новообразования, болезни органов пищеварения, дыхания, глаза и его придаточного аппарата. Изучена средняя длительность пребывания в стационарах на койке пациентов старше трудоспособного возраста по классам болезней, которая за 8 лет снизилась на 4,8% (с 12,4 до 11,8 дня). Для снижения уровня госпитальной заболеваемости и смертности населения области, увеличения продолжительности активной жизни населения старше трудоспособного возраста обозначены пути развития геронтологической и гериатрической помощи населению в регионе, что будет также способствовать реализации пенсионной реформы.

Ключевые слова: пациент старше трудоспособного возраста, госпитальная заболеваемость, средняя длительность пребывания пациента на койке

Сегодня существует тенденция увеличения численности населения старше трудоспособного возраста (пенсионеров) как в РФ, так и в Белгородской обл. В этой связи возрос интерес ученых, практических врачей, организаторов здравоохранения и руководителей других ведомств по охране здоровья к проблеме геронтологии (старения населения) и гериатрии (возникновение, развитие и профилактика заболеваемости лиц пожилого возраста). Актуальность данной проблемы возросла в связи с повышением за последние 2 года смертности населения региона и намеченной пенсионной реформой.

Цель исследования — изучение уровня, динамики и структуры госпитальной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста на фоне увеличения численности этой возрастной группы и для разработки мер по развитию геронтологической и гериатрической помощи населению в регионе, снижения уровня госпитальной заболеваемости и смертности, увеличения продолжительности активной жизни населения региона.

Материалы и методы

Для исследования были использованы данные Росстата, Белстата, Белгородского ОГКУЗ «МИАЦ», формы № 14 федерального статистического наблюдения 85 медицинских организаций Белгородской обл. за последние 8 лет (2010–2017 гг.). Для анализа применяли комплекс статистических методов: фактический, логический, сравнительного анализа и развития причинно-следственных явлений, динамических тенденций.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что население Белгородской обл. на начало 2017 г. составило 1 550 865 человек, из них лица старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше) — 421 963, или 27,2% от всего населения области (в РФ — 25%). За 2010–2017 гг. численность лиц старше трудоспособного возраста увеличилась на 17,1% (с 367 970 до 421 963), их доля в возрастной структуре населения выросла в области на 3,7% (с 23,5 до 27,2%), в сельской местности — до 30% (в РФ увеличение на 2,8% — с 22,2 до 25%). Старение населения произошло как «сверху» — за счёт увеличения продолжительности жизни, которая за анализируемые годы увеличилась на 3,2% (2,3 года), и снижения на 6,3% смертности, так и «снизу» — за счёт снижения рождаемости на 10,1%. Произошла смена миграционных

потоков за счёт его снижения из других регионов (близость границы с Украиной) и увеличение оттока молодых контингентов из сёл в крупные города области и РФ. В результате, в сельской местности количество лиц старше трудоспособного возраста на 4–6 % выше, чем в городах [4–11].

Результаты изучения госпитальной (госпитализированной) заболеваемости (заболеваемость лиц, лечившихся в стационаре) в Белгородской обл. показали, что за 2010–2017 гг. количество больных старше трудоспособного возраста, пролеченных в стационарах МО области, увеличилось на 13,3 % и в 2017 г. составило 114 371, или 27 % от общего числа больных (выписанных + умерших), в 2010 г. — 22,5 %, в РФ за 2016 г. — 33,65 % [4–7].

Как видно из данных *табл. 1*, показатель госпитальной заболеваемости за анализируемые годы уменьшился на 1,2 % и составил 27 104,5 на 100 тыс. населения старше трудоспособного возраста (2010 г. — 27 436,7), в РФ — увеличение на 0,7 %, показатель составил 28 137,3 (2010 г. — 27 941), и он на 3,8 % выше среднего показателя по Белгородской обл. Снижение госпитальной заболеваемости в регионе произошло за счёт заболеваемости с диагнозом, установленным в предыдущие годы, показатель которой уменьшился на 5,4 % и составил 16 935,6 на 100 тыс. населения (2010 г. — 17 906,1). Это свидетельствует о более эффективной работе специалистов первичного звена по лечению пациентов этой возрастной группы с хроническими заболеваниями и эффективном использовании стационарзамещающих видов медицинской помощи. Наряду с этим, отмечено повышение на 6,7 % госпитальной заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни в данном году, показатель которой составил 10 168,9 (2010 г. — 9 530,7). Кроме того, результаты исследования показали, что на фоне снижения госпитальной заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста в целом имеет место её увеличение по следующим классам:

Таблица 1

Госпитальная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл. за 2010–2017 гг., на 100 тыс. населения

Класс болезней	Код по МКБ-10	Белгородская обл.				РФ	
		2010 г.	2017 г.	темп прироста к 2010 г., %	структура	2016 г.	структура
Всего	A00-T98	27 436,7	27 104,5	–1,2	100	28 137,3	100 %
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00-B99	448,7	341,3	–23,9	1,3	422,9	1,5
Новообразования	C00-D48	2 714,4	3 011,4	10,9	11,1	3 229,1	11,5
Болезни крови, кроветворных органов	D50-D89	159	256,9	61,6	0,9	196,6	0,7
Болезни эндокринной системы	E00-E89	983	752,9	–23,4	2,8	879,5	3,1
Психические расстройства и расстройства поведения	F00-F99	195,9	222,8	13,7	0,8	605,7	2,2
Болезни нервной системы	G00-G98	596,5	767,4	28,6	2,8	729,5	2,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	1 709,4	1 404,2	–17,9	5,2	1 747,6	6,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95	179,6	81,5	–54,6	0,3	101,3	0,4
Болезни системы кровообращения	I00-I99	10 840	10 916,8	0,7	40,3	10 503,8	37,3
Болезни органов дыхания	J00-J98	2 064,8	1 944,7	–5,8	7,2	1 901,2	6,8
Болезни органов пищеварения	K00-K92	2 725	2 702,6	–0,8	10,0	2 661,9	9,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00-L98	447,6	384,4	–14,1	1,4	388,3	1,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99	1 661,8	1 493,7	–10,1	5,5	1634,3	5,8
Болезни мочеполовой системы	N00-N99	1627,3	1870,1	14,9	6,9	1786,7	6,4
Врожденные аномалии	Q00-Q99	13,6	8,1	–40,7	0	19,2	0,1
Симптомы, признаки	R00-R99	134,3	0,5	–99,6	0	10,7	0
Травмы, отравления	S00-T98	935,9	945,3	1	3,5	1305,2	4,6

болезни крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, — на 61,6 %, болезни нервной системы — на 28,6 %, мочеполовой системы — 14,9 %, психические расстройства и расстройства поведения — на 13,7 %, новообразования — на 10,9 %. Это обусловлено как увеличением числа случаев этих заболеваний, так и преимущественным лечением этой возрастной группы в стационарах МО области [3–7, 12].

В структуре госпитальной заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста первое место занимали пациенты с болезнями системы кровообращения — 40,3 % (РФ за 2016 г. — 37,3 %), с новообразованиями — 11,1 % (РФ за 2016 г. — 11,5 %), органов пищеварения — 10 % (РФ за 2016 г. — 9,5 %), органов дыхания — 7,2 % (РФ — 6,8 %), мочеполовой системы — 6,9 % (РФ за 2016 г. — 6,4 %), костно-мышечной системы, соединительной ткани — 5,5 % (РФ за 2016 г. — 5,8 %).

Детальное исследование показало, что в ведущих классах заболеваний преобладали пациенты со следующей патологией: в классе «болезни системы кровообращения» с хронической ИБС — 73,5 %, с ИБС — 40,3 %, с цереброваскулярными болезнями — 26,4 %, стенокардией — 21,7 %, с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, — 10,1 %; в классе «новообразования» со злокачественными новообразованиями — 84,1 %; в классе «заболевания органов пищеварения» с болезнями желчного пузыря, желчевыводящих путей — 25,5 %, с болезнями поджелудочной железы — 17,4 %,с грыжами — 15 %, с другими болезнями кишечника — 13,7 %; в классе «болезни органов дыхания» с пневмонией — 30,3 %, с ХОБЛ — 25,2 %, с бронхиальной астмой, астматическим статусом — 14,2 %; в классе «заболевания глаза и его придаточного аппарата» с катарактой — 56,7 %, с глаукомой — 15,4 %. Это подтверждает полиморбидность у лиц старше трудоспособного возраста [2, 5, 6].

Средняя длительность пребывания в стационаре лиц старше трудоспособного возраста в МО

Таблица 2

Средняя длительность пребывания в стационаре лиц старше трудоспособного возраста Белгородской обл. за 2010–2017 гг.

Класс болезней	Код по МКБ-10	Белгородская обл.			РФ
		средняя длительность пребывания, дней			
		2010 г.	2017 г.	темп прироста 2017 г. к 2010 г. (+/–), %	2016 г.
Всего	A00-T98	12,4	11,8	–4,8	11,6
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00-B99	20	25	25,2	22,3
Новообразования	C00-D48	10,1	10,5	4,5	10,5
Болезни крови, кроветворных органов	D50-D89	12,8	11,8	–8,3	12,3
Болезни эндокринной системы	E00-E89	15,6	13,3	–15	11,5
Психические расстройства и расстройства поведения	F00-F99	37,1	64,6	74,3	57,7
Болезни нервной системы	G00-G98	13,8	11,6	–16,1	11,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	8,1	5,2	–36	6,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95	11	10,3	–6,9	9,5
Болезни системы кровообращения	I00-I99	13,2	12,2	–7,5	11,0
Болезни органов дыхания	J00-J98	12,3	12,3	0	11,0
Болезни органов пищеварения	K00-K92	10,4	10	–4	9,2
Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00-L98	12,9	12,9	0,3	11,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99	14,8	13,1	–11,4	12,0
Болезни мочеполовой системы	N00-N99	10,5	8,9	–14,9	8,2
Врожденные аномалии	Q00-Q99	14,7	12,9	–12,4	10,3
Симптомы, признаки	R00-R99	5,8	5,0	–13,6	6,2
Травмы, отравления	S00-T98	12	11,5	–4,2	11,0

за анализируемые годы уменьшилась на 4,8 % и составила 11,8 дня (2010 г. — 12,4 дня), в РФ за 2016 г. — 11,6 дня. Снижение отмечено по большинству профилей (*табл. 2*). Однако при этом имело место увеличение средней длительности пребывания в психиатрических стационарах на 74,3 %, в инфекционных — на 25,2 %, в онкологических — на 40,5 %, что свидетельствует о тяжести течения этих заболеваний в связи со сложной сопутствующей патологией [5, 6, 8, 9].

В последние два года увеличилась смертность населения от ряда классов заболеваний — системы кровообращения, новообразования, органов дыхания и пищеварения. Кроме того, за первое полугодие 2018 г. увеличился на 2,2 % показатель общей смертности населения региона, который составил 14,2 на 1 тыс. населения (2016 и 2017 г. — 13,9). Среди комплекса причин снижению смертности не способствует отсутствие гериатрической службы в области, которая только начала формироваться. Разработанные с нашим участием предложения по её развитию включены в Государственную программу развития здравоохранения области до 2024 г. и в целевой проект [1, 6].

В этих документах приоритетными мерами являются: профилактика факторов преждевременного старения населения, формирование ЗОЖ, развитие рациональных форм организации медицинской и социальной помощи лицам старше трудоспособного возраста, повышение качества диспансерного наблюдения и своевременного оздоровления пенсионеров с хроническими заболеваниями, дополнительная подготовка врачей первичного звена по вопросам гериатрии, введение и укомплектование должности врача-гериатра в клинико-диагностических центрах каждой центральной районной больницы, в госпитале ветеранов войн и ряде других МО. Это приобретает сегодня особое значение в связи с увеличением смертности населения в регионе и намеченной пенсионной реформой.

Заключение

За последние 8 лет (2010–2017 гг.) в Белгородской обл. увеличилась на 14,7 % численность лиц старше трудоспособного возраста, а их доля в возрастной структуре населения выросла с 23,5 до 27,2 %, в селе — до 30 %. Госпитальная заболеваемость за анализируемый период снизилась на 1,2 % за счет снижения на 5,4 % пациентов с хроническими заболеваниями. Этому способствовало эффективное использование стационар-замещающих видов медицинской помощи и активная работа специалистов первичного звена. Средняя длительность лечения в стационаре уменьшилась на 4,8 %. В структуре госпитальной заболеваемости первые места занимали заболевания системы кровообращения, новообразованиями, пищеварения и дыхания. Для развития геронтологической и гериатрической помощи населению в регионе разработан и начал реализовываться проект развития службы, что будет способствовать снижению смертности, продолжительности активной жизни и реализации пенсионной реформы.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.

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

3. Приказ Росстата от 27 ноября 2015 г. № 591 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

4. Степчук М.А. Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2006–2010 годы. Белгород: МИАЦ, 2011.

5. Степчук М.А. Областной доклад о деятельности лечебно-профилактических учреждений и здравоохранения Белгородской области за 2010. Белгород: МИАЦ, 2011.

6. Степчук М.А. Доклад о состоянии здоровья и организации здравоохранения Белгородской области по итогам деятельности за 2017 год. Белгород: МИАЦ, 2018.

7. Степчук М.А. Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2017 год. Белгород: МИАЦ, 2018.

8. Таранова О.С. Демографический ежегодник Белгородской области: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики (Росстат) по Белгородской обл. Белгород, 2010.

9. Таранова О.С. Демографический ежегодник Белгородской области: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики (Росстат) по Белгородской обл. Белгород, 2017.

10. Таранова О.С. Статистический бюллетень №1 (25): Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики (Росстат) по Белгородской обл. Белгород, 2017.

11. Уколов В.И. Статистический бюллетень № 1 (17): Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики (Росстат) по Белгородской обл. Белгород, 2010.

12. Шляфер С.И., Иванова М.А. Госпитализированная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Российской Федерации // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 690–694.

Поступила в редакцию 18.10.2018
После доработки 18.10.2018
Принята к публикации 09.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 451–455

M. A. Stepchuk

IN-HOSPITAL MORBIDITY OF THE POPULATION OVER THE WORKING AGE OF BELGOROD REGION

Medical information and analytical center, 133v B. Khmelnitskiy av., Belgorod 308002, e-mail: m.stepchuk@mail.ru

In the article the authors presented the dynamics of the population over the working age (pension) in the Belgorod region, which for 8 years (2010–2017) increased by 17,1% and confirms the trend of aging of the region's population. An increase of 13,3% in the absolute number of patients over the working age treated in hospitals of medical organizations (MO) of the region was shown. There was a decrease of 1,2% in the rate of hospital (hospitalized) morbidity in this age group. The reasons of hospitalization of these patients in the round-the-clock hospitals of MO of the region (structure of hospital morbidity) among which the following classes of diseases prevailed: systems of blood circulation, neoplasm, diseases of digestive, respiratory, eye and its additional apparatus are analyzed. The average length of stay in hospitals on the bed of patients older than working age in the classes of diseases, which for 8 years decreased by 4,8% (from 12,4 to 11,8 days.) In order to reduce the level of hospital morbidity and mortality in the region, increase the active life of the population older than the working age, identified ways of development of gerontological and geriatric care in the region, which will also contribute to the implementation of pension reform.

