УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2010

Russian Academy of Sciences • Division of Biological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 23, № 4

Editorial Board:

V.N. Anisimov	(St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson	(St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
V.S. Baranov	(St. Petersburg)
A.I. Gaziev	(Pushchino)
A.D. Nozdrachev	(St. Petersburg)
A.M. Olovnikov	(Moscow)
P.A. Vorobiev	(Moscow)
Yu.P. Nikitin	(Novosibirsk)

International Advisory Board:

A.L. Azin	(Yoshkar-Ola)	I.M. Kvetnoy	(St. Petersburg)
A.V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	L.B. Lazebnik	(Moscow)
A.L. Ariev	(St. Petersburg)	A.I. Martynov	(Moscow)
V.V. Bezrukov	(Kiev)	V.S. Myakotnykh	(Ekaterinburgh)
M. Davidovich	(Beograd)	M.A. Paltsev	(Moscow)
M.I. Davydov	(Moscow)	M. Passeri	(Parma)
C. Francheschi	(Bologna)	R.J. Reiter	(San Antonio)
N.K. Gorshunova	(Kursk)	G.S. Roth	(Baltimore)
V.T. Ivanov	(Moscow)	V.N. Shablin	(Moscow)
N.N. Kipshidze	(Tbilisi)	V.P. Skulachev	(Moscow)
T.B.L. Kirkwood	(Newcastle)	J. Troisi	(Malta)
V.K. Koltover	(Chernogolovka)	J. Vijg	(San Antonio)
F.I. Komarov	(Moscow)	R. Weindruch	(Madison)
O.V. Korkushko	(Kiev)	T. von Zglinicki	(Newcastle)
E.A. Korneva	(St. Petersburg)	O.G. Yakovlev	(Samara)
G.P. Kotelnikov	(Samara)	A.I. Yashin	(Durham)

Published since 1997
Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus

St.PETERSBURG • 2010

Российская академия наук • Отделение биологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Геронтологическое общество
Северо-Западное отделение РАМН

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 23, № 4

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
В.С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
П.А. Воробьев	(Москва)	
А.И. Газиев	(Пущино)	
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)	
А.Д. Ноздрачев	(Санкт-Петербург)	
А.М. Оловников	(Москва)	

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	О.В. Коркушко	(Киев)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
В.В. Безруков	(Киев)	Л.Б. Лазебник	(Москва)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Н.К. Горшунова	(Курск)	М.А. Пальцев	(Москва)
М. Давидович	(Белград)	М. Пассери	(Парма)
М.И. Давыдов	(Москва)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
В.Т. Иванов	(Москва)	В.П. Скулачёв	(Москва)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троизи	(Мальта)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Болонья)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE и Index Copernicus

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2010

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2010. Т. 23. № 4. 164 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и Благотворительного фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни»

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 Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 596-8607. Факс (812) 596-8947
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап», тел. (812) 542 4045.
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 15.01.2011 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 20,5.

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

© Успехи геронтологии, 2010
© Геронтологическое общество, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Данилова Р. И., Голубева Е. Ю., Емельянова А. С.
Демографические аспекты социальной безопасности пожилого населения в Баренцев-Евроарктическом регионе — 509

Danilova R. I., Golubeva E. Yu., Emelyanova A. S.
Demographic aspects of social security of elderly population in the Barents Euro-Arctic region

Рыбина О. Ю., Зайцев А. А., Рощина Н. В., Пасюкова Е. Г.
Нейроэндокринная система в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* — 518

Rybina O. Yu., Zaitsev A. A., Roshina N. V., Pasyukova E. G.
Neuroendocrine system in *Drosophila melanogaster* lifespan control

Писарук А. В.
Молекулярно-генетический механизм онтогенетических часов — 527

Pisaruk A. V.
Ontogenetic clock: molecular-genetic mechanism

Иванов С. В., Костоглодов Ю. К.
Морфологическое и хроноэпидемиологическое обоснование лунасенсорной функции эпифиза в контексте редумерной гипотезы старения — 536

Ivanov S. V., Kostoglodov Yu. K.
Morphological and chronoepidemiological motivation of lunasensory pineal gland function in the context of redumer hypothesis of aging

Шатило В. Б., Бондаренко Е. В., Антонюк-Щеглова И. А.
Особенности мелатонинобразующей функции эпифиза у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью — 539

Shatilo V. B., Bondarenko E. V., Antoniuk-Shcheglova I. A.
Pineal gland melatonin-producing function in elderly patients with hypertensive disease: age peculiarities

Линькова Н. С., Полякова В. О., Трофимов А. В., Севостьянова Н. Н., Кветной И. М.
Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при его старении — 543

Linkova N. S., Polyakova V. O., Trofimov A. V., Sevostianova N. N., Kvetnoy I. M.
Influense of peptides from pineal gland on thymus function at aging

Севостьянова Н. Н., Трофимов А. В., Линькова Н. С., Полякова В. О., Кветной И. М.
Индуцированное старение тимуса: радиационная модель и перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения — 547

Sevostianova N. N., Trofimov A. V., Linkova N. S., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.
Induced thymus aging: radiation model and application perspective for low intensive laser radiation

Ямшанов В. А.
Болезни возраста, зависящие от состояния геомагнитного поля в период внутриутробного развития — 554

Yamshanov V. A.
Age diseases depending on geomagnetic field activity inside the womb period

Чистяков В. А., Денисенко Ю. В.
Имитационное моделирование старения дрозофилы *in silico* — 557

Chistyakov V. A., Denisenko Yu. V.
Simulation of Drosophila aging *in silico*

Пинхасов Б. Б., Шорин Ю. П., Скосырева Г. А., Селятицкая В. Г.
Характер ожирения и скорость старения у женщин с нарушениями репродуктивной функции — 564

Pinhasov B. B., Shorin Yu. P., Skosyreva G. A., Selyatitskaya V. G.
Nature of obesity and the rate of aging in women with reproductive function disturbances

Горшунова Н. К., Терёшина Е. В., Украинцева Д. Н. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте: некоторые особенности патогенеза	570	*Gorshunova N. K., Tereshina E. V., Ukraintzeva D. N.* Hypertension in the aged: some peculiarities of pathogenesis
Арьев А. Л., Овсянникова Н. А., Жулёв Н. М., Евстратова Л. В. Цереброкардиоренальный синдром — новая концепция в гериатрии	579	*Ariev A. L., Ovsyannikova N. A., Zhulev N. M., Evstratova L. V.* Cerebrocardiorenal syndrome — the new concept in geriatrics
Вайсерман А. М., Халангот Н.Д., Писарук А. В., Мехова Л. В., Коляда А. К., Куценко К. Ю., Войтенко В. П. Предрасположенность к диабету II типа у жителей Украины, пренатальное развитие которых проходило во время голода 1932–1933 гг.	588	*Vaiserman A. M., Khalangot N. D., Pisaruk A. V., Mekhova L. V., Kolyada A. K., Kutsenko K. Yu., Voitenko V. P.* Predisposition to type II diabetes in Ukraine residents exposed to famine 1932–1933 during prenatal development
Абраменко Ю. В., Яковлев Н. А. Особенности клинических проявлений и изменений церебральной гемодинамики у пожилых мужчин и женщин на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии	593	*Abramenko Yu. V., Iakovlev N. A.* Characteristics of clinical presentations and cerebral hemodynamic changes in elderly men and women with initiatory stages of dyscirculatory encephalopathy
Мякотных В. С. Геронтологические аспекты послевоенной медицины (о настоящем и будущем госпиталей для ветеранов войн)	599	*Myakotnykh V. S.* Gerontology aspects of the post-war medicine (about the present and the future of hospitals for veterans of wars)
Архипова Н. С., Попова Е. К., Григорьева Л. В., Арьев А. Л. Особенности липидного профиля коренного и некоренного населения Республики Саха (Якутия) старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца	606	*Arkhipova N. S., Popova E. K., Grigorieva L. V., Ariev A. L.* Features of the lipid profile of indigenous and non-indigenous population of the Sakha Republic (Yakutia) of the senior age groups with coronary heart disease
Алиджанова Х. Г., Кауров Б. А., Артемьева О. В. Долгожительство: I. Социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты	611	*Alidzhanova H. G., Kaurov B. A., Artemyeva O. V.* Longevity: I. Social, clinical and some metabolic aspects
Деспотович Н., Эрчег П., Милошевич Д. П., Давидович М. Пункты скорой гериатрической помощи	621	*Despotović N., Erceg P., Milošević D. P., Davidović M.* Acute geriatric units
Темникова Е. А. Амбулаторное лечение пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: проблемы и пути решения	624	*Temnikova E. A.* Outpatient treatment of elderly patients with chronic heart failure: problems and solutions
Косарев В. В., Бабанов С. А. Возрастные и гендерные аспекты распространенности хронической обструктивной болезни легких	630	*Kosarev V. V., Babanov S. A.* Age and gender aspect of epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease
Горбунов А. В., Осокина Ю. Ю. Современная тактика лечения дистрофических заболеваний сетчатки у пациентов старшей возрастной группы	636	*Gorbunov A. V., Osokina J. J.* Modern tactics of the dystrophic retina disease treatment of patients of the elder age group

Иорданишвили А. К., Солдатов С. В., Солдатова Л. Н., Заборовский К. А., Рыжак Г. А.
Стоматологический статус людей пожилого и старческого возраста — 644

Iordanishvili A. K., Soldatov S. V., Soldatova L. N., Zaborovsky K. A., Ryzhak G. A.
The stomatologic status of people of elderly and senile age

Бабаев М. А., Лысенко А. В., Петрова О. А., Трофимова С. В., Ивко О. М.
Особенности профессиональной спортивной деятельности и риск развития ускоренного старения — 652

Babaev M. A., Lysenko A. V., Petrova O. A., Trofimova S. V., Ivko O. M.
Peculiarities of the professional sport occupation and risk of developing accelerated aging

Арьев А. Л., Рябова Т. С.
Морфологическая характеристика IgA-нефропатии в возрастном аспекте — 657

Ariev A. L., Ryabova T. S.
The morphological characteristic of IgA-nephropathy in age aspect

Авторский указатель к тому 23 (№ 1–4) — 665

Authors index to Vol. 23 (№ 1–4)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на дискете 3,5" или CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.

2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать 1/8—1/10 объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.

3. В тексте статьи 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 7 лет.

4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью 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, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. 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 визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.

7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.**

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. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.

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 пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:

а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (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) в 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 знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;

ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);

з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друг точкой с запятой (М.; Л.);

и) общее количество страниц не указывают.

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 даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.

13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.

14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

Статьи направлять по адресу:
197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову

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

© Коллектив авторов, 2010
УДК 312-053.9-058 (470.1)

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 509–517

Р. И. Данилова, Е. Ю. Голубева, А. С. Емельянова

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЦИАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В БАРЕНЦЕВ-ЕВРОАРКТИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ

Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, пр. Ломоносова, 4;
e-mail: prospa@pomorsu.ru

Обсуждается социальная безопасность пожилых людей на разных уровнях реализации геронтосоциальной политики в Баренцев-Евроарктическом регионе (БЕАР) в контексте Мадридского плана действий по проблемам старения. В сравнительном аспекте проанализированы демографические показатели, показывающие возрастные структуры регионов, входящих в БЕАР. Определены региональные различия и направления совершенствования геронтосоциальной политики для обеспечения безопасности жизнедеятельности пожилых людей в российской части БЕАР.

Ключевые слова: пожилой человек, социальная безопасность, демографические показатели, Баренцев-Евроарктический регион

Обеспечение социальной безопасности России является актуальной задачей социальной политики, важным фактором развития страны [12–14, 19]. Социальную безопасность можно представить как систему реализации витальных и социальных потребностей, включающих социальное государство, социальную политику и социальную работу [18]. Социальная безопасность, как основа социальной политики, — это не только предотвращение опасности для общества в целом, сколько такое его состояние, которое позволяет каждому человеку и, в целом, социальной группе пожилых людей в полной мере реализовывать и наращивать свой созидательный потенциал в рамках реализации национальной стратегии Мадридского плана действий по проблемам старения (МПД) на макроуровне [24], разработку региональных и муниципальных геронтосоциальных программ на мезоуровне [20, 36]; взаимодействие на микроуровне с конкретным пожилым человеком или группой [6]. В Концепции МПД [42] большое внимание уделено ресурсному потенциалу пожилого человека, показано новое видение расширяющихся возможностей как для своего развития, так и для развития современного общества. В связи с этим, качественный рост человеческого потенциала, в том числе группы пожилого населения как одной из самых быстрорастущих в России и составляющей более 20 % населения, является одним из важных факторов устойчивого экономического и социального развития России [3, 8, 21, 22]. В «Концепции социальной политики в отношении пожилых людей» (2010) слабо представлены аспекты социальной безопасности, которые непосредственно связаны с возрастной структурой общества, являющейся существенным фактором демографического развития, играющей инерционную и стабилизирующую роль в процессе воспроизводства населения [14]. В отдельных работах были рассмотрены вопросы региональной безопасности на европейском Севере России [1]; показатели и принципы осуществления социальной безопасности личности в региональном контексте, связанном с разными сферами жизнедеятельности личности на Севере [17]. Отмечено, что социальная безопасность зависит от состояния экономики, развития социальной сферы, экологической ситуации и развития демографических процессов.

Демографические прогнозы являются неотъемлемой частью управления социально-экономическим управлением страны на разных уровнях. Необходимость демографического прогнозирования связана с задачами планирования социально-экономических процессов, в частности в развитии социальной инфраструктуры, здравоохранения, образовании, пенсионной системы. В исследованиях Г. Л. Сафаровой (2005) S. Kurek, (2007) [40] было указано на необходимость уделять большее внимание региональным (с учетом географического подхода) исследованиям демографических процессов. Они могут являться основой для обоснования сущности местной и региональной политики в отношении пожилых людей. В связи с развитием глобализационных процессов, большую актуальность представляют сравнительные исследования, позволяющие соотнести изменения возрастной структуры стран (регионов), представляющие

разные типы экономики [23, 25, 34]. Целью данного исследования явилось выявление демографических показателей, характеризующих аспекты социальной безопасности пожилого населения Баренцев-Евроарктического региона (БЕАР).

Такое демографическое сравнительное исследование сделано в рамках относительно молодого БЕАР, созданного в 1993 г. [2], так как необходимость фундаментальных прогнозирующих теоретических и технологических разработок в региональном аспекте заявлена многими учеными Европы и России [2, 16]. Доклад о развитии человека в Арктике заявляет о существенном пробеле в демографическом знании профиля Баренцева региона, требующем внимания в ближайшем будущем: «…для обеспечения прочного фундамента для Программы устойчивого развития необходимы согласованные действия по следующим темам: региональный демографический профиль,…» [30]. Кроме того, все вопросы, в том числе демографические, касающиеся арктических территорий, стратегически важны для РФ в свете актуальных геополитических событий в Арктике.

При анализе социально-демографической ситуации и выстраивании модели геронтосоциальной политики в российских регионах БЕАР необходимо учитывать наиболее успешный опыт других стран-соседей. На данный момент в состав БЕАР включены административные территории Лапландии, Кайнуу и Оулу (Финляндия), Финнмарк, Тромс и Нурланд (Норвегия), Норботтен и Вестерботтен (Швеция), Архангельская, Мурманская области Российской Федерации, а также республика Карелия, Коми и Ненецкий автономный округ. В этом плане арктические территории России целесообразно рассматривать совместно с северными территориями стран Скандинавского полуострова, имеющими идентичные климато-географические особенности, низкую заселенность территории (менее 3 чел. на кв. км), большие расстояния между населенными пунктами, суровый климат.

Демографические характеристики субъектов БЕАР сравнивали и анализировали по нескольким параметрам на основе официальных региональных статистических источников [7, 15, 26–28]. Для характеристики процесса старения населения использовали достаточно многообразные демографические показатели [6, 11, 23, 25]: доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения; индекс старения — отношение числа лиц в возрасте 60 лет и старше к числу детей; общая демографическая нагрузка — отношение суммы лиц в возрасте 60 лет и старше и детей до 14 лет к числу трудоспособных граждан; демографическая нагрузка за счет лиц старше трудоспособного возраста; индекс поддержки родителей; для более детального анализа уровня старения применена дробная шкала характеристики возрастного состава (*табл. 1*).

Большинство исследований в Европе и мире по демографическому анализу данных базируется на классификации Э. Россета, где указывается порог пожилого возраста 60 лет [37].

Таблица 1

Возрастная структура населения БЕАР [7, 26–28] на 01.01.2009 г., чел.

Территория БЕАР	P0–14 лет	P15–59 лет	P60 лет и старше	P50–64 года	P85 лет и старше	P
Республика Карелия	99 460	476 194	111 846	134 155	4 387	687 500
Архангельская область	193 280	869 044	199 712	246 813	8 249	1 262 036
Ненецкий автономный округ	8 755	29 136	4 132	7 372	142	42 023
Мурманская область	123 392	619 078	99 982	161 910	2 357	842 452
Республика Коми	155 034	689 700	113 810	178 858	3 641	958 544
Лапландия	28 672	106 990	48 086	44 564	3 508	183 748
Оулу	80 468	231 283	80 359	77 143	6 241	392 110
Кайнуу	12 418	46 475	23 741	20 710	1 774	82 634
Норботтен	37 326	141 761	69 932	53 500	5 926	249 019
Вестернботтен	40 528	152 238	65 782	50 441	6 397	258 548
Финнмарк	14 062	43 603	14 827	14 077	1 136	72 492
Тромс	29 542	93 988	32 023	30 008	3 000	155 553
Нурланд	43 559	136 989	54 832	47 168	6 025	235 380

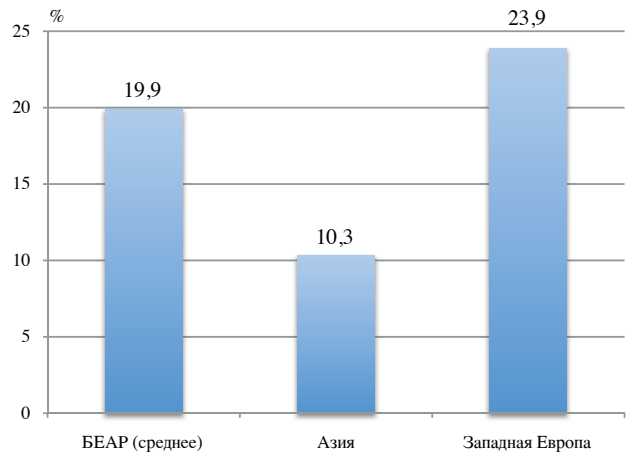


Рис. 1. Доля лиц старше 60 лет (%) в общей численности населения БЕАР (2009 г.)

1. Доля лиц старше 60 лет в общей численности населения

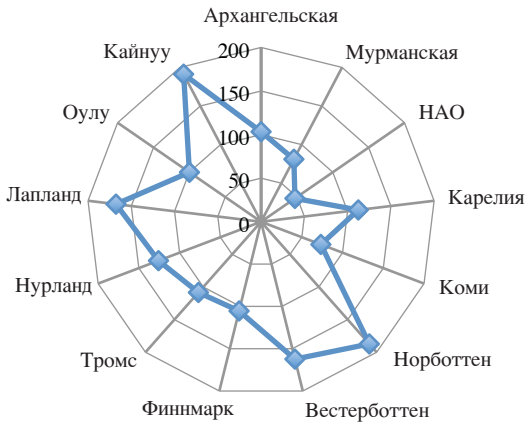
Одним из самых простых и информативных показателей является доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения (*рис. 1*), — данный показатель относится к структурным и показывает долю лиц определенного возраста в численности всего населения или его части ($W60$=(Р60 лет и старше/Р)·100, где Р — общая численность населения).

Наиболее низкая доля пожилых людей в общей структуре населения зафиксирована в Ненецком автономном округе (9,8 %) и Мурманской области (11,9 %) [4]. Вероятно, это связано с высоким уровнем смертности и низкой продолжительностью жизни населения данных регионов — 62,2 года [15]. Наиболее высокие показатели зафиксированы в шведских губерниях БЕАР — Норботтене (28,1 %) и финских Кайнуу (28,7 %) и Лапландии (26,1 %) в связи с тем, что средняя продолжительность жизни в Швеции 78,2 года, в Финляндии — 79,7 года [33]. Кроме того, процесс демографического перехода произошел в начале XX в., и, соответственно, процесс демографического старения имеет большую продолжительность и устойчивость. График указывает, что темпы процесса старения в Западной Европе по отношению к БЕАР выше. Это может быть связано с большим вкладом российских регионов БЕАР, где количество пожилого населения меньше [33]. На рисунке представлено сравнение с азиатским регионом, так как, согласно демографическим прогнозам, к 2050 г. доля лиц старших возрастов в нем увеличится и достигнет 17,5 % (по сравнению с 1950 г. — 4,1 %) [43]. Большая разнородность группы пожилого населения, ее разбросанность на больших малозаселенных территориях требуют новых подходов к концепции по геронтосоциальной политике, в которой должны быть представлены меры, обеспечивающие доступность разных видов услуг пожилым людям и ухода за ними для безопасности их жизнедеятельности.

2. Индекс старения

Другим показателем, характеризующим возрастную структуру, является индекс старения — отношение числа лиц 60 лет и старше к числу детей ((Р60 лет и старше/Р0–14)·100, где Р — численность данной возрастной группы). При исследовании данного показателя нами была выявлена крайне противоречивая ситуация, показанная на *рис. 2*.

В 2000 г. только в нескольких странах (Германия, Греция, Италия, Болгария и Япония) возрастная группа населения до 15 лет была меньше группы пожилого населения (индекс старения больше 100). Согласно прогнозам, к 2030 г. индекс старения превысит 100 во всех развитых странах, кроме того, в нескольких европейских странах и Японии он может превысить 200 [35]. Максимальное значение индекса старения (162,8 %) выявлено в финской провинции Кайнуу (192,2 %) и шведской — Норботтене (187,3 %). На данной территории доля лиц пожилого возраста по отношению к доле детей и подростков до 14 лет чрезвычайно высока, что, несомненно, влечет за собой серьезные проблемы социально-экономического характера. Минимальный показатель определен в Ненецком автономном округе (47,2 %), что в очередной раз доказывает невысокий уровень старения населения



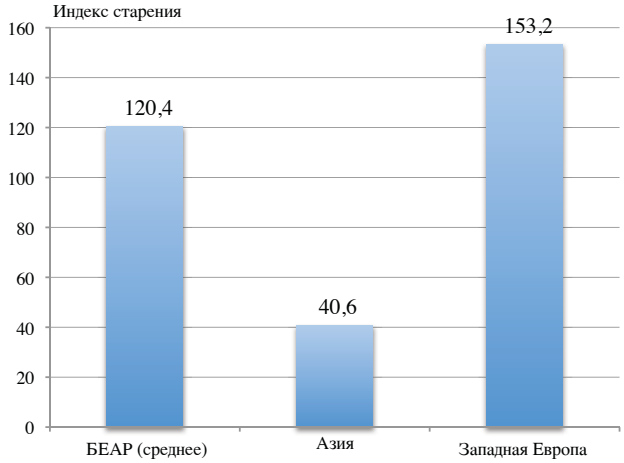


Рис. 2. Индекс старения в БЕАР и регионах мира (2009 г.)

в данном регионе БЕАР, связанный с преобладанием многодетных семей, что является традиционным этническим фактором [9].

3. Общая демографическая нагрузка

Для разработки социально-экономических программ и совершенствования системы социальной защиты и здравоохранения большую важность представляет группа показателей, связанных с демографической нагрузкой. Несмотря на ограничения, индекс общей демографической нагрузки (ОДН) часто используется как индикатор потенциальной поддержки нуждающихся социальных групп общества [44]. Документы ООН указывают, что социальными группами, зависящими от поддержки государства, являются дети до 15 лет и люди 64 лет и старше. В связи с возрастом выхода на пенсию в БЕАР и выбором, согласно классификации Э. Россета, 60 лет как порогового возраста, формула выглядит следующим образом: (Р60 лет и старше+Р0–14)/Р15–59)·100, где Р — численность данной возрастной группы. Графическое представление значений данного показателя для регионов, входящих в БЕАР, представлено на *рис. 3*.

Максимальные значения ОДН отмечены в финской провинции Кайнуу (77,8), шведской провинции Норботтене (75,9 %) и норвежской Нурланде (71,8 %) [33]. Самые низкие значения показателя зафиксированы в Мурманской области (36,1 %) и республике Коми (39,0 %). Значение показателей между Европой, БЕАР и Азией отличаются незначительно, на 5–10 пунктов в связи с большей нагрузкой детей в ОДН Азии. Можно прогнозировать увеличение ОДН на трудоспособное население, которое объясняется не только увеличением темпов старения в развитых, но и, в большей степени, в развивающихся странах.

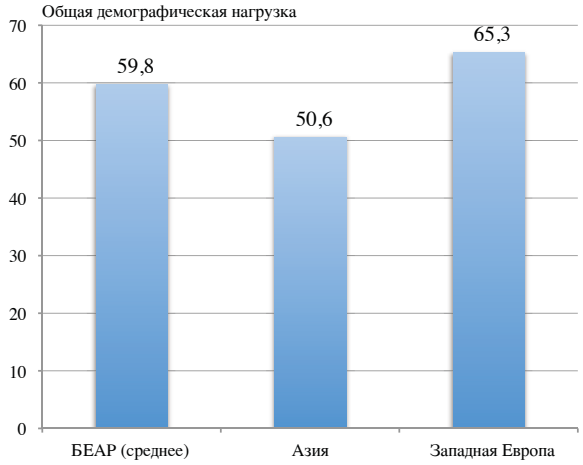


Рис. 3. Общая демографическая нагрузка территорий, входящих в БЕАР (2009 г.)

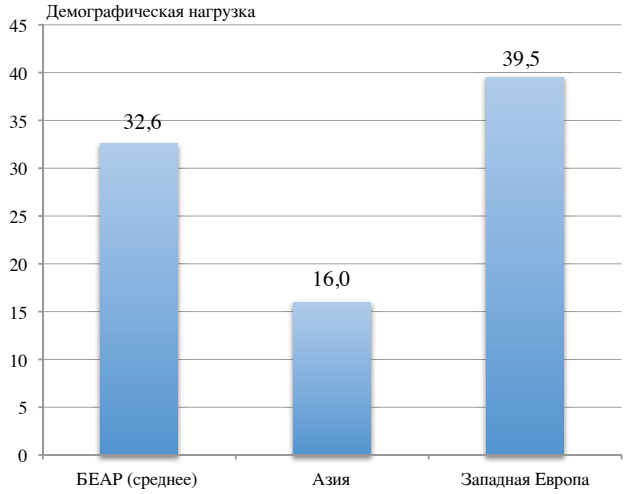


Рис. 4. Демографическая нагрузка на территориях, входящих в БЕАР (за счет лиц старше трудоспособного возраста)

4. Демографическая нагрузка за счет лиц старше трудоспособного возраста

Российские и зарубежные авторы указывают, что данный показатель важен для оценки межпоколенного перехода, налоговой политики и самосохранительного поведения [35]. К решению вышеуказанных проблем необходим комплексный подход, так как они включают вопросы здоровья, нравственные и духовные ценности, прав и свобод и другое, что определяет социальную безопасность пожилого населения. Исследования показателя демографической нагрузки за счет лиц старше трудоспособного возраста — (Р60 лет и старше/Р15–59) •100 — графически представлены на *рис. 4*.

Максимальные значения показателя демографической нагрузки за счет лиц старше трудоспособного возраста соответствуют зарубежным территориям БЕАР — Кайнуу (51,1 %), Норботтен (49,3 %), Лапланд (44,9 %) и Нурланд (38,9 %), а среди российских наиболее тяжелую демографическую нагрузку за счет лиц пожилого и преклонного возраста несут исторически наиболее давно освоенные регионы Карелии (23,5 %) и Архангельской области (23,0 %). Графики четко показывают, «что увеличение количества лиц, требующих ухода/обслуживания и уменьшение людей, которые могут это делать, ведет к социальной пропасти» [31]. При разработке демографической политики на региональном уровне необходимо принять во внимание отдаленные последствия изменений возрастных структур. Постоянно увеличивающаяся доля пожилых людей значительно меняет расстановку сил в экономике, социальной сфере. В целом, изменение возрастной структуры населения БЕАР за счет увеличения темпов старения вызывает ряд проблем (*табл. 2*).

5. Индекс поддержки родителей

Поскольку здоровье пожилых людей с возрастом, как правило, ухудшается, по мере старения населения растет и спрос на услуги по долговременному уходу за престарелыми в разных учреждениях [5, 45, 46]. Для оценки этого процесса в последние годы в исследованиях, связанных со старением населения [23, 38, 39, 41], все чаще используют коэффициент поддержки родителей (соотношение числа людей 85 лет и старше и их «детей» — людей от 50 до 64 лет), позволяющий оценить масштабы (объем) потенциальной поддержки, которую могут оказывать пожилым членам семьи их ближайшие родственники, неформальные помощники по уходу и социальные работники [20], *рис. 5*. Снижение коэффициентов потенциальной поддержки имеет важные последствия для механизмов социального обеспечения, в частности для пенсионных систем, в соответствии с которыми выплата пенсий производится за счет налогообложения работающих [47], и, в конечном счете, оказывает большое влияние на социальную безопасность и стабильность геронтосоциальной политики. Показатель вычисляется как отношение общего числа лиц 85 лет и старше к числу лиц 50–64 лет, умноженное на 100: $(Р_{85+}/Р_{50-64})\cdot 100$.

Наибольшие региональные различия в БЕАР зависят от коэффициента поддержки родителей: его значения варьируют от 1,3 и 1,8 для россий-

Таблица 2

Сравнительная характеристика старения населения территорий, входящих в состав БЕАР (2009)

Регион	Показатели					Уровень старости
	индекс поддержки родителей	доля лиц 60 лет и старше, %	демографическая нагрузка		индекс старения	
			за счет пожилых	общая		
Российская Федерация						
Архангельская область	3,3	15,8	23,0	45,2	103,3	Заметный
Мурманская область	1,5	11,9	16,1	36,1	81,0	Невысокий
Ненецкий автономный округ	1,9	9,8	14,2	44,2	47,2	Невысокий
Республика Карелия	3,3	16,2	23,5	44,4	112,2	Заметный
Республика Коми	2,0	11,9	16,5	39,0	73,4	Невысокий
Финляндия						
Лапландия	7,9	26,1	44,9	71,7	167,7	Значительный
Оулу	8,1	20,5	34,7	69,5	99,9	Заметный
Кайнуу	8,6	28,7	51,1	77,8	191,2	Значительный
Швеция						
Норботтен	11,1	28,1	49,3	75,7	187,3	Значительный
Вестерботтен	12,7	25,4	43,2	69,8	162,3	Значительный
Норвегия						
Финнмарк	8,0	20,4	34,0	66,2	105,4	Заметный
Тромс	10,0	20,5	34,0	65,5	108,4	Заметный
Нурланд	12,8	23,3	40,0	71,8	125,9	Заметный

ских Мурманской области и Ненецкого автономного округа до 11,9 и 12,4 — для наиболее северных областей Норвегии и Швеции Нурланд и Вестерботтен, соответственно. Дисбаланс ярко прослеживается при сравнении российских и скандинавских территорий. Возрастная структура зарубежных территорий БЕАР более уравновешена, чем в России, поэтому и значения рассмотренных выше показателей индекса старения и демографической нагрузки, а также представленного коэффициента поддержки родителей более зависят от степени выраженности социальных последствий старения населения. Для сравнения: значение показателя для Западной Европы (12,1) близко к медиане по БЕАР. Рассчитанные значения показателя представляют обратную закономерность, характерную для российского общества на данном этапе: группа престарелых людей (свыше 85 лет) относительно невелика в возрастной структуре населения БЕАР (см. табл. 2), поэтому ресурс развития системы неформальной помощи поддержки в российском обществе должен быть значительно больше, чем за рубежом. Однако в связи с отсутствием или неразвитостью законодательной базы негосударственных социальных служб по работе с пожилыми людьми и некоммерческих организаций, с отсутствием поддержки семейного ухода, данная система, как значительный ресурс общества, используемый за рубежом [45, 46], в российских условиях практически не работает [10, 32, 34]. Во втором приоритетном направлении МПД указывается «равное распределение ресурсов для реабилитации пожилых людей, особенно в сельских и отделенных районах; расширение прав и возможностей пожилых людей в выборе услуг; укрепление традиционных механизмов оказания поддержки на уровне общин и др.» [42]. На наш взгляд, поддержка семейного ухода за лицами преклонного возраста в домашних условиях, укрепление системы неформального ухода является одним из важных механизмов социальной безопасности пожилого населения на микро- и мезоуровнях геронтосоциальной политики. Данные результаты должны учитываться при формировании геронтосоциальной политики на мезоуровне: в муниципальных и областных программах при обязательном принятии соответствующих законодательных актов и обосновании финансовых механизмов поддержки пожилого населения через семью и некоммерческие организации [5, 20].

Заключение

Процесс постарения в БЕАР не является гомогенным — выявлены существенные различия в

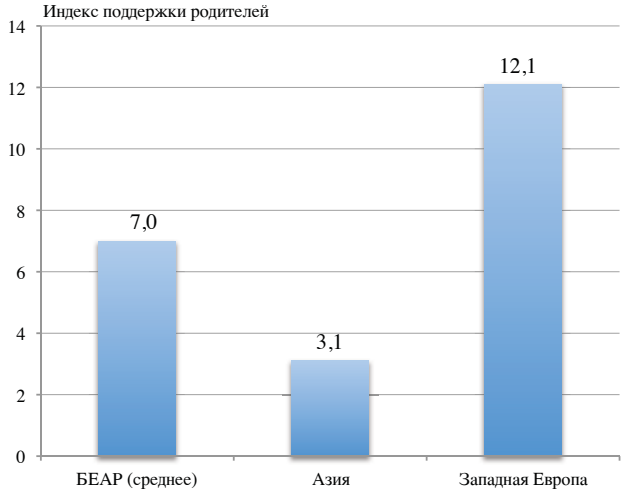


Рис. 5. Индекс поддержки родителей по областям БЕАР (2009 г.)

значениях индикаторов старения. В региональном разрезе наибольшие значения показателей старения отмечены в северных областях Норвегии, Швеции и Финляндии, в то время как более динамичные процессы старения населения отмечаются в российской части БЕАР.

Специфика настоящей демографической ситуации в российских областях БЕАР продолжает характеризоваться более поздним (в сравнении с Европой) процессом старения населения, сопряженным с некоторыми негативными трансформационными социально-демографическими процессами (высоким уровнем миграции молодежи из северных регионов, низкой рождаемостью в российских регионах БЕАР, за исключением НАО, низкой общей продолжительностью жизни др.), связанными с кризисными явлениями социально-экономического характера на фоне отсутствия сбалансированной демографической политики.

На территории Скандинавии и Финляндии Баренцева региона процессы старения более сглажены и эволюционно поступательны в связи с гибкой геронтосоциальной политикой, способствующей обеспечению высокого качества жизни пожилого человека, что является важным фактором, показателем уровня социальной безопасности.

С учетом менталитета, российские регионы БЕАР имеют потребность и ресурсы в развитии и укреплении системы неформальной социальной поддержки, семейного ухода за лицами преклонного возраста. Развитие сдерживается недостаточностью законодательной базы на макро- и мезоуровнях социальной политики и, соответственно, неучтением данных тенденций в геронтосоциальных программах. Формирование региональной концепции геронтосоциальной политики на малозаселенных и отдаленных территориях России с учетом опыта зарубежных территорий БЕАР должно быть одним из приоритетных направлений политики.

Таким образом, текущие процессы изменения возрастной структуры, связанные со старением населения, сопровождаются в любых государствах, в том числе входящих в состав БЕАР, изменениями в социальной политике, а также в демографической, социальной структурах общества, в системах производства, распределения и потребления. Эти изменения влияют, в конечном счете, на положение всех социальных групп и слоев в государстве. Серьезные перемены происходят в общественном сознании, меняются ценностные ориентации, функции и роль самих пожилых людей в современном обществе. Международные документы указывают на осознание ценности пожилого человека, его вклад в развитие и функционирование общественных систем и возможности активного участия в экономической и культурной жизни общества. При этом важно от простого осознания перейти к построению гибкой геронтосоциальной политики с учетом МПД на национальном и региональных уровнях [3, 4].

Сравнительное исследование с Западной Европой показало ожидаемые результаты. Азия находится по другую сторону диапазона сравнения и показывает низкие результаты процесса старения, однако, согласно прогнозам [47], в ближайшие десятилетия темпы демографического старения в дан-

ном регионе наберут силу и «обрушатся» на общественные институты и системы.

Некоторые вопросы требуют детального изучения для выстраивания полной картины демографического профиля БЕАР в рамках безопасности жизнедеятельности пожилого населения: постарение населения следует проанализировать в контексте миграционных потоков, малозаселенности, малочисленности северных территорий, гендерной разницы и пр. Кроме изученных, крайне важно рассмотреть другие классы статистических показателей, например средний, медианный и модальный возраст популяции и другое, которые более чувствительны к изменениям распределения населения по возрасту и помогут оптимизировать учет динамики старения населения. При дальнейших исследованиях в области развития ухода за лицами преклонного возраста целесообразно рассмотреть гендерный дисбаланс и принять во внимание тот факт, что зачастую коэффициент поддержки родителей для женщин в разы выше, чем для мужчин. Чем больше индикаторов принимается во внимание, тем более надежные данные о старении в Баренцев-регионе могут быть получены, что, в свою очередь, обеспечит более точные прогнозы и рекомендации в сфере политики, культуры, общественного здравоохранения, психологии старения, этики, образования, международного сотрудничества. Ни один единичный индикатор, каким бы широким ни была сфера его охвата и оценки, не может служить достаточным средством для измерения степени и последствий популяционного старения. [34]. Это еще раз доказывает справедливость комплексного подхода, который включает вопросы не только демографического развития, но и здоровья населения [29], роста образованности, нравственные, духовные и культурные ценности, поддержку социально уязвимых групп населения, укрепление института семьи, развитие институтов гражданского общества, обеспечение прав и свобод граждан. Все это определяет качество общества — главную цель социальной безопасности.

Литература

1. *Белогубова М. Н.* Региональная безопасность европейского Севера. Архангельск, 2000.

2. *Булатов В. Н., Шалёв А. А.* Баренцев Евроарктический регион: история и современность (учеб. пособие). Архангельск: Помор. ун-т, 2005.

3. *Данилова Р. И., Голубева Е. Ю.* Геронтосоциальная работа в контексте российской культуры и рекомендаций Мадридского плана по проблемам старения // Успехи геронтол. 2007. № 2.С. 129–134.

4. *Данилова Р. И., Голубева Е. Ю.* Модель взаимодействия государственных и негосударственных структур в системе социального обслуживания/ухода за пожилыми людьми в России // Клин. геронтол. 2009. № 12. С. 3–8.

5. *Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Соловьев А. Г.* Социально-экологические подходы в оценке потребности в уходе за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–52.

6. *Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Кондратова Е. И., Коскинен С.* Взаимодействие и ответственность семьи и государства по уходу за пожилым человеком в России и Финляндии: кросс-культуральный контекст // Клин. геронтол. 2008. № 5. С. 3–10.

7. *Демографический ежегодник* России 2007: Стат.сборник. Федеральная служба государственной статистики. www.gks.ru . 26.12.2007

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

9. *Инвалидность и смертность* — доминанты, снижающие жизненный потенциал и безопасность общества / Под ред. проф. А. Л. Санникова. Архангельск: Солти, 2007.

10. *Карюхин Э. В.* О программе медико-социального патронажа престарелых на дому // Психология зрелости и старения. 2002. № 1(17). С. 10.

11. *Козлов Л. В., Сафарова Г. Л., Лисененков Ф. И., Михайлова О. Н.* Продолжительность жизни людей старших возрастных групп и новый подход к измерению старения (на примере Санкт-Петербурга) // Успехи геронтол. 2009 . Т. 22. № 3. С. 516–521.

12. *Микеладзе Е. Е.* Теоретико-методологические аспекты изучения социальной и национальной безопасности // В кн.: Россия и социальные изменения в современном мире. Ломоносовские чтения 2004 г.: Сб. статей. Т. 1. http://lib.socio.msu.ru.

13. *Очирова А. В.*Социальная безопасность как основа социальной политики // Журн. Общественного совета Центрального федерального округа. № 2. www.oscfo.ru/press/publications.

14. *Очирова А. В.* Социальная безопасность — основа социальной политики (по материалам Пленарного заседания Общественной палаты РФ 25 сентября 2008 г.) http://www.oprf.ru/structure/comissions/comissions2008/126/materials

15. *Перепись населения* РФ 2002 г. www.perepis2002.ru

16. *Питтерсен О.* Мечта, ставшая реальностью: региональное Баренц-сотрудничество, 1993–2003. Архангельск, 2002.

17. *Пугин Б. В.* Социальная безопасность личности: показатели и принципы осуществления. Региональный аспект // Экология человека. 2003. № 1. С. 57–60.

18. *Пузиков А. Е.* Социальная безопасность в теории социальной работы // Отеч. журн. соц. работы. 2009. № 2. С. 20–25.

19. *Пшеничникова В. А.* Социальная безопасность как фактор развития качества жизни населения региона // Регионология. 2008. № 3. С. 197–203.

20. *Руководство* по организации волонтерской (добровольной) деятельности среди пожилых и для пожилых людей / Под ред. Р. И. Даниловой. Архангельск: ПГУ, 2005.

21. *Рыбаковский Л. Л.* Стратегия демографического развития России на ближайшие 20 лет: Доклад на заседании Ученого совета ИСПИ РАН 25 января 2006 г. http://www.perspektivy.info/rus/demo/strateg_demogr_razvitiya.htm, 23.03.2008

22. *Сафарова Г. Л.* Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.

23. *Сафарова Г. Л., Косолапенко Н. Г., Арутюнов В. А.* Региональная дифференциация процесса старения в России // Успехи геронтол. 2005. Т. 16. С. 7–14.

24. *Сидоренко А. В., Михайлова О. Н., Анисимов В. Н.* Осуществление Мадридского международного плана дей-

ствий по вопросам старения: роль научных исследований // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 15–20.

25. Старение населения Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты / Под ред. Г. Л. Сафаровой. СПб.: Система, 2006.

26. Статистика Швеции. www.scb.se

27. Статистика Норвегии. www.ssb.no

28. Статистика Финляндии. www.stat.fi

29. Шрага М. Х. Социальная безопасность в теории здоровья. Архангельск: КИРА, 2009.

30. Arctic Human Development Report, 2005. Stephenson Arctic Institute. http://hdr.undp.org/reports/global/2005/, 31.03.2008

31. Burgess A., Burgess C. Aging-in-Place: Present Realities and Future Directions. Forum on Public Policy, USA, 2009.

32. Danilova R., Golubeva E. Elderly people in Russia: Family and state responsibility // BOLD. 2006. Vol. 17. № 1. P.11–16.

33. Emeljanova A. S., Golubeva E. Yu. Ageing in sparsely populated areas of the Barents Euro-Arctic Region: social-demographic context // J. Nutr. Health &Aging. 2009. Vol. 13. Supp. 1. P. 684.

34. Emelyanova A., Golubeva E., Danilova R. The aging process as a part of human development in the High North // BOLD. Vol. 20. № 2. 2010. P. 22–30.

35. Gavrilov L. A., Heuveline P. Aging of Population // In: The Encyclopedia of Population. P. Demeny, G. McNicoll (Eds.) New York, Macmillan Reference USA, 2003. http://www.galegroup.com/servlet/ItemDetailServlet?region=9&imprint=000&titleCode=M333&type=4&id=174029

36. Golubeva E., Danilova R. Integration of state and non governmental structures in organizing rehabilitation work with elderly in North-West Russia // Reverberations from the Barents research and cooperation. Lapland University printing centre. Rovaniemi, 2006. P. 98–105.

37. Guerci A. Aging: from bioethics to social ethics (in coll. Con S. Consigliere) // J. Human Ecol. 2004. Special Issue. № 12. P. 201–207.

38. Hammarström G., Torres S. 'Beroende eller oberoende? En kvalitativ studie av hur äldre hjälptagare ser på att ha hjälp och stöd'. ('Dependency or independence? A qualitative study of how elderly home-help care recipients regard having help and support) // Sociol. Forskning. 2007. Vol. 1. № 1. P. 30–51.

39. Heikkinen E. Health and functional capacity in the elderly population. Health in Finland, published by KTL, STAKES and SM, 2006. P. 122–124.

40. Kurek S. Population ageing research from a geographical perspective — methodological approach // Bull. geography (socio-economic series). 2007. № 8. P. 29–49.

41. Lyons K. S., Zarit S. H., Sayer A. G., Whitlanch C. J. Caregivening as a dyadic process: perspectives from caregiver and receiver // J. Geront. psychol. Sci. 2002. Vol. 57B. № 3. P. 195–204.

42. Madrid International Plan of Action on Aging, 2002. http://ods-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/53/PDF/No239753.pdf?

43. Menon J., Melendez-Nakamura A. Aging an Asia: Trends, Impacts and Responses. Working paper series of regional economic integration No.25. February 2009. http://aric.adb.org/pdf/workingpaper/WP25_Aging_in_Asia.pdf, Retrieved on 24.04.2010.

44. United Nations. World Population Aging: 1950–2050. New York: Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations, 2002.

45. Vaarama M., Pieper R. Managing integrated care for older persons. Finland, 2005.

46. Vaarama M., Pieper R., Sixsmith A. (eds). Care-related quality of life in old age. Springer, 2008.

47. World Population Aging 2007. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007/wpp2007.htm

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 509–517

R. I. Danilova, E. Yu. Golubeva, A. S. Emelyanova

DEMOGRAPHIC ASPECTS OF SOCIAL SECURITY OF ELDERLY POPULATION IN THE BARENTS EURO-ARCTIC REGION

M.V. Lomonosov Pomor State University, 4, pr. Lomonosova, Arkhangelsk 163002, Russia;
e-mail: prospa@pomorsu.ru

Social security of elderly people is discussed at different levels of the realization of the geronto-social policy in the Barents Euro-Arctic Region within the context of the Madrid Plan of Actions on Aging. There have been comparatively analyzed demographic indicators that show age structures of the regions which are parts of the Barents Euro-Arctic Region. There have been defined regional differences and trends of improvement of geronto-social policy for providing security of life activity of elderly people in the Russian part of the Barents Euro-Arctic Region.

Key words*: elderly person, social security, demographic indicators, Barents Euro-Arctic region*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 612.018:577.73

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 518–526

О. Ю. Рыбина, А. А. Зайцев, Н. В. Рощина, Е. Г. Пасюкова

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА В КОНТРОЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER**

Институт молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, пл. акад. И. В. Курчатова, 2; e-mail: egpas@rambler.ru

В обзоре на примере дрозофилы рассмотрены механизмы участия нейроэндокринной системы в контроле продолжительности жизни. Описана роль генов антиокислительной системы, экспрессирующихся в нейронах, обсуждаются данные об эндокринной функции нервной системы дрозофилы и ее роли в регуляции продолжительности жизни. Рассмотрена роль генов, регулирующих развитие и функционирование нервной системы, в контроле продолжительности жизни. На основании имеющихся данных оценены предположения о том, что совокупность нейронов является лимитирующей продолжительность жизни тканью и (или) тканью, способной регулировать ее через системные воздействия на другие типы клеток.

Ключевые слова: Drosophila melanogaster, продолжительность жизни, нервная система, активные формы кислорода, окислительный стресс, инсулиновый каскад, JNK-каскад, белки теплового шока

Нервная и эндокринная системы, обеспечивая единую нейроэндокринную регуляцию функций организма, способны воспринимать и обрабатывать информацию, а также генерировать ответ на внешние и внутренние воздействия. Нейроэндокринная система играет ключевую роль в координации взаимодействия всех систем организма, обеспечивая его целостность. Поддержание ее работоспособности является важной функцией организма и в то же время необходимым условием его нормальной жизнедеятельности.

Старение как процесс возрастных изменений организма, ведущий к снижению его функциональной активности и увеличению вероятности смерти, свойствен многим типам живых организмов, но темп и форма этого процесса могут резко отличаться у представителей как разных таксонов, так и внутри одного вида. Внутривидовые различия в продолжительности жизни (ПЖ) обусловлены взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды. Температура, питание, загрязнение окружающей среды, являясь внешними факторами, могут запускать каскады биохимических реакций, являющиеся компонентами генетически детерминированных сигнальных и метаболических путей, и, соответственно, влиять на изменение ПЖ организма. К таким хорошо изученным, взаимодействующим друг с другом путям относятся инсулиновый, JNK (c-Jun N-terminal kinase), TOR (target of rapamycin) каскады, а также пути, связанные с метаболизмом активных форм кислорода. Все эти пути консервативны и участвуют в контроле ПЖ разных организмов. Манипуляции с некоторыми генами — участниками данных сигнальных и метаболических путей исключительно в нервной ткани приводят к изменению ПЖ этих организмов. Это предполагает особую роль нейроэндокринной регуляции не только в обеспечении жизнедеятельности, но и в процессе старения и контроля ПЖ.