Key words: *patient is older than the working age, hospital morbidity, average length of stay of the patient on the bed*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.89-08-057.75:351.74

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 456–461

А. Г. Соловьев [1], Е. Г. Ичитовкина [2], М. В. Злоказова [3], Н. Е. Давыдова [4], А. А. Рассоха [4]

НАПРАВЛЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПЕНСИОНЕРАМ МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХ ДЕЛ РОССИИ

[1] Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: asoloviev1@yandex.ru; [2] Всероссийский институт повышения квалификации сотрудников МВД России, 142007, Московская обл., Домодедово, ул. Пихтовая, 3; [3] Кировский государственный медицинский университет, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112; [4] Медико-санитарная часть МВД России по Кировской обл., 610000, Киров, ул. Московская, 85

Для обоснования направлений оказания психиатрической помощи пенсионерам МВД России в рамках реализации Концепции развития ведомственной психиатрической службы проведен сплошной анализ состояния психического здоровья 111 пенсионеров МВД, обратившихся за медицинской помощью в Центр психического здоровья (ЦПЗ) Медико-санитарной части (МСЧ) МВД по Кировской обл. в период с февраля по ноябрь 2018 г. Все респонденты были разделены на две группы: 1-я — 56 человек с психическими расстройствами (средний возраст 59,3±1,3 года); 2-я — 55 человек с донозологическими нарушениями психического здоровья (средний возраст 59,9±1,1 года). Проводили клиническое обследование и анализ медицинской документации. Показано, что психическое здоровье пенсионеров МВД характеризуется полиморфизмом психопатологической симптоматики — от выраженных психических нарушений (шизофрения, органические расстройства личности) до краткосрочных симптоматических психопатологических расстройств и донозологических невротических состояний. Предложено в рамках Концепции развития психиатрической службы МВД России предусмотреть оказание комплексной помощи ветеранам МВД с психическими расстройствами и привлекать для диагностики и терапии, наряду с врачами-психиатрами, штатных медицинских психологов. Это позволит не только повысить качество диагностики психических расстройств, но и улучшить терапию психопатологических нарушений, уменьшить стигматизацию психиатрической помощи и систематизировать направления работы с данным контингентом на этапах вторичной профилактики изменений ментальных функций.

Ключевые слова: пенсионеры органов внутренних дел, психические расстройства, организация психиатрической помощи

За последние десятилетия во всем мире произошли значительные изменения в психиатрической службе в целом и при оказании психогеронтологической помощи в частности, что связано с переходом от сугубо медицинской модели ее оказания к полипрофессиональному бригадному подходу с участием врачей-психиатров, психотерапевтов и медицинских психологов [4, 5].

Оказание помощи пенсионерам силовых структур, особенно участникам боевых действий, нередко рассматриваемое в рамках активно развивающегося научно-практического направления — медицины катастроф, — долг любого цивилизованного общества [2, 12]. Средний возраст лиц, уволенных из МВД с выслугой, дающей право на пенсию, на 5,14 года выше нормативного показателя у гражданских пенсионеров в России [6]. В структуре заболеваемости пенсионеров МВД психические расстройства занимают 4-е место и составляют 7,6 % от общей заболеваемости [10]. На одно основное хроническое соматическое заболевание приходится 3–4 сопутствующих, в том числе пограничные психические расстройства и донозологические невротические состояния [9].

По данным немногочисленных проведенных ранее исследований, после увольнения со службы только около 19 % комбатантов-пенсионеров, имеющих психические нарушения, обращаются за помощью к психиатрам и получают психофармакотерапию и не более 10 % — психотерапию, что связано с отсутствием достаточного критического отношения к болезни и со сложностями при обращении за помощью (очереди, невнимание персонала, отсутствие понимания со стороны врачей) [1, 8]. Высокий уровень и особенности выявления психических расстройств у пенсионеров МВД влекут за собой необходимость изменений в организации психиатрической помощи данному контингенту с потребностью создания новых форм их медицинского обслуживания в ведомственных медицинских учреждениях [7].

В июле 2018 г. была утверждена Концепция развития психиатрической службы в системе МВД России, обосновывающая необходимость реорганизации ведомственной службы охраны психиче-

ского здоровья [3]. В Концепции предусмотрено совершенствование оказания психиатрической помощи в медицинских ведомственных организациях не только личному составу органов внутренних дел, но и иным лицам, обеспечение которых возложено на МВД России в соответствии с законодательством [11].

Для реализации первого этапа Концепции на основании Распоряжения Департамента по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД регламентировано организовать Центры психического здоровья (ЦПЗ) в качестве функционального подразделения в медико-санитарных частях (МСЧ) МВД России на региональном уровне путем объединения всех специалистов в области психического здоровья в ЦПЗ как едином структурном подразделении, созданном на базе центра психофизиологической диагностики [3]. Активно проводимая с первых дней информационная работа с пациентами, врачами-интернистами, кадровыми психологами позволяет частично дестигматизировать психиатрическую помощь и увеличить обращаемость к врачам-психиатрам более чем в 3 раза как среди сотрудников, так и среди полицейских-пенсионеров.

Цель исследования — обоснование направлений оказания психиатрической помощи пенсионерам МВД России в рамках реализации Концепции развития ведомственной психиатрической службы.

Материалы и методы

Проведен сплошной анализ состояния психического здоровья 111 пенсионеров МВД, обратившихся за медицинской помощью в ЦПЗ МСЧ МВД по Кировской обл. в период с февраля по ноябрь 2018 г. Все респонденты были разделены на две группы: 1-я — 56 человек с психическими расстройствами (средний возраст 59,3±1,3 года); 2-я — 55 человек с донозологическими нарушениями психического здоровья (средний возраст 59,9±1,1 года).

Клиническое обследование проводили в ЦПЗ МСЧ МВД России по Кировской обл. при обращении за психиатрической помощью. Диагностику пограничных психических расстройств осуществляли в соответствии с критериями МКБ-10, проводили анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 13.0 с вычислением среднего значения, определения вероятности ошибки, ρ рассчитывали с помощью χ^2-критерия Пирсона, уровень статистической значимости $\rho<0,001$.

Результаты и обсуждение

Нозологическая структура психических расстройств у обследованных пенсионеров 1-й группы была полиморфна и представлена шестью клиническими группами: органическими, включая симптоматические, психические расстройства (F00—F09), психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ (F10—F19), шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами (F20—F29), аффективными расстройствами (F30—F39), невротическими, связанными со стрессом, и соматоформными расстройствами (F40—F48), расстройствами личности и поведения в зрелом возрасте (F60—F69), *табл. 1.*

В 1-й группе, в отличие от 2-й, значимо больше было участников боевых действий, достоверно чаще имелись в анамнезе закрытые черепно-мозговые травмы (ЗЧМТ), осколочные ранения различной локализации, было существенно больше инвалидов, в том числе уволенных на пенсию в связи с военной травмой, они чаще не работали, совершали суицидальные попытки и антисоциальные противоправные действия (*табл. 2*).

У пенсионеров МВД 2-й группы имелись соматические заболевания, представленные двумя клиническими группами: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15), и болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (K20-K31) с сопутствующими невротическими синдромами: астеническим — 35,9 %, неврозоподобным — 24,9 %, ипохондрическим — 12,1% и различными нарушениями сна — 27,1% (*табл. 3*).

Во 2-й группе существенно чаще встречались лица с признаками чрезмерного употребления алкоголя (без признаков пагубного потребления и зависимостей), сами пациенты объясняли данные поступки снятием напряжения, нервозностью, бессонницей, неспособностью расслабиться.

При лечении ко всем пациентам на базе ЦПЗ был применен комплексный полипрофессиональный подход с бригадно-участковым принципом работы, с участием врачей-психиатров, психиатров-наркологов, психотерапевтов, медицинских психологов. Медикаментозную терапию

Таблица 1

Нозологическая структура психических расстройств у пенсионеров МВД, %

Код по МКБ-10	Подгруппа	Название	Встречаемость*	Встречаемость**
F00–F09	*Органические, включая симптоматические, психические расстройства*			
	1-я F01.8	Сосудистая деменция (лакунарная)	8,3	3,6
	2 -я F07.0	Органическое расстройство личности, травматической этиологии	45,8	19,6
	3-я F06.6	Органическое эмоционально-лабильное расстройство	37,6	16,1
	4-я F06.4	Органическое тревожное расстройство	8,3	3,6
F10–F19	*Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ*			
	1-я F10.2	Синдром зависимости от алкоголя	100	3,6
F20–F29	Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства			
	1-я F20.0	Параноидная шизофрения	100	1,8
F30–F39	*Расстройства настроения (аффективные расстройства)*			
	1-я F33.0	Рекуррентное депрессивное расстройство	100	3,6
F40–F48	*Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства*			
	1-я F41	Тревожные расстройства	25,1	10,7
	2-я F43.2	Расстройства адаптации	41,6	17,8
	3-я F48.0	Неврастения	33,3	14,3
F60–F69	*Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте*			
	1-я F62.0	Хронические расстройства личности после переживания катастрофы	100	5,3

* Встречаемость заболеваний в 1-й группе; ** встречаемость заболеваний среди всех психических расстройств, выявленных у пенсионеров МВД.

Таблица 2

Социальные показатели у пенсионеров МВД России, абс. число (%)

Социальный показатель	1-я группа, *n*=56	2-я группа, *n*=55	*p*
Комбатанты	25 (44,6)	10 (18,2)	<0,001
ЗЧМТ в анамнезе	22 (39,3)	7 (12,5)	
Осколочные ранения в анамнезе	11 (19,6)	3 (5,5)	
Имеют инвалидность	17 (30,4)	1 (1,8)	
Причинная связь «военная травма»	6 (10,7)	0	
Разведены	29 (51,8)	26 (47,3)	
Не работают	39 (69,6)	4 (7,3)	
Химические аддикции	7 (12,5)	19 (34,5)	
Суицидальные попытки в анамнезе	4 (7,1)	2 (3,6)	
Противоправные действия в анамнезе	4 (7,1)	1 (1,8)	

Примечание. Достоверность (*p*) рассчитывали с помощью χ^2-критерия Пирсона, уровень статистической значимости $p \leq 0{,}001$.

проводили согласно клиническим рекомендациям в соответствии с симптоматикой и нозологической структурой заболевания. Выбор методов медикаментозного лечения и психотерапии базировался на особенностях клинической картины психических нарушений с учетом ведущих психопатологических синдромов.

Реорганизация ведомственной службы охраны психического здоровья позволила всем пенсионерам МВД, наряду с медикаментозной терапией, провести симптоматическую краткосрочную психотерапию, способствовавшую преодолению стигматизированного отношения к психиатрической помощи. При этом использовали как индивидуальные, так и групповые методы работы: индивидуальная симптоматическая психотерапия, методы суггестии, психокоррекционная работа с элементами арт-терапии. Хорошо зарекомендовала себя проективная техника «Нарисуй свою болезнь», заключающаяся в изображении (рисовании) своей боли — физической или душевной, которая была направлена на освобождение от деструктивных чувств, сопровождалась изучением особенностей и причин ухудшения состояния с осознанием того, что обследуемый сам запускает процесс болезни, и принятием себя со всеми личностными особенностями, в том числе негативными.

Таблица 3

Нозологическая структура соматических заболеваний у пенсионеров МВД (2-я группа), %

Код по МКБ-10	Подгруппа	Название	Встречаемость*	Встречаемость**
I10-I15	*Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением*			
	1-я I13–15	Гипертоническая болезнь	76,3	52,7
	2-я I20-I25	Ишемическая болезнь сердца	7,9	5,4
	3-я I60-I69	Цереброваскулярные болезни	15,8	10,9
K20-K31	*Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки*			
	1-я K25	Язвенная болезнь желудка	58,8	18,3
	2-я K26	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	41,2	12,7

* Встречаемость заболеваний во 2-й группе; ** встречаемость заболеваний среди всех соматических заболеваний, выявленных у пенсионеров МВД.

Арт-терапия способствовала диагностике эмоциональных и личностных проблем с дальнейшим отреагированием негативных эмоций; сюжет восприятия болезни у пенсионеров МВД нередко был связан с профессиональными особенностями анамнеза. Были использованы техники живописи и рисунка различными материалами — гуашь, карандаш, масло, акварель, художественный уголь. В качестве примера приводим работы пенсионера М. с диагнозом органического расстройства личности травматической этиологии (минно-взрывная ЗЧМТ). Работы выполнены художественным углем. На первом сеансе психотерапии при «изображении болезни» М. использовал сюжет «разбитое сердце». На рисунке отмечали выраженные симптомы депрессии с дисфорическими проявлениями пессимизма (*рис. 1*). После курса терапии при аналогичном задании М. изобразил «болезнь» в виде «птицы»: наблюдали позитивную динамику с улучшением эмоциональ-

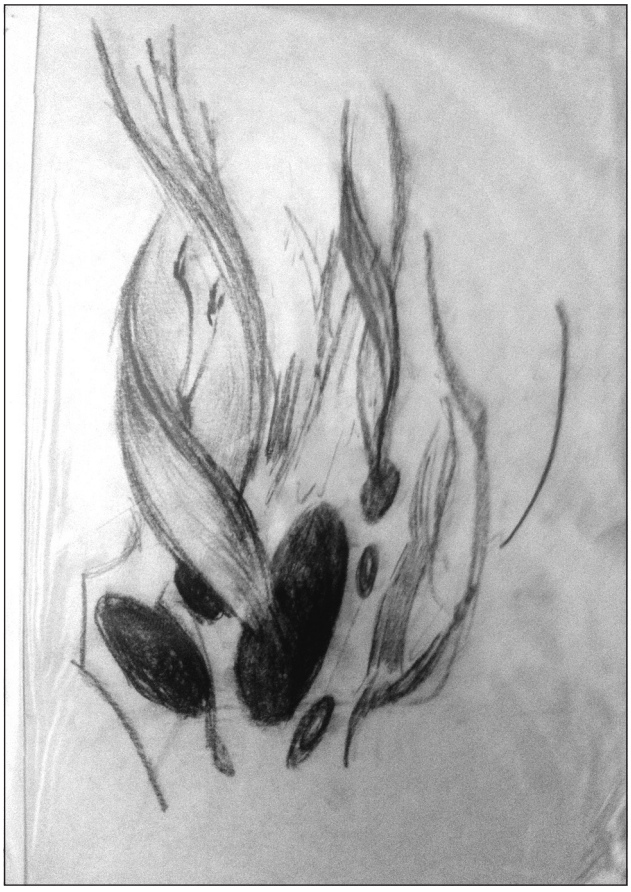


Рис. 1. Первый сеанс психотерапии



Рис. 2. После психотерапии



Рис. 3. Порядок организации психиатрической помощи пенсионерам МВД в ЦПЗ МСЧ МВД России

ного фона и снижением дисфорических проявлений (*рис. 2*).

В среднем через 1 мес после начала терапии у пенсионеров 1-й группы с органическими нарушениями, аффективными невротическими и соматоформными расстройствами отмечали существенную редукцию психопатологических симптомов в структуре выявленных заболеваний. У пациентов с расстройствами личности появилась мотивация на продолжение терапии, отмечали значительное улучшение психического состояния: снижались ощущение пустоты, раздражительность, конфликтность в семье, уменьшались вспышки гнева, тревога, улучшался контроль поведения, реже возникали сновидения о боевых действиях, улучшался сон и настроение. У респондентов 2-й группы отмечали редукцию невротических симптомов, астении и ипохондрических суждений, нормализовался сон, они с желанием посещали сеансы психотерапии и психокорекционные мероприятия.

С учетом положительных результатов апробации первого этапа Концепции развития психиатрической службы в системе МВД России порядок организации оказания психиатрической помощи пенсионерам МВД в ЦПЗ МСЧ МВД России может быть представлен в виде следующих направлений (*рис. 3*).

Бригадный полипрофессиональный, биопсихосоциальный подход при оказании психиатрической помощи данному контингенту позволяет улучшить качество ее оказания и осуществлять мониторинг за состоянием психического здоровья.