Вопрос о том, какие генетические, молекулярные, клеточные и системные механизмы обусловливают особую роль нейроэндокринной системы в контроле ПЖ, весьма важен и интересен. Один из наиболее общих механизмов был предложен А. М. Оловниковым. Согласно выдвинутой им редусомной гипотезе, укорочение хрономер — гипотетических перихромосомных структур ДНК — в постмитотических нейронах гипоталамуса, связанное с резким выбросом гормона роста гипофиза, на который, в свою очередь, влияет гравитационное притяжение Луны, приводит к нарушению транскрипции разных структурных генов и, как следствие, к старению всего организма [42]. Экспериментальная проверка этой гипотезы и создание новых оригинальных гипотез являются делом будущего. В то же время, уже сейчас анализ публикаций, посвященных исследованию генетического контроля ПЖ дрозофилы, позволяет обозначить механизмы, с помощью которых нервная система может контролировать ПЖ.

* Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», контракт № П317, грантом РФФИ № 09-04-01181-а, грантом Программы Президиума РАН «Биологическое разнообразие» (подпрограмма «Генофонды и генетическое разнообразие»).

Окислительный стресс и нервная система в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*

У дрозофилы, как и у многих других организмов, взаимосвязь повреждающего действия окислителей и ПЖ хорошо экспериментально обоснована, хотя некоторые работы ставят под сомнение роль окислительного стресса в регуляции нормального старения [50].

Главными агентами окислительного стресса являются активные формы кислорода (АФК). Они, образующиеся в клетке как продукт нормального метаболизма кислорода, а также под действием ионизирующего облучения и других агентов, могут играть двойственную роль в организме. С одной стороны, они выступают как медиаторы важных внутриклеточных сигнальных путей и принимают участие в фагоцитозе, апоптозе, в регуляции экспрессии генов, изменяя конформацию и, следовательно, активность транскрипционных факторов. С другой стороны, АФК способны вызывать повреждения многих биологических макромолекул, включая ДНК, липиды и белки, что, по всей видимости, и является одной из причин старения организмов.

Основной вклад в процесс образования АФК вносят митохондрии, в которых происходит окислительное фосфорилирование — процесс фосфорилирования АДФ и образования АТФ с использованием энергии, образующейся в результате последовательного окисления и восстановления элементов дыхательной цепи. Побочным продуктом этого процесса является образование АФК в виде супероксид радикала ($\cdot O_2^-$).

Для защиты от агрессивных воздействий $\cdot O_2^-$ в клетках эволюционно закрепилась антиоксидантная энзиматическая система. Первым звеном этой системы является супероксиддисмутаза (*Sod*), локализованная в цитозоле клеток дрозофилы в виде *Cu,Zn-Sod* и в матриксе митохондрий в виде *Mn-Sod*. *Sod* катализируют дисмутацию супероксида до пероксида водорода. Далее каталаза, локализованная преимущественно в пероксисомах, удаляет пероксид водорода из внутриклеточной среды, превращая ее в воду. Каталаза действует также как регуляторный белок, связывая НАДФ•Н и высвобождая его, когда клетки находятся в условиях окислительного стресса. Высвобождение НАДФ•Н из комплекса с каталазой активирует глутатионпероксидазу, локализованую в цитозоле (70 %) и в матриксе митохондрий (30 %), которая при участии глутатиона, выступающего донором водорода, удаляет H_2O_2. Существует также множество неэнзимных молекул, например аскорбиновая и пировиноградная кислоты, которые могут нейтрализовать АФК.

Эксперименты, проведенные на дрозофиле, показали, что мутации в гене *sod1*, кодирующем *Cu,Zn-Sod* [51, 53], гене *sod2*, кодирующем *Mn-Sod* [48], и гене *cat*, кодирующем каталазу [32], являются причиной не только снижения способности мух противостоять окислительному стрессу, но и уменьшения их ПЖ. Сверхэкспрессия трех генов, управляемая их собственными промоторами, не влияет на ПЖ долгоживущих мух [37, 38, 43]; в то же время, сверхэкспрессиия *sod1* [45, 58] и *sod2* [59], но не *cut* [45], управляемая чужеродными промоторами, приводит к увеличению ПЖ. При этом сверэкспрессия гена *sod1* только в клетках нервной ткани и даже исключительно в мотонейронах приводит к удлинению жизни целого организма на 40 %, в то время как сверэкспрессия *sod1* в мышцах такого эффекта не имеет [45]. Именно эти факты послужили одним из первых экспериментальных указаний на роль нервной системы в контроле ПЖ.

В настоящее время известно также, что сверхэкспрессия каталитической субъединицы митохондриальной ДНК полимеразы в нервной системе дрозофилы приводит к дисфункции митохондрий и является причиной уменьшения ПЖ [34]. Наоборот, сверхэкспрессия в клетках нервной системы гена *msrA*, кодирующего метионин-сульфоксид-редуктазу, участвующую в репарации окисленного метионина, удлиняет жизнь дрозофилы на 70 % [53]. Сверхэкспрессия гена глутамат-цистеинлигазы в нервной системе мух увеличивает среднюю и максимальную ПЖ на 50 %, не влияя на уровень потребления кислорода. Повсеместная ее сверхэкспрессия продлевает жизнь только на 24 % [44]. Известно, что аутофагия играет важную роль в очистке клеток от накопившихся нефункциональных белковых агрегатов. Усиление экспрессии одного из генов, связанных с системой аутофагии, *Atg8a*, в клетках мозга стареющих мух уменьшает их чувствительность к окислительному стрессу и удлиняет жизнь на 56 % [55]. Сверхэкспрессия митохондриального белка-разобщителя мыши, *mUCP1*, и человека, *hUCP2*, в нейронах дрозофилы уменьшает образование АФК и увеличивает ПЖ [18, 19], в то время как сверхэкспрессия *hUCP3* в нейронах дрозофилы сопряжена с уменьшением ПЖ [23]. Несмотря на разрозненность и некоторую противоречивость имеющихся фактов,

очевидно, что уровень экспрессии генов, связанных с работой митохондрий и обменом АФК, в нервной ткани является важнейшим параметром, определяющим ПЖ.

Уже довольно давно [45] было высказано предположение о том, что постмитотические нервные клетки, в частности мотонейроны, представляют собой наиболее АФК-зависимый тип клеток. Постоянно размножающиеся клетки могут обновляться и элиминировать повреждения макромолекул, а в нейронах, характеризующихся высоким уровнем метаболизма, в течение жизни может накапливаться большое количество повреждений, которые они не могут нейтрализовать. Таким образом, нервная ткань особенно чувствительна к окислительному повреждению, поэтому она одной из первых теряет свои функции с возрастом, что может привести к смерти всего организма. Предполагается, что в идеальных условиях, когда организм не подвергается ни болезням, ни голоду, ни иным формам неблагоприятного воздействия, ПЖ дрозофилы полностью зависит от скорости поражения нервных клеток, в частности мотонейронов АФК.

В то же время, существует предположение, что совокупность нейронов является не лимитирующей ПЖ тканью, а, скорее, тканью, способной регулировать ПЖ через системные воздействия на другие типы клеток [45]. По крайней мере, один из механизмов такого воздействия достаточно подробно описан у дрозофилы и будет рассмотрен в следующей главе.

Инсулин/IGF сигнальный путь и эндокринная функция нервной системы в регуляции продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*

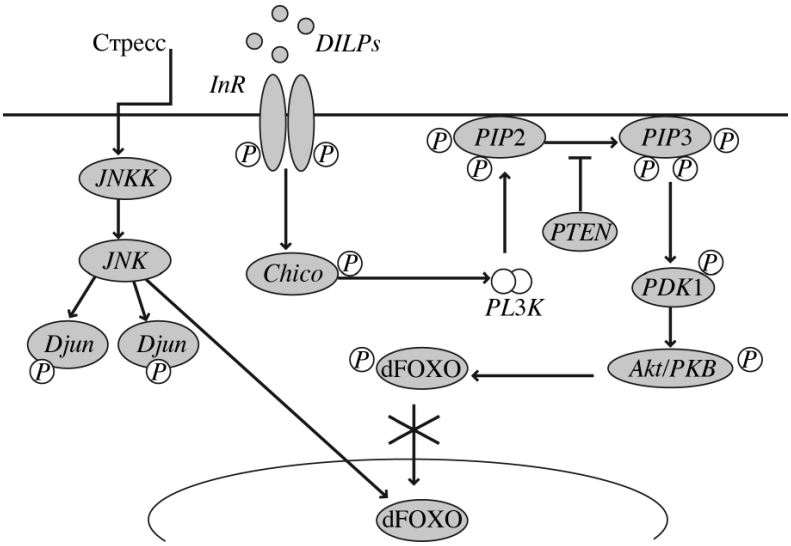
Инсулин/IGF (инсулиноподобный фактор роста 1, IGF-1) сигнальный путь участвует во многих процессах в организме, в том числе он играет важную роль в развитии и функционировании нервной системы, например в пролиферации и дифференциации нейронов и миграции аксонов [64]. Мутации в генах инсулин/IGF сигнального пути влияют на рост [7], метаболический гомеостаз, плодовитость [10], а также могут приводить к изменению ПЖ различных организмов [8], что предполагает его ключевую роль в регуляции процессов старения.

Инсулин/IGF сигнальный путь запускается сигналами, поступающими из внешней среды (*рисунок*). Компоненты пищи, феромоны стимулируют медиальные нейросекреторные клетки, вырабатывающие три из семи известных инсулинподобных пептидов дрозофилы (*DILP-2*, *-3* и *-5*), которые высвобождаются в протоцеребрум, а затем в гемолимфу [21]. Далее гемолимфой *DILP* разносятся по всему организму дрозофилы, активируя инсулиновый рецептор (*InR*) в соответствующих тканях-мишенях. В результате этого конформация рецептора меняется таким образом, что он приобретает способность активировать белки-мишени с помощью фосфорилирования, при котором фосфатная группа с InR переносится фосфотидилинозитол-3-OH-киназой (*PI3K*) на фосфотидилинозитол-4,5-дифосфат (*PIP2*), который встроен в мембрану клетки. В результате этого он превращается в фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфат (*PIP3*). Этот процесс происходит при участии еще одного белка — субстрата инсулинового рецептора Chico, который является посредником при переносе фосфатной группы от *InR* через *PI3K* к *PIP2*. Фосфотаза PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) противодействует процессу фосфорилирования *PIP2*. Фосфат от *PIP3* передается далее через 3-фосфоинозитид-зависимую киназу (PDK1) к серин/треониновой киназе (*Akt/PKB*), которая, в свою очередь, фосфорилирует транскрипционный фактор dFOXO. Фосфорилированный dFOXO локализуется в цитоплазме, и такая локализация не позволяет ему выполнять его функции и активировать экспрессию многочисленных генов-мишеней, среди которых есть и нейрональные гены, в ядре [8, 36]. Таким образом, происходит нейрогенетический ответ на стимуляцию *InR*.

Центральная нервная система (ЦНС) у дрозофилы выполняет эндокринную функцию в контроле ПЖ дрозофилы через инсулин/IGF сигнальный путь. Главную роль при этом играют медиальные нейросекреторные клетки, синтезирующие *DILP*, удаление которых у дрозофилы приводит к устойчивости к окислительному стрессу и голоданию и увеличивает среднюю ПЖ самцов на 10,5 %, а девственных и скрещенных самок — на 18,5 и 33,5 %, соответственно [10].

Транскрипцию генов dilp2 и dilp3, кодирующих *DILP2* и *DILP3*, в нейросекреторных клетках может регулировать *sNPF* (*short neuropeptide F*), который экспрессируется в ЦНС и участвует в процессах, связанных с питанием, ростом, метаболизмом и ПЖ дрозофилы [30]. Экспрессию гена *dilp2* может также регулировать ген *dmp53*. У мух доминантно-негативная мутация гена *dmp53* приводит к подавлению работы как мутантного, так и

нормального аллеля. Экспрессия этой мутации и, как следствие, отсутствие нормальной работы гена не только во всех тканях и органах, но и исключительно в нейронах приводит к возрастанию ПЖ. Оказалось, что при этом наблюдается уменьшение количества *mRNA* гена *dilp2* и снижение активности инсулин/*IGF* сигнального пути в жировом теле мух [2, 3, 5]. Активация dFOXO в жировом теле головы при подавлении инсулинового/*IGF* каскада приводит к снижению транскрипции *dilp2* в нейросекреторных клетках по механизму обратной связи и увеличению ПЖ [24]. Упомянутая выше сверхэкспрессия *hUCP3* в нейронах дрозофилы, сопряженная с уменьшением ПЖ, связана также с усилением экспрессии dilp2 на уровне белка [23]. Заметим, что последний факт, возможно, приоткрывает механизм системного влияния на ПЖ изменений активности генов, влияющих на обмен АФК, в нейронах. Наконец, у мух с выключенной в результате мутации функцией гена *dilp2* ПЖ оказывается увеличенной [21].



Инсулин/IGF—JNK сигналинг у Drosophila melanogaster (объяснение в тексте)

Все представленные выше результаты позволяют предположить, что ключевую роль в контроле ПЖ играет уровень экспрессии *dilp2* в нейросекреторных клетках. Однако ряд других результатов противоречит такой гипотезе. Так, снижение уровня транскрипции dilp2 с помощью РНК-интерференции не меняет ПЖ [9]. Оказалось также, что сверхэкспрессия разобщающего белка мыши, *mUCP1*, и человека, *hUCP2*, в нейронах дрозофилы приводит к увеличению ПЖ и снижению уровня транскрипции не *dilp2*, а *dilp3* [18]. Ограничение диеты у дрозофилы, как и у других организмов, может приводить к росту ПЖ [26]. Было показано, что ограничение диеты сопряжено с увеличением ПЖ и со снижением уровня транскрипции не *dilp2*, а *dilp5* у имаго [35] и *dilp3* у личинок [21]. Нельзя исключить, что влияние РНК-интерференции на экспрессию генов может иметь пока не вполне понятную специфику, например, этот механизм может быть недостаточным для такого подавления экспресси генов *dilp*, которое сказалось бы на ПЖ. Однако более интересное предположение заключается в том, что разные инсулинподобные белки, синтезируемые в ЦНС и в норме, возможно несколько отличающиеся по функции, способны в ряде случаев компенсировать функцию друг друга. Действительно, авторы отмечают увеличение уровня транскрипции *dilp3* и *dilp5* при подавлении экспрессии *dilp2* [9]. Имеются, однако, факты, противоречащие и этой гипотезе. Влияние генеративной ткани на ПЖ было впервые продемонстрировано у *Caenorhabditis elegans* [15]. Как и у нематоды, у дрозофилы вырезание половых клеток гонад приводит к увеличению ПЖ, но при этом уровень транскрипции всех трех генов, кодирующих синтезируемые в ЦНС инсулинподобные белки, *dilp2*, *dilp3* и *dilp5*, возрастает [17]. Возможно, особенность этого случая заключается в том, что изменения затрагивают гонады, которые иннервируются нейронами, также синтезирующими один из инсулинподобных белков дрозофилы, *DILP7*, и компенсаторные механизмы затрагивают еще более сложный комплекс молекул [9, 21]. Картина взаимодействия разных инсулинподобных белков у дрозофилы начинает проясняться только в последнее время и пока является достаточно фрагментарной. Показано, что *DILP3* необходим для нормальной экспрессии *DILP2* и *DILP5*, а экспрессия *DILP6* в жировом теле компенсирует потерю трех *DILP*, синтезируемых в нейросекреторных клетках [21]. Ситуация существенно усложняется еще и тем, что влияние инсулинподобных белков, синтезируемых в нейронах, на ПЖ проявляется в зависимости от условий питания и только у тех мух, которые заражены эндосимбиотической бактерией *Wolbachia* [21].

Известно, что инсулин/*IGF* сигнальный путь взаимодействует с другими каскадами (см. рису-

нок), причем ключевым звеном, на которое замыкаются многие связи и взаимодействия, является транскрипционный фактор dFOXO. Роль этого белка в контроле ПЖ подтверждается тем, что сверхэкспрессия dFOXO в жировом теле дрозофилы, приводящая к возрастанию количества нефосфорилированной формы белка и его преимущественно ядерной локализации, увеличивает ПЖ самок на 20–50 %, при этом сверхэкспрессия в нервной ткани, глии или невролемме взрослых мух не приводит к увеличению ПЖ [20, 24]. Одним из сигнальных путей, взаимодействующих с инсулиновым/*IGF* каскадом, с одной стороны, и играющих ключевую роль в борьбе организма с окислительным стрессом, с другой, является JNK сигнальный путь.

JNK сигнальный путь и нервная система в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*

JNK каскад активируется в ответ на разные повреждающие воздействия внешней среды, включая УФ-облучение, температурный и окислительный стрессы (см. рисунок). JNK каскад вовлечен в такие биологические процессы, как развитие, апоптоз, выживаемость клетки и развитие рака. У дрозофилы JNK сигнальный путь является частью каскада митоген-активируемых протеинкиназ. Он включает JNK-киназу (JNKK, у дрозофилы — *Hemipterous*, *Hep*) и *c-Jun* киназу (JNK, у дрозофилы *Basket*, *Bsk*). *Bsk* фосфорилирует транскрипционные факторы семейства *AP*-1 (*Djun* и *Dfos*), что приводит к изменению экспрессии их генов-мишений. JNK каскад может регулироваться петлей негативной обратной связи, опосредованной геном *puckered*, который кодирует специфическую MAPK-фосфатазу.

Было показано, что мутации, увеличивающие активность JNK каскада исключительно в нейронах, повышают стрессоустойчивость и ПЖ мух [67]. Особая роль нейронов в данном случае может быть объяснена тем, что JNK ограничивает активность инсулинового/*IGF* каскада, подавляя экспрессию инсулиноподобного белка *DILP*2 в нейросекреторных клетках [68]. JNK, таким образом, является антагонистом инсулин/IGF сигнального пути, вызывая перемещение дефосфорилированного dFOXO в ядро и индуцируя транскрипцию его генов-мишеней. Одной из таких мишеней в нейронах является ген белка *Jafrac*1, гомолога пероксиредоксина II человека, который участвует в борьбе с избытком АФК. Активация JNK/dFOXO сигналинга приводит к усилению его экспрессии, что ведет к увеличению устойчивости к окислительному стрессу и возрастанию ПЖ [29]. Эти результаты указывают на то, что JNK каскад влияет на ПЖ, снижая повреждающий эффект окислительного стресса в нервных клетках.

В инсулиновый/IGF и JNK сигнальные пути и репарацию повреждений, вызванных АФК, вовлечены также белки теплового шока (*Hsp*). Эти белки являются шаперонами, предотвращающими агрегацию и преципитацию неправильно уложенных белковых молекул, они также участвуют в транспорте белков и обеспечивают устойчивость организма к разным стрессам. Оказалось, что одним из генов-мишеней dFOXO является *l(2)efl* — ген малого белка теплового шока, играющий непосредственную роль в предотвращении накопления токсичных агрегатов белков [68]. Ген *hsp26* является мишенью JNK каскада [67]. Экспрессия *Hsp* в нервной системе повышает ее стрессоустойчивость, поэтому сверхэкспрессия белков теплового шока в нервной ткани может позитивно влиять на ПЖ организмов. Действительно, сверхэкспрессия каждого из генов *hsp22*, *hsp26*, *hsp27* и *hsp68* приводит к увеличению средней ПЖ, при этом сверэкспрессия *hsp26*, *hsp27* только в нервной ткани, а гена *hsp22*, кодирующего митохондриальный белок теплового шока, исключительно в мотонейронах имеет такой же эффект [31, 39, 66]. Кроме того, сверхэкспрессия *hsp22* в мотонейронах дрозофилы усиливает устойчивость к окислительному стрессу и замедляет старение локомоторной функции.

Исследование роли JNK каскада и белков теплового шока в контроле ПЖ, безусловно, дополняет данные других исследований и подтверждает, но пока не расширяет наши представления о молекулярных механизмах, определяющих роль нервной системы в этом контроле. Очевидно, что работа JNK каскада и белков теплового шока способствует уменьшению АФК-зависимости нейронов. JNK каскад, кроме того, видимо, может участвовать в регуляции эндокринной функции нервной системы, обусловливающей ее системную роль в контроле ПЖ.

Деацетилирование и нервная система в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*

У дрозофилы деацетилаза dSIR2 (silent information regulator 2) в высоких концентрациях обнаруживается в ядрах нейронов, а также в ядрах и цитоплазме клеток жирового тела. Повсеместное

подавление экспрессии гена dSIR2 и двух SIR2-подобных генов (*CG5085* и *CG6284*) методом РНК-интерференции приводит к летальности, тогда как ее подавление только в нейронах снижает ПЖ [27]. Напротив, сверхэкспрессия гена dSIR2 преимущественно в нервной ткани на стадии личинки увеличивает среднюю ПЖ самцов и самок, соответственно, на 20 и 52 % [52]. Обращает на себя внимание тот факт, что и в данном случае речь идет об эффекте, вызванном изменением функции гена именно в нервной ткани. Причины этого окончательно не ясны, но известно, что действие dSIR2 и *dmp53* на ПЖ неаддитивно, причем белок dSIR2 физически взаимодействует с белком *dmp53* и деацетилирует производные последнего [4]. Приведенные факты позволяют предположить, что *dmp53* является мишенью dSIR2 в нейронах, и именно это взаимодействие определяет роль dSIR2 в контроле ПЖ, вовлекая его в регуляцию эндокринной функции нервной системы. В этом случае конечной мишенью dSIR2 является dFOXO.

Нельзя исключить, однако, что определяющая, с точки зрения регуляции ПЖ, роль работы JNK каскада, белков теплового шока, деацетилаз именно в нервных клетках объясняется их вовлеченностью в базовое функционирование самой нервной системы, не связанное со стрессами и эндокринной функцией. Поскольку нервная система играет значимую роль в определении ПЖ, то поиск генов, участвующих в контроле как ПЖ, так и развитии и функционировании нервной системы, может помочь в обнаружении новых механизмов, лежащих в основе этих процессов.

Гены, регулирующие развитие нервной системы, в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*

Изменение функций генов инсулин/*IGF* сигнального пути может приводить как к нарушению развития и функционирования нервной системы, так и к изменению ПЖ дрозофилы. Например, мутация в гене *dInR* приводит к нарушениям, связанным с развитием центральной и периферической нервных систем [16], а также увеличивает ПЖ самок на 85 %, хотя не увеличивает ПЖ самцов [60]. Мухи с гипоморфной мутацией в гене, кодирующем *PKB*, имеют пониженную ПЖ [13]. Известно также, что *Akt/PKB* играет центральую роль в выживании нейронов [25]. Сверхэкспрессия *dPTEN* в жировом теле головы, приводящая к снижению активности инсулин/*IGF* сигнального пути, увеличивает ПЖ мух на 20 % [24]. В то же время, делеция гена *Pten* приводит к нарушению дифференциации глии Бергманна и далее к нарушению миграции гранулярных нейронов у мыши [70]. Приведенные факты указывают на влияние инсулин/*IGF* каскада в нервной ткани, не связанное с выработкой инсулинподобных белков и эндокринной функцией, на ПЖ.

Описана роль в контроле ПЖ еще двух генов, связанных с развитием и функционированием нервной системы. Это ген *Cdk5*, кодирующий циклинзависимую киназу 5 и ген *dp35*, экспрессирующийся исключительно в постмитотических нейронах и кодирующий небольшой белок, необходимый для активации *Cdk5* [14]. Образующийся комплекс регулирует рост аксонов и образование синапсов, а также участвует в фосфорилировании белка тау, связанном с развитием ряда патологий нервной системы. У мух, мутантных по гену *dp35*, уменьшена подвижность и ПЖ [14].

Ранее в лаборатории геномной изменчивости Института молекулярной генетики РАН совместно с коллегами из Университета Северной Каролины был выявлен ряд генов-кандидатов, участвующих в контроле ПЖ дрозофилы: *shuttle craft (stc)*, *islet* (*tailup*, *tup*), *Lim3*, *escargot* (*esg*), *Catecholamines up* (*Catsup*), *Dopa decarboxylas (Ddc)*, *Diphenol oxidase A2* (*Dox-A2*). Для их выявления были использованы метод рекомбинационного картирования [41, 65], комплементационные тесты с делециями [47] и мутациями [1, 46], а также скрининг библиотеки линий со случайными инсерционными мутациями [33]. Для нескольких из них затем были получены прямые доказательства их участия в контроле ПЖ, основанные на анализе влияния на признак инсерционных мутаций в гене-кандидате и их реверсий.

Найденные гены-кандидаты можно разделить на две группы. Первая группа представлена генами, участвующими в биосинтезе катехоламинов и передаче нервного импульса в нейронах (*Catsup*, *Ddc*, *Dox-A2*), вторую группу составляют гены, кодирующие транскрипционные факторы РНК-полимеразы II, которые участвуют в контроле развития и функционирования мотонейронов (*stc*, *tup*, *Lim3*, *esg*).

Catsup, принадлежащий к первой группе найденных генов-кандидатов, регулирует активность тирозинкиназы, катализирующей первую реакцию в цепи биосинтеза катехоламинов, превращение тирозина в 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА) [56]. *Ddc* кодирует дофадекарбоксилазу, катализирующую вторую реакцию в цепи биосинтеза

катехоламинов, превращение ДОФы в 3,4-диоксифенилэтиламин (дофамин), который является одним из основных катехоламинов, участвующих в передаче нервного импульса. *Ddc* также декарбоксилирует 5'гидрокситриптофан и превращает его в серотонин, другой нейротрансмиттер [6]. *Dox-A2* кодирует фенолоксидазу, катализирующую превращение дофамина в дофа-хинон, необходимый для образования пигмента [49]. Было показано, что гены *Catsup* и *Dox-A2* играют роль в контроле ПЖ самцов дрозофилы, а ген *Ddc* определяет ПЖ мух обоего пола [1]. *stc*, принадлежащий ко второй группе найденных генов-кандидатов, необходим для поддержания правильного роста аксонов мотонейронов дрозофилы [57, 63]. Гены *Lim3* и tup необходимы для развития, специализации и функционирования интер- и мотонейронов [61, 62]. *Lim3*, активируемый геном *Nkx6* и репрессируемый геном *even skipped*, является мишенью регуляторных сетей, участвующих в спецификации нейронов. Процесс идентификации типов мотонейронов *Lim3* регулирует посредством комбинаторного взаимодействия с белками, кодируемыми *tup* и *ventral veinless* [12, 62]. *Lim3* может регулировать удлинение аксонов, их фасцикуляцию и, в итоге, мышечную иннервацию, а также участвовать в формировании синаптических контактов, необходимых для передачи нервного импульса, через свои гены-мишени *Fasciclin*III и *beat Ic*, кодирующие молекулы клеточной адгезии [28].

Ген *esg* входит в семейство *Snail* генов, необходимых для развития мезодермы и нервной системы у членистоногих и хордовых [22]. В ходе ранних этапов развития нервной системы *esg* участвует в контроле асимметричного деления нейробластов посредством регуляции активности гена *insculeable*, определяющего полярность нейробластов и координирующего ориентацию их митотического веретена [11]. Белок, кодируемый геном *stc*, консервативен и имеет существенную гомологию с транскрипционным фактором *NF-X1* человека [57]. Центральная часть белка STC содержит семь копий богатого цистеином повтора, гомологичного повторам, присутствующим в *NF-X1* и придающим белкам ДНК-связывающую активность. Белок, кодируемый tup, содержит два *LIM*-домена, *C*-терминальный гомеодомен и обнаруживает значительную гомологию с *Islet1* и *Islet2* белками позвоночных. *Lim3*, кроме перечисленных доменов, содержит еще дополнительно *Lim3*-специфический домен и имеет высокую гомологию с белками позвоночных *Lhx3* и *Lhx4* [40]. Белок, кодируемый геном esg, содержит ДНК-связывающий домен и пять мотивов «цинковых пальцев», четыре из которых относятся к классу *C2-H2* [69]. Было показано, что гены tup, *Lim3* и *esg* играют роль в контроле ПЖ самцов дрозофилы, а ген *stc* определяет ПЖ мух обоего пола. Мутации генов stc и esg могут приводить к увеличению ПЖ [1; 33; Н. В. Рощина, А. В. Симоненко, А. А. Зайцев, Е. Г. Пасюкова, неопубликованные данные].

Таким образом, нарушение нейрональной коммуникации, правильной мышечной иннервации, приводящее к нарушению координации взаимодействия всех систем организма и, следовательно, его целостности, может лежать в основе механизма контроля ПЖ дрозофилы. Косвенно связь ПЖ с функцией мотонейронов подтверждается тем, что нарушение двигательной активности является одним из наиболее четких маркеров старения организма. Однако конкретные межмолекулярные взаимодействия, объясняющие участие найденных нейрональных генов в ограничении ПЖ дрозофилы, остаются пока неизвестными. Исследование действия найденных генов между собой и с другими связанными с ними генами, совместно участвующими в регулировании развития и функционирования нервной системы, поможет подойти к выяснению новых механизмов контроля ПЖ.

Следует отметить, что в целом исследование генетического контроля разных процессов у дрозофилы в значительной степени было сосредоточено на анализе эмбрионального развития. В результате, относительно много известно о роли отдельных генов и генных каскадов в становлении тех или иных тканей и органов, в том числе ЦНС, и относительно мало — о роли тех же генов в функционировании этих тканей и органов у взрослых особей. Это, в значительной степени, справедливо и для упомянутых выше генов, и поэтому невозможно сказать что именно — их роль в развитии или в последующем функционировании нервной системы — определяет их влияние на ПЖ. Связь между характером работы гена в течение жизни взрослой особи и ПЖ этой особи кажется более понятной, однако нельзя исключить, что именно свойства, заложенные во время развития нервной системы, определяют ПЖ. Недавно опубликованное исследование свидетельствует, например, о роли генов, определяющих развитие пола у ранних эмбрионов дрозофилы, в контроле ПЖ [54]. Следует отметить также, что найденные гены являются плейотропными и их первичные эффекты могут не ограничиваться нервной системой, поэтому можно лишь предполагать,

что их участие в контроле ПЖ связано с их влиянием на нервную систему.

Литература

1. *Рощина Н. В., Пасюкова Е. Г.* Гены, регулирующие развитие и функционирование нервной системы, определяют продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2007. Т. 43. С. 356–362.

2. *Bauer J. H., Chang C., Bae G. et al.* Dominant-negative Dmp53 extends life span through the dTOR pathway in *D. melanogaster* // Mech. Aging Dev. 2010. Vol. 131. P. 193–201.

3. *Bauer J. H., Chang C., Morris S. N. et al.* Expression of dominant-negative Dmp53 in the adult fly brain inhibits insulin signaling // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 13355–13360.

4. *Bauer J. H., Morris S. N., Chang C. et al.* dSir2 and Dmp53 interact to mediate aspects of CR-dependent lifespan extension in *D. melanogaster* // Aging (Albany NY). 2009. Vol. 1. P. 38–48.

5. *Bauer J. H., Poon P. C., Glatt-Deeley H. et al.* Neuronal expression of p53 dominant-negative proteins in adult *Drosophila melanogaster* extends life span // Curr. Biol. 2005. Vol. 15. P. 2063–2068.

6. *Blenau W., Baumann A.* Molecular and pharmacological properties of insect biogenic amine receptors: lessons from *Drosophila melanogaster* and *Apis mellifera* //Arch. Insect. Biochem. Physiol. 2001. Vol. 48. P. 13–38.

7. *Brogiolo W., Stocker H., Ikeya T. et al.* An evolutionarily conserved function of the *Drosophila* insulin receptor and insulin-like peptides in growth control // Curr. Biol. 2001. Vol. 20. P. 213–221.

8. *Broughton S., Partridge L.* Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging // Biochem J. 2009. Vol. 418. P. 1–12.

9. *Broughton S., Alic N., Slack C. et al.* Reduction of DILP2 in *Drosophila* triages a metabolic phenotype from lifespan revealing redundancy and compensation among DILPs // PLoS One. 2008. Vol. 3. e3721.

10. *Broughton S. J., Piper M. D., Ikeya T. et al.* Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol.102. P. 3105–3110.

11. *Cai Y., Chia W., Yang X.* A family of snail-related zinc finger proteins regulates two distinct and parallel mechanisms that mediate *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions // EMBO J. 2001. Vol. 20. P. 1704–1714.

12. *Certel S. J., Thor S.* Specification of *Drosophila* motoneuron identity by the combinatorial action of POU and LIM-HD factors // Development. 2004. Vol. 131. P. 5429–5439.

13. *Clancy D. J., Gems D., Harshman L. G. et al.* Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein // Science. 2001. Vol. 292. P. 104–106.

14. *Connell-Crowley L., Vo D., Luke L., Giniger E. Drosophila* lacking the Cdk5 activator, p35, display defective axon guidance, age-dependent behavioral defects and reduced lifespan // Mech. Dev. 2007. Vol. 124. P. 341–349.

15. *Crawford D., Libina N., Kenyon C. Caenorhabditis elegans* integrates food and reproductive signals in lifespan determination // Aging Cell. 2007. V. 6. P. 715–721.

16. *Fernandez R., Tabarini D., Azpiazu N. et al.* The *Drosophila* insulin receptor homolog: a gene essential for embryonic development encodes two receptor isoforms with different signaling potential // EMBO J. 1995. Vol. 14. P. 3373–3384.

17. *Flatt T., Min K. J., D'Alterio C. et al. Drosophila* germ-line modulation of insulin signaling and lifespan // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 6368–6373.

18. *Fridell Y. W., Hoh M., Kréneisz O.* Increased uncoupling protein (UCP) activity in *Drosophila* insulin-producing neurons attenuates insulin signaling and extends lifespan //Aging (Albany NY). 2009. Vol. 1. P. 699–713.

19. *Fridell Y-W. C., Sanchez-Blanco A., Silvia B. A., Helfand S. L.* Targeted expression of the human uncoupling protein 2 (hUCP2) to adult neurons extends life span in the fly // Cell Metabolism. 2005. Vol. 1. P. 145–152.

20. *Giannakou M. E., Goss M., Junger M. A. et al.* Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body // Science. 2004. Vol. 305. P. 361.

21. *Grönke S., Clarke D. F., Broughton S. et al.* Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides // PLoS Genet. 2010. Vol. 6. e1000857.

22. *Hekmat-Scafe D. S., Dang K. N., Tanouye M. A.* Seizure suppression by gain-of-function *escargot* mutations // Genetics. 2005. Vol. 169. P. 1477–1493.

23. *Humphrey D. M., Toivonen J. M., Giannakou M. et al.* Expression of human uncoupling protein-3 in *Drosophila* insulin-producing cells increases insulin-like peptide (DILP) levels and shortens lifespan // Exp. Geront. 2009. Vol. 44. P. 316–327.

24. *Hwangbo D. S., Gersham B., Tu M. P. et al. Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body // Nature. 2004. Vol. 429. P. 562–566.

25. *Kaplan D. R., Miller F. D.* Neurotrophin signal transduction in the nervous system // Curr. Opin. Neurobiol. 2000. Vol. 10. P. 381–391.

26. *Katewa S. D., Kapahi P.* Dietary restriction and aging, 2009 // Aging Cell. 2010. Vol. 9. P. 105–112.

27. *Kusama S., Ueda R., Sutla T. et al.* Involvement of *Drosophila* Sir2-like genes in the regulation of life span // Genes Genet. Syst. 2006. Vol. 81. P. 341–348.

28. *Landgraf M., Thor S.* Development and structure of motoneurons // Inernat. Rev. Neurobiol. 2006. Vol.75. P. 33–53.

29. *Lee K. S., Iijima-Ando K., Iijima K. et al.* JNK/FOXO-mediated neuronal expression of fly homologue of peroxiredoxin II reduces oxidative stress and extends life span // J. Biol. Chem. 2009. V. 284. P. 29454–29461.

30. *Lee K. S., You K. H., Choo J. K. et al. Drosophila* short neuropeptide F regulates food intake and body size // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 50781–50789.

31. *Liao P. C. Lin H. Y., Yuh C. H. et al.* The effect of neuronal expression of heat shock proteins 26 and 27 on lifespan, neurodegeneration, and apoptosis in *Drosophila* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 376. P. 637–641.

32. *Mackay W. J., Bewley G. C.* The genetics of catalase in *Drosophila melanogaster*: isolation and characterization of acatalasemic mutants // Genetics. 1989. Vol. 122. P. 643–652.

33. *Magwire M. M., Yamamoto A., Carbone M. A. et al.* Quantitative and molecular genetic analyses of mutations increasing *Drosophila* life span // Plos Genet. 2010 (in press).

34. *Martínez-Azorín F., Calleja M., Hernández-Sierra R. et al.* Over-expression of the catalytic core of mitochondrial DNA (mtDNA) polymerase in the nervous system of *Drosophila melanogaster* reduces median life span by inducing mtDNA depletion // J. Neurochem. 2008. Vol. 105. P. 165–176.

35. *Min K-J., Yamamoto R., Buch S. et al. Drosophila* lifespan control by dietary restriction independent of insulin-like signaling // Aging Cell. 2008. Vol. 7. P. 199–206.

36. *Miron M., Sonenberg N.* Regulation of translation via TOR signaling: insights from *Drosophila melanogaster* // J. Nutr. 2001. Vol.131. P. 2988S–2993S.

37. *Mockett R. J., Bayne A. C., Kwong L. K. et al.* Ectopic expression of catalase in *Drosophila* mitochondria increases stress resistance but not longevity // Free Radic. Biol. Med. 2003. Vol. 34. P. 207–217.

38. *Mockett R. J., Orr W. C., Rahmandar J. J. et al.* Overexpression of Mn-containing superoxide dismutase in transgenic *Drosophila melanogaster* // Arch. Biochem. Biophys. 1999. Vol. 371. P. 260–269.

39. *Morrow G., Samson M., Michaud S., Tanguay R. M.* Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* lifespan and increases resistance to oxidative stress // FASEB J. 2004. Vol. 18. P. 598–609.

40. *Mullen R. D., Colvin S. C., Hunter C. S. et al.* Roles of the LHX3 and LHX4 LIM-homeodomain factors in pituitary development // Mol. Cell Endocr. 2007. Vol. 265–266. P. 190–195.

41. Nuzhdin S. V., Pasyukova E. G., Dilda C. L. et al. Sex-specific quantitative trait loci affecting longevity in *Drosophila melanogaster* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9734–9739.

42. Olovnikov A. M. Hypothesis: lifespan is regulated by chronomere DNA of the hypothalamus // J. Alzheimers Dis. 2007. Vol. 11. P. 241–252.

43. Orr W. C., Mockett R. J., Benes J. J., Sohal R. S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 26418–26422.

44. Orr W. C., Radyuk S. N., Prabhudesai L. et al. Overexpression of glutamate-cysteine ligase extends life span in *Drosophila melanogaster* // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. P. 37331–37338.

45. Parkes T. L., Hilliker A. J., . P. Motorneurons, reactive oxygen, and life span in *Drosophila* // Neurobiol. Aging. 1999. Vol. 20. P. 531–535.

46. Pasyukova E. G., Roshina N. V., Mackay T. F. C. Shuttle craft: a candidate quantitative trait gene for *Drosophila* lifespan // Aging Cell. 2004. Vol.3. P. 297–307.

47. Pasyukova E. G., Vieira C., Mackay T. F. C. Deficiency Mapping of Quantitative Trait Loci Affecting Longevity in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 2000. Vol.156. P.1129–1146.

48. Paul A., Belton A., Nag S. et al. Reduced mitochondrial SOD displays mortality characteristics reminiscent of natural aging // Mech. Aging Dev. 2007. Vol. 128. P. 706–716.

49. Pentz E. S., Black B. C., Wright T. R. F. A *diphenol oxidase* gene is part of a cluster of genes involved in catecholamine metabolism and sclerotization in *Drosophila*. I. Identification of the biochemical defect in *Dox-A2* [l(2)37Bf] mutants // Genetics. 1986. Vol. 112. P. 823–841.

50. Pérez V. I., Bokov A., Van Remmen H. et al. Is the oxidative stress theory of aging dead? // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1790. P. 1005–1014.

51. Phillips J. P., Campbell S. D., Michaud D. et al. Null mutation of copper/zinc superoxide dismutase in *Drosophila* confers hypersensitivity to paraquat and reduced longevity // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. P. 2761–2765.

52. Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P.15998–16003.

53. Ruan H., Tang X. D., Chen M. L. et al. High-quality life extension by the enzyme peptide methionine sulfoxide reductase // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol.99. P. 2748–2753.

54. Shen J., Ford D., Landis G. N., Tower J. Identifying sexual differentiation genes that affect *Drosophila* lifespan // BMC Geriat. 2009. Vol. 9. P. 56.

55. Simonsen A., Cumming R. C., Brech A. et al. Promoting basal levels of aytophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila* // Autophagy. 2008. Vol. 4. P. 176–184.

56. Stathakis D. G , Burton D. Y., McIvor W. E. et al. The Catecholamines up (Catsup) protein of *Drosophila melanogaster* functions as a negative regulator of tyrosine hydroxylase activity // Genetics. 1999. Vol.153. P. 361–382.

57. Stroumbakis N. D., Li Z., Tolias P. P. A homolog of human transcription factor NF-X1 encoded by the *Drosophila shuttle craft* gene is required in the embryonic central nervous system // Mol. Cell Biol. 1996. Vol. 16. P. 192–201.

58. Sun J., Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the lifespan of adult *Drosophila melanogaster* flies // Mol. Cell. Biol. 1999. Vol. 19. P. 216–228.

59. Sun J., Folk D., Bradley T. J., Tower J. Induced overexpression of mitochondrial Mn-superoxide dismutase extends the life span of adult *Drosophila* melanogaster // Genetics. 2002. Vol. 161. P. 661–672.

60. Tatar M., Kopelman A,. Epstein D. et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function // Science. 2001. Vol. 292. P.107–110.60

61. Thor S., Thomas J. B. The *Drosophila* islet gene governs axon pathfinding and neurotransmitter identity // Neuron. 1997. Vol. 18. P. 397–409.

62. Thor S., Andersson S. G. E., Tomlinson A., Thomas J. B. A LIM-homodomain combinatorial code for motorneuron pathway selection // Nature. 1999. Vol. 397. P. 76–80.

63. Tolias P. P., Stroumbakis N. D. The *Drosophila* zygotic lethal gene *shuttle craft* is required maternally for proper embryonic development // Dev. Genes Evol. 1998. Vol. 208. P. 274–282.

64. Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I // Dev Neurobiol. 2010. Vol. 70. P. 384–396.

65. Vieira C., Pasyukova E. G., Zeng Z. B. et al. Genotype-environment interaction for quantitative trait loci affecting life span in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 2000. Vol. 154. P. 213–227.

66. Wang H. D., Kazemi-Esfarjani P., Benzer S. Multiple-stress analysis for isolation of *Drosophila* longevity genes. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 12610–12615.

67. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* // Develop. Cell. 2003. Vol. 5. P. 811–816.

68. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling // Cell. 2005. Vol. 121. P. 115–125.

69. Whiteley M., Noguchi P. D., Sensabaugh S. M. et al. The *Drosophila* gene *escargot* encodes a zinc finger motif found in snail-related genes // Mech. Dev. 1992. Vol. 36. P. 117–127.

70. Yue Q., Groszer M., Gil J. S. et al. PTEN deletion in Bergmann glia leads to premature differentiation and affects laminar organization // Development. 2005. Vol. 132. P. 3281–3291.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 518–526

O. Yu. Rybina, A. A. Zaitsev, N. V. Roshina, E. G. Pasyukova

NEUROENDOCRINE SYSTEM IN DROSOPHILA MELANOGASTER LIFESPAN CONTROL

Institute of Molecular Genetics of RAS, 2 pl. Kurchatova, Moscow 123182; e-mail: egpas@rambler.ru

Drosophila is used as a model organism to review the mechanisms of neuroendocrine system involvement in lifespan control. The role of neuron specific expression of genes participating in antioxidative system in lifespan control is described. Data on endocrine function of the nervous system in lifespan control are discussed. The participation of genes involved in the regulation of nervous system development and function in lifespan control is contemplated. Based on the data available, hypotheses considering assembly of neurons as the lifespan limiting tissue and (or) the tissue providing regulation of lifespan via systemic effects on other cell types are evaluated.

Key words*: Drosophila melanogaster, lifespan, nervous system, active forms of oxygen, oxidative stress, insulin/IGFI cascade, JNK cascade, heat shock proteins*

© А. В. Писарук, 2010
УДК 577.248

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 527–535

А. В. Писарук

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЧАСОВ

Институт геронтологии им. акад. Д. Ф. Чеботарёва АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail:avpisaruk@mail.ru

Предложена гипотеза механизма, позволяющего клетке отсчитывать время жизни и по заданной программе изменять экспрессию хромосомных генов с целью управления онтогенезом («онтогенетические часы»). Этот механизм представляет собой автономный молекулярно-генетический осциллятор, запоминающий количество циклов собственных колебаний путем отрезания концевого τ-сегмента хроно-ДНК с помощью специальной рестриктазы, сборка которой происходит на этом сегменте из двух субъединиц (белков) в каждом цикле работы осциллятора. Эти белки поочередно синтезируются на рибосомах, так как каждый из них ингибирует синтез другого, что обеспечивает поочередное связывание субъединиц рестриктазы на концевом сегменте хроно-ДНК и однократное ее обрезание в одном цикле. Кроме того, каждый из этих белков является репрессором собственного гена и активатором гена другого белка, что обеспечивает экономичность и надежность работы осциллятора. Устройство осциллятора онтогенетических часов подобно циркадианному осциллятору, но его частота не синхронизирована с физическими ритмами природы и зависит от температуры тела. Поэтому измеряется не физическое, а биологическое время. Хроно-ДНК состоит из коротких повторяющихся последовательностей нуклеотидов (τ-сегментов) и вставленных через заданное число этих сегментов темпоральных (регуляторных) генов. Укорочение хроно-ДНК приводит к «обнажению» очередного темпорального гена и его разрушению экзонуклеазой. В результате, прекращается синтез активатора (репрессора) и изменяется экспрессия ряда хромосомных генов, что инициирует очередную стадию онтогенеза.

Ключевые слова: биологические часы, онтогенез, старение

Часы, отсчитывающие время нашей жизни, обычно являются лишь красивым литературным образом в научно-популярных статьях о старении. В науке всерьез они не рассматривались. Так, В. М. Дильман в своих популярных изданиях элевационной гипотезы старения использует термин «большие биологические часы» [8, 9]. Однако это, скорее, метафора. В. Н. Анисимов пишет об эпифизе как о хронометре жизни, но не предлагает конкретного механизма отсчета времени [1, 2]. Впервые детальное описание молекулярно-генетического механизма отсчета времени жизни организма предложил А. М. Оловников в статье о «контроле биологического времени в индивидуальном развитии» [13]. Основная идея его гипотезы в том, что в клетках (как в делящихся, так и в постмитотических) существуют молекулярно-генетические часы, отсчитывающие время жизни и управляющие развитием организма. Механизм отсчета времени состоит в укорочении специализированной ДНК (хрономеры) в каждом цикле биологического ритма (*Т-ритма*). Гормональный сигнал Т-ритма запускает механизм укорочения хрономеры, в которой содержатся гены, контролирующие экспрессию хромосомных генов. Поэтому при утрате хрономерных генов в процессе укорочения хрономеры изменяется экспрессия хромосомных генов, что обусловливает развитие и старение организма. Роль Т-ритма может играть циркадианный ритм (для короткоживущих организмов) и инфрадианный (лунный) ритм — для долгоживущих (с целью экономии длины хрономеры). В своей гипотезе автор представил детальное описание устройства и работы молекулярно-генетического механизма отсчета времени жизни организма. Настоящая теоретическая работа является дальнейшим развитием (модификацией) гипотезы А. М. Оловникова.