Выводы

Комплексный полипрофессиональный подход с бригадно-участковым методом работы является перспективной формой работы, способствующей дестигматизации психиатрической помощи в ведомственных общесоматических учреждениях здравоохранения полицейским-пенсионерам. В создаваемых ЦПЗ МСЧ в рамках Концепции развития психиатрической службы МВД России необходимо предусмотреть оказание комплексной помощи ветеранам МВД с психическими расстройствами и привлекать для диагностики и терапии, наряду с врачами-психиатрами, штатных медицинских психологов [4]. Это позволит не только повысить качество диагностики психических расстройств, но и улучшить терапию психопатологических нарушений, уменьшить стигматизацию психиатрической помощи и систематизировать направления работы с данным контингентом на этапах вторичной профилактики изменений ментальных функций.

Литература

1. Аналитический обзор деятельности Центров психофизиологической диагностики Федеральных казённых учреждений. Медико-санитарные части МВД России по субъектам Российской Федерации. М., 2018. С. 73.

2. Барачевский Ю.Е., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Медицина катастроф. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2007.

3. Концепция развития психиатрической службы МВД России: Письмо ДТ МВД России 10.04.2018 №29/ЦЧ/9–2098. М., 2018.

4. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г.».

5. Резолюция 65-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA65.4 от 25.05.2012 «Глобальное бремя психических расстройств и необходимость в комплексных, скоординированных ответных мерах со стороны сектора здравоохранения и социального сектора на страновом уровне».

6. Смирнов А.И. Трудоустройство и занятость военных пенсионеров // Вестн. Ин-та социологии. 2015. № 4. С 129–148.

7. Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В. Анализ катамнеза комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел с психическими расстройствами // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 836–838.

8. Соловьев А.Г., Шутова А.А., Злоказова М.В., Ичитовкина Е.Г. Динамика формирования психических расстройств у комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 912–916.

9. Толченова Е.А., Григоренко Л.А. Роль руководителей органов и учреждений здравоохранения в охране здоровья военнослужащих и военных пенсионеров // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов (серия «Медицина»). 2009. № 4. С. 251–252.

10. Черний Ю.В. Состояние здоровья пенсионеров МВД России и совершенствование их санаторно-восстановительного лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2004.

11. Шаповал В.А. Метод оценки и прогнозирования психологического здоровья и профессиональной идентичности кандидатов на службу и сотрудников МВД на основе психодинамически ориентированного личностного опросника (ПОЛО) «Ресурс». СПб.: Университет МВД России, 2013.

12. Auxemery Y. Etiopathogenic perspectives on chronic psycho traumatic and chronic psychotic symptoms: The hypothesis of a hyperdopaminergic endophenotype of PTSD // Med. Hypotheses. 2012. Vol. 79. № 5. P. 667–672.

Поступила в редакцию 29.11.2018
После доработки 12.12.2018
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 456–461

A. G. Soloviev [1], E. G. Ichitovkina [2], M. B. Zlokazova [3], N. E. Davydova [4], A. A.Rassokha [4]

AREAS FOR THE PROVISION OF MENTAL HEALTH CARE TO RETIREES OF THE RUSSIAN MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS

[1] Northern State Medical University, 51 Troitsky pr, Arkhangelsk 163000, e-mail: asoloviev1@yandex.ru; [2] All-Russian Advanced Training Institute of the Ministry of the Interior of the Russian Federation, 3 Pihtovaya str., Domodedovo, Moscow region 142007; [3] Kirov State Medical University, 112 K. Marx str., Kirov 610998; [4] Medical and Sanitary Part of the Ministry of internal Affairs of Russia for the Kirov region, 85 Moskovskaya str., Kirov 610046

With the aim to study trends in the provision of psychiatric care to pensioners, the Ministry of internal Affairs (MIA) of Russia in the framework of the implementation of the concept of departmental mental health services conducted a solid analysis of the state of mental health 111 pensioners of MIA, who seek medical assistance in the Center of Mental Health (CMH) across the Kirov region in the period from February to November 2018. All respondents were divided into two groups: the 1st — 56 persons with mental disorders (average age of 59,3±1,3 years), the 2nd — 55 people with before painful mental health disorders (average age from 59,9±1,1 years). Clinical examination and analysis of medical records were carried out. It is shown that the mental health of pensioners of MIA, who applied for help in CMH is characterized by polymorphism of psychopathological symptoms from severe mental disorders (schizophrenia, organic personality disorders) to short-term symptomatic psychopathological disorders and before painful neurotic conditions. It is proposed to provide comprehensive assistance to veterans of MIA with mental disorders within the framework of the concept of development of the psychiatric service of MIA and to involve in the diagnosis and therapy, along with psychiatrists, regular medical psychologists. This will not only improve the quality of diagnosis of mental disorders, but also improve the therapy of psychopathological disorders, reduce the stigmatization of mental health care and systematize areas of work with this contingent at the stages of secondary prevention of changes in mental functions.

Key words*: pensioners of internal affairs bodies, mental disorders, organization of psychiatric care*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.61-006-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 462–468

Ш. Х. Ганцев[1, 2], А. А. Хмелевский[1, 2], К. Ш. Ганцев[1, 2], Ю. Н. Хризман[2]

БЕССИМПТОМНЫЕ ОПУХОЛИ ПОЧЕК У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ В РОССИИ И СТРАНАХ ЗАПАДА

[1] Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: larotos@mail.ru;
[2] Республиканский клинический онкологический диспансер, 450054, Уфа, пр. Октября, 73/1

Проанализированы и оценены результаты проведенных за последние годы исследований по стратегии активного наблюдения в Северной Америке и Европе. Имеется достаточно оснований для более активного внедрения и использования данного подхода, что допустимо у строго отобранной категории больных, а именно у пациентов преклонного возраста. В России на настоящий момент персонифицированный подход к лечению развит недостаточно. Пациенты старше 60–65 лет — это значительная группа больных с опухолями почек. При определении тактики ведения данных пациентов важно понимать, что этот контингент имеет больший риск смерти от сопутствующих заболеваний по сравнению с относительно невысоким риском смерти от рака почки. Совершенствование современных методов диагностики и внедрение скрининговых программ привело к существенному повышению частоты выявления малых опухолей почек у пожилых пациентов. Результаты исследований по сравнению радикальных подходов к лечению и наблюдению говорят о правомочности более широкого внедрения в российскую онкологическую практику стратегии активного наблюдения за бессимптомными случайно выявленными опухолями почек у пожилых людей.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, бессимптомные опухоли, активное наблюдение

Ежегодно в мире регистрируют уже более 200 тыс. новых случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР) — 2,2 % среди злокачественных заболеваний у мужчин и 1,5 % у женщин. Более 90 % из всех злокачественных опухолей почки являются именно ПКР [25]. Тенденция увеличения абсолютного числа больных почечно-клеточным раком по-прежнему сохраняется, в связи с чем свежесть взглядов на подходы к лечению не утрачивает свою актуальность. В мире показатели заболеваемости ПКР варьируют в пределах 3–13 на 100 тыс. человек, имеют выраженную географическую разрозненность и могут существенно отличаться в разных странах (более чем в 20 раз у мужчин и в 15 раз — у женщин) [25]. В России на онкологический учет ежегодно берутся все больше пациентов со злокачественными новообразованиями почек. На настоящий момент эта цифра уже преодолела рубеж в 20 тыс. новых случаев в год. В структуре заболеваемости рак почки составляет 3,9 % от общего числа впервые выявленных онкобольных [4].

Наиболее высокие показатели заболеваемости ПКР в мировых масштабах регистрируют в развитых западных странах, а именно в США, странах Европы, Австралии. Наиболее низкие показатели заболеваемости отмечают в странах Африки и Азии, Индии, Японии, Китае [11, 13, 14, 30]. У мужчин в сравнении с женщинами данную патологию выявляют в 3 раза чаще. Более 65 тыс. новых случаев рака почки и более 14 тыс. смертей от данного заболевания зарегистрировано в США за последние 10 лет, что составляет приблизительно 4 % от всех случаев впервые диагностированных злокачественных новообразований [30, 32]. Прогнозы ACS (American Cancer Society — Американского противоракового общества) ежегодно увеличивают эти цифры. Среди стран Европы Великобритания выделяется как страна с наиболее отлаженной системой регистрации онкологических пациентов. Так, например, показатели заболеваемости ПКР у мужчин в данной стране составляли около 19, у женщин — более 11 на 100 тыс. населения. 75 % заболевших раком почки в Великобритании — это пациенты старше 60 лет.

Уровень заболеваемости ПКР повышается с 40 лет, достигая верхней границы у пациентов старше 80 лет [12]. В целом показатели по миру демонстрируют стабильное повышение заболеваемости ПКР — около 2–3 % в десятилетие. Так, в Англии за период с середины 1970-х до 2010 гг. заболеваемость выросла более чем вдвое. Странами исключения в данном случае являются Польша, Швеция, Дания, Финляндия, где, напротив, отмечается снижение показателей заболеваемости в по-

следние годы. В США регистрируют ежегодный прирост заболеваемости ПКР у мужчин — около 1,7 %, у женщин — на 2,2 % [12, 21].

Смертность от ПКР во всем мире составляет более 130 тыс. случаев ежегодно. У мужчин этот уровень в 2 раза больше, чем у женщин. Показатели смертности от ПКР наиболее высоки в США, Канаде, странах Западной Европы. Самые низкие показатели регистрируют в странах Азии и Африки. В Великобритании ПКР находится на 10-м месте у мужчин и на 12-м у женщин среди причин смертности от злокачественных новообразований. 85 % смертей приходится на пожилых пациентов, чей возраст превышает 65 лет [13]. В европейских странах вплоть до 90-х гг. XX в. отмечали увеличение показателей смертности от злокачественных опухолей почек, однако ближе к концу столетия оно стало стабилизироваться и снижаться. В Великобритании смертность от ПКР увеличивалась с начала 1970-х гг. до 2010 г. (у мужчин — с 4,3 до 6, у женщин — с 2,1 до 3,1 на 100 тыс. населения), последние 5 лет показатели демонстрируют стабилизацию [12]. В Скандинавских странах снижение смертности отмечали с 80-х гг. прошлого столетия, во Франции, Германии, Австрии, Италии — с начала 90-х гг. В то же время, в ряде стран Европы (Греция, Ирландия, Словакия, Хорватия) регистрируют повышение показателей смертности от ПКР [26].

Показатели выживаемости у больных ПКР имеют положительную тенденцию к увеличению. Так, показатели пятилетней выживаемости в Великобритании за последние 30 лет увеличились у мужчин с 28 до 53,3 %, у женщин — с 28 до 54,8 %. При этом важно отметить возрастную зависимость показателей пятилетней выживаемости: у мужчин — от 70 % в возрасте 18–50 лет до 31,7 % в возрасте 75–99 лет, у женщин — от 72 % в возрасте 18–50 лет до 29 % в возрасте 75–99 лет [11, 20, 31]. Показатель пятилетней выживаемости у больных ПКР в США значительно увеличился за последние 50 лет. В 60-х гг. прошлого столетия он составлял 40 %, в настоящее время — 71 %.

По динамике прироста заболеваемости за десятилетие, рак почки у обоих полов находится на 2-м месте, следуя за злокачественными опухолями головного мозга и других отделов нервной системы (у мужчин — 3-е место, у женщин — 2-е). Примерный показатель увеличился с 9,37 на 100 тыс. населения до 13,19, таким образом, прирост составил 40,85 % при темпе ежегодного прироста 3,48 % [31]. Это обусловлено широким внедрением современных методов визуализации и рутинными диспансерными обследованиями брюшной полости, в зону исследования которых попадают почки. В этой связи, соответственно, увеличилась и доля случайно выявленных опухолей почки небольших размеров. Во всем мире опухоли почек в 80 % случаев являются именно случайно обнаруженной находкой при прохождении диспансерного обследования. Процент случайно обнаруженных опухолей почки вырос с 7–13 % в 70-х гг. прошлого столетия до 49–69 % в настоящее время [23, 24].

Особенностью течения данного заболевания является его бессимптомность практически до последней стадии. Клиническая картина, по которой ранее диагностировали рак почки (макрогематурия, боли в поясничной области, пальпируемая опухоль) в настоящее время встречается не более чем в 10 % случаев. Паранеопластические симптомы, к которым можно отнести потерю массы тела, артериальную гипертензию, повышение температуры тела, изменения в лабораторных показателях, определяют примерно в 35 % случаях. У 20–30 % пациентов диагноз устанавливают уже в запущенной форме. Таким образом, бессимптомная опухоль почки может быть обнаружена случайно на любом диагностическом этапе. Диагноз в этом случае устанавливают на ранней стадии, когда пациент не ощущает никаких клинических проявлений. Позитивность этого момента в большей степени актуальна для более молодых пациентов, в то время как случайное обнаружение бессимптомной опухоли почки у пожилого пациента может стать существенной, в первую очередь психологической, проблемой, учитывая особенность лечения данной патологии. Специфике лечения злокачественных опухолей у лиц пожилого и старческого возраста и их реабилитации с каждым годом уделяется все больше внимания. Гериатрическая онкология стала одним из бурно развивающихся направлений современной науки [2].

Обзор результатов исследований по наблюдению и подходов к лечению рака почки у пожилых пациентов в России и странах Запада

Именно в связи с повышением частоты выявления рака почки наблюдается увеличение числа хирургических вмешательств по поводу данного заболевания. Оперативное лечение остается стандартным тактическим подходом при

всех клинически локализованных опухолях почек. По данным медицинской статистики, удельный вес хирургического метода как самостоятельного вида лечения неуклонно растет. В 2016 г. он составил 54,3 % (2015 г. — 53,7 %). Высокие показатели применения хирургического метода в качестве самостоятельного вида радикального лечения наблюдают именно при раке почки (92,6 %) [3]. Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов пациентам с установленным диагнозом рака почки стадии *T1a—T1b* размером менее 4 см предлагают выполнять органосохраняющее оперативное вмешательство — резекцию почки. На данный момент она служит общепризнанным стандартом оперативного лечения и, беря во внимание совершенствование лапароскопической и роботизированной технологии, все чаще выполняется из малоинвазивного доступа [15]. Однако обширное применение лапароскопической органосохраняющей хирургии все еще ограничено и недоступно повсеместно с учетом сложной техники, навыками, необходимостью обучения и потребностью в большом потоке пациентов, что возможно, в основном, только в крупных клиниках. На основании мировых рекомендаций в России существуют клинические рекомендации, где также основное место уделяется именно органосохраняющим высокотехнологичным оперативным вмешательствам (*табл. 1*) [1].

Однако следует понимать, что, несмотря на совершенствование хирургических методик, операция, какая бы она ни была, — это всегда высокий риск и существенный стресс для пациентов преклонного возраста. В клинических рекомендациях лишь с недавнего времени активное наблюдение стало упоминаться как альтернатива хирургической агрессивной тактике (*табл. 2*).

Возраст на момент установления первичного диагноза почти у 50 % больных превышает 65 лет (*табл. 3*). При этом важно отметить, что средняя продолжительность жизни в России в 2017 г., по данным Росстата, составила 72,4 года. По этому показателю Россия не входит даже в сотню стран долгожителей (*табл. 4*) [4].

Безусловно, у данной группы пациентов высока частота сопутствующих заболеваний, и риск смерти от сердечно-сосудистой или какой-либо другой сопутствующей патологии может существенно превышать риск смерти от ПКР. Также существует группа пациентов, помимо имеющих высокий операционно-анестезиологический риск, по тем или иным причинам отказывающихся от операции.

Таблица 1

Российские рекомендации по лечению локализованного и местно-распространенного почечно-клеточного рака (ПКР)

Рекомендация	Уровень достоверности	Степень рекомендации
Хирургическое вмешательство — единственный радикальный метод лечения ПКР	–	C
Для опухолей стадии *T*1 по возможности следует выполнять резекцию почки	3	B
При наличии соответствующих технических возможностей резекция почки является стандартной процедурой при солитарных опухолях почек диаметром <7 см	3	C
При резекции почки необходим минимальный отступ в пределах здоровых тканей для предотвращения возникновения местного рецидива	–	B
Проведение расширенной лимфаденэктомии не рекомендовано всем больным в связи отсутствием данных об улучшении выживаемости. Расширенную лимфаденэктомию следует выполнять для осуществления стадирования больным с пальпируемыми и/или увеличенными лимфатическими узлами	1*b*	A
Выполнение адренэктомии не рекомендовано больным, у которых по данным предоперационного КТ-исследования надпочечники в норме, и пациентам, у которых интраоперационное обследование не выявляет метастазов в надпочечник или прямого врастания опухоли в надпочечник	3	C
У больных с опухолями больших размеров (>7 см) или при наличии положительного края резекции после выполнения органосохраняющей операции имеется высокий риск развития внутрипочечных рецидивов	3	–
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия показана и является стандартом в лечении больных ПКР стадии *T*2 и больных, которым невозможно выполнить резекцию почки	–	C
Выполнение лапароскопической радикальной нефрэктомии не показано пациентам с опухолями стадии *T*1, им рекомендуется резекция почки	3	C
Открытая резекция почки на сегодняшний день остается стандартом лечения	–	C
Лапароскопическая и робот-ассистированная резекция почки являются альтернативными вариантами открытой резекции почки	–	C

Таблица 2

Хирургическое лечение первичной опухоли в зависимости от категории *T*

Категория	Вид операции	Доступ	Использование
*T*1*a*	Органосохраняющая	лапароскопическая	Стандарт лечения
	Радикальная нефрэктомия	открытая	Оправдана при отдельных показаниях
		лапароскопическая	
*T*1*b*–*T*2	Органосохраняющая	лапароскопическая	Стандарт лечения
	Радикальная нефрэктомия	открытая	Адекватный рекомендованный объем, ассоциирован с более выраженным болевым синдромом
*T*3–*T*4	Радикальная нефрэктомия	открытая	Стандарт для большинства пациентов
		лапароскопическая	Возможна у ограниченного контингента больных

Таблица 3

Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования почек в России в 2006 и 2016 г. [4], лет

Пол	2006 г.	2016 г.
Оба пола	61,3	62,4
Мужчины	60	61
Женщины	62,9	64,1
Разность среднего возраста женщин и мужчин	2,9	3,1

Таблица 4

Средний возраст умерших от злокачественных новообразований почек в России в 2007 и 2017 г. [4], лет

Пол	2007 г.	2017 г.
Оба пола	65,1	67,7
Мужчины	63,3	65,7
Женщины	68,2	71

На настоящий момент опубликовано небольшое количество сообщений, касающихся течения клинически локализованного ПКР у больных, не получавших лечения. Однако по результатам проведенных исследований по данной проблематике можно констатировать, что все чаще происходит выявление локализованного опухолевого процесса, для которого характерны благоприятное течение и прогноз. Все эти исследования проводятся именно западными коллегами, хотя следует признать, что с учетом невысоких цифр средней продолжительности жизни менее агрессивные хирургические подходы и более персонифицированный подход к пациенту были бы более актуальны для России. Основную массу впервые выявленных опухолей почки составляют именно случайно выявленные, бессимптомные небольшие (менее 3–4 см) опухоли почки без признаков отдаленных метастазов. Этот класс опухолей обычно представлен более высокодифференцированной структурой, чем опухоли, которые выявляют при клинических проявлениях. Следует отметить, что 40 % опухолей, по данным послеоперационного патоморфологического исследования, являются доброкачественными. Если говорить непосредственно о злокачественном варианте опухоли почки, то градация атипии клеточного ядра, предложенная Furman, является самой распространенной системой оценки степени злокачественности ПКР. Морфологически выделяют следующие типы ПКР: светлоклеточный (80–90 %), папиллярный (10–15 %), хромофобный (4–5 %), рак собирательных трубочек (1 %).

Также отмечается невысокая частота местных рецидивов после органосохраняющего оперативного вмешательства по поводу ПКР, что лишний раз подтверждает низкий злокачественный потенциал многих опухолей.

В настоящее время около до 60 % первично выявленных опухолей почки бессимптомны и являются следствием доступности рутинных диагностических процедур, а в некоторых случаях и такого явления как гипердиагностика. Около 15–20 % солидных опухолей почки относят к доброкачественным, при этом более 30 % наблюдаемых новообразований не увеличиваются в размерах [16, 27].

Опираясь на большой опыт наблюдений за пожилыми пациентами с ПКР, принято считать, что в большинстве случаев прогрессирование опухолевого процесса у них происходит достаточно медленно. В ряде исследований продемонстрировано, что даже подтвержденные гистологическим исследованием злокачественные опухоли не склонны к агрессивному течению. Чаще всего в них оценивались размеры опухоли, скорость роста, потенциал к метастазированию, а также зависимость скорости роста от возраста больных.

Прорывные результаты по данной проблеме были представлены в 2013 г. в США (Орландо) на IV Ежегодном симпозиуме по борьбе с раком мочеполовой системы [28]. Исследователи проводили крупное ретроспективное исследование, в кото-

рое были включены более 8 тыс. пациентов старше 65 лет, у которых на момент установки диагноза размеры опухоли почки не превышали 4 см. Пациентов отбирали в течение 7 лет (с 2000 г.). Исследование проводили в рамках Программы по надзору, эпидемиологии и окончательным результатам (Surveillance, Epidemiology and End Results Program — SEER).

Хирургическая тактика являлась основным вариантом лечения. Оперативные вмешательства были выполнены у 70 % пациентов, другая контрольная группа состояла из 30 % пациентов, которые оставались под активным наблюдением. За период семилетнего наблюдения процент пациентов, у которых была выбрана тактика наблюдения, вырос с 25 до 37 % ($p<0,001$) [28].

В течение 6 мес после установления диагноза тенденция в сторону улучшения выживаемости была отмечена у пациентов, перенесших оперативное лечение. Затем в период с 6 до 36 мес вектор выживаемости поменялся и стал положительным для пациентов группы наблюдения (в целом риск смерти для данной группы снизился до 30 %). Существенных же различий между группой оперативного лечения и группой активного наблюдения исследователями выявлено не было. Также следует отметить невысокий процент (3 %) умерших от рака почки при пятилетнем периоде наблюдения. Пациенты группы активного наблюдения имели существенно меньший риск смерти, независимо от ее причины, по сравнению с группой хирургического лечения [28].

M. A. S. Jewett и соавт. получили достаточно интересные результаты проспективного исследования по тактике активного наблюдения, проведенного в 2004–2009 гг. [16–19]. В восьми клиниках Северной Америки в проспективное исследование II фазы включили 178 пациентов, средний возраст — 73 года, средний размер опухоли — 2,1 см. Все участвовавшие в исследовании пациенты или имели существенные противопоказания к хирургическому лечению, или самостоятельно отказались от него по тем или иным причинам. Признаком прогрессии в данном исследовании считали увеличение размеров опухоли более чем на 4 см или появление метастатического поражения. 127 пациентов наблюдали более 12 мес. Некоторым (99) пациентам проводили морфологическую верификацию в виде биопсии опухоли. ПКР был гистологически подтвержден у 56 (55 %) больных, доброкачественные опухоли выявлены у 12 (12 %) пациентов и в 33 % биопсия оказалась малоинформативной. Общий темп роста опухоли составил 0,13 см в год, причем следует отметить, что существенных различий между группами злокачественных и доброкачественных образований выявлено не было ($p=0,8$). Из 37 морфологически подтвержденных ПКР 10 (27 %) опухолей уменьшились в размере за период наблюдения, а в остальных 27 (15,2 %) случаях наблюдали прогрессию. Из них у 13 (7,3 %) больных зафиксировали увеличение опухоли в размерах более 4 см, у 12 (6,7 %) верифицировали агрессивный рост опухоли (время удвоения опухоли менее 12 мес) и у 2 (1,1 %) появились метастазы. По мнению авторов данного исследования, даже у больных с гистологически подтвержденным ПКР быстрое прогрессирование или появление отдаленных метастазов наблюдается достаточно редко в течение первых 2 лет активного наблюдения, что позволяет рекомендовать тактику активного наблюдения за пожилыми пациентами и больными с тяжелой сопутствующей патологией (*табл. 5*) [22].

Полученные результаты исследований послужили основанием для внедрения и использования тактики активного наблюдения, которая допустима, но у строго отобранных больных, а конкретно — пожилых пациентов и больных с тяжелой сопутствующей патологией. Данные исследования в очередной раз дают повод задуматься о целесообразности проведения диагностических онкологических скринингов у людей преклонного возраста. В то время как у более молодых пациентов рутинные диспансерные процедуры — УЗИ, маммография, флюорография и так далее — позволяют своевременно выявить возможную онкологическую патологию, для пожилого человека это может являться лишь дополнительным стрессом. Как пример, можно привести ситуацию с активным и массовым скринингом рака предстательной железы с помощью определения простатспецифического антигена (ПСА). Данный метод не всегда говорит о наличии злокачественной опухоли, но если все же она имеет место быть, то без дополнительного тщательного обследования невозможно установить степень ее агрессии и определить тактику лечения. Гипердиагностика рака предстательной железы привела к крайне высокой хирургической активности, в том числе у пожилых пациентов, для которых хирургическое лечение по большому счету не привело ни к чему, кроме существенного снижения качества жизни. Нельзя не упомянуть и про экономический вопрос. Последние подсчеты, проведенные в Северной Америке, рапортуют о том, что примерно 45 % медицинских страховок США расходуется именно на профилактические и зача-

Таблица 5

Результаты исследований по активному наблюдению [5–10, 19, 29, 27]

Авторы исследования, год	Число пациентов	Возраст, лет	Показания	Средний размер опухоли, см	Период наблюдения, мес	Темп роста, см/год	Параметр темпа роста
R. Abouassaly, 2008	110	81	>75 лет	2,5 (0,9–11,2)	24	0,26	43 % без тенденции к росту
P. L. Crispen, 2009	154	71	Любые	2,4	31	0,28	26 % без тенденции к росту
J. C. Rosales, 2010	212	71	–	2,8 (0,5–13,7)	35	0,34	0,29–2,3
R. J. Mason, 2011	82	74	–	2,3 (0,8–5,4)	36	0,25	<2,45 см — 0,13 см/год >2,45 см — 0,40 см/год
M. A. S. Jewett, 2011	178	73	–	2,1 (0,4–4)	–	0,13	0,14 см/год — злокачественные 0,17 см/год — доброкачественные

стую не обоснованные обследования. И речь идет именно о затратах на проведение массовых скрининговых программ по выявлению злокачественных опухолей у людей преклонных лет.

В настоящее время по-прежнему не появилось определенных инструментальных или молекулярных индикаторов, которые могли бы достоверно давать прогноз о возможности прогрессировании опухолевого процесса. Динамическое наблюдение рекомендовано осуществлять каждые 3 мес в течение первого года (проведение УЗИ или КТ). В последующем частоту наблюдений можно сократить. В случае если опухоль быстро увеличивается в размерах или если ее размер достиг 4 см и более в диаметре, рекомендуется в очередной раз обдумать возможность хирургического лечения. Молодым пациентам без сопутствующей тяжелой патологии рекомендовать тактику активного наблюдения нецелесообразно. Безопасность и актуальность долгосрочного активного наблюдения по-прежнему является темой для дискуссий. Нельзя не отметить и общее повышение информированности онкологов о последствиях радикальных операций при опухолях почек, которые зачастую связаны с более высоким риском развития ХПН, сердечно-сосудистых нарушений и повышенным риском ранней смерти. В то время как западные клинические рекомендации с большим пониманием описывают тактику активного наблюдения, в России по-прежнему этот вопрос освещен крайне недостаточно. Наряду с совершенствованием материально-технической базы, появлением новых подходов в лечении все более важным становится персонификация в онкологической практике. Индивидуальный подход к каждому пациенту должен включать все аспекты, касающиеся предстоящего лечения выявленной патологии — как диагностические, так и деонтологические. Элементарная логика, понимание и диалог могут во многом оказать влияние на продолжительность и качество жизни конкретного пациента. Поэтому тактика активного наблюдения может применяться лишь в случае, когда врач и пациент осознают и просчитывают возможные риски от того или иного варианта лечения.

Выводы

Доступность и совершенствование диагностических методик неуклонно повышает процент случайно выявленных, клинически малозначимых небольших опухолей почек у пожилых пациентов старше 65—75 лет.

С учетом использования хирургического метода как основного при лечении опухолей почек, важно грамотно и взвешенно подходить к принятию решения о проведении операции пожилым пациентам, так как зачастую риск оперативного вмешательства может быть более весомым, нежели риск прогрессии опухоли.

Онкологи США и Европы все чаще склоняются к выбору менее агрессивных подходов в лечении пожилых пациентов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об объективности этих взглядов.

В России не проводились целенаправленные исследования по активному наблюдению, нет достаточных данных о применении данного метода в условиях реалий нашей страны, ввиду чего на настоящий момент не сформированы четкие клинические рекомендации, основанные на персонифицированном подходе к лицам пожилого возраста.

Литература

1. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014.

2. Анисимов В.Н., Беляев А.М. Онкогеронтология: Рук. для врачей. СПб., 2017.

3. Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ганцев К.Ш. Хирургические методы лечения в онкологии: от расширенных операций к малоинвазивным // Практич. онкол. 2017. Т. 18. № 4. С. 355–360.

4. Злокачественные новообразования в России в 2017 г.: заболеваемость и смертность / Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018.

5. Abouassaly R., Lane B.R., Novick A.C. Active surveillance of renal masses in elderly patients // J. Urol. 2008. Vol. 180. P. 505–508.

6. Abou Youssif T., Kassouf W., Steinberg J. et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up // Cancer. 2007. Vol. 110. P. 1010–1014.

7. Beisland C., Hjelle K.M., Reisaeter L.A. et al. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients // Europ. Urol. 2009. Vol. 55. P. 1419–1429.

8. Crispen P.L., Wong Y.N., Greenberg R.E. et al. Predicting growth of solid renal masses under active surveillance // Urol. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 555–559.

9. Crispen P.L., Viterbo R., Boorjian S.A. et al. Natural history, growth kinetics and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance // Cancer. 2009. Vol. 115. P. 2844–2852.

10. Crispen P.L., Viterbo R., Fox E.B. et al. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance // Cancer. 2008. Vol. 112. P. 1051–1057.

11. Chawla S.N., Crispen P.L., Hanlon A.L. et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature // J. Urol. 2006. Vol. 175. P. 425–431.

12. Cancer research UK [Electronic resource], 2017.

13. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 // J. Cancer. 2010. Vol. 15. P. 2893–2917.

14. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // Europ. J. Cancer. 2010. Vol. 46. P. 765–781.

15. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S. et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect // J. Nat. Cancer. Inst. 2006. Vol. 98. № 18. P. 1331–1334.

16. Jewett M.A.S., Finelli A., Link I. et al. Active surveillance of small renal masses: a prospective muti-center Canadian Uro-Oncology Group trial // J. Urol. 2009. Vol. 181. № 4. P. 320.

17. Jewett M.A.S., Mattar K., Basiuk J. et al. Active Surveillance of Small RenalMasses: Progression Patterns of Early Stage Kidney Cancer // Europ. Urol. 2011. Vol. 60. P. 39–44.

18. Jewett M.A.S., Finelli A., Link I. et al. Active surveillance of small renal masses: a prospective muti-center Canadian Uro-Oncology Group trial // J. Urol. 2009. Vol. 181. № 4. P. 320.

19. Jewett M.A.S. The motion: surveillance is an option for renal cancer // Europ. Urol. 2006. Vol. 50. P. 1363–1366.

20. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics 2010 // CA Cancer J. Clin. 2010. Vol. 60. P. 277–300.

21. Jemal A., Thun M.J., Ries L.A.G. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control // J. Nat. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. P. 1672–1694.