Зачем организму нужны «часы жизни» и какой биологический ритм больше всего для этого подходит? Развитие и старение живых организмов — это процессы, развертывающиеся во времени. Для измерения времени были изобретены часы. В основе любых часов лежат периодические процессы в природе. В качестве первых часов люди использовали суточный ритм смены дня и ночи. С помощью этих часов они отсчитывали количество прожитых дней, что было необходимо для координации действий людей во времени, эффективной организации труда. Данной цели служат часы в широком смысле слова. Календарь тоже является своего рода часами, отсчитывающими дни и годы («вечный» календарь). Число прожитых лет определяет так называемый хронологи-

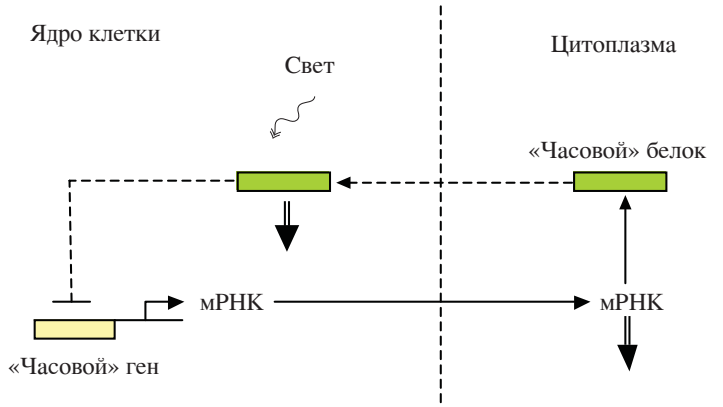


Схема 1. Простейшие циркадианные часы (объяснение в тексте)

ческий возраст человека и стадию его онтогенеза (детство, зрелость, старость). Возникает закономерный вопрос: существуют ли в живых системах «биологические часы» для временной организации процессов жизнедеятельности и управления онтогенезом? Известно, что все процессы в живых организмах протекают циклически с разными периодами. Такие периодические процессы в живых системах названы биологическими ритмами [3, 11]. Наиболее важным из них является суточный ритм. Это самый универсальный и самый стабильный из всех известных биологических ритмов. Его универсальность состоит в том, что, во-первых, этот ритм имеют практически все живые организмы — от одноклеточных до человека (только у бактерий, продолжительность жизни которых меньше суток, нет этого ритма); во-вторых, практически все процессы в организме изменяются с периодом 24 ч. Стабильность суточного ритма означает постоянство его периода и устойчивость к разным возмущающим воздействиям, что обеспечивается постоянной синхронизацией циркадианного ритма с суточным геофизическим ритмом. Основным синхронизирующим сигналом является свет. Смена дня и ночи, происходящая с постоянным периодом, обеспечивает постоянство периода циркадианного ритма. Известно, что и в условиях изоляции от суточного ритма внешней среды циркадианные ритмы в живых организмах сохраняются. Доказано, что они являются эндогенными. Поэтому в науке возникло представление о биологических часах как автономном механизме отсчета времени в живых системах, открытом для синхронизирующих влияний внешней среды. Этот механизм есть в каждой клетке. В настоящее время он детально изучен. В простейшем случае циркадианные часы представляют собой молекулярно-генетическую систему регуляции синтеза одного белка с отрицательной обратной связью, осуществляемой этим же белком (являющимся репрессором собственного гена) [11, 20]. При транскрипции «часового» гена образуется мРНК «часового» белка, который синтезируется в цитоплазме, а затем диффундирует в ядро и блокирует транскрипцию «часового» гена. После распада мРНК и «часового» белка процесс повторяется (*схема 1*). Вследствие временной задержки синтеза белка система работает как осциллятор с периодом колебаний 24 ч. На организменном уровне у животных и человека существуют специализированные структуры (супрахиазматические ядра гипоталамуса и шишковидная железа) для синхронизации всех внутриклеточных биологических часов с природным суточным циклом [3, 11].

Каково назначение циркадианных биологических часов? Считается, что суточный биологический ритм является средством адаптации живых организмов к периодическим изменениям физических факторов окружающей среды, связанным с вращением Земли. Эта адаптация состоит в том, что циклически (с периодом 24 ч) изменяется поведение, физиологические и биохимические процессы в организме, обеспечивая лучшую приспособленность живых организмов к среде и, в конечном счете, их выживание. Эту функцию биологических часов можно назвать внешней. А есть ли у них внутренние функции, связанные, например, с управлением физиологическими процессами? Иначе, зачем биологическим часам автономность?

Развитие живых организмов представляет собой строго упорядоченную во времени последовательность различных процессов. Не говоря уже об эмбриогенезе, постнатальный период жизни организма состоит из ряда стадий. Например, половое созревание и менопауза у всех животных данного вида наступают через определенное время после рождения. Вариабельность этих периодов небольшая. Что обеспечивает эту упорядоченность процессов? Можно предположить, что в живых организмах для организации различных процессов во времени (в том числе для управления развитием) служат биологические часы. Для выполнения этой задачи больше всего подходят циркадианные биологические часы в силу их универсальности, эндогенности и стабильности. Однако для того, чтобы управлять развитием организма, которое длится у

большинства видов не один день, необходимо, чтобы биологические часы запоминали число циклов отсчитываемого ими времени.

Как можно представить себе такой механизм? Во-первых, он должен быть на молекулярном уровне организации жизни, так как биологические часы есть у одноклеточных организмов и в каждой клетке многоклеточного организма. Во-вторых, для запоминания времени подходят только стабильные макромолекулы, которыми в клетках являются молекулы ДНК. Для выполнения этой роли больше всего подходят циркадианные часы, тем более что автономные молекулярные часы с другим периодом хода в клетках не найдены. Лунные ритмы, скорее всего, имеют экзогенный характер и поэтому не подходят на роль «часов жизни». Годовые ритмы имеют слишком большой период для управления эмбриогенезом, да и онтогенезом многих видов организмов.

Циркадианный хронометр жизни

В общем виде гипотезу циркадианных биологических часов, управляющих развитием организма, можно сформулировать следующим образом:

— циркадианный осциллятор лежит в основе биологических часов, отсчитывающих число прожитых дней;

— информация о числе прожитых дней контролирует процесс развития организма;

— длительность различных стадий онтогенеза равна определенному (генетически детерминированному) числу циклов циркадианного осциллятора.

Из данной гипотезы следует, что изменения периода циркадианного осциллятора в *n* раз изменяют темп развития и продолжительность жизни в такое же количество раз. С целью проверки этой гипотезы в лаборатории математического моделирования процессов старения Института геронтологии АМН Украины были проведены исследования на *Drosophila melanogaster*, которых содержали в условиях искусственного освещения при разной длительности «суток» (от 8 до 96 ч). Предполагалось, что такое воздействие изменит период циркадианного осциллятора, а значит, и повлияет на длительность разных периодов онтогенеза. Результаты исследований показали, что уменьшение длительности световых суток укорачивает, а повышение — увеличивает период развития дрозофил и продолжительность их жизни [6, 7]. Однако эффект был намного меньше ожидаемого (не более 15 %). Можно предположить, что у мух в этих опытах не происходил полный захват циркадианным осциллятором навязываемого ритма. Однако можно предложить и другое объяснение полученных результатов (вне рамок выдвигаемой гипотезы) и считать их опровергающими гипотезу циркадианного хронометра жизни. Тем более, что есть много других фактов, противоречащих этой гипотезе. Основным из них является тот факт, что длительность развития и продолжительность жизни пойкилотермных организмов сильно зависят от температуры окружающей среды (а значит, и от температуры их тела). При снижении температуры тела на 5—10 °С наблюдается двукратное увеличение длительности жизни у разных организмов [15]. В то же время, известно, что циркадианные часы являются температурно скомпенсированными, то есть их период не зависит от температуры тела (конечно, в определенных пределах) [3]. Это сообразуется с их предназначением — показывать время суток (день, ночь), которое, как известно, не зависит от температуры.

Кроме температуры тела, на темпы развития и старения организмов влияют и другие факторы. Так, развитие личинок дрозофилы значительно замедляется при высокой плотности популяции, при этом продолжительность их жизни увеличивается [17]. Еще более 50 лет назад С. М. McCay установил, что ограничение энергетической ценности рациона молодых крыс замедляет их рост и задерживает половое созревание более чем на 100 сут. Когда таких крыс переводили на нормальный рацион, их рост возобновлялся, они достигали половой зрелости и умирали в гораздо более позднем возрасте, чем животные, получавшие пищу без ограничений [18]. Результаты, полученные в этих опытах, позже были подтверждены другими исследователями [15].

J. T. Lanman и соавт. показали, что беременность у мышей продолжается 21 астрономические сутки и не зависит от того, каким периодом захвачены у самки циркадианные ритмы — 21- или 24-часовым [16]. Обобщая данные разных исследований, Ф. Девис делает вывод, что длительность жизни не измеряется числом циркадианных циклов [3].

Важным аргументом против хронометра жизни, основанного на внешнем физическом ритме, является то, что ход таких часов не зависит от процессов в организме, поэтому управление развитием организма с помощью этих часов будет осущест-

вляться без обратной связи. Такое управление может быть успешным только в жестко заданных условиях. Например, превращение личинки дрозофилы в куколку происходит, обычно, на 5-й день вследствие «выключения» продукции ювенильного гормона. Отсчитав этот период, биологический хронометр дрозофилы мог бы отключить соответствующий ген. Однако что произойдет, если из-за дефицита корма личинка не успеет набрать достаточную массу к этому времени? Известно, что замедление роста личинки значительно удлиняет период времени до ее окукливания. Поэтому биологические часы, управляющие развитием, не могут иметь постоянную скорость хода. Напротив, скорость их хода должна зависеть от различных регуляторных факторов, несущих информацию о процессе роста и развития организма. Замедление роста организма должно замедлять ход биологических часов.

Онтогенетические часы

Термин «*онтогенетические часы*» использовали Ф. Ф. Северин и В. П. Скулачёв для названия биологических часов, управляющих онтогенезом [14]. Они предположили, что такими часами могут быть циркадианные часы супрахиазматических ядер гипоталамуса или шишковидной железы.

Онтогенетические часы должны измерять не физическое, а биологическое время. Это должны быть эндогенные часы, на ход которых влияет температура тела и все те факторы, которые изменяют скорость метаболизма. Тогда такие часы смогут адекватно измерять ход биологического времени и управлять развитием организма. Молекулярный механизм этих часов может быть подобен циркадианным часам, но без температурной компенсации и синхронизации светом. Это должен быть молекулярный осциллятор, запоминающий число циклов собственных колебаний. Длительное запоминание возможно только путем модификации молекулы хромосомной ДНК, так как другие молекулы в клетке недолговечны. Модификация ДНК может состоять в ее укорочении на постоянную величину в каждом цикле онтогенетических часов. В этом А. М. Оловников совершенно прав, хотя тот механизм, который он предлагает в своей гипотезе, на мой взгляд, слишком сложен и основан на неизвестных на сегодня принципах.

Дальнейшее изложение представляет попытку «изобретения» более простого механизма отсчета времени в клетке, построенного на уже открытых в молекулярной биологии процессах. Это соответствует принципу Оккама, согласно которому при разработке гипотезы следует стремиться к минимуму допущений. Согласно предлагаемой нами гипотезе, онтогенетические часы представляют собой автономный внутриклеточный молекулярный осциллятор, запоминающий количество циклов собственных колебаний путем модификации молекулы ДНК (хроно-ДНК). Онтогенетические часы предназначены для управления онтогенезом путем включения (выключения) «темпоральных генов» через заданное время от начала развития организма (запуска часов). Следуя принципу Оккама, в качестве осциллятора онтогенетических часов был использован механизм циркадианного осциллятора, который обеспечивает периодические колебания концентрации «часового» белка в клетке. Однако как перевести непрерывный процесс изменения концентрации этого белка в дискретные события укорочения молекулы хроно-ДНК? Решая подобную задачу, А. М. Оловников предположил существование нового, не известного науке биофизического процесса, скраптинга («механический разрыв хрономерной ДНК, не выдерживающей напора транскрипционной машины, побуждаемой к суперскоростному движению вдоль матрицы пиком гормонального Т-ритма») [13]. При этом гормональный пик должен быть коротким (около 10 мин) и иметь специфическую последовательность колебаний концентрации гормона. Это нужно для того, чтобы укорочение хрономеры не происходило при других (не связанных с Т-ритмом) колебаниях концентрации гормонов. Процесс скраптинга должен происходить однократно в каждом цикле. То, как это достигается, подробно описано автором [13]. Основную роль здесь играет сброс торсионного напряжения хрономерной ДНК при ее укорочении. Такой сложный процесс укорочения хроно-ДНК явился побудительным мотивом придумать более простой механизм. Для отрезания концевого фрагмента хроно-ДНК в каждом цикле специального молекулярно-генетического осциллятора может использоваться хорошо известный фермент — эндонуклеаза рестрикции (рестриктаза) II типа, расщепляющая ДНК в строго определенной точке по отношению к сайту узнавания [12]. Длина сайта связывания на ДНК для различных рестриктаз составляет 4, 6 или 8 нуклеотидов. Важным свойством рестриктазы является ее способность узнавать и связываться только с определенной после-

довательностью нуклеотидов. Для того, чтобы рестриктаза связывалась только со свободным концом хроно-ДНК, она должна иметь особую третичную структуру.

Согласно предлагаемой гипотезе, онтогенетические часы представляют собой автономный внутриклеточный молекулярный осциллятор, запоминающий количество циклов собственных колебаний путем укорочения молекулы хроно-ДНК. Онтогенетические часы предназначены для управления онтогенезом путем включения (выключения) «темпоральных генов» через заданное время от начала развития организма (запуска часов). Простейший механизм онтогенетических часов мог бы состоять в том, что часовой белок, синтезирующийся циклически при работе осциллятора, является рестриктазой (или ее активатором). Однако как сделать, чтобы процесс обрезания хроно-ДНК в каждом цикле был однократным? Для этого можно использовать рестриктазу, состоящую из двух субъединиц (например, рестриктаза II Т-типа). Если каждая из этих субъединиц (назовем их белки А и В) будет появляться в ядре клетки по очереди и, связываясь с концом хроно-ДНК, образовывать на нем активную рестриктазу, то эта задача будет выполнена. Поэтому осциллятор онтогенетических часов может быть построен из двух осцилляторов, подобных циркадианным, связанных между собой таким образом, чтобы каждый из них поочередно включался и производил свою субъединицу рестриктазы. Для этого нужно, чтобы А-белок блокировал синтез В-белка, и наоборот.

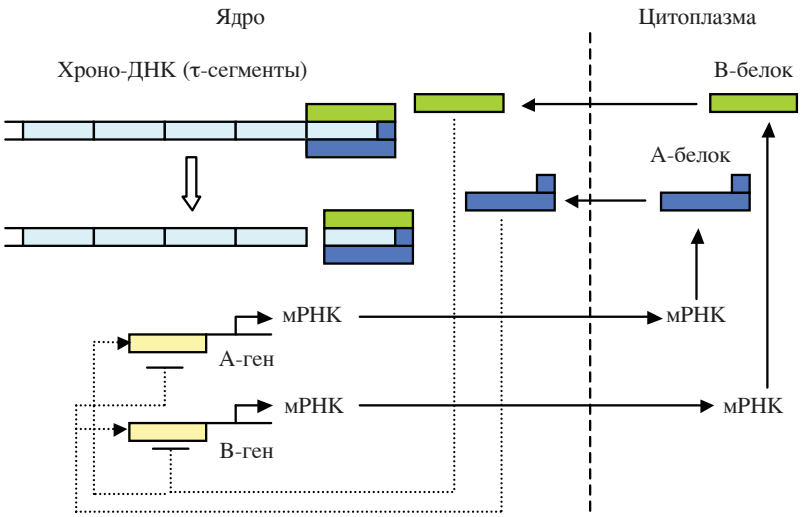


Схема 2. Молекулярно-генетический механизм онтогенетических часов.

Отсчет времени происходит путем отрезания τ-сегмента хроно-ДНК с помощью специальной рестриктазы, сборка которой происходит на концевом τ-сегменте из белков А и В в каждом цикле работы осциллятора. Эти белки последовательно синтезируются на рибосомах, так как каждый из них ингибирует синтез другого. Кроме того, каждый из этих белков является репрессором собственного гена и активатором гена другого белка

Механизм онтогенетических часов

Гипотетический молекулярно-генетический механизм онтогенетических часов можно представить следующим образом (*схема 2*). Запоминание времени происходит путем отрезания τ-сегмента хроно-ДНК с помощью специальной рестриктазы, сборка которой совершается на концевом τ-сегменте из белков А и В в каждом цикле работы осциллятора. Эти белки последовательно синтезируются на рибосомах, так как каждый из них ингибирует синтез другого. Кроме того, каждый из этих белков является репрессором собственного гена и активатором гена другого белка.

Для запоминания числа циклов осциллятора (времени жизни) служит специализированная ДНК (хроно-ДНК), состоящая из многократно повторяющихся одинаковых коротких последовательностей нуклеотидов — τ-сегментов.

Фазы цикла работы осциллятора онтогенетических часов. В **первой фазе** τ-цикла под влиянием В-белка активируется ген А-белка и синтезируется его мРНК. Далее она диффундирует в цитоплазму, где на рибосомах начинается синтез А-белка. Этот синтез возможен только при отсутствии В-белка, так как последний, связываясь с мРНК, блокирует трансляцию. Поэтому синтез А-белка начинается после разрушения В-белка. Затем А-белок диффундирует в ядро, где он связывается с концевым τ-сегментом хроно-ДНК, блокирует собственную продукцию, связываясь с регуляторным участком своего гена, а также активирует ген, кодирующий В-белок. Свободные молекулы А-белка быстро разрушаются.

Вторая фаза τ-цикла начинается с активации гена, кодирующего В-белок, и синтеза его мРНК. Далее происходит диффузия мРНК в цитоплазму и синтез В-белка на рибосомах. Синтез начинается только после полного разрушения А-белка,

Схема 3. Структура хроно-ДНК, состоящей из τ-сегментов и темпоральных генов

который блокирует синтез В-белка, связываясь с его мРНК. Далее В-белок диффундирует в ядро, где связывается с концевым τ-сегментом хроно-ДНК и образует вместе с А-белком (который связался с концом хроно-ДНК в первой фазе цикла) τ-рестриктазу. Последняя обрезает концевой τ-сегмент хроно-ДНК. Обрезанный комплекс «τ-сегмент + τ-рестриктаза» разрушается. В-белок блокирует собственную продукцию, связываясь с регуляторным участком собственного гена, и активирует продукцию А-белка, соединяясь с регуляторным участком его гена. Свободные молекулы В-белка быстро разрушаются. Снова наступает первая фаза цикла.

Период колебаний онтогенетических часов должен зависеть от температуры тела — увеличиваться при ее снижении и уменьшаться при росте. Это следует в связи с тем, что от температуры зависит скорость диффузии макромолекул и активность ферментов, а значит — скорость синтеза мРНК и белков. Механизм отсчета времени жизни организма, описанный в настоящей работе, отличается от предложенного А. М. Оловниковым следующим:

• в основе онтогенетических часов лежит автономный молекулярно-генетический осциллятор, а не биологический Т-ритм, синхронизированный с природным ритмом; поэтому измеряется биологическое, а не физическое время, и скорость хода онтогенетических часов зависит от температуры тела;

• механизм укорочения хроно-ДНК связан со сборкой на ее концевом сегменте особой рестриктазы (из двух субъединиц, последовательно появляющихся в ядре клетки), а не со сверхскоростной транскрипцией (скраптингом).

Таким образом, отличие описанного механизма от его «прототипа» носит принципиальный характер. Кроме того, можно полагать, что он проще и основан на меньшем числе допущений.

Механизм управления онтогенезом с помощью хроно-ДНК

Хроно-ДНК (хрономера по А. М. Оловникову) представляет собой копию части хромосомной ДНК клетки, состоящую из повторяющихся последовательностей как минимум 4 нуклеотидов и в которую «вставлены» темпоральные (временные) гены (*схема 3*).

Эти гены регламентируют последовательность и длительность отдельных этапов развития организма [4]. По своей функции темпоральные гены являются регуляторными (в том числе *Hox*-генами), управляющими экспрессией других генов. В соответствии с гипотезой А. М. Оловникова, один конец хроно-ДНК прикреплен к хромосоме, а другой остается свободным и укорачивается. Можно было бы предположить, что хроно-ДНК является концевой частью хромосомной ДНК. Это упростило бы «конструкцию». Однако тогда возникает проблема с теломерами, которые укорачиваются при делении клеток. Хроно-ДНК не должна изменяться при делении клеток, а только в каждом цикле онтогенетических часов. Ведь именно благодаря этому отсчет времени возможен и в неделящихся клетках. Более того, у организмов, имеющих головной мозг, онтогенетические часы в нервных клетках гипоталамуса могут с помощью эндокринной системы управлять развитием всего организма. Отсчет времени жизни организма происходит путем отрезания τ-сегментов (по одному в каждом цикле онтогенетических часов). Когда обнажается конец очередного темпорального гена, в действие вступает экзонуклеаза, быстро разрушающая этот ген путем удаления по одному нуклеотиду. Концевые τ-сегменты экзонуклеаза разрушить не может, так как с ними постоянно связан либо А-, либо В-белок. После разрушения темпорального гена прекращается синтез репрессора (активатора) ряда других генов и изменяется их экспрессия. В результате, наступает очередной этап онтогенеза.

Длина хроно-ДНК должна быть достаточной для отсчета времени в течение всего периода онтогенеза. Для человека эта величина примерно равна: 4 (нуклеотида) × 365 (дней в году) × 100 (лет) = = 146 тыс. пар нуклеотидов. Темпоральные гены могут кодировать короткие (около двух десятков нуклеотидов) регуляторные микро-РНК. Если таких генов даже несколько сотен, то это незначительно увеличит длину хроно-ДНК.

Есть ли на хромосомах некодирующие участки такой длины? Известно, что средняя длина негенных участков ДНК в одной хромосоме человека составляет около 65 217 тыс. пар оснований (95 % от общей длины хромосомной ДНК) [12]. Назначение этой части ДНК пока не выяснено. Некодирующая ДНК имеет длинные участки повторов разных последовательностей нуклеотидов, которые могут использоваться для программирования онтогенеза (хроно-ДНК). Если в хромосомной ДНК нет непрерывной повторяющейся последовательности нужной длины, то программа развития может быть записана на разных участках хромосомной ДНК. Тогда необходимо, чтобы окончание «считывания» одной молекулы хроно-ДНК запускало синтез и начало «считывания» следующей. Для этого достаточно, чтобы в конце каждой молекулы хроно-ДНК был темпоральный ген, кодирующий ингибитор синтеза следующей молекулы хроно-ДНК. Когда очередь доходит до этого гена и он разрушается, запускается синтез на хромосомной матрице очередной молекулы хроно-ДНК.

Таким образом, хроно-ДНК представляет собой программу развития организма, так как задает время изменения экспрессии многих хромосомных генов.

Онтогенетические часы и старение

Старение, как последний этап онтогенеза, может быть легко запрограммирован эволюцией в хроно-ДНК («гены смерти») и ограничивать продолжительность жизни. Однако в этом есть смысл только тогда, когда реальная продолжительность жизни особей в популяции слишком велика и тормозит смену поколений, необходимую для адаптации к изменяющейся среде. В действительности же, реальная продолжительность жизни особей намного меньше их видового предела. Поэтому необходимости в «механизме смерти» нет [5]. Отсюда правомерен вопрос: какое отношение описанный механизм контроля биологического времени имеет к старению? Является ли работа этого механизма причиной старения? Для ответа на этот вопрос необходимо вспомнить элевационную теорию В. М. Дильмана, в которой он постулировал, что старение является следствием безостановочной работы механизма развития [8–10]. В. М. Дильман обосновал единую причину развития и старения — рост порога чувствительности гипоталамуса по отношению к гормональным сигналам отрицательной обратной связи. Если рассматривать репродуктивную систему, то быстрый рост порога чувствительности гипоталамуса по отношению к эстрогенам в подростковом возрасте приводит к половому созреванию (из-за значительного увеличения продукции половых гормонов), а затем (в 40–50 лет у женщин) — к «выключению» половой функции (менопаузе) вследствие «обрыва» обратной связи. «Выключение» репродуктивной системы у женщин необходимо потому, что, начиная с 40 лет, экспоненциально растет частота развития болезни Дауна и другой генетической патологии, связанной с накоплением мутаций в яйцеклетках [19, 21].

Рост порога чувствительности гипоталамуса с возрастом приводит к постепенному отклонению от гомеостаза и в других эндокринных системах. В конечном счете, эти отклонения становятся несовместимыми с жизнью. В. М. Дильман назвал гипоталамус «большими биологическими часами». Однако вопрос о том, почему в онтогенезе изменяется порог чувствительности гипоталамуса, остался открытым. Возможно, «большие биологические часы» В. М. Дильмана — это и есть онтогенетические часы в клетках гипоталамуса.

Как проверить, что старение является следствием реализации генетической программы развития? Например, можно попытаться остановить развитие дрозофилы на стадии личинки введением ювенильного гормона, который вырабатывается в ее организме на этой стадии онтогенеза и препятствует ее превращению в куколку. Будет ли дрозофила стареть, оставаясь личинкой? Как это повлияет на ее продолжительность жизни? У крыс можно затормозить половое созревание введением мелатонина. Ведь известно, что падение продукции мелатонина в организме инициирует половое развитие, повышая порог чувствительности гипоталамуса к половым гормонам. А если остановить онтогенетические часы сразу после окончания периода развития, может быть, и стадия старения не наступит? Интересный случай, который можно интерпретировать как остановку часов жизни, описан B. F. Walker и соавт. [22]. Девочка Брук Гринберг антропометрически и на вид соответствует нормальному 11-месячному ребенку, хотя хронологически ей уже 16 лет. Структура мозга и нейроэндокринные функции соответствуют младенческому возрасту. При этом у нее отсутствуют известные науке генетические аномалии.

Клеточные часы, описанные в настоящей работе, могут также использоваться для включения механизма самоуничтожения клетки (апоптоза), ограничивая, таким образом, продолжительность жизни клеток с целью их обновления и предотвращения малигнизации. Известный механизм счета клеточных делений для этого не годится, так как клетки *in vivo* далеко не исчерпывают свой теломерный лимит. Делящиеся клетки не погибают после очередного деления, исчерпав лимит Хейфлика, а дифференцируются и в этом состоянии долгое время выполняют свои функции. Однако их нужно через какое-то время заменять новыми, так как в них накапливаются повреждения. Считается, что «критические» повреждения запускают процесс апоптоза. Но лучше было бы заменять эти клетки раньше, пока эти повреждения не запустили процесс канцерогенеза.

Каждый вид неделящихся дифференцированных клеток имеет свою определенную продолжительность жизни в многоклеточном организме, которая обычно намного меньше продолжительности жизни организма (исключение — нейроны). Если смерть клетки не вызвана случайными повреждениями (преждевременная смерть), то она, видимо, наступает вследствие включения программы самоуничтожения через определенное время. Что включает эту программу? Только ли накопление повреждений в клетках? Но тогда в организме должно быть много старых, частично поврежденных клеток. Можно предположить, что для запуска апоптоза через заданное время используются внутриклеточные часы, отсчитывающие время жизни клетки. Тогда такой апоптоз можно с полным правом назвать запрограммированным. Кроме того, без апоптоза невозможен морфогенез в период эмбрионального развития. Для этой цели также может использоваться механизм отсчета времени жизни клетки.

В настоящей работе описан гипотетический механизм автономного молекулярно-генетического осциллятора, не синхронизированного с ритмами окружающей среды и меняющего период своих колебаний при изменении скорости метаболизма. Однако этот конкретный механизм следует рассматривать лишь как один из возможных вариантов хронометра жизни. Вполне вероятно, что реальная система окажется значительно отличающейся от модели. Эти различия могут касаться не только параметров системы, периода колебаний, но и ее структуры. Можно предложить много различных механизмов биологических часов, но ответить на вопрос, какой из них действует в природе, могут только экспериментальные исследования.

Целью этой работы было обоснование необходимости и возможности существования в живых системах механизма отсчета времени жизни. Может быть, эта работа направит кого-то на поиск такого механизма.

Литература

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

2. *Анисимов В. Н.* Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40–65.

3. *Биологические ритмы*. Т. 1 / Под. ред. Ю. Ашофф. М.: Мир, 1984.

4. *Войтенко В. П.* Время и часы как проблема теоретической биологии // Вопр. философии. 1985. № 1. С. 73–82.

5. *Войтенко В. П., Полюхов А. М.* Системные механизмы развития и старения. Л.: Наука, 1986.

6. *Войтенко В. П., Вайсерман А. М., Кошель Н. М. и др.* Зависимость длительности отдельных периодов этагенеза Drosophila melanogaster от длительности циклов «свет/темнота» во время развития насекомых // Пробл. старения и долголетия. 2006. Т. 15. № 2. С. 104–111.

7. *Войтенко В. П., Вайсерман А. М., Кошель Н. М. и др.* Продление жизни Drosophila melanogaster при увеличении длительности циркадианного периода // Пробл. старения и долголетия. 2007. Т. 16. № 3. С. 211–219.

8. *Дильман В. М.* Почему наступает смерть. Л.: Медицина, 1972.

9. *Дильман В. М.* Большие биологические часы. М.: Знание, 1986.

10. *Дильман В. М.* Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.

11. *Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.* Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада Х., 2000.

12. *Мушкамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л.* Молекулярная биология. М.: Мед. информ. агентство, 2003.

13. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68. Вып. 1. С. 7–41.

14. *Северин Ф. Ф., Скулачёв В. П.* Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 37–48.

15. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Экспериментальные подходы к продлению жизни. Л.: Наука, 1988.

16. *Lanman J. T., Seidman L.* Length of gestation in mice under a 21-hour day // Biol. reproduct. 1977. Vol. 17. P. 224–227.

17. *Lints F. A., Lints C. V.* Influence of preimaginal environment on fecundity and ageing in Drosophila melanogaster hybrids. III. Developmental speed and life-span // Exp. Geront. 1971. Vol. 6. P. 427–445.

18. *McCay C. M.* Chemical aspects of ageing and the effect of diet upon ageing // Cowdry's problems of aging, biological and medical aspects: 3rd edn. / Ed. A. I. Lansing. Baltimore: Williams and Wilkins, 1952. P. 139–202.

19. *Newberger D. S.* Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis // Amer. family physician. 2000. № 15. P. 804–825.

20. *Scheper T., Klinkenberg D., Pennartz C., Pelt J.* A mathematical model for the intracellular circadian rhythm generator // J. Neurosci. 1999. Vol. 19. № 1. С. 40–47.

21. *Schimmel M. S., Eidelman A. I., Zadka P. et al.* Increased parity and risk of trisomy 21: review of 37110 live births // Brit. med. J. 1997. Vol. 314. P. 720–721.

22. *Walker R. F., Pakula L. C., Sutcliffe M. J. et al.* A case study of «disorganized development» and its possible relevance to genetic determinants of aging // Mech. Aging Dev. 2009. Vol. 30. № 5. P. 350–356.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 527–535

A. V. Pisaruk

ONTOGENETIC CLOCK: MOLECULAR-GENETIC MECHANISM

D. F. Chebotarev Institute of Gerontology, AMS Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;
e-mail: avpisaruk@mail.ru

Proposed is a hypothesis of the mechanism providing for the cell to count out the time of life and to change (according to the set program) the expression of chromosomal genes in order to control ontogenesis («ontogenetic clock»). This mechanism represents an autonomous molecular-genetic oscillator, which memorizes the number of cycles of own oscillations through cutting the terminal τ-segment of chrono-DNA using special restrictase. The latter is formed at this segment out of two sub-units (proteins) in each cycle of oscillator operation. These proteins are alternately synthesized on ribosomes, since each inhibits the synthesis of the other, thus ensuring successive binding of restrictase sub-units at the terminal segment of chrono-DNA and its single section in one cycle. In addition, each of these proteins is a repressor of own gene and activator of the gene of the other protein, thus ensuring efficiency and reliability of oscillator operation. The design of oscillator of ontogenetic clock is similar to that of circadian oscillator, but its frequency is not synchronized with the nature's physical rhythms and depends on body temperature. Therefore, it is physical rather than biological time that is measured. The chrono-DNA consists of short repetitive sequences of nucleotides (τ-segments) and temporal (regulatory) genes inserted over specified number of these segments. The shortening of chrono-DNA leads to uncovering the next gene and to its destruction by exonuclease. As a result, the synthesis of activator (repressor) stops and the expression of some chromosomal genes changes, initiating the next stage of ontogenesis.

Key words: *biology clock, ontogenesis, senescence*

© С. В. Иванов, Ю. К. Костоглодов, 2010
УДК 577.24:616.127-005.8

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 536–538

С. В. Иванов[1], Ю. К. Костоглодов[2]

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ХРОНОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛУНАСЕНСОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА В КОНТЕКСТЕ РЕДУМЕРНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

[1] Коми филиал Кировской государственной медицинской академии Росздрава, 167000 Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11; e-mail: ivanov400@yandex.ru; [2] Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, 119991 Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., 2

Посуточный анализ баз данных по случаям смерти от инфаркта миокарда (*n*=26 133) в Москве за 1995–1996 гг. и первичной заболеваемости инсультами (*n*=396) в Днепропетровске за 2007–2008 гг. выявил следующие закономерности. Показатель заболеваемости — как инсультами, так и инфарктами — выявляет лишь тенденцию статистической зависимости этих триггерных агентов феноптоза от лунных сизигий. Анализ показателя смертности от инфаркта миокарда в репрезентативной выборке демонстрирует его выраженную статистическую зависимость от гравитационной ситуации в периоды новолуний и полнолуний. У обоих полов новолуние является критическим для летального исхода по причине инфаркта миокарда. Благоприятными в этом отношении, особенно для женщин, являются дни полнолуний. Полученные данные аргументируют гипотезы редусомного старения и феноптоза.

Ключевые слова: редусомное старение, инфаркт миокарда, инсульт, фазы Луны

Настоящее исследование продолжает [1–4] сбор и анализ эмпирических данных в контексте двух взаимосвязанных рабочих гипотез. Это редусомная гипотеза старения и контроля за ходом биологического времени в индивидуальном развитии, предложенная А. М. Оловниковым в 2003 г. [7], и гипотеза старения как медленного феноптоза В. П. Скулачёва [8, 9]. В своем развитии [11] редусомная (редумерная) гипотеза старения в качестве времязадателя постулирует гравитационный маятник, отсчитывающий продолжительность жизни. В соответствии с этой гипотезой, именно редумеры детерминируют срок жизни, тогда как теломеры — лишь «линейка» для отсчета прожитых лет. Почему витальный маятник именно гравитационный, а не электромагнитный? Во-первых, потому, что онтогенез включает пренатальный период, когда электромагнитный синхронизатор определенно не актуален, а время-то отсчитывается! Во-вторых, потому, что гравитационный маятник существенно детерминирован, консервативен и генотипичен, а солнечный электромагнитный синхронизатор — стохастичен и существенно фенотипичен. Почему именно Луна, ее гравитационные обертона наиболее существенны для отсчета времени жизни организма? Возможно, это связано с уникальной ролью воды для жизни на нашей планете. Лунные (сизигийные и др.) инфрадианные гармоники модулируют годовой ритм флюктуаций сил тяготения, связанный с эллиптичностью земной орбиты. Именно эти гармоники с необходимостью определяют дизайн водного цикла всех сфер планеты Земля, амниотической среды, как и внутренней среды любого «наземного» организма.

Почему именно шишковидная железа (эпифиз) обеспечивает лунасенсорную функцию? Во-первых, именно эпифиз, вне зависимости от ночного или дневного образа жизни и независимо от хронотипа индивида, форсирует свою функциональную активность в ночные часы, когда солярные электромагнитные влияния минимизированы [1–3]. Во-вторых, филогенетическая трансформация эпифиза проясняет наше понимание [6]. В-третьих, топография и микроокружение этого органа, как и его структурное оснащение, позволяют понять механизм лунасенсорной функции эпифиза — от этапа восприятия гравитационного сигнала до этапа дешифровки и передачи этой информации целому организму. В чем уникальность топографии эпифиза, позволяющая ему реагировать на гравитационные сигналы? Этот орган буквально погружен в ликвор: ростально и дорсально он формирует пинеальный и супрапинеальный карманы третьего мозгового желудочка, а со всех других сторон он окружен ликвором субарахноидальной цистерны. Дорсально эпифиз контактирует с главным коллектором интрацеребрального венозного оттока — веной Галена. Таким образом, топографическая уникальность шишковидной железы — ее «взвешенный статус» в области особого гидравлического узла — перекрестка ликворной и венозной гидродинамики. Очевидно, что

этот «статус» дефинитивного эпифиза напоминает эмбриональный статус зародыша. Уникальность конструкции эпифиза — внутриорганная система каналов, сообщающихся с ликворным бассейном и периваскулярным пространством, а также «мозговой песок» [1–3, 5, 10].

Примечательно, что в контексте представлений, развиваемых А. М. Оловниковым [11], именно лунасенсорная ипостась функционального пантеона эпифиза является ключевым звеном механизма, дирижирующего онтогенез и лимитирующего продолжительность жизни человека. Если, согласно этой гипотезе, гравитационный императив Луны через опосредованное пинеальным фактором влияние на хрономеры ДНК гипоталамических нейронов аранжирует мелодию онтогенеза, то сизигийные экстремумы должны протежировать и сценарий свертывания онтогенеза. Другими словами, должна быть, минимум, статистическая зависимость между сизигиями (новолуниями и полнолуниями) и показателями заболеваемости и смертности от болезней, сопряженных со старением. И в этом контексте гипотеза А. М. Оловникова аккомпанирует гипотезе феноптоза В. П. Скулачёва. Ранее нами такая зависимость продемонстрирована на примере показателя заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) в Сыктывкаре [4].

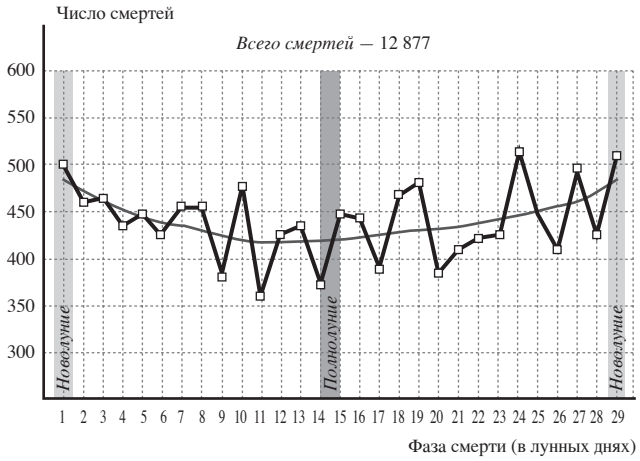
Материалы и методы

Регистр первичной заболеваемости инсультами за 2007–2008 гг. (n=396) в Днепропетровске любезно предоставлен К. В. Цыганковым и П. Е. Григорьевым. Материалы этой базы данных разделены по половому и нозологическому критериям на четыре группы — ишемический инсульт (мужчины/женщины: n=125/143) и геморрагический инсульт (n=74/54). Материалы базы данных за 1995–1996 гг. случаев смерти по причине (окончательный диагноз) ИМ (n=26133), предоставленные ЗАГС Москвы, сгруппированы по половому признаку (n=13256/12877). Оба регистра проанализированы на предмет возможной зависимости показателей заболеваемости и смертности от фактора лунных сизигий с использованием прикладных компьютерных статистических программ.

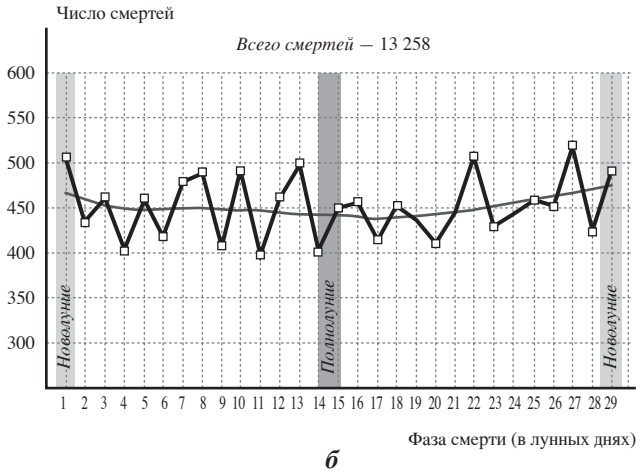
Результаты и обсуждение

Как и в случае с ранее анализируемым показателем заболеваемости ИМ, все четыре выборки по заболеваемости инсультом демонстрируют лишь тенденцию статистической связи манифестаций инсульта с новолунием и полнолунием, как и гендерную специфику этой закономерности. С другой стороны, осложнение сосудистого криза инсультом или инфарктом любой локализации — еще не точка в жизненном сценарии. В контексте гипотезы феноптоза сосудистая катастрофа, рассматриваемая как элиминирующий агент, — предполагает летальный исход. Потому именно показатель смертности по причине инфаркта или инсульта более адекватен для аргументации гипотезы феноптоза, в том числе в связи с лунным гравитационным маятником.

Из *рисунка* следует, что для обоих полов гравитационная ситуация новолуния, когда силы тяготения Солнца и Луны суммируются, является критической для летального исхода по причине ИМ.



а



б

Число смертей после перенесенного инфаркта миокарда у женщин (а) и мужчин (б) в 1995–1996 гг., по данным ЗАГСов Москвы

Напротив, особенно для женщин, период полнолуния является зоной минимального риска смерти от ИМ.

Заключение

Таким образом, помимо эмпирической аргументации семантически «плейотропных» гипотез старения — редумерной и феноптоза, результаты настоящего исследования служат научным основанием среднесрочного прогнозирования тактики и стратегии кардиологической и формирующейся в России сосудистой службы на всех этапах — от неотложного до реабилитационного.

Литература

1. *Иванов С. В.* Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование // Успехи геронтол. 2007a. Т. 20. № 2. С. 60–65.

2. *Иванов С. В.* Эпифиз, Луна и сердечно-сосудистая патология: от теории к эмпирии // В сб.: Болезни системы кровообращения: проблемы и пути их решения (медицинские и биологические науки): Регион. науч.-практич. конф. СЗФО. Сыктывкар, 19–20 октября 2007 г. / Под ред. С.В. Иванова. Сыктывкар–СПб.: Изд-во СыктГУ, 2007b. С. 133–151.

3. *Иванов С. В.* Субстраты и возможные механизмы лунасенсорной функции эпифиза в контексте редусомной гипотезы старения и контроля биологического времени в онтогенезе // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 488–490.

4. *Иванов С. В., Минченкова О. А., Лукина В. В.* Кардиоэпидемиологическая аргументация редусомной гипотезы старения // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 491–493.

5. *Кристич Р. В.* Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека (пер. с англ.). СПб.: Сотис, 2001.

6. *Максимович А. А.* Структура и функции пинеальной железы позвоночных // Журн. эволюц. биохим. 2002. Т. 38. С. 3–13.

7. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68. Вып. 1. С. 7–41.

8. *Скулачёв В. П.* Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. С. 1369–1399.

9. *Скулачёв В. П.* Старение организма — частный случай феноптоза // Сорос. образов. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 7–11.

10. *Krstic R.* Pineal calcification: its mechanism and significance // J. Neural. Transm. (Suppl.). 1986. Vol. 21. P. 415–432.

11. *Olovnikov A. M.* Lunasensor, infradian rhythms, telomeres and chronomere program of aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 112–132.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 536–538

S. V. Ivanov[1], *Yu. K. Kostoglodov*[2]

MORPHOLOGICAL AND CHRONOEPIDEMIOLOGICAL MOTIVATION OF LUNASENSORY PINEAL GLAND FUNCTION IN THE CONTEXT OF REDUMER HYPOTHESIS OF AGING

[1] Komi Branch of Kirov state medical academy, 11 ul. Babuschkina, Syktyvkar 167000, Russia;
e-mail: ivanov400@yandex.ru; [2] B. V. Petrovsky Russian Science Surgery Centre RAMS,
2 Abrikosovsky per., GSP-1 Moscow 119991

Diurnal analysis of databases of deaths from myocardial infarction (*n*=26133) in Moscow in 1995–1996 and the primary incidence of stroke (*n*=396) in Dnepropetrovsk in 2007–2008 revealed the following regularities. The incidence both strokes and heart attacks reveals a trend of statistical dependence of these triggering agents fenoptosys from phase extremes of the Moon. Analysis of mortality from myocardial infarction in a representative sample demonstrates its expressed statistical dependence on gravity situation in times of new moon and full moon. For both sexes, the new moon is critical for death due to myocardial infarction. Favorable in this respect, especially for women, are the days of full moon. The obtained data prove the hypothesis of redusome aging and fenoptosys.

Key words: *redusome aging, myocardial infarction, stroke, phases of the Moon*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.12-008.331.1:612.826.33.018.2

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 539–542

В. Б. Шатило, Е. В. Бондаренко, И. А. Антонюк-Щеглова

ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Институт геронтологии им. акад. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67;
e-mail: elena_bondarenko@ukr.net

У больных пожилого возраста с гипертонической болезнью изучены особенности изменений мелатонинобразующей функции эпифиза, их связь со стадией гипертонической болезни и нарушением суточного профиля артериального давления. При обследовании 18 молодых (20–34 лет) и 20 пожилых (60–74 лет) здоровых людей подтверждено снижение мелатонинобразующей функции с возрастом. У больных с гипертонической болезнью (100 чел.) ночная экскреция 6-гидроксимелатонинсульфата существенно ниже (на 26,5 %), чем у здоровых людей соответствующего возраста, что свидетельствует о более значительном нарушении мелатонинобразующей функции эпифиза. При этом более низкая мелатонинобразующая функция эпифиза выявлена у пациентов с более высоким уровнем среднесуточного артериального давления, а также у больных с нарушенным суточным профилем артериального давления «non-dipper».

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, мелатонин, суточный профиль артериального давления, пожилой возраст

Рост заболеваемости гипертонической болезнью (ГБ), или артериальной гипертензией (АГ), с возрастом и более тяжелое ее течение у пожилых больных [1] объясняют актуальность изучения возрастных особенностей патогенеза заболевания. В развитии ГБ важная роль принадлежит нарушениям нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются усилением прессорных и угнетением депрессорных механизмов контроля артериального давления (АД) [14]. Такие же изменения в системе нейрогуморальной регуляции происходят при старении и принято считать, что они создают предпосылки развития артериальной гипертензии [6].

В литературе достаточно хорошо освещена роль нарушений функционального состояния симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в патогенезе ГБ [4]. Менее исследованы изменения депрессорных механизмов регуляции АД и их значимость в развитии ГБ. К числу депрессорных систем отнесена шишковидная железа (эпифиз), продуцирующая нейрогормон мелатонин [2, 10]. Участие мелатонина в регуляции АД и патогенезе АГ подтверждено экспериментальными исследованиями на животных с удаленным эпифизом, у которых развилось стойкое повышение АД, а введение мелатонина приводило к его нормализации [11, 16]. Кроме того, у экспериментальных животных, которые находились в условиях круглосуточного освещения, подавлялась мелатонинобразующая функция эпифиза (МФЭ) и через 4–5 мес сформировалась АГ [3]. В нескольких исследованиях выявлено снижение МФЭ у больных с ГБ молодого и среднего возраста, о чем свидетельствовал низкий уровень мелатонина в плазме крови ночью или низкая ночная экскреция с мочой его метаболита 6-гидроксимелатонинсульфата (6- ГМС) [12, 17].

В то же время, не выяснены особенности изменений МФЭ у больных пожилого возраста с ГБ, их связь со степенью АГ, нарушением суточного профиля АД. Разработка этого направления имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания и улучшения результатов лечения пожилых больных с ГБ.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследованы 100 больных пожилого возраста (60–74 года), у которых ГБ была диагностирована в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии (2007) [13]. Свое информированное согласие на участие в данном исследовании каждый обследуемый подтверждал письменно.

Среди обследованных 41 чел. имели I стадию АГ (офисное АД от 140/90 до 159/99 мм рт. ст.), 59 чел. — II стадию АГ (офисное АД от 160/100 до 179/109 мм рт. ст.). Контрольные группы составили здоровые люди молодого (18 чел. 20–34

года) и пожилого возраста (20 чел 60—74 года), у которых на основании тщательного клинического, лабораторного и инструментального обследования были предварительно исключены заболевания сердечно-сосудистой системы, патология дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем. У больных с ГБ в клинических условиях при тщательном ежедневном контроле АД отменяли предыдущую антигипертензивную терапию и назначали плацебо. Через 5—7 сут после адаптации к условиям стационара определяли экскрецию с мочой 6-ГМС в ночной период и проводили суточное мониторирование АД.

Мочу собирали согласно общепринятому протоколу с 22.00 ч вечера до 7.00 ч утра. Концентрацию 6-ГМС определяли на анализаторе Multiscan EX (Labsystems, Финляндия) иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов компании ABL—Humburg Gmbh (Германия). Ночную экскрецию (мкг) вычисляли путем умножения концентрации 6-ГМС на объем мочи [5, 8]. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью аппарата ABPM-04 («Meditech», Венгрия). АД регистрировали каждые 15 мин в дневные часы (6.00—22.00) и каждые 30 мин ночью (22.00—6.00). Определяли показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также рассчитывали степень ночного снижения АД — суточный индекс, который широко используют для диагностики нарушений суточного ритма АД. Нормальным является снижение АД ночью на 10—20 % (тип профиля АД — «dipper»). Пациентов с недостаточным снижением АД ночью (СИ от 0 до 10 %) относили к группе «non-dipper». [15]. Данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения Excel. Достоверность различий между группами и достоверность изменений показателей оценивали параметрическим методом по *t*-критерию Стьюдента.