22. Karim-Kos H.E., De Vries E., Soerjomataram I. et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s // Europ. J. Cancer. 2008. Vol. 44. P. 1345–1389.

23. Lane B.R., Abouassaly R., Gao T. et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older // Cancer. 2010. Vol. 116. P. 3119–3126.

24. Luciani L.G., Cestari R., Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma — age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997) // Urology. 2000. Vol. 56. P. 58–62.

25. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // Europ. Urol. 2011. Vol. 60. № 4. P. 615–621.

26. Levi F., Ferlay J., Galeone C. et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe // BJU Int. 2008. Vol. 101. № 8. P. 949–958.

27. Mason R.J., Abdolell M., Trottier G. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance // Europ. Urol. 2011. Vol. 59. P. 863–867.

28. Materials of 4th annual Genitourinary Cancers Symposium. Presented February 16, 2013.

29. Rosales J.C., Haramis G., Moreno J. et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms // J. Urol. 2010. Vol. 183. P. 1698–1702.

30. Stafford H.S., Saltzstein S.L., Shimasaki S. et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival // J. Urol. 2008. Vol. 179. P. 1704–1708.

31. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. P. 11–30.

32. Yates D.R., Rouprét M. Small renal mass and low-risk prostate cancer: any more for active surveillance? // Europ. Urol. 2011. Vol. 60. P. 45–47.

Поступила в редакцию 20.11.2018
После доработки 30.11.2018
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 462–468

Sh. Kh. Gantsev [1, 2], A. A. Khmelevskiy [1, 2], K. Sh.Gantsev [1, 2], Y. N. Khrizman [2]

ASYMPTOMATIC KIDNEY TUMORS IN ELDERLY PATIENTS: REVIEW OF TREATMENT APPROACHES IN RUSSIA AND WESTERN COUNTRIES

[1] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa 450006, e-mail: larotos@mail.ru;
[2] Republican Clinical Oncology Centre, 73/1 pr. Oktyabrya, Ufa 450054

Analyzed and evaluated the results of recent research on active observation strategies in North America and Europe. There are enough grounds for a more active implementation and use of this approach, which is permissible in a strictly selected category of patients, namely in elderly patients. In Russia at the moment, a personalized approach to treatment is underdeveloped. Patients over 60–65 years old are a significant group of patients with kidney tumors. In determining the tactics of maintaining these patients, it is important to understand that this contingent has a greater risk of death from comorbidities than the relatively low risk of death from kidney cancer. The improvement of modern diagnostic methods and the introduction of screening programs has led to a significant increase in the frequency of detection of small kidney tumors in elderly patients. The results of studies comparing radical approaches to treatment and observation suggest the widespread adoption of a strategy for actively monitoring asymptomatic kidney tumors in the elderly in the Russian oncological practice.

Key words: *renal cell carcinoma, asymptomatic tumors, active surveillance*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-001-084-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 469–476

Е. С. Лаптева, М. Р. Цуцунава, Г. М. Подопригора, Д. С. Дьячкова-Герцева

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
e-mail: amspiter@mail.ru

Высокая распространенность зарегистрированных падений у пожилых людей, потребовавших медицинской помощи, свидетельствует о недостаточной работе по их профилактике. Цель данного систематического обзора — описание состояния вопроса постурального баланса пожилого человека и выявление профилактических вмешательств, направленных на снижение числа падений в пожилом возрасте, эффективность которых доказана эмпирически. В выборку вошли 32 исследования, проведенные за с 2012 по 2018 г. с участием лиц 55 лет и старше, за исключением исследований с участием лиц с сахарным диабетом или другим хроническим заболеванием. Основными направлениями в сфере изучения вопросов профилактики падений у пожилых людей являются оценка роли регулярной физической активности (ФА), распространенные физические нагрузки и их влияние на биологический возраст и возрастную инволюцию функциональных возможностей человека, факторы, препятствующие ФА, мотивация к ФА. Проводимые исследования не учитывают условно установленные группы пациентов — с хроническими заболеваниями, относительно здоровые и с личностной тревожностью. Наиболее перспективным в плане профилактики падений в пожилом возрасте на сегодняшний день является изучение параметров ходьбы у людей пожилого и старческого возраста, что позволяет прогнозировать степень ухудшения их мобильности и риск падений, а также создание школ психологической поддержки при социальных службах.

Ключевые слова: пожилые, падения в пожилом возрасте, постуральный баланс, профилактика падений

Одним из важнейших факторов, позволяющих человеку продолжать активный образ жизни и чувствовать себя социально независимым в пожилом и старческом возрасте, является полноценное функционирование постуральной системы управления. Произвольный контроль вертикальной позы, осуществляемый человеком на протяжении всей жизни, является важной физиологической функцией организма. Вертикальное положение тела — это итог эволюции человека в процессе филогенеза и онтогенеза, его поддержание предполагает преодоление силы земного притяжения и, следовательно, позная активность составляет бессознательный операционный фон любых локомоторных актов [7].

Понятие «постуральный баланс» человека (с лат. *posture* — положение, поза) определяется как способность поддерживать и управлять общим центром массы тела в пределах базы поддержки его опоры для предотвращения падения или потери равновесия при статическом и динамическом положениях [8]. Для поддержания позы стоя необходимо напряжение многих мышц туловища (мышцы спины, прямая мышца живота), ног (двуглавая мышца бедра, мышцы голеностопного сустава, коленного и тазобедренного суставов). Самая гравитационно-чувствительная мышца человека — камбаловидная (*m. soleus*), названная так из-за своей плоской формы. Она несет основную нагрузку по поддержанию тела в вертикальном положении, находится на задней поверхности голени в глубине, сразу над ахилловым сухожилием и закрыта двумя головками икроножной мышцы.

Вертикальная поза накладывает отпечаток на работу всех органов и систем организма. Проблема взаимосвязи вегетативных функций человека и постурального баланса является чрезвычайно важной не только в теоретическом, но и в практическом аспекте. Функциональные изменения, происходящие при различной ориентации тела в гравитационном поле Земли, затрагивают все физиологические системы. Изменение положения тела в пространстве прежде всего сопровождается сдвигами кровообращения, нарушение поддержания вертикальной позы ведет к ухудшению работы пищеварительной, мочевыделительной систем [6], постуральная активность также связана с типом и глубиной дыхания [11].

Постуральный баланс в пожилом и старческом возрасте имеет свои особенности. Старение сопровождается снижением сенсорных систем и функ-

ций опорно-двигательного аппарата, приводящим к ухудшению постурального контроля у людей пожилого и старческого возраста и развитию постуральной нестабильности, крайним проявлением которой являются падения. При этом сегодня считается, что незначительная постуральная нестабильность в пожилом возрасте не является патологией.

Походка у пожилых по сравнению с молодыми становится более осторожной, что проявляется в укорочении шага, увеличении во время ходьбы периода опоры на обе ноги, уменьшении продолжительности периода отталкивания от опоры. По данным зарубежных источников, низкая скорость ходьбы определена как значительный индивидуальный фактор риска падения [37].

Падения обычно определяются как происшествие, при котором человек внезапно оказывается на земле или на другой низкой поверхности, за исключением случаев, являющихся следствием нанесенного удара, потери сознания, внезапного паралича, инсульта или эпилептического припадка [9]. Падения и связанные с ними травмы ухудшают здоровье пожилых людей и представляют собой важную проблему для медицинских и социальных работников. Последствия падений настолько серьезны, что один только страх упасть приводит людей старших возрастных групп к самоограничению физической активности и социальных контактов.

Обычно проблема потери равновесия характерна для людей 65 лет и старше. В научной литературе принято считать, что 30 % пожилых людей 65 лет и старше испытывают по крайней мере одно падение в течение года, а 15 % пожилых людей 65 лет и старше в течение года падают периодически. С возрастом наблюдается тенденция увеличения числа лиц, испытавших хотя бы одно падение в течение 12 мес [9]. При этом выявлено, что лица 80—84 лет и 85—89 лет имеют риск падений выше, чем лица 65—69 лет. В группе старше 90 лет ежегодная частота падений доходит до 60 %. Даже одно падение в этом возрасте может свидетельствовать о снижении функции постуральной стабильности и повышает риск дальнейших падений.

Переломом заканчивается 1—5 % падений. Исследование Ю. А. Сафроновой и Е. Г. Зоткина показало, что случай падения завершился периферическим или аксиальным переломом у 32,89 % людей старше 65 лет [30].

Склонность к повторным падениям считается одним из составляющих «стандартного фенотипа немощности», диагностика которого базируется на сочетании трех и более критериев: беспричинное снижение массы тела, слабость, недостаток сил, медленная скорость при ходьбе и низкая физическая активность. Женщины, которые, согласно указанным критериям, определяются как немощные, имеют повышенный риск падений, переломов (в том числе бедра), а также смерти, причем даже при наличии ожирения. Эти данные подтверждены, в частности, в исследовании A. Skalsca и соавт. [39].

В распространении падений у пожилых играет такой показатель, как темп старения. Как показало исследование А. В. Демина и соавт., у мужчин 65—86 лет, испытавших хотя бы одно падение в течение года, отмечен преждевременный темп старения, тогда как мужчинам, избежавшим падения в течение года, характерно физиологическое (нормальное) старение [10]. Аналогичные результаты получены Т. П. Мороз и соавт., изучавших особенности качества жизни у женщин старческого возраста (75—89 лет) с синдромом падений: темп старениях у таких женщин увеличен и установлено снижение всех компонентов качества жизни [24].

Среди причин преждевременного старения гиподинамия и адинамия занимают одно из первых мест [17]. Исследование Т. П. Мороз и соавт. показало, что женщины с медленным темпом старения отличаются более высокой скоростью выполнения простых и сложнокоординационных постуральных актов по сравнению с пожилыми женщинами с нормальным темпом старения [25]. Известно, что отличительной особенностью преждевременного старения является более значительное ограничение приспособительных возможностей организма и его функциональных систем [19]. В связи с этим определение биологического возраста у пожилых мужчин считается возможным рассматривать как косвенный, но очень важный показатель, характеризующий потенциальное состояние функциональных систем организма на позднем этапе онтогенеза.

Падения и переломы, развивающиеся вследствие падений, являются результатом взаимодействия внутренних и внешних факторов [30, 33]. Большинство падений у пожилых людей происходит в обычной жизни, не связано с потерей сознания и не является следствием чрезвычайного внешнего воздействия. Исследование А. В. Демина показало, что 57 % всех задокументированных падений происходило вне дома (во дворе дома или дачи, на улице, в общественных местах — магази-

ны, рынки, больницы, центры социальной защиты и т. п.), при посадке или выходе из городского транспорта, 43 % падений происходило внутри дома или дачи [9]. Данные исследования еще раз доказали, что среда проживания оказывает существенное влияние на постуральный баланс и стабильность для лиц 65 лет и старше.

В последние годы выполнено большое количество исследований по оценке влияния различных заболеваний на риск развития падений. Риск падений повышает патология опорно-двигательного аппарата (остеоартрозы и артриты различной этиологии) и болевой синдром в нижних конечностях. Отдельно отмечается такой фактор риска, как болевой синдром у пожилых людей. Учитывая высокую распространенность хронической боли в сочетании с проблемой недостаточного ее лечения у пожилых пациентов, считается разумным предположить, что она может стать важным фактором падений [29, 31]. При этом эпидемиологических исследований, в которых раскрывались бы вопросы распространенности данного феномена, в том числе при наиболее распространённых в гериатрической практике нозологических формах, недостаточно [15].

Высокий риск падений у лиц пожилого и старческого возраста связан с повышенным АД [9, 32]. Ряд исследований показал, что значительным фактором риска была сердечная недостаточность с симптомами, которая может иметь клиническое значение, так как распространенность этого состояния у пожилых людей увеличивается во всем мире [35, 40]. Сочетание таких заболеваний, как ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет, увеличивает риск падений в 2,3 раза [30]. Распространенность падений также связывают с нарушениями со стороны органов зрения и слуха [37], а также полифармацией (исследования показали, что прием четырех препаратов и более связан с увеличением числа случаев падений, повторных падений и травмирующих падений) [38, 41]. Кроме того, повседневную активность пожилых людей старше 65 лет ограничивает головокружение [12].

Для того, чтобы запомнить наиболее частые причины падений, было предложено использовать мнемоническую аббревиатуру Г-О-Р-Г-О-Н-А: (Г — головокружение; О — окружающая обстановка — провода, ковры, трещины в полу; Р — рекомендованные лекарственные средства; Г — гипотензия; О — офтальмологические проблемы; Н — недуги острые и хронические; А — аффект или депрессия) [11]. Однако данная аббревиатура не учитывает факторы, которые проявились в XXI в. и находятся в сфере интереса исследователей. К ним относится, в частности, чрезмерная дневная сонливость, которая является распространенной жалобой у пожилых людей, и исследования показывают, что примерно 15 % из них в возрасте 60 лет и старше испытывают этот симптом [37]. С другой стороны, это инсомния: неудовлетворенность сном отмечается у 25 % мужчин и 50 % женщин пожилого возраста. У пожилых инсомния сопровождается общей слабостью, снижением памяти и удлинением времени реакции, повышается риск падений и развития когнитивных нарушений, а также риск смерти (который повышается в 1,3–3 раза по сравнению с людьми, не страдающими бессонницей) [22].

Кроме того, у 24 % лиц старше 70 лет есть психическое заболевание, а 33 % признают, что находятся под явным эмоциональным стрессом [36]. По некоторым данным, как минимум 15 % лиц старше 65 лет нуждаются в психиатрической помощи [4].

Одним из относительно новых направлений в изучении данного вопроса является связь личностной тревожности с синдромом падения у женщин 65–74 лет. Исследование А. В. Демина и соавт. показало, что у данной группы синдром падения связывается с высоким уровнем (45 баллов и более) личностной тревожности, которая сопровождается эмоциональными расстройствами, снижением эмоционального фона или неудовлетворенностью жизненной ситуацией, эмоциональным напряжением с элементами ажитации [9]. Известно, что психоэмоциональные изменения у людей в пожилом и старческом возрасте на фоне снижения функции постуральной стабильности могут приводить к развитию страха перед вероятными падениями. Боязнь падений приводит к осознанному ограничению физической активности, в связи с чем эту причину, по мнению Н. В. Агранович и соавт., можно отнести к группе причин «отсутствие мотивации» [1]. Полученные данные обосновывают необходимость создания программ медико-психосоциальной реабилитации лиц 65 лет и старше с синдромом падений для недопущения у них повышения уровня тревожности и страха перед вероятными падениями.

Таким образом, учитывая многообразие факторов, определяющих постуральную нестабильность в пожилом возрасте, профилактические вмешательства должны разрабатываться с учетом

условно установленных групп пожилых пациентов: с хроническими заболеваниями (4–6 заболеваний), с наличием личностной тревожности и относительно здоровые.

Основные направления в сфере изучения вопросов профилактики падений пожилых людей

Отмечено значительное увеличение научных данных из рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке профилактических мер, направленных на снижение числа падений у пожилых людей вне стационара, причем в самом последнем Кохрановском обзоре (2012 г.) представлено 159 исследований с участием 79 193 человек [34].

Несмотря на рекомендации наших специалистов, которые считают, что профилактические вмешательства должны разрабатываться с учетом условно установленных групп пожилых пациентов (см. выше), на сегодняшний день такая тенденция не просматривается. Основными направлениями в области изучения профилактики падений у пожилого населения остаются оценка роли регулярной физической активности (ФА), распространенные физические нагрузки и их влияние на биологический возраст и возрастную инволюцию функциональных возможностей человека, факторы, препятствующие ФА, мотивация к ФА, а также эффективность отдельных препаратов.