Таблица 1

Ночная экскреция 6-ГМС (мкг), *M±m*

Здоровые молодые люди (18 чел.)	37,8±3,8
Здоровые люди пожилого возраста (20 чел.)	11,7±1,3[1*)]
Больные пожилого возраста с ГБ II стадии (100 чел.), в том числе	8,6±0,5[2*)]
с АГ I стадии (41 чел.)	9,9±0,8
с АГ II стадии (59 чел.)	7,3±0,6[3*)]
Больные пожилого возраста с ГБ II стадии с суточным профилем АД	
«dipper» (51 чел.)	10,2±0,8
«non-dipper» (49 чел.)	7,2±0,6[4*)]

[1*)] $p<0,001$ — достоверность отличия между группами здоровых людей молодого и пожилого возраста; [2*)] $p<0,05$ — достоверность отличия между группами здоровых и больных пожилого возраста с ГБ; [3*)] $p<0,05$ — достоверность отличия между группами больных пожилого возраста с ГБ с I и II стадии; [4*)] $p<0,05$, достоверность отличия между подгруппами больных с суточным профилем АД «dipper» и «non-dipper»

Результаты и обсуждение

Сопоставление ночной экскреции 6-ГМС у здоровых людей молодого и пожилого возраста показало, что МФЭ достоверно снижается с возрастом. Так, ночная экскреция 6-ГМС у молодых людей составляла 37,8±3,8 мкг, а у пожилых — 11,7±1,3 мкг ($p<0,001$).

У больных пожилого возраста с ГБ II стадии ночная экскреция 6-ГМС существенно ниже (8,6±0,5 мкг), чем у здоровых людей соответствующего возраста, $p<0,05$. Это свидетельствует о более значительном нарушении МФЭ у лиц с повышенным уровнем АД (*табл. 1*).

Следует отметить, что у 66 % пожилых больных с ГБ II стадии ночная экскреция 6-ГМС была ниже возрастной нормы, и средний уровень показателя у них составил 5,2±0,3 мкг. У 34 пациентов ночная экскреции 6-ГМС равна 12,7±0,6 мкг, то есть она не отличалась от уровня здоровых пожилых людей, однако была в три раза ниже, чем у людей молодого возраста.

При анализе результатов СМАД более высокие показатели средненочного САД и среднего АД выявлены у больных со сниженной ночной экскрецией 6-ГМС. Более высоким оказался у этих пациентов и такой показатель, как индекс времени САД, который характеризует процент измерений САД, превышающих нормальные значения. Так, в сравнении с подгруппой больных с относительно сохраненной МФЭ индекс времени САД ночью на 23 % выше ($p<0,05$), наблюдалась также тенденция к более высокому уровню индекса времени САД в целом за сутки — на 14,1 % (*табл. 2*).

В подгруппе больных со сниженной МФЭ нарушен суточный профиль АД: суточные индексы САД и среднего АД составили, соответственно, 5,3±0,8 и 8,1±0,7 %. Недостаточное снижение АД ночью считается фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7, 9]. Среди пожилых больных с ГБ II стадии к такому типу отнесены 64 % обследованных. В то же время, у по-

жилых больных с более высокой ночной экскрецией 6-ГМС суточные индексы САД и среднего АД существенно выше — соответственно, 9,5±1,3 и 11,4±1,2 мкг ($p<0,05$). Зависимость степени снижения АД ночью от состояния МФЭ подтвердили результаты корреляционного анализа. Установлена прямая достоверная связь между уровнем ночной экскреции 6-ГМС, с одной стороны, и суточным индексом САД — с другой ($r=0,33$, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые обращали внимание на ухудшение МФЭ у больных среднего возраста с недостаточным ночным снижением АД [12, 17]. В нашем исследовании впервые установлено, что такая зависимость сохраняется и у больных пожилого возраста.

Зависимость суточного профиля АД от состояния МФЭ подтверждена в результате перераспределения всех больных пожилого возраста с ГБ в подгруппы «dippers» (49 %) и «non-dippers» (51 %). У больных с профилем «non-dippers» ночная экскреция 6-ГМС достоверно ниже, чем у пациентов с профилем «dippers» — соответственно, 7,2±0,6 и 10,2±0,8 мкг ($p<0,01$).

Одной из задач было сопоставление показателей ночной экскреции 6-ГМС у пожилых больных с разной степенью ГБ. Установлено, что у больных со II стадией экскреция 6-ГМС на 26,2 % ниже, чем у больных с I стадией. Очень низкая ночная экскреция 6-ГМС выявлена у 46 % пациентов с I и у 64 % пациентов со II стадией ГБ. Также отмечено, что 42 % пациентов с I стадией имеют нарушенный суточный профиль АД («non-dipper»). Ночная экскреция 6-ГМС у них достоверно ниже, чем у больных с профилем «dipper», соответственно, на 7,8±1,2 и 11,1±1,0 мкг ($p<0,05$). Среди больных со II стадией ГБ недостаточное снижение АД ночью наблюдалось у 57 % обследованных, которые также имели более низкие показатели ночной экскреции 6-ГМС — 6,1±0,6 мкг по сравнению с 9,2±1,1 мкг у больных с адекватным ночным снижением АД («dipper»).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что состояние МФЭ зависит от возраста (она снижена у здоровых людей пожилого возраста в сравнении с молодыми), от уровня АД (МФЭ ниже у больных, чем у здоровых людей пожилого возраста), от степени ГБ (МФЭ ниже у больных со II стадией ГБ, чем у пациентов с I стадией), а также от типа суточного профиля АД (МФЭ достоверно ниже у больных с профилем «non-dippers» в сравнении с пациентами с профилем «dippers»).

Таблица 2

Показатели СМАД у больных пожилого возраста с ГБ II стадии в зависимости от состояния мелатонинобразующей функции эпифиза (МФЭ), *M±m*

Показатель	Подгруппа со сниженной МФЭ, *n*=66	Подгруппа с относительно сохраненной МФЭ, *n*=34
Ночная экскреция 6-ГМС, мкг	5,2±0,3**	12,7±0,6
Среднесуточное АД, мм рт. ст.		
систолическое	142,2±1,4	137,7±2,2
диастолическое	77,7±0,9	76,5±1,5
среднее	99,1±1,0	96,8±1,6
Среднедневное АД, мм рт. ст.		
систолическое	144,8±1,5	142,1±2,0
диастолическое	80,6±1,0	80,4±1,6
среднее	102,0±1,0	100,8±1,5
Средненочное АД, мм рт. ст.		
систолическое	136,9±1,6*	128,9±3,1
диастолическое	71,8±0,9	69,5±1,7
среднее	93,5±1,0*	89,1±1,6
Индекс времени САД, %		
за сутки	65,8±2,8	56,5±4,4
днем	57,2±3,4	53,5±4,2
ночью	81,4±3,0*	62,5±5,8
Суточный индекс АД, %		
систолического	5,3±0,8*	9,5±1,3
диастолического	10,8±0,8	13,2±1,4
среднего	8,1±0,7*	11,4±1,2

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ — достоверность отличий между группами

Кроме того, нами показано, что больные с ГБ пожилого возраста со сниженной МФЭ имеют более высокие показатели СМАД, а именно — достоверно более высокие средненочные значения АД и индексов времени АД. В целом, это свидетельствует о более тяжелом течении ГБ у больных с нарушенной МФЭ, что может обусловливать более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Есть основания полагать, что снижение продукции мелатонина эпифизом является одним из звеньев патогенеза ГБ у людей пожилого возраста.

Выводы

Мелатонинобразующая функция эпифиза снижается с возрастом у здоровых людей.

У больных пожилого возраста с ГБ II стадии происходит дополнительное снижение мелатонинобразующей функции эпифиза по сравнению со здоровыми людьми.

Более значительные нарушения мелатонинобразующей функции эпифиза имеют пожилые больные со II стадией ГБ и профилем артериального давления «non-dipper».

Литература

1. *Агафонов А. В., Туев А. В., Некрутенко Л. А. и др.* Артериальное ремоделирование у больных с артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста // Рос. кардиол. журн. 2005. № 3. С. 25–28.

2. *Анисимов В. Н.* Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 4. С. 269–273.

3. *Коркушко О. В., Бондаренко Л. А., Шатило В. Б. и др.* Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование // Журн. АМН Украины. 2008. Т. 14. № 2. С. 373–381.

4. *Люсов В. А., Евсиков Е. М., Ошнокова А. А. и др.* Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения // Рос. кардиол. журн. 2005. № 4. С. 6–19.

5. *Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Бондаренко Е. В., Турта М. И.* Предпосылки применения мелатонина у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью // Кровообіг та гемостаз. 2007. № 4. С 18–25.

6. *Шутемова Е. А., Кадникова Ю. В., Келеш М. В. и др.* Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пожилых больных с пограничной артериальной гипертонией // Кардиология. 2005. № 3. С. 14–19.

7. *Cicconetti P., Donadio C., Pazzaglia M. C. et al.* Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk // Recent Progr. Med. 2007. Vol. 98. № 7–8. P. 401–406.

8. *Girotti L., Lago M., Ianovsky O. et al.* Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease // J. Pineal Res. 2000. Vol. 29. № 3. P. 138–142.

9. *Hansen T. W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al.* Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study // Amer. J. Hypertens. 2006. Vol. 19. P. 243–250.

10. *Hardeland R., Pandi-Perumal S. R., Cardinali D. P.* Melatonin // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2006. Vol. 38. № 3. P. 313–316.

11. *Holmes S. W., Sugden D.* The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat // Brit. J. Pharmacol. 1976. Vol. 56. P. 360–364.

12. *Jonas M., Garfinkel D., Zizapel N. et al.* Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // Blood Press. 2003. Vol. 12. № 1. P. 19–24.

13. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.

14. *Messerli F. H., Williams B., Ritz E.* Essential hypertension // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 591–603.

15. *Pickering T. G., Shimbo D., Haas D.* Ambulatory blood pressure monitoring // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 2368–2374.

16. *Vaughan G. M., Becker R., Allen J. et al.* Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat // J. Endocr. Invest. 1979. Vol. 2. P. 281–286.

17. *Zeman M., Dulkova K., Bada V. et al.* Plasma melanonin concentration in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile // Life Sci. 2005. Vol. 76. № 16. P. 1795–1803.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 539–542

V. B. Shatilo, E. V. Bondarenko, I. A. Antoniuk-Shcheglova

PINEAL GLAND MELATONIN-PRODUCING FUNCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE: AGE PECULIARITIES

State Institute of Gerontology, AMS Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kiev 04114, Ukraine;
e-mail: elena_bondarenko@ukr.net

This work was aimed at study changes of the epiphyseal melatonin-producing function in elderly patients with hypertensive disease, as well as the relationships of those changes with the degree of arterial hypertension and 24-hour arterial pressure profile disorders. Examination of 18 young (20–34 years) and 20 elderly (60–74 years) healthy people has documented the decrease of melatonin-producing function in aging. In the group of 100 hypertensive disease patients, the nocturnal 6-hydro-oxymelatonin-sulafate (6-HMS) excretion was significantly lower (by 26.5 %) than in their healthy age-matched individuals, thus evidencing for more pronounced disturbance of the melatonin-producing function in the former. It is noteworthy that lower melatonin-producing function of the epiphysis was revealed in the patients with the higher level of average 24-hour arterial pressure value and in the patients with a disturbed 24-hour arterial pressure profile «non-dippers».

***Key words**: hypertensive disease, melatonin, 24-hour arterial pressure profile, elderly*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 612.826.33.067:612.438.062:612.67

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 543–546

Н. С. Линькова, В. О. Полякова, А. В. Трофимов, Н. Н. Севостьянова, И. М. Кветной

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ЭПИФИЗА НА ФУНКЦИИ ТИМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: kvetnoy48@mail.ru

В обзоре рассматривается вопрос о взаимном влиянии тимуса и эпифиза при их инволюции, связанной со старением. Воедино собраны данные немногочисленных исследований воздействия пептидов вилочковой железы (тимуса) на пинеальную железу и пептидов шишковидной железы (эпифиза) на тимус. Анализ разных работ в этой области позволил предположить, что пептиды эпифиза (эпиталамин, эпиталон) оказывают более сильное геропротекторное действие на тимус в сравнении с эффектом пептидов тимуса (тималин, тимоген) на пинеальную железу. В основе восстановления функций тимуса при его возрастной инволюции под действием эпиталамина и эпиталона лежат иммуноэндокринные механизмы, реализуемые на уровне активации транскрипции различных белков.

Ключевые слова: эпиталон, эпиталамин, тимус, эпифиз, старение

В настоящее время демографическая ситуация в России изменяется в сторону увеличения численности пожилых людей. Так, во второй половине XX в. число пожилых людей удвоилось, а по прогнозам социологов к 2025 г. лица старше 60 лет будут составлять более 25 % населения [10, 12]. В связи с этим проблема продления жизни и улучшения ее качества у людей пожилого и старческого возраста, несомненно, является актуальной.

Несмотря на большое количество данных, полученных при исследовании механизмов старения, единой концепции возрастной инволюции организма не существует. Однако не оставляет сомнения тот факт, что большинство ассоциированных со старением патологических изменений в организме связано со снижением функции иммунной и эндокринной систем. В связи с этим особое место отводится результатам, свидетельствующим об инволютивных процессах, возникающих в течение жизни в вилочковой железе (тимусе) и шишковидной железе (эпифизе, пинеальной железе). Возрастные изменения тимуса играют ключевую роль в ослаблении системы клеточного и гуморального иммунитета у лиц пожилого и старческого возраста, а инволюция тимуса сопровождается выраженными изменениями морфологии клеток микроокружения и недостаточным синтезом сигнальных молекул, регулирующих функциональную активность органов иммунной системы и созревание *Т*-лимфоцитов [11]. При старении организма также наблюдаются морфологические и выраженные функциональные изменения эпифиза, особую роль среди которых играет ночное снижение секреции основного гормона пинеальной железы — мелатонина. Многочисленные исследования функций мелатонина показали, что данный гормон синхронизирует биологические ритмы организма, что неразрывно связано с продолжительностью жизни, при снижении мелатонинобразующей функции эпифиза возрастает частота развития онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, иммунных и эндокринных заболеваний [4, 5, 9].

В рамках теории единых нейроиммуноэндокринных взаимодействий организма при поддержании гомеостаза было показано, что между тимусом и эпифизом существует функциональная связь. Было установлено, что у мышей после эпифизэктомии уменьшается масса и клеточность тимуса, нарушается его секреторная функция [21, 22]. При фармакологической блокаде пинеальной железы в крови мышей снижается уровень гормона тимуса тимулина [7]. Имеются также отдельные данные, свидетельствующие и о влиянии тимуса на эпифиз. Показано, что у мышей с удаленным тимусом изменяется ритмичность некоторых иммунных показателей синтеза глюкокортикоидов корой надпочечников [6, 22], структурой, тесно связанной с эпифизом.

Нейроиммуноэндокринные взаимодействия между тимусом и пинеальной железой, а также ключевое значение инволюции данных органов при старении позволили И. М. Кветному и В. О. Поляковой (2009) выдвинуть гипотезу об изменении функционального взаимодействия тимуса и эпифиза при старении и возможности сохранения высокой функциональной активности обоих органов при минимальных инволютивных изменениях одного из них [11].

Еще в начале 70-х гг. прошлого века было установлено, что для восстановления инволютивных изменений центрального органа иммунной системы — тимуса и эндокринной железы — эпифиза

успешно используются экстракты из этих органов и синтезированные на их основе пептиды [14—19]. В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон (1981) предположили, что выделенные ими экстракты тимуса и эпифиза содержат биологические активные пептиды — цитомедины, оказывающие геропротекторное действие преимущественно на тот орган, из которого они были получены [8]. Цитомедин, выделенный из эпиталамической области мозга, включающей эпифиз, был назван эпиталамин, а комплекс пептидов, полученных из тимуса, — тималин. Многолетний опыт исследования показал, что лекарственные препараты «Эпиталамин» и «Тималин» увеличивают среднюю продолжительность жизни животных до 25—30 % по сравнению с контролем [14—19]. Полученный эффект связывают с онкостатическим, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием цитомединов тимуса и пинеальной железы.

Дальнейшее исследование биологически активных веществ на основе эпиталамина и тималина связано с развитием концепции процессинговой регуляции пептидов. Эта теория основана на том, что в регуляции функций организма участвуют не полипептиды, а их короткие фрагменты, отщепляемые пептидазами в соответствии с потребностями организма [1, 15, 18]. На основании аминокислотного анализа цитомединов тимуса и пинеальной железы были, соответственно, синтезированы короткие пептиды тимоген (*Glu-Trp*), вилон (*Lys-Glu*) и эпиталон (*Ala-Glu-Asp-Gly*). Сравнительное изучение геропротекторных, онкостатических, противовоспалительных, антиоксидантных эффектов синтетических пептидов и цитомединов, на основе которых они были синтезированы, показало, что низкомолекулярные пептиды обладают более высокой биологической активностью в меньших дозах, проявляют более выраженную тканеспецифичность, не обладают видоспецифичностью и иммуногенностью [13, 14].

Как было показано в многочисленных исследованиях, цитомедины тимуса и эпифиза и синтезированные на их основе короткие пептиды проявляют наибольшее влияние в одноименном органе [13, 14, 17]. Однако гипотеза о тесном функциональном взаимодействии тимуса и пинеальной железы, которое может быть нарушено при старении организма, дает возможность предположить, что геропротекторный эффект тималина и синтетических пептидов тимуса может проявляться при их воздействии на пинеальную железу, и наоборот — эпиталамин и эпиталон способны проявить активность в отношении тимуса. Хотя в настоящее время вопрос о взаимном влиянии синтетических пептидов и цитомединов тимуса и пинеальной железы остается мало изученным, существуют некоторые данные в подтверждение указанной гипотезы.

Например, по данным И. Ф. Лабунец (2007), введение Тималина взрослым мышам способствовало повышению у них мелатонинобразующей функции эпифиза [7]. Через 20 мин после введения концентрация мелатонина в крови животных снижалась, через 3—24 ч после введения препарата концентрация мелатонина возрастала, а затем вновь уменьшалась. Ослабление мелатонинобразующей функции эпифиза через сутки после введения авторы связывают с ограничением сверхмерного синтеза пинеального мелатонина, так как ранее было показано, что при увеличении концентрации этого гормона в крови его эффекты могут меняться на противоположные и способствовать канцерогенезу [2]. При введении Тималина старым животным мелатонинобразующая функция эпифиза достоверно не изменялась, что, вероятно, свидетельствует о развитии возрастных инволютивных изменений в пинеальной железе и частичной утраты ее способности к нейроиммуноэндокринным взаимодействиям с тимусом. Однако при введении Мелатонина или трансплантации эпифиза у старых животных было отмечено восстановление структуры и функций тимуса [3]. Например, у старых крыс со сниженной секрецией мелатонина выявлялось подавление пролиферативной активности лимфоцитов тимуса и скорости синтеза ДНК. При введении им Мелатонина эти показатели приближались к норме [20]. В ответ на введение Мелатонина повышался гуморальный иммунный ответ, восстанавливалась структура тимуса, усиливалась продукция *IL*-2 и γ-интерферона [25]. Приведенные данные показывают, что при старении организма биологически активные вещества эпифиза в большей мере способны восстанавливать функции тимуса, чем наоборот.

При оценке регуляции процесса старения тимуса в культуре клеток под действием эпиталона были получены следующие результаты. Было показано, что Эпиталон подавляет экспрессию маркеров активации *CD*54, *CD*69 и *HLA-DR* эпителиальных клеток тимуса. Однако Эпиталон стимулировал продукцию тимусных эпителиальных клеток *IL*-1β и *IL*-7. При действии Эпиталона на пролиферацию эпителиальных клеток тимуса 7-го пассажа в концентрации 20 и 200 нг/мл была отмечена тенденция к увеличению этого показателя. Эпиталон также способствовал снижению экспрессии белков ядрышковых организаторов в тимусных эпителиальных клетках в среднем на 10 % [3]. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении функ-

циональной активности эпителиальных клеток тимуса под действием Эпиталона, однако в дальнейших исследованиях было показано, что указанный тетрапептид способствует активации тимоцитов. Так, Эпиталон усиливал экспрессию на тимоцитах молекул активации *CD*54 и *HLA-DR*, причем этот эффект был даже более выражен, чем при введении в культуру тимоцитов вилона. Кроме того, Эпиталон в дозах 20 и 200 нг/мл оказывал более выраженное антиапоптотическое действие на тимоциты по сравнению с вилоном [3]. Приведенные данные позволяют предположить, что синтетический пептид эпифиза эпиталон способствует более выраженной активации и пролиферации тимоцитов по сравнению с пептидом тимуса вилоном, что свидетельствует о способности пинеальной железы частично восстанавливать снижающуюся с возрастом иммунную функцию тимуса.

Сравнительное исследование динамики иммунного и эндокринного статуса у женщин 66—94 лет при лечении Эпиталамином и Тималином совместно с Эпиталамином показало, что Эпиталамин оказывает более выраженный иммуномодулирующий эффект и способствует нормализации показателей эндокринной системы по сравнению с сочетанным действием препаратов [15, 18, 23, 24]. Вероятно, полученные данные связаны с тем, что цитомедин эпифиза влияет не только на эндокринную систему, но и активирует выработку биологически активных веществ тимуса, которые, в свою очередь, оказывают иммуномодулирующее действие при снижении иммунного ответа у пожилых людей.

Данное предположение подтверждается результатами применения Эпиталамина и Тималина для восстановления иммунного статуса у пациентов с онкологическими заболеваниями [17]. При назначении Эпиталамина в дозе 10—20 мг ежедневно в течение 10—15 дней онкологическим больным с лейко- и лимфоцитопенией при подготовке к химиотерапии наблюдалось достоверное повышение числа лейкоцитов и *T*-лимфоцитов, в особенности *T*-хелперов. Аналогичный эффект был получен у данной группы больных при приеме Тималина по такой же схеме, но в большей дозе — 20 мг. Эпиталамин и Тималин в дозе 10—20 мг при применении в течение 5—10 дней также оказались эффективными при восстановлении иммунного статуса после проведения химио- и лучевой терапии у онкологических больных. Эпиталамин способствовал полному восстановлению иммунограммы через месяц после проведения химио- и лучевой терапии, прием Тималина значительно повышал количество лейкоцитов, *T*- и *B*-лимфоцитов, хотя эти показатели и не достигали нормальных значений. Приведенные данные свидетельствуют, что препарат пинеальной железы «Эпиталамин» оказывает даже более выраженное иммуномодулирующее действие, чем выделенный из тимуса Тималин. Возможно, Эпиталамин не только непосредственно влияет на показатели иммунного статуса, но и активирует тимоциты, таким образом еще более усиливая пролиферацию разных субпопуляций иммунных клеток.

Приведенные нами доказательства в пользу влияния пептидов эпифиза на иммунную систему, и, в частности, на ее центральный орган — вилочковую железу, свидетельствуют об активации синтеза биологически активных веществ и пролиферативной способности *T*-лимфоцитов. Существуют данные, объясняющие молекулярный механизм усиления синтеза веществ, выделяемых лимфоцитами, под действием Эпиталона [13, 14, 17]. В опытах на мышах было изучено действие Эпиталона в дозах 50 пг/мл, 5; 50 и 100 нг/мл на экспрессию гена *IL*-2 в лимфоцитах селезенки *in vitro*. Было показано, что Эпиталон стимулирует синтез матричной РНК белка *IL*-2 в лимфоцитах, причем выраженность действия зависит от концентрации и продолжительности применения препарата. Максимальную экспрессию гена *IL*-2 наблюдали в течение 5 ч после воздействия Эпиталона в двух наименьших концентрациях, тогда как при увеличении концентрации и временного интервала до 20 ч эффект снижался. Данные об индукции синтеза *IL*-2 в лимфоцитах под действием Эпиталона свидетельствуют о способности этого синтетического пептида проникать в цитоплазму лимфоцита, взаимодействовать с его ядерными структурами и участвовать в экспрессии генов.

Обзор данных литературы свидетельствует, что функциональная связь тимуса и эпифиза, ослабевающая у людей пожилого возраста, способна восстанавливаться при действии пептидов пинеальной железы и тимуса. Можно выделить следующие основные закономерности при действии указанных биологически активных молекул на эпифиз и тимус.

• При старении организма биологически активные вещества эпифиза (эпиталамин, эпиталон, мелатонин) в большей мере способны восстанавливать функции тимуса, тогда как пептиды тимуса (тималин, тимоген) оказывают менее выраженный геропротекторный эффект на инволютивные изменения пинеальной железы, хотя это может быть связано и с недостаточным количеством исследований.

• Эпиталамин способствует восстановлению показателей иммунного и эндокринного статуса у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей, а также у лиц с онкологическими заболева-

ниями. Вероятно, иммуномодулирующее действие эпиталамина связано с его способностью активировать тимоциты и выработку биологически активных веществ тимуса, которые, в свою очередь, оказывают иммуномодулирующее действие при снижении иммунного ответа, связанного со старением.

• Синтетический пептид эпифиза эпиталон оказывает ингибирующее действие на эпителиальные клетки тимуса и активирует тимоциты: с одной стороны, снижает экспрессию молекул-маркеров активации тимусных эпителиальных клеток (CD54, CD69 и HLA-DR), с другой — оказывает антиапоптотический эффект на тимоциты и усиливает экспрессию молекул их активации (CD54 и HLA-DR).

• Активация синтеза интерлейкинов в эпителиальных клетках тимуса и лимфоцитах под действием эпиталона указывает на способность этого тетрапептида эпифиза участвовать во внутриклеточных сигнальных каскадах клеток тимуса, проникать в их ядерные структуры и регулировать транскрипцию генов, ответственных за синтез интерлейкинов.

Литература

1. *Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г.* Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследования // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. Вып. 6. С. 752–762.

2. *Кветная Т. В., Князькин И. В., Кветной И. М.* Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: Деан, 2005.

3. *Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О., Князькин И. В.* Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб.: Деан, 2005.

4. *Князькин И. В.* Пинеальная железа и экстрапинеальные источники мелатонина в висцеральных органах при естественном старении человека // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 83–85.

5. *Коркушко О. В., Лапин Б. А., Гончарова Н. Д. и др.* Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 74–85.

6. *Лабунец И. Ф.* Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. 2005. Т. 14. № 4. С. 313–322.

7. *Лабунец И. Ф.* Влияние биологически активных факторов тимуса на мелатонинобразующую функцию эпифиза у животных разного возраста: возможные механизмы // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 86–91.

8. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета // Докл. АН СССР. 1981. Т. 261. № 1. С. 235–239.

9. *Пальцев М. А., Кветной И. М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006.

10. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Тенденции старения населения России и Украины: демографические аспекты // Успехи геронтол. 2000. Вып. 7. С. 14–21.

11. *Полякова В. О., Кветной И. М.* Структурно-функциональное единство пинеальной железы и тимуса: роль и значение в нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза // Нейроиммунология. Т. VII. № 1. 2009. С. 85–86.

12. *Сафарова Г. Л.* Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. Т. 22. № 1. 2009. С. 49–59.

13. *Хавинсон В. Х.* Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.

14. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. Т. 7. № 1. 2009. С. 11–23.

15. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.

16. *Хавинсон В. Х., Малинин В. В.* Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 1. С. 4–10.

17. *Хавинсон В. Х., Морозов В. Г.* Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.

18. *Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Южаков В. В. и др.* Пептидэргическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003.

19. *Anisimov V. N., Khavinson V. Kh.* Pineal peptides as modulators of aging // In: Aging interventions and therapies S.I.S. Rattan (ed.) World Scientific, 2005. P. 127–146.

20. *El-Sokkary G. H., Reiter R. J., Abdel-Ghaffar S. K.* Melatonin supplementation restores cellular proliferation and DNA synthesis in the splenic and thymic lymphocytes of old rats // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3–4. P. 215–223.

21. *Fabris N., Vocchegiani E., Provinciali M.* Plasticity of neuroendocrine-thymus interaction during aging // Exp. Geront. 1997. Vol. 32. № 4–5. P. 415–429.

22. *Guerrero J. M., Reiter R. J.* Melatonin-immune system relationships // Curr. Topics med. chemistry. 2002. Vol. 2. № 2. P. 167–179.

23. *Khavinson V. Kh.* Peptides and aging // Neuroendocr. Lett. (Special Issue). 2002.

24. *Khavinson V., Morozov V.* Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3–4. P. 233–240.

25. *Tian Y. M., Li P. P., Jiang X. F.* Rejuvenation of degenerative thymus by oral melatonin administration and the antagonistic action of melatonin against hydroxyl radical-induced apoptosis of cultured thymicytes in mice // J. Pineal Res. 2001. Vol. 31. № 3. P. 214–221.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 543–546

N. S. Linkova, V. O. Polyakova, A. V. Trofimov, N. N. Sevostianova, I. M. Kvetnoy

INFLUENCE OF PEPTIDES FROM PINEAL GLAND ON THYMUS FUNCTION AT AGING

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB of RAMS,
3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: kvetnoy48@mail.ru

The interference between thymus and pineal gland during their involution is considered in this review. The research data about influence of thymus peptides on pineal gland and pineal peptides on thymus is summarized. Analysis of these data showed that pineal peptides (epithalamin, epitalon) had more effective geroprotective effect on thymus involution in comparison with geroprotective effect of thymic peptides (thymalin, thymogen) on involution of pineal gland. The key mechanisms of pineal peptides effect on thymus dystrophy is immunoendocrine cooperation, which is realized as transcription's activation of various proteins.

Key words: *epitalon, epithalamin, thymus, pineal gland, aging*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 612.438:612.67

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 547–553

Н. Н. Севостьянова, А. В. Трофимов, Н. С. Линькова, В. О. Полякова, И. М. Кветной

ИНДУЦИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ ТИМУСА: РАДИАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

Анализ морфофункциональных изменений, характерных для возрастной инволюции вилочковой железы (тимуса) показал, что они во многом сходны с последствиями влияния на тимус γ-излучения. Однако радиационная модель старения тимуса, широко применяемая для изучения свойств геропротекторов, имеет ряд недостатков и ограничений. Часто γ-излучение вызывает необратимые изменения в тканях тимуса, более сильные, чем те, которые наблюдают при его естественном старении. Низкоинтенсивное лазерное излучение, в сравнении с γ-излучением, оказывает менее выраженное деструктивное воздействие на вилочковую железу. Кроме того, подбор многочисленных характеристик излучения низкоинтенсивных лазеров может позволить точнее воспроизводить инволютивные изменения в тимусе, характерные для естественного старения. В связи с этим, представляется перспективным использование низкоинтенсивного лазерного излучения для моделирования процессов старения тимуса.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, γ-излучение, модель старения, тимус

Большинство заболеваний, связанных с возрастом, характеризуется ослаблением функций иммунной системы в процессе старения [9]. В основе снижения активности иммунной системы лежат возрастные изменения ее центрального органа — вилочковой железы (тимуса). Возрастная инволюция тимуса характеризуется наиболее выраженными, в сравнении с другими органами, изменениями, которые имеют сходные черты у человека и других млекопитающих. В связи с этим важнейшей задачей геронтологии является разработка и исследование свойств препаратов, восстанавливающих функции тимуса при его инволюции. Для решения этой задачи необходимо создание адекватной модели ускоренного старения тимуса, которая позволила бы объективно оценивать действие геропротекторных препаратов.

В настоящее время широко используют модель ускоренного старения тимуса, создаваемую с помощью воздействия на него ионизирующего γ-излучения [5, 16]. Однако вследствие выраженного разрушающего действия радиации на биологические объекты эта модель не всегда способствует оптимальному решению поставленных задач. В последнее десятилетие в рамках биофизики и в терапевтических целях проводят исследования взаимодействия различных органов и тканей с фотонами — частицами, генерируемыми низкоинтенсивными лазерами. Широкий спектр и разнонаправленность молекулярно-клеточных эффектов, вызываемых низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ), позволяет предположить, что его применение для создания модели ускоренного старения тимуса может быть более перспективно по сравнению с ионизирующими γ-квантами.

Механизмы взаимодействия НИЛИ с биологическими объектами

НИЛИ взаимодействует с биологическими объектами в соответствии со следующими четырьмя физическими процессами: отражение излучения тканью; рассеивание излучения тканью; прохождение излучения сквозь ткань и поглощение излучения тканью. Из перечисленных типов взаимодействия НИЛИ с живой тканью наиболее важным является поглощение. Именно этот процесс способствует возбуждению клеточных рецепторов ткани, которые могут передавать избыток энергии другим молекулам [3, 7, 15]. Так возникает фотодинамическая или фоточувствительная реакция, способствующая фотобиоактивации — изменению скорости метаболизма в сторону усиления или замедления.

Изменение биохимических реакций в тканях организма после облучения зависит от длины волны и мощности используемого НИЛИ. Наибольшее применение в медицине получили лазеры, работающие в диапазоне невидимого инфракрасного света (ИК НИЛИ, *Ga-Al-As* лазер, λ=830 нм,

CO_2-лазер, λ=1060 нм) и видимого красного света (*He-Ne* лазер, λ=632,8 нм).

Фотобиоактивация в тканях организма под действием НИЛИ происходит согласно свободнорадикальной гипотезе [12, 14], в соответствии с которой первичным акцептором излучения служат порфирины. В ответ на облучение они индуцируют продукцию активных форм кислорода, которые запускают вторичные свободнорадикальные реакции, наиболее важной из которых является перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Это способствует увеличению проницаемости мембран для ионов кальция, что приводит к усилению кальцийзависимых процессов, один из которых — активация или ингибирование клеток иммунной системы. Кроме того, активные формы кислорода влияют на реакции матричного синтеза в ядре, что приводит к подавлению/усилению (в зависимости от дозы НИЛИ) синтеза белков и факторов клеточного роста [2].

Обзор данных по механизмам взаимодействия γ-излучения и НИЛИ с биологическими объектами показал, что ионизирующее излучение оказывает разрушающее действие на клетки и ткани, тогда как влияние НИЛИ в зависимости от его параметров может оказывать как ингибирующее, но обратимое воздействие на клетки, так и стимулирующее их метаболизм. Повреждающее действие γ-излучения связано, в первую очередь, с нарушением целостности ДНК делящихся клеток и их гибелью, что подтверждает необратимые изменения в ткани тимуса под действием ионизирующего излучения [24, 29]. НИЛИ, в отличие от γ-излучения, не оказывает воздействия на ДНК, а только на ферментную систему клетки, чем, вероятно, объясняется обратимость его действия [10, 11]. Анализ взаимодействия ионизирующего излучения и НИЛИ на органном, клеточном и молекулярном уровнях подтверждает перспективность применения лазерного облучения для создания модели ускоренного старения тимуса без возникновения его необратимых повреждений.

Структурно-функциональные изменения тимуса при старении

Морфологическая инволюция тимуса начинается с первого года жизни и выражается в непрерывном уменьшении его массы в течение жизни, в основном, за счет замещения коркового слоя соединительной тканью. К 50—60 годам процесс инволюции тимуса достигает своего максимума и далее практически не прогрессирует. У людей пожилого возраста большая часть долек вилочковой железы замещена жировой и соединительной тканями, что делает невозможным различить корковый и мозговой слои. Клеточное микроокружение тимуса при достижении среднего возраста у человека уменьшается на 3—5 %, а затем менее чем на 1 % ежегодно [5]. В сохранившихся дольках наблюдается гипоплазия и уменьшение числа тимоцитов, располагающихся в виде скоплений по 5—6 клеток [5]. Снижение количества тимоцитов при инволюции вилочковой железы вызвано ослаблением способности эпителиальных клеток тимуса привлекать костномозговые клетки-предшественники, обеспечивать их дифференциацию, пролиферацию и поддерживать выживаемость [18, 20]. При изучении ультраструктуры микроокружения тимоцитов у старых крыс отмечался лизис мембран клеток и появление многочисленных липидных включений, что, вероятно, также служило одной из причин снижения количества *T*-лимфоцитов и дендритных клеток тимуса при старении [5]. Несмотря на значительные морфофункциональные изменения в тимусе, ассоциированные с возрастом, имеются данные, что вилочковая железа сохраняет способность к синтезу некоторых гормонов и дифференциации *T*-клеток даже в 80 лет [5]. В. О. Поляковой (2007) было показано, что при старении организма в сосудах тимуса возрастает экспрессия эндотелина-1, что является компенсаторным механизмом при его инволюции и способствует поддержанию базового уровня продукции *T*-лимфоцитов в вилочковой железе [13].

С возрастом часть функций тимуса делегируется тимусзависимому звену периферического отдела иммунной системы [28]. При этом усиливается периферическая экспансия *T*-лимфоцитов, что вызывает снижение диапазона антигенраспознающей способности этих клеток и преобладание хелперной субпопуляции над цитотоксической.

Основными признаками инволюции вилочковой железы является замещение ее коркового вещества жировой и соединительной тканями, исчезновение границы между корковым и мозговым веществом, снижение количества *T*-лимфоцитов, эпителиальных клеток тимуса и дендритных клеток. Несмотря на выраженность указанных инволютивных процессов, многие из них являются обратимыми.

Использование γ-излучения в моделировании старения тимуса: достоинства и недостатки

Известно, что основной мишенью действия γ-излучения в организме человека и животных являются делящиеся и дифференцирующиеся клетки и, следовательно, органы, в которых они содержатся [23]. В первую очередь, к органам-мишеням радиоактивного воздействия относятся система кроветворения (костный мозг) и иммунная система. Среди органов иммунной системы центральным звеном воздействия γ-излучения являются тимус и *Т*-лимфоциты [4, 25, 27, 30]. Об особой роли тимуса в качестве мишени действия радиоактивного излучения свидетельствует способность γ-квантов изменять структуру Vβ-генов исключительно в клетках вилочковой железы.

Сопоставление эффектов, вызываемых γ-излучением, и инволютивных изменений в тимусе показало, что эти процессы во многом сходны. Было показано, что действие ионизирующей радиации на иммунную систему складывается из ее непосредственного влияния на *Т*-лимфоциты и опосредованного действия на стромальный компонент вилочковой железы [19, 21, 26]. Так, через 3 нед после облучения тимуса в разовой дозе 10—25 Гр на эпителиальных клетках ослаблялась экспрессия молекул MHC II, что вызывало снижение дифференциации нативных *Т*-клеток и накопление их предшественников [6]. Кроме того, под действием радиоактивного облучения была выявлена стимуляция дифференциации периферических *Т*-клеток в сторону образования *Т*-хелперов. Указанные изменения могут лежать в основе старения тимуса, индуцированного радиацией.

Несмотря на перспективность применения γ-излучения в качестве моделирования процессов возрастной инволюции тимуса, многие морфофункциональные аспекты соответствия такой модели истинному старению вилочковой железы еще недостаточно изучены. Вопрос о границах применения радиационного старения тимуса тем более актуален, поскольку известно, что γ-кванты оказывают крайне выраженное деструктивное воздействие на биологические объекты на всех уровнях организации. В литературе имеются данные о морфофункциональных изменениях в тимусе под действием радиационного облучения.

В сериях экспериментов по изучению ускоренного старения тимуса, индуцированного γ-облучением, были получены интересные данные по его воздействию на тимус [16]. Исследование морфофункциональных изменений в тимусе под действием γ-излучения было проведено на крысах линии *Wistar*. В качестве источника γ-квантов использовали кобальтовый аппарат ГУБ 20000, с помощью которого проводили однократное воздействие в дозе 6 Гр (мощность дозы 200 рад/мин). Все животные были разделены на контрольную (необлученную, 6 животных) и опытную (подвергшуюся облучению, 12 животных) группы. Для гистологического исследования срезы тимуса окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки пролиферативной способности клеток тимуса применяли метод иммуногистохимии с антителами к клеточному ядерному антигену PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen).

На 8-е сутки после облучения из 12 животных выжили 3 крысы, при этом у 6 животных летальный исход наступил на 3—5-е сутки после воздействия в результате кишечной формы лучевой болезни. По сравнению с контрольной группой, после облучения в тимусе отмечены выраженные атрофические изменения. Размеры долек тимуса значительно уменьшались, стиралась граница между корковым и мозговым веществом, тогда как у животных контрольной группы корковое и мозговое вещество вилочковой железы были четко разграничены. После действия γ-излучения площадь паренхимы железы снижалась, возрастало содержание стромального компонента. В строме тимуса наблюдался отек и выраженная жировая инфильтрация. Несмотря на сохранность популяции делящихся лимфоцитов в корковом веществе, появлялось большое количество погибших лимфоцитов, ядра которых находились в состоянии кариопикроза и кариорексиса. В тимических тельцах наблюдался распад и дегенерация клеток. В облученных тимоцитах и ретикулоэпителиальных клетках были выявлены следующие изменения, характерные для радиационного воздействия: снижение содержания органелл в цитоплазме, отек и нарушение структуры митохондрий, вакуолизация и фрагментация элементов цитоплазматического ретикулума, появление аутофаголизосом. При этом количество клеток в корковой зоне снижалось почти в два раза. В строме PCNA-позитивные ядра были выявлены только по периферии долек тимуса, однако в паренхиме количество пролиферирующих клеток было достаточно высоким — 33 %. Сохранение пролиферативной способности клеток паренхимы вилочковой железы и увеличение в ней содержания тучных клеток указывают на возможность частичного пострадиационного восстановления тимуса.

Для оценки остаточной способности клеток тимуса к регенерации на 14-е и 21-е сутки после облучения было проведено дополнительное исследование [5]. В указанный период число делящихся тимоцитов не уменьшалось, но во многих клетках наблюдалось отслоение участков наружной ядерной мембраны и нарушение межклеточных контактов. Кроме того, увеличивалось количество макрофагов, содержащих крупные лизосомы. На 14-е сутки после воздействия γ-излучения были отмечены изменения ультраструктуры кровеносных сосудов тимуса. В цитоплазме эндотелиоцитов наблюдалось появление вакуолей и уменьшение числа митохондрий, а ее структура выглядела отечной и уплотненной. На 21-й день после облучения структурно-функциональные изменения в тимусе достоверно не отличались от тех, которые были зарегистрированы на 14-е сутки.

Эксперименты по влиянию радиационного излучения (суммарная доза — 6 Гр) на тимус позволили выявить необратимые структурно-функциональные изменения вилочковой железы под действием γ-квантов. Облучение приводило к снижению клеточности тимуса, особенно его корковой зоны, исчезновению границ между корковой и медуллярной зонами, деструкции его сосудистой системы. В основе указанных процессов лежат изменения внутриклеточных органоидов тимоцитов, лимфоцитов, тучных, эпителиальных клеток и эндотелиоцитов.

Различные аспекты исследования γ-излучения в моделировании старения тимуса позволили выявить достоинства и недостатки данного метода.

Достоинства:

• под действием γ-излучения, как и при истинном старении, наиболее выраженные изменения происходят в центральном звене иммунной системы — тимусе и в ее периферической части;

• ионизирующая радиация вызывает морфофункциональные изменения тимуса, во многом сходные с теми, что характерны для инволюции данного органа;

• под воздействием γ-квантов, так же как и при старении вилочковой железы, наблюдается исчезновение границы между корковым и мозговым веществом, в корковой зоне тимуса снижается количество *Т*-лимфоцитов, нарушается их дифференциация, снижается количество и функциональная активность эпителиальных клеток тимуса.

Недостатки:

• дозы γ-излучения, применяемые для создания модели ускоренного старения тимуса, составляют от 6 до 25 Гр, что приводит к гибели большей части экспериментальных животных на 3—5-е сутки после воздействия и не дает возможности длительного наблюдения, необходимого при исследовании действия разных геропротекторных препаратов;

• ионизирующая радиация в дозах, необходимых для моделирования инволютивных изменений в тимусе, вызывает деструкцию сосудистого русла вилочковой железы и необратимые изменения в эндотелиоцитах, что приводит к снижению ими секреции эндотелина-1; при истинном старении тимуса нарушения кровоснабжения тимуса не происходит, а вырабатываемый сосудистыми клетками эндотелин-1 играет важную роль в компенсаторных механизмах, направленных на снижение проявлений инволюции вилочковой железы;

• γ-излучение является сильным разрушающим фактором, приводящим к множественным необратимым изменениям как на клеточном (нарушение целостности мембраны, изменение структуры ядра, появление аутофаголизосом), так и на субклеточном уровне (практически полное замещение субкапсулярной зоны тимуса соединительной и жировой тканями, резкое снижение клеточности тимуса); в то же время, известно, что большинство инволютивных изменений тимуса, ассоциированных с возрастом, являются обратимыми;

• модели ускоренного старения тимуса, созданные с использованием γ-излучения, применяют, в основном, для исследования эффективности препаратов, восстанавливающих функциональную активность вилочковой железы, а необратимые изменения, индуцированные ионизирующим излучением, могут нивелировать геропротекторное действие опытных лекарственных средств.

В связи с указанными недостатками применения γ-излучения для создания моделей ускоренного старения тимуса, представляется интересным рассмотреть перспективы замены ионизирующей радиации на НИЛИ, обладающее менее разрушительным действием на биологические объекты.

Воздействие НИЛИ на тимус

Воздействие НИЛИ на иммунную систему в настоящее время изучено недостаточно, а исследования по влиянию лазерного излучения на тимус немногочисленны.

И. О. Бугаевой и соавт. (2003) было проведено исследование воздействия ИК-лазерного излучения на тимус и лимфатические узлы у молодых крыс [1]. Облучение лазером (длина волны

890 нм, импульсная частота 1500 Гц, время воздействия 128 с, плотность энергии на поверхности кожи животного $12{,}3 \cdot 10^{-3}$ Дж/см^2). Чрескожное облучение проводили ежедневно в течение 10 дней в проекции зон тимуса и мезентериальных лимфатических узлов. Крысы были разделены на семь групп: контрольную (необлученную) и 6 опытных, гистологическое исследование в которых проводили, соответственно, на 1-е, 3-и, 7-, 15-, 21-е и 30-е сутки после лазерного воздействия. Для каждого животного вычисляли относительную массу тимуса (ОМТ=масса тимуса / масса тела) и корково-мозговой индекс (КМИ). При гистологическом исследовании подсчитывали количество корковых и мозговых тимоцитов, тучных клеток и плазмоцитов.

Оценка соотношения коркового и мозгового вещества тимуса показала, что через 1 сут после облучения КМИ достоверно снижался, на 3-и сутки и после 21 сут КМИ не отличался от такового в контрольной группе, тогда как через 7—15 дней после начала сеансов этот показатель возрастал.

При исследовании клеточности тимуса на 1-е и 3-и сутки после воздействия НИЛИ также было отмечено снижение этого показателя. После облучения ИК-лазером достоверно по сравнению с контрольной группой снижалось количество лимфоцитов в корковой зоне тимуса, уменьшалась плотность расположения тимоцитов, особенно в субкапсулярной зоне, обнаруживались единичные тучные клетки с признаками дегрануляции. На 7—15-е сутки воздействия НИЛИ наблюдался обратный эффект: количество корковых лимфоцитов возрастало по сравнению с контрольной группой, эпителиальные клетки тимуса были гипертрофированы, в некоторых отмечались фигуры митоза. Интересно отметить, что содержание тканевых базофилов в тимусе после облучения ИК-лазером возрастало с 1-х по 7-е сутки после облучения, однако с 7-го по 15-й день количество клеток было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Отсроченный эффект снижения количества тканевых базофилов в тимусе после облучения может указывать на опосредованное цитотоксическое влияние НИЛИ на иммунные клетки. К 30-м суткам наблюдения количество тканевых базофилов в вилочковой железе восстанавливалось до контрольных значений.

При исследовании воздействия ИК НИЛИ на клеточные популяции лимфатических узлов было показано, что наиболее выраженный эффект облучения приходится на малодифференцированные иммунобласты и лимфоциты в лимфоидных фолликулах. В 1-е и 21-е сутки количество клеток в лимфатических узлах не отличалось от такового в контрольной группе, тогда как на 7—15-е сутки этот показатель значительно возрастал. Приведенные данные свидетельствуют, что НИЛИ оказывает более выраженный эффект на центральное звено иммунной системы — тимус по сравнению с ее периферической частью — лимфатическими узлами.

Снижение клеточности тимуса на 1—3-и сутки воздействия ИК-лазерного излучения авторы работы связывают с активацией работы стресс-реализующих систем организма, под действием усиления индуцированного облучением ПОЛ, а также развитием общего адаптационного синдрома. Существует вероятность, что возникающая при этом стимуляция структур гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы усиливает синтез глюкокортикоидов, под воздействием которых снижается количество тимоцитов в корковом веществе вилочковой железы [17, 18]. Кроме того, ингибирующее действие ИК НИЛИ на начальных этапах облучения может быть связано с воздействием на ретикулоэпителиальные клетки тимуса [22]. Дисфункция данной клеточной субпопуляции тимуса приводит к снижению синтеза важнейших тимических гормонов — тимозина-α и тимулина, недостаточность которых, в свою очередь, приводит с замедлению пролиферации тимоцитов и лимфоцитов и снижению их функциональной активности [8]. Стимулирующее действие ИК-излучения, наблюдаемое на 7—15-е сутки, может быть связано с активацией антиоксидантной системы организма и другими адаптационными механизмами, возникающими в ответ на НИЛИ, которое выступает в качестве стрессорного фактора.

Приведенные данные показали, что ИК НИЛИ (в ежедневной разовой дозе $12{,}3 \cdot 10^{-3}$ Дж/см^2) способно оказывать на тимус обратимые разнонаправленные эффекты в зависимости от времени воздействия. На 1—3-и сутки воздействия ИК-излучение вызывало инволютивные изменения тимуса. Указанное воздействие выражалось в снижении клеточности вилочковой железы, в особенности ее коркового вещества, и дегрануляции тучных клеток. При увеличении времени воздействия до 10 сут и в течение 5—10 дней после его прекращения