Эмпирически доказано, что дозированные физические тренировки в пожилом возрасте обладают выраженным геропротекторным свойством [5]. У пожилых людей достаточная ФА способствует увеличению продолжительности жизни, повышению уровня функционального здоровья, снижению риска падений, улучшению когнитивных функций и социальной интеграции. Работа по изучению возрастной динамики умственной работоспособности при различных режимах двигательной активности показала, что, в независимости от возрастного диапазона, у лиц, продолжающих активную двигательную деятельность, умственные показатели всегда были выше, по сравнению с теми, кто никогда не занимался физкультурой [26].

Людям пожилого возраста (65 лет) пользу приносит даже непродолжительная ФА — всего 15–20 мин в день. Последний метаанализ исследований, посвященных эффективности тренировок у пожилых пациентов, показывает снижение частоты падений в группах активного лечения и, как следствие, уменьшение числа травм на 37 %, в том числе приведших к переломам — на 61 % [13].

Вопросу приобщения пожилых людей к физической культуре посвящены работы Н. В. Агранович и соавт., А. С. Анопченко, С. И. Логинова, И. А. Власовой. В частности, исследование Н. В. Агранович и соавт. показало, что в основной группе различными физическими нагрузками занимались лишь 36,8 %. В аналогичном исследовании С. И. Логинова и соавт., $^{2}/_{3}$ пожилых пациентов, отметивших падения, имели низкую ФА, что может связано с таким явлением, как «сидячее поведение». Оно характеризует постоянно растущее время, проведенное в условиях существенного ограничения движений в процессе просмотра телепередач, работы и игры на компьютере, музыкальных занятий и художественного творчества с затратой энергии меньше 1,5 МЕТ. Как показало исследование С. И. Логинова и соавт., 66 % физически низкоактивных мужчин демонстрируют его до 3 ч в день, а 47 % — 6–9 ч в день [21]. По аналогии, 56 % физически низкоактивных женщин заняты сидячей деятельностью 6–9 ч в день, а 42 % — даже 9–12 ч. При этом высокоактивные мужчины и женщины сидят только до 3 ч в день. Физически малоподвижное поведение сопровождается риском возникновения различных нарушений, таких как, например, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа.

При этом причинами, мешающими быть физически активными, являлось наличие заболеваний, влияющих на общее самочувствие, боязнь травм и падений, слабость, отсутствие энергии, мотивации, времени, партнеров или друзей для совместных занятий, места (группы, секции) для занятий пожилых людей. Низкую приверженность к ФА можно объяснить, по мнению специалистов, отсутствием мотивации с одной стороны, с другой — низкой осведомленностью о рекомендациях ученых по ФА [1, 2]. Мотивационно-потребностная сфера человека является ключевым фактором, влияющим на активность жизни. Если мотивационно-потребностная сфера человека скудна, ограничена, то и ресурс для его постоянной активности становится меньше, слабее [27]. Исследование Е. В. Чернышковой показало, что одним из наиболее значительных факторов является стигматизация старости, влияющая, в свою очередь, на снижение возможности пролонгации активности представителей старшей возрастной группы [34].

«Смутное представление» о рекомендациях специалистов по ФА показало исследование Ю. Д. Овчинникова и соавт. [29]. В реализации естественной необходимости в двигательных действиях они исходят из своих бытовых потребностей и индивидуальных физических возможностей. Наиболее распространенными физическими нагрузками в различном сочетании являются прогулки на свежем воздухе, легкая зарядка, физический труд по дому, работа на даче, огороде. Причины, способствующие занятиям ФА пожилых людей, включили желание улучшить здоровье и уменьшить проявления заболевания, желание поддерживать физическую активность, наличие сил, направление врача ЛФК, наличие партнеров или друзей для совместных занятий, свободное время [2].

С точки зрения Д. Н. Гаврилова и соавт., для привлечения к регулярным занятиям физической культурой разных слоев населения необходимо создать устойчивую мотивацию [6]. Кроме того, как считают А. С. Анопченко и соавт., необходима ломка неверных стереотипов у пожилых людей, сложившихся за многие годы, которые не считают важным поддерживать ФА путем занятий ЛФК и активно формировать навыки здорового образа жизни в любом возрасте [2]. Необходимы пропаганда у пожилого населения для осознанного формирования навыков ЗОЖ, развитие сети групп здоровья, секций лечебной физкультуры, индивидуальный подход к каждому пациенту при составлении комплексов упражнений ЛФК с учетом возраста и имеющейся соматической патологии.

Пока идет поиск ответов на вопрос о том, как создать устойчивую мотивацию у пожилых людей к ФА, специалисты предлагают исследовать параметры ходьбы у людей пожилого и старческого возраста, что позволит прогнозировать степень ухудшения их мобильности и риск падений. Как показало исследование Т. П. Мороз, использование тестов «Простая ходьба», «Тандемная ходьба», «Быстрый разворот» при диагностике параметров ходьбы полезны для прогнозирования риска падений и снижения мобильности, а также для оценки качества и коррекции реабилитационных программ, связанных с изменениями постурального контроля [24]. В рамках исследования О. О. Зитевой изучались особенности постурального контроля у пожилых людей с помощью компьютерной стабилометрии [14]. Авторы считают, что метод позволяет достаточно объективно проводить раннюю диагностику постуральной нестабильности у пожилых и оценивать их состояние в динамике.

Как показало исследование Е. Ю. Качан и соавт., созданию необходимой мотивации для занятий ФА способствует финская ходьба благодаря своей простоте, доступности, новизне и низкой стоимости инвентаря [18].

Оценку эффективности финской/скандинавской ходьбы проводили Е. Ю. Качан, С. В. Петрунина, А. Н. Ильницкий. Исследование Е. Ю. Качан и соавт., в котором приняли участие пожилые люди, до начала исследования не имевшие опыта регулярных занятий физическими упражнения в прошлом, показало, что регулярные занятия, в частности финской ходьбой, оказывают положительное воздействие на качество жизни пожилых, способствуют преодолению основных причин физической инертности, обеспечивают нужную мотивацию для занятий ФА, а значит, способствуют повышению резервных возможностей организма пожилых людей [17]. О положительном воздействии на качество жизни оздоровительной ходьбы свидетельствуют результаты работы С. В. Петруниной [30]. Если перед началом исследования лица пожилого возраста не были достаточно открыты или вообще не отвечали на вопросы исследователей, то после цикла физкультурно-реабилитационных занятий оздоровительной ходьбой испытуемые отмечали, что у них появились уверенность в себе, спокойствие, улучшились сон и аппетит.

Работа А. Н. Ильницкого и соавт., в которой изучали когнитивные функции и качество жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок, показала, что профилактические меры на основе сочетания скандинавской ходьбы с режимом занятий 2 раза в нед по 60 мин и силовых тренировок 2 раза в нед по 30 мин приводят к достоверному повышению показателей качества жизни в 1,5 раза в части общего здоровья и физического функционирования у людей пожилого возраста [16].

Оценку эффективности других видов физического воспитания проводили А. И. Бакишина, Е. Ю. Качан, Б. О. Майер. В пожилом и старческом возрасте для замедления процессов старения и влияния старости на психику, по мнению специалистов, могут применяться все виды физического воспитания, включая китайскую гимнастику. По данным научных работ, представленных в наукометрических базах Web of Science и Scopus, гимнастика тай-цзи-цюань оказывает серьезное

оздоровительное воздействие на пожилых практикующих, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, проведенные за рубежом (США, Китай, ряд европейских стран) [23]. В России до настоящего времени тай-цзи-цюань не имеет широкого распространения как средство поддержания ФА пожилых людей.

Использованию асан хатха-йоги посвящен эксперимент, проведенный А. И. Бакишиной и соавт., который показал, что асаны хатха-йоги положительно влияет на опорно-двигательную систему, возвращают гибкость позвоночника, улучшают психоэмоциональное состояние женщин, придают уверенность в себе [3]. Программа занятий йогой на основе дыхательных практик может быть с успехом использована в оздоровительных занятиях с женщинами пожилого возраста, имеющими сниженный уровень двигательных возможностей. Методика этих занятий хорошо вписывается в программу Школы здоровья и является эффективным средством поддержания хорошего функционального состояния и высокого качества жизни в процессе самостоятельных занятиях для лиц пожилого возраста [20].

При подготовке данного литературного обзора работы по профилактике падений у лиц, переживающих личностную тревожность и страх перед падениями, не были найдены. При этом есть исследования о применении психотерапии в отношении депрессивных людей пожилого возраста. Как показали исследования в Германии, доступность психотерапии для пожилых людей ограничена, самих программ, проверенных и адаптированных, крайне мало. Кроме того, многие пожилые люди сохраняют негативное отношение к психотерапии, несмотря на растущее признание и эффективность. С другой стороны, на протяжении многих лет у профессиональных терапевтов до сих пор разделяется мнение Зигмунда Фрейда, который считал, что пожилые люди по своей природе не восприимчивы к психотерапии (по причине остановки в развитии личности). Такое отношение, если и меняется, то крайне медленно.

При этом потребность в психолого-психиатрической помощи пожилым людям растет. Х. Ниимура и соавт. описали и рассказали о возможности применения Морита-терапии к пожилым людям (разработана Масатаке Морита [Masatake Morita, 1874–1938 гг.] как направление в психотерапии, Морита-терапия, 1919 г.). В Морита-терапии терапевт указывает пациенту на механизмы порочного круга в развитии патологического расстройства, включающие ипохондрическую предрасположенность, фиксацию на симптомах, предубеждение, приспособление и так далее, и освобождает пациента от невротической патологии, предписывая определенные формы поведения [28].

О возможности психологической помощи пожилым людям говорится в работе Н. Ф. Басова [4], по мнению которого осуществлять психологическую помощь лучше в службах, которые имеют профильных специалистов и материальную базу для психологической работы. Им описан интересный опыт такой работы в деятельности «Школы психологической устойчивости для пожилых людей», которая направлена на повышение психологической устойчивости людей старшего возраста, усиление их независимости, содействие выработке уверенности в собственных силах, коррекции межличностного и социального взаимодействия. В программу Школы включены вопросы, касающиеся процессов развития когнитивной, аффективной и мотивационной сфер создания образа «Я», а также поведенческих особенностей людей данной возрастной категории.

Таким образом, литературный обзор показал, что на сегодняшний день профилактические меры, направленные на снижение падений в пожилом возрасте, сориентированы, скорее, на относительно здоровых пациентов и едва ли рассматривают и учитывают специфику двух других групп — пациентов с хроническими заболеваниями и пациентов с наличием личностной тревожности. Перспективным направлением, по мнению авторов, является создание школ психологической устойчивости для пожилых людей при социальных службах.

Заключение

Для пожилого и старческого возраста характерно снижение постурального контроля, что чаще всего приводит к развитию постуральной нестабильности и падениям как крайнему ее проявлению. Исследования данного вопроса выявили основные причины падения, факторы риска. Помимо целого ряда заболеваний, сегодня в качестве причин падений изучаются такие вопросы, как темпы старения организма, инсомния, а также личностная тревожность. Высокая распространенность зарегистрированных падений, потребовавших медицинской помощи, свидетельствует о недостаточной работе по их профилактике

в области практической гериатрической службы. Рекомендации увеличить физическую активность едва ли выполнимы пациентами с хроническими заболеваниями и пациентами с личностной тревожностью. Наиболее перспективным в плане профилактики падений в пожилом возрасте на сегодняшний день является изучение параметров ходьбы у людей пожилого и старческого возраста, что позволяет прогнозировать степень ухудшения их мобильности и риск падений, а также создание школ психологической поддержки при социальных службах.

Литература

1. Агронович Н.В., Анопченко С.А., Агранович В.О. Медико-социальные аспекты занятий умеренной физической активностью в пожилом возрасте // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 13–17.

2. Анопченко А.С., Агранович Н.В., Кнышова С.А. и др. Физическая активность в пожилом и старческом возрасте: миф или реальность? // Адаптивная физ. культура. 2015. № 3. С. 33–35.

3. Бакишина А.И., Поланцева Н.Н., Эпов Е.К. Асан хатха-йога // ВОЗток. 2016. № 74. С. 15–17.

4. Басов Н.Ф. Учет психологических особенностей людей пожилого возраста в социальной работе // Вестн. КГУ им. Н.А. Некрасова. 2013. Т. 19. С. 153–156.

5. Власова И.А. Биологический возраст и уровень здоровья пожилых лиц, занимающихся физическими тренировками // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2011. № 5. С. 65–68

6. Гаврилов Д.Н., Малинин А.В., Пухов Д.Н. Содержание теоретической части занятий адаптивной физической культурой в физкультурно-оздоровительном клубе // Адаптивная физ. культура. 2017. № 3. С. 39–40.

7. Грибанов А.В., Шерстенникова А.К. Физиологические механизмы регуляции постурального баланса человека (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2013. № 4. С. 20–29.

8. Гудков А.Б., Демин А.В., Грибанов А.В. и др. Возрастные особенности компонентов постурального контроля у женщин 55–64 лет // Экология человека. 2016. № 11. С. 35–41.

9. Демин А.В., Мороз Т.П., Синицкая Е.Ю. Особенности постурального контроля у женщин в возрасте 60–76 лет с различным уровнем артериального давления // Журн. мед.-биол. исследований. 2014. № 2. С. 30–36.

10. Демин А.В., Мороз Т.П. Особенности ходьбы и качества жизни у женщин пожилого возраста с синдромом падений // Безопасность здоровья человека. 2016. № 2. С. 31–41.

11. Джогерст Д. Случаи падения у лиц пожилого возраста // Рос. семейный врач. 1997. № 1. С. 26–29.

12. Замерград М.В. Нарушения равновесия у пожилых // Неврол., нейропсихиат., психосом. 2012. № 1. С. 101–105.

13. Зарудский А. Падение как острое состояние в гериатрии // Врач. 2016. № 6. С. 25.

14. Зитева О.О., Повереннова Е.И. Постуральные нарушения у людей пожилого возраста по данным компьютерной стабилометрии // Саратов. науч.-мед. журн. 2013. Т. 9. № 2. С. 101–105.

15. Ильницкий А.Н., Бахмутова И.В., Литвинова А.Е. Клиническая эпидемиология падений в пожилом и старческом возрасте при сахарном диабете // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та (серия «Медицина. Фармация»). 2011. № 22. С. 77–81.

16. Ильницкий А.Н., Ивко К.О., Фадеева П.А. Оценка когнитивной функции и качества жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок // Науч. результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4. № 1. С. 16–26.

17. Качан Е.Ю., Ивко К.О., Трофимова С.В. Повышение резервных возможностей организма пожилых людей: роль физической активности // Врач. 2013. № 2. С. 30–33.

18. Качан Е.Ю., Колесников И.В., Терехина Р.Н. Влияние регулярных занятий финской ходьбой на метаболические нарушения в группе лиц пожилого и старческого возраста // Учен. записки ун-та им. П.Ф.Лесгафта. 2013. № 7. С. 64–67.

19. Коркушко О.В., Шатило В.Б. Ускоренное старение и пути его профилактика // Буковин. мед. вісн. 2009. Т. 13. № 4. С. 153–158.

20. Кряжев В.Д. Новые физкультурно-оздоровительные технологии Школы здоровья для лиц пожилого возраста // Вестн. спортивной науки. 2012. № 2. С. 49–52.

21. Логинов С.И., Мальков М.Н., Николаев А.Ю. Гендерные особенности проявления повседневной физической активности сидячего поведения в выборке пожилых жителей Сургута // Успехи геронтол. 2017. № 4. Т. 30. С. 573–578.

22. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Расстройства сна у пожилых пациентов // Современная тер. в психиат. и неврол. 2015. № 2. С. 4–9.

23. Майер О.Б., Мурашова А.В. Оздоровительная китайская гимнастика тайцзицюань для пожилых людей. 2. Представленность в наукометрических базах Web of Science и SCOPUS // Вестн. Новосибир. гос. педиатрич. ун-та. 2015. № 1. С. 31–45.

24. Мороз Т.П., Демин А.В. Особенности проявления синдрома падений у женщин пожилого возраста при стабилометрическом исследовании // Журн. мед.-биол. исследований. 2016. № 2. С. 25–30.

25. Мороз Т.П., Демин А.В., Волова А.А. Особенности качества жизни у женщин старческого возраста с синдромом падений // Журн. мед.-биол. исследований. 2014. № 3. С. 56–61.

26. Мороз Т.В., Демин А.В., Грибанов А.В. Особенности динамических компонентов постурального контроля у женщин пожилого возраста с различным темпом старения // Журн. мед.-биол. исследований. 2015. № 3. С. 23–29.

27. Нагорнова Н.А. Исследование мотивационно-потребностной сферы лиц пожилого возраста // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2012. Т. 14. № 2 (6). С. 1480–1484.

28. Ниимура Х., Фуджии Ч., Семенова Н.Д. Достойное старение и Морита-терапия: психотерапия для пожилых // Соц. клин. психиатр. 2014. Т. 24. № 1. С. 61–64.

29. Овчинников Ю.Д., Стародубец А.И. Изучение биомеханики движений у лиц пожилого возраста // Адаптивная физ. культура. 2017. № 3. С. 23–24.

30. Петрунина С.В. Исследование влияния оздоровительной ходьбы на двигательную активность пожилых людей // Междунар. науч.-исслед. журн. 2013. № 5–3. С. 37–39.

31. Сафонова Ю.А. Боль и падения в пожилом возрасте, что первично? Пути решения проблемы // Практич. мед. 2015. № 3–2. С. 161–164.

32. Сафронова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 342–346.

33. Филонемко С.П., Якушин С.С. Двуединая врачебная тактика предупреждения низкоэнергетических переломов у лиц пожилого возраста — лечение остеопороза и профилактика падений // Архивъ внутренней мед. 2014. № 5. С. 66–70.

34. Чернышкова Е.М. Медико-социальные риски пролонгирования активного образа жизни пожилых людей // Фундаментальные исследования. 2012. № 3. С. 358–360.

35. Bhangu J., King-Kallimanis B.L., Orna A. et al. Falls, non-accidental falls and syncope in community-dwelling adults aged 50 years and older: Implications for cardiovascular assessment // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. i. 7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180997. Дата обращения: 30 июля 2018 г.

36. Conell J., Lewitzka U. Adapted psychotherapy for suicidal geriatric patients with depression // BMC Psychiat. 2018. Vol. 18. i. 203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006781/ (дата обращения 27 июля 2018 г.).

37. *Hayley A.C., Williams L.J., Kennedy G.A. et al.* Excessive daytime sleepiness and falls among older men and women: cross-sectional examination of a population-based sample // BMC Geriat. 2015. Vol. 15. i. 74. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491238/ (дата обращения 1 августа 2018 г.).

38. Hill K.D., Suttanon P., Lin S.I. et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // BMC Geriat. 2018. Vol. 18. i. 3. doi: 10.1186/s12877-017-0683-1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756346/ (дата обращения: 26 июля 2018 г.).

39. Skalsca A., Wizner B., Piotrowicz K. et al. The prevalence of falls and their relation to visual and hearing impairments among a nation-wide cohort of older Poles // Exp. Geront. 2013. Vol. 48. P. 140–146. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261517 (дата обращения 25 июня 2018 г.).

40. Stenhagen M., Ekström H., Nordell E., Elmståhl S. Falls in the general elderly population: a 3- and 6- year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study «Good ageing in Skane» // BMC Geriat. 2013. Vol. 13. i. 81. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919320. doi: 10.1186/1471-2318-13-81 (дата обращения 1 августа 2018 г.).

41. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk // Postgrad Med. 2015. Vol. 127. I. 3. P. 330–337. doi: 10.1080/00325481.2014.996112. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539567 (дата обращения 26 июля 2018 г.).

Поступила в редакцию 26.11.2018
После доработки 02.12.2018
Принята к публикации 24.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 469–476

E. S. Lapteva, M. R. Tsutsunava, G. M. Podoprigora, D. S. Diachkova-Gertseva

FALLS IN THE ELDERLY AND SENIOR AGE PREVENTION PERSPECTIVES

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: amspiter@mail.ru

The high prevalence of reported falls among elderly people whom medical care was required indicates ineffective work provided to prevent them. The purpose of this systematic review was to describe the status of the postural balance in an elderly person issue and to identify preventive interventions aimed at reducing the number of the falls in the elderly, whose effectiveness has been proven empirically. The sample included 32 studies conducted over the period from 2012 to 2018 with the participation of persons aged 55 years and older, apart from the studies involving persons with diabetes mellitus or other chronic diseases. The main areas of the study for the prevention of the falls in the elderly are the assessment of the regular physical activity role (FA), common exercises and their impact on the biological age and age-related involution of human functionality, factors that prevent FA, and motivation for FA. The studies being conducted do not take into account conditionally established groups of patients: patients with the chronic diseases, patients relatively healthy and patients with personal anxiety. The most promising studies in terms of the falls prevention in the elderly people today are the walking parameters in elderly people study, which makes it possible to predict the degree of deterioration of their mobility and the falls risk, as well as setting up the schools of psychological support in terms of social services.

Key words: *elderly, falls in the elderly, posturalny balance, falls prevention*

© А. К. Иорданишвили, 2019
УДК 612.313.6-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 477–482

А. К. Иорданишвили [1, 2]

РОТОВАЯ ЖИДКОСТЬ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МИКРОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 198302, Санкт-Петербург, ул. Марш. Казакова, 14, корп. 3; [2] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: mdgrey@bk.ru

У 275 человек 25–86 лет (69 мужчин и 206 женщин), в том числе 74 пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника, алкоголизмом, хронической болезнью почек, изучены физико-химические свойства и микрокристаллизация ротовой жидкости с применением различных лабораторных методов. Показано, что возрастные изменения состава и свойств смешанной слюны и особенности её микрокристаллизации обусловливаются не только процессами старения организма, но и сопутствующими хроническими заболеваниями. По мере старения, на фоне снижения саливации, в ротовой жидкости увеличивается содержание общего белка, снижается *Ca/P* коэффициент, а также повышается её вязкость. Выявлена возрастная динамика микрокристаллизации ротовой жидкости у здоровых взрослых людей. В молодом и среднем возрасте чаще встречаются I и IIA типы микрокристаллизации смешанной слюны при длине главных осей дендритных кристаллов 802,6±79,3 и 792,2±98,7 мкм соответственно. У лиц старших возрастных групп, не имеющих четких клинических проявлений хронических заболеваний, чаще встречаются IIБ и IIВ типы микрокристаллизации ротовой жидкости при уменьшении длины главных осей дендритных кристаллов до 618±77,3 и 581,4±69,9 мкм соответственно. При клинически выраженной психосоматической патологии у людей пожилого и старческого возраста чаще встречаются IIВ и IIIA типы микрокристаллизации ротовой жидкости при достоверном уменьшении длины главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости до 413,2±94,6 мкм.

Ключевые слова: ротовая жидкость, смешанная слюна, возрастные изменения, слюнные железы, состав и свойства ротовой жидкости, физико-химические свойства смешанной слюны, микрокристаллизация ротовой жидкости, психосоматическая патология

Функции слюнных желёз многообразны — защитно-трофическая, инкреторная, экскреторная, регуляторная [1, 17]. Наибольшее прикладное значение в повседневной клинической практике врачей различного профиля имеет исследование физико-химического состава смешанной слюны [2, 9], а в последние два десятилетия — микрокристаллизации [11–13]. В литературе середины прошлого столетия отмечалось, что по мере старения организма человека скорость секреции слюны увеличивается, а к старости уменьшается [3, 5, 16, 18], с возрастом резко повышается уровень кальция, отчетливо увеличивается содержание натрия и калия, особенно после 50 лет, однако отношение *Na/K* остается нормальным [14, 15]. Кроме того, в смешанной слюне после 40 лет повышается содержание плотного остатка [4], что может иметь патогенетическое значение в развитии саливалитов [7]. Также отмечалось, что в старческим возрасте скорость секреции слюны резко уменьшается из-за атрофии клеток паренхимы больших (околоушные, подчелюстные, подъязычные) и малых слюнных желёз [6].

В начале текущего столетия по-прежнему большое внимание уделяется исследованию ротовой жидкости из-за неинвазивного способа её забора [10]. Уделяя внимание изучению состояния местного иммунитета полости рта на основании лабораторной оценки ротовой жидкости (смешанной слюны) [2], до сих пор не изучены возрастные особенности ее физико-химических свойств микрокристаллизации, в том числе у людей пожилого и старческого возраста, страдающих различной психосоматической патологией.

Цель исследования — изучение возрастных физико-химических свойств и микрокристаллизации ротовой жидкости, а также их изменение при психосоматической патологии у людей старших возрастных групп.

Материалы и методы

Физико-химические свойства и особенности микрокристаллизации ротовой жидкости были исследованы у 275 человек (69 мужчин и 206 женщин) 25–86 лет (*рис. 1*). Лица молодого и среднего возраста были практически здоровы. 88 лиц пожилого и старческого возраста не имели чётких клинических проявлений хронических заболеваний, были достаточно подвижны, способны не только к самостоятельному обслуживанию, но и к участию в обычном для их возраста и навыков трудовом процессе, имели также сохранённый интеллект и заинтересованность в общественной жизни. Остальные 71 человек из старших возрастных групп имели клинически выраженную патологию с характерными для неё периодическими обострениями при наличии периодов ремиссии различной продолжительности, сохраняли подвижность и способность к самообслуживанию, имели сохранный интеллект при ограниченном участии в трудовом процессе. 45 таких пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа, 21 — хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), 16 — хроническим алкоголизмом, 20 — хронической болезнью почек (ХПН на фоне гемодиализа).

Исследовали следующие физико-химические показатели ротовой жидкости: количество и скорость секреции, прозрачность, кислотность, буферную ёмкость, вязкость, поверхностное натяжение, а также содержание в ней общего белка, Ca, P, коэффициент Ca/P, согласно общепринятым рекомендациям [8]. Материалом кристаллографического исследования также служила смешанная слюна (ротовая жидкость), которую готовили

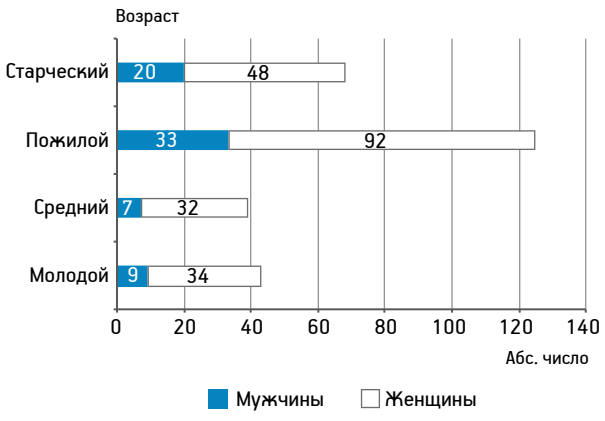


Рис. 1. Распределение обследованных людей по полу и возрасту

и оценивали по методике О. Ю. Пузиковой [12]. На предметное стекло помещали одну каплю ротовой жидкости с помощью пипетки. Далее предметное стекло помещали в термостат на 60 мин при 37 °С. По завершении высохшую каплю исследовали под микроскопом «Микрон-400М» (Россия) с последующим фотографированием. Согласно классификации микрокристаллизации (МКС) ротовой жидкости по О. Ю. Пузиковой [12] выделяют следующие типы:

- I — характерен чёткий рисунок крупных удлинённых кристаллопризматических структур, идущих от центра капли, сросшихся между собой и имеющих древовидную или папоротникообразную форму, находящихся по всему полю зрения, органическое вещество расположено в небольшом количестве по периферии;
- IIA — рисунок, характерный I типу МКС: в центре капли видны отдельные дендритные кристаллопризматические структуры меньших размеров или по всему полю; большое количество органического вещества;
- IIБ — по всему полю видны чёткие длинные кристаллы, имеющие древовидную или папоротникообразную форму, небольшое количество органического вещества по периферии;
- IIB — в центре капли видны отдельные кристаллы звёздчатой формы, по краям — чёткие длинные кристаллы, характерные для первого типа;
- IIIA — отдельные кристаллы в виде прута или веточек, расположенных по всему полю;
- IIIБ — по всей площади капли просматривается большое количество изометрически расположенных кристаллических структур звёздчатой округлой и неправильной формы;
- IIIB — полное отсутствие кристаллов в поле зрения.

Для детальной оценки изменения кристаллов ротовой жидкости изучали размеры главных осей дендритных кристаллов по общепринятой методике [13]. По завершении исследования проведена статистическая оценка полученного цифрового материала. Исследуемые показатели в работе представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна—Уитни при отличии от нормального распределения. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия

Шапиро—Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли χ^2-критерий Пирсона с учетом поправки Мантеля—Хэнзеля на правдоподобие. Критический уровень значимости ρ считали равным 0,05. Случаи, когда ρ находился в диапазоне 0,05—0,1, расценивали как наличие тенденции.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённых лабораторных исследований ротовой жидкости представлены в *табл. 1* и *2*. Так, у лиц молодого и среднего возраста достоверных различий состава и свойств ротовой жидкости не установлено ($\rho \geqslant 0,05$). По мере старения, на фоне снижения саливации, у лиц пожилого и старческого возраста в ротовой жидкости достоверно увеличивалось содержание общего белка, снижался коэффициент Ca/P, а также повышалась вязкость слюны ($\rho \leqslant 0,01$).

В качестве одного из важных факторов, влияющих на физико-химические свойства ротовой жидкости, и, в частности, на снижение саливации у людей пожилого и старческого возраста, было наличие у них разных психосоматических заболеваний, а также приём лекарственных препаратов (см. табл. 2). Так, достоверное снижение скорости секреции, повышение содержания в ротовой жидкости общего белка, снижение коэффициента Ca/P, а также повышение вязкости смешанной слюны, по сравнению с практически здоровыми лицами старших возрастных групп, отмечено у людей пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническим алкоголизмом и ХПН ($\rho \leqslant 0,05$). Следует отметить, что при клиническом обследовании жевательного аппарата у всех пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническим алкоголизмом и хронической болезнью почек, отмечали сухость и гиперемию слизистой оболочки полости рта и языка. Очевидно, гипосиалия способствова-

Таблица 1

Состав и свойства ротовой жидкости у лиц разного возраста, *X±m*

Показатель	Возраст			
	молодой	средний	пожилой	старческий
Скорость секреции, мл/мин	4,27±0,11	4,24±0,12	3,22±0,11*	3,28±0,13*
Общий белок, г/л	3,66±0,09	3,69±0,08	4,67±0,11*	4,56±0,12*
Вязкость, пуаз.	6,12±0,32	6,11±0,35	7,74±0,33*	7,72±0,21*
Ca, г/л	1,44±0,05	1,45±0,03	1,22±0,03*	1,21±0,02*
P, г/л	5,40±0,05	5,25±0,06	7,31±0,04*	7,32±0,04*
Ca/*P*	0,23±0,04	0,24±0,03	0,15±0,01*	0,16±0,02*

* $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями у пациентов молодого и среднего возраста.

Таблица 2

Состав и свойства ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста с разными хроническими психосоматическими заболеваниями, *X±m*

Показатель	Заболевание			
	сахарный диабет 2-го типа	хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника	хронический алкоголизм	хроническая болезнь почек
Скорость секреции, мл/мин	2,59±0,19*	3,26±0,17	2,61±0,13*	2,07±0,23*
Общий белок, г/л	5,56±0,21*	4,69±0,16	5,47±0,14*	5,66±0,18*
Вязкость, пуаз.	8,72±0,29*	7,11±0,35	8,11±0,31*	8,27±0,22*
Ca, г/л	1,28±0,04	1,22±0,03	1,29±0,04*	1,29±0,03*
P, г/л	6,40±0,06*	7,25±0,06	6,39±0,03*	6,39±0,05*
Ca/*P*	0,31±0,03*	0,17±0,03	0,29±0,07*	0,32±0,03*

* $p \leq 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями у людей старших возрастных групп при отсутствии хронической психосоматической патологии.

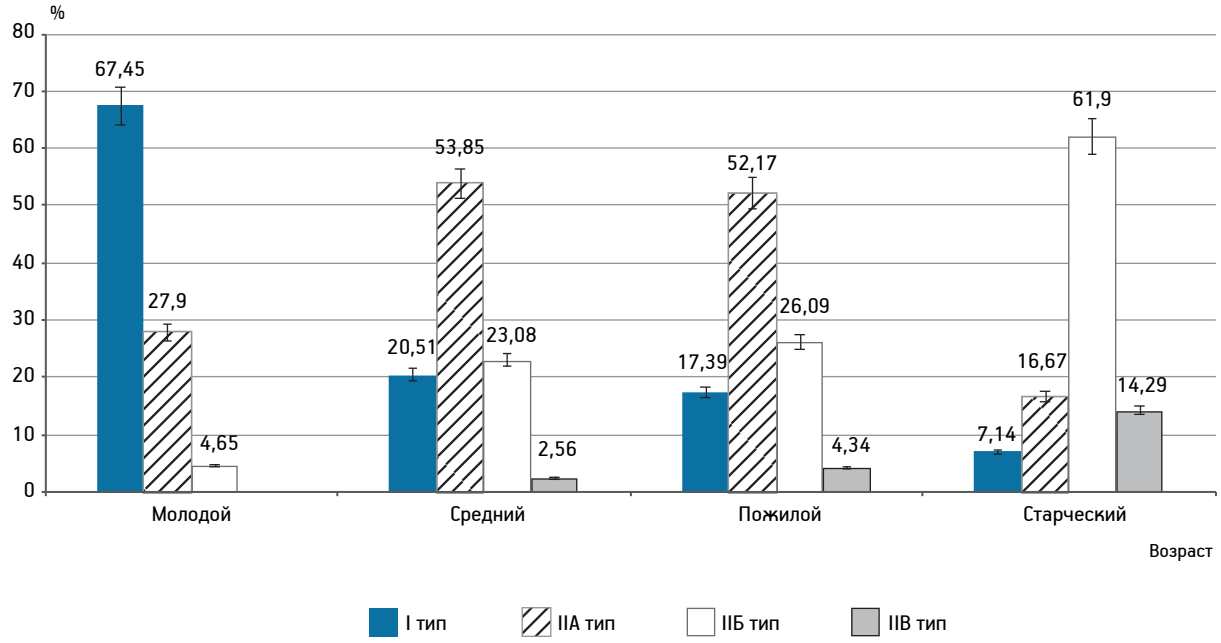


Рис. 2. Распределение людей разного возраста, не имеющих чётких клинических проявлений хронических заболеваний, по типам микрокристаллизации ротовой жидкости

ла микротравматизации слизистой оболочки полости рта и языка при приёме пищи. Это обусловливало развитие катарального воспаления слизистой оболочки полости рта и языка, а следовательно, объясняло наличие у этих пациентов застойной гиперемии и отёка этих органов и тканей.

У людей старших возрастных групп, страдающих хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста, не страдающих психосоматическими заболеваниями, изменений физико-химического состава и свойств ротовой жидкости не отмечено ($p \geqslant 0{,}05$).

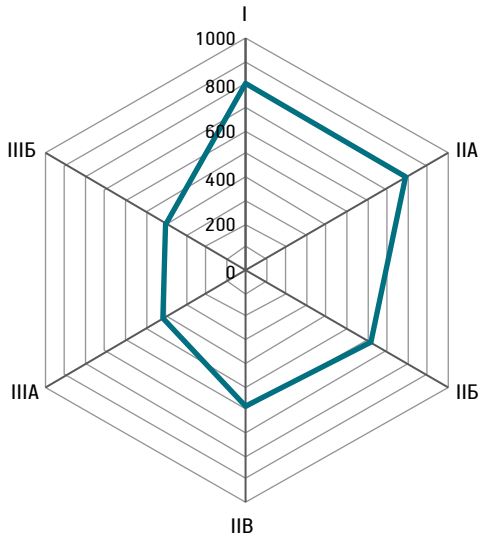


Рис. 3. Средние величины длины осей дендритных кристаллов при разных типах микрокристаллизации ротовой жидкости у взрослых людей, мкм

При исследовании МКС ротовой жидкости у лиц молодого и среднего возраста чаще выявляли I и IIA типы смешанной слюны (*рис. 2*): в молодом возрасте — в 67,45 и 27,9 %, в среднем — в 20,51 и 53,85 % соответственно ($p \leqslant 0{,}001$). При I и IIA типе МКС смешанной слюны длина главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости независимо от пола и возраста составила 802,6±79,3 и 792,2±98,7 мкм соответственно (*рис. 3*). С возрастом, независимо от пола, при отсутствии хронической психосоматической патологии увеличивалась встречаемость IIБ и IIВ типа МКС ротовой жидкости ($p \leqslant 0{,}05$): в пожилом возрасте — 26,09 и 4,34 %, в старческом — 61,9 и 14,29 % соответственно ($p \leqslant 0{,}01$). При IIБ и IIВ типе МКС ротовой жидкости отмечено уменьшение длины главных осей дендритных её кристаллов до 618,5 ±77,3 и 581,4±69,9 мкм соответственно ($p \leqslant 0{,}01$).

Наибольшие изменения при МКС ротовой жидкости у пожилых и старых людей выявлены при наличии у них различной клинически выраженной психосоматической патологии. Так, у людей пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническим алкоголизмом, хронической болезнью почек, чаще встречался IIIA тип МКС ротовой жидкости (*рис. 4*) — в 73,4; 87,5 и 78,26 % случаев соответственно при умень-

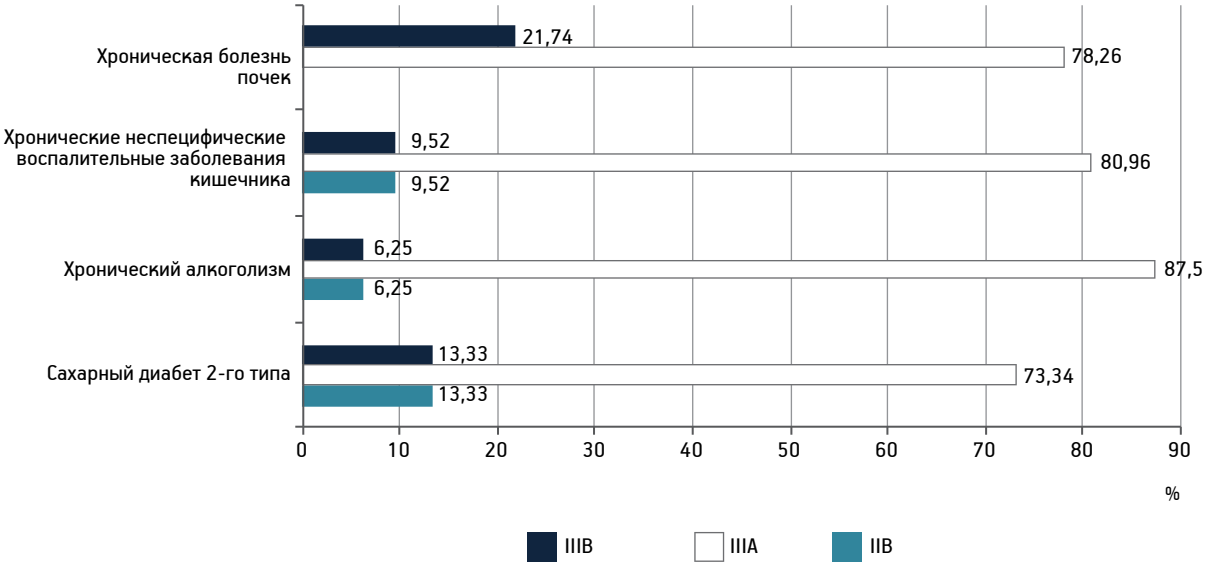


Рис. 4. Частота разных типов микрокристаллизации ротовой жидкости у лиц старших возрастных групп с чёткими клиническими проявлениями хронического заболевания внутренних органов и систем организма

шении длины главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости до 413,2±94,6 мкм ($\rho \leqslant 0{,}001$). У лиц старших возрастных групп с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника чаще определяли IIB тип (80,96 %) МКС ротовой жидкости при уменьшении длины главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости до 593,2±79,7 мкм ($\rho \leqslant 0{,}01$), что подтверждают ранее проведённые исследования [4, 9, 11]. У обследованных пациентов не выявлено IIIB типа МКС ротовой жидкости, так как его обычно наблюдают у тяжело больных людей.

Заключение

Исследование позволило изучить возрастные особенности физико-химического состава и микрокристаллизации ротовой жидкости у взрослых людей, а также влияние на эти показатели различной хронической психосоматической патологии. Показано, что возрастные изменения состава и свойств смешанной слюны и особенности её микрокристаллизации обусловливаются не только процессами старения организма, но и сопутствующими хроническими заболеваниями. По мере старения, на фоне снижения саливации, в ротовой жидкости определяется увеличение содержания общего белка, снижение коэффициента Ca/P, а также повышение её вязкости. Достоверных возрастных особенностей микрокристаллизации ротовой жидкости у взрослых людей при отсутствии психосоматических заболеваний не установлено. В таких случаях у взрослых людей, независимо от возраста и пола, чаще встречали I и IIA тип микрокристаллизации смешанной слюны, а длина главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости в таких случаях колебалась от 792,2±98,7 до 802,6±79,3 мкм. При наличии у людей старших возрастных групп хронической психосоматической патологии отмечены особенности микрокристаллизации ротовой жидкости. При сахарном диабете 2-го типа, хроническом алкоголизме, хронической болезни почек у людей пожилого и старческого возраста чаще встречали III тип, а при хронических неспецифических воспалительных заболеваний кишечника — IIB тип микрокристаллизации ротовой жидкости. В таких случаях отмечено достоверное уменьшение длины главных осей дендритных кристаллов ротовой жидкости до 582,2±69,9 мкм при IIB типе и до 473,2±89,5 мкм — при III типе микрокристаллизации ротовой жидкости.

Литература

1. *Бельских А.Н., Бельских О.А. Иорданишвили А.К.* Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат, 2016.

2. *Жмудь М.В., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К.* Слюнокаменная болезнь: возрастные изменения состава и свойств смешанной слюны и лечение с применением малоинвазивных технологий и профилактика рецидивирования // Курск. науч.-практич. журн. «Человек и его здоровье». 2015. № 3. С 28–34.

3. *Иорданишвили А.К., Филиппова Е.В., Либих Д.А., Рыжак Г.А.* Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп // Ин-т стоматологии. 2012. № 4 (57). С. 80–81.

4. Иорданишвили А.К., Веретенко Е.А., Мироненко А.Н. Медицинские, социальные, экономические и юридические аспекты стоматологического лечения людей старших возрастных групп // Экология и развитие общества. 2015. № 3 (14). С. 63–65.

5. Иорданишвили А.К., Самсонов В.В. Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп // Экология и развитие общества. 2012. № 3 (5). С. 73–74.

6. Иорданишвили А.К., Веретенко Е.А., Балин Д.В. Оценка эффективности стоматологической реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с полной утратой зубов // Вест. Рос. ВМА. 2014. № 4. С. 123–126.

7. Иорданишвили А.К., Мороз П.В., Перемышленко А.С. и др. Пульпа зуба и патология пародонта: клинико-морфологические параллели // Уральск. мед. журн. 2017. № 8. С. 4–7.

8. Иорданишвили А.К. Физиология и патофизиология жевательно-речевого аппарата. СПб.: Человек, 2016.

9. Иорданишвили А.К., Рыбакова М.Г., Перемышленко А.С., Дягилев А.И. Клинико-морфологические параллели в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. СПб.: Человек, 2018.

10. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология. 2017. № 2. С. 13–15.

11. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Переверзев В.С. Характеристика микрокристаллизации смешанной слюны у взрослых людей, страдающих заболеваниями слюнных желёз // Кубанск. науч. мед. вестн. 2016. № 4 (159). С. 71–75.

12. Пузикова О.Ю. Прогнозирование развития кариеса зубов с учётом интегрированных показателей и математического моделирования: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск: ОГМА, 1999.

13. Реди нова Т.Л. Микрокристаллизация слюны у детей после приема углеводов и проведения профилактических противокариозных мероприятий // Стоматология. 1989. Т. 68. № 4. С. 62–63.

14. Самсонов В.В., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Лобейко В.В., Рыжак Г.А. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 540–543.

15. Тытюк С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат, 2016.

16. Хавинсон В.Х. Предисловие // В кн.: Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011. С. 6–7.

17. Banks P. A prospective 20-year audit of a consultant workload // Brit. Orthodont. Soc. Clin. Effectiv. Bull. 2010. Vol. 25. P. 15–18.

18. Weidlich P. Association between periodontal diseases and systemic diseases // Braz. Oral. Res. 2008. Vol. 22. Suppl. 1. P. 32–43.

Поступила в редакцию 26.10.2018
После доработки 26.10.2018
Принята к публикации 14.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 3. P. 477–482

A. K. Jordanishvili [1, 2]

ORAL LIQUID ADULT: AGE PECULIARITIES OF THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND MICRO CRYSTALLIZATION

[1] I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 14 korp. 3 Marshal Kazakov str., St. Petersburg 198302;
[2] S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: mdgrey@bk.ru

In 275 (69 men and 206 women) aged 25 to 86 years, including 74 elderly and old people suffering from type 2 diabetes mellitus, chronic nonspecific inflammatory bowel diseases, alcoholism, chronic kidney disease with the use of various laboratory methods, age-specific features of physical and chemical properties and microcrystallization of oral fluid were studied. It is shown that age-related changes in the composition and properties of mixed saliva and the peculiarities of its microcrystallization are due not only to the aging process, but also to concomitant chronic diseases. As you age, with a decrease in salivation in the oral fluid is determined by increasing the total protein content, reducing the *Ca*/*P* ratio, as well as increasing its viscosity. Age dynamics of microcrystallization of oral fluid in healthy adults was revealed. At young and middle age, types I and IIA of mixed saliva microcrystallization are more common at the length of the main axes of dendritic crystals of oral fluid equal, respectively, to 802,6±79,3 μm and 792,2±98,7 μm. In persons of older age groups without clear clinical manifestations of chronic diseases, IIB and IIC microcrystallization of oral fluid are more common with a decrease in the length of the main axes of dendritic crystals, respectively, to 618±77,3 μm and 581,4±69,9 μm. In the presence of clinically expressed psychosomatic pathology in elderly and senile people, the second and third types of microcrystallization of oral fluid are more common with a significant reduction in the length of the main axes of dendritic crystals of oral fluid to 413,2±94,6 μm.

Key words*: oral fluid, mixed saliva, age-related changes, salivary glands, composition and properties of oral fluid, physico-chemical properties of mixed saliva, microcrystallization of oral fluid, psychosomatic pathology*

Мезотели внутренние

Антиоксидантные природные омолаживающие средства

Мезотели для внутреннего применения — линия базовых средств ревитализации, включающая в себя:

- **Мезотель**
  на основе холина
- **Мезотель Beauty**
  с цинком и витаминами
- **Мезотель Neo**
  с ресвератролом
- **Мезотель Tabs**
  с ресвератролом, глицином, витамином B_6



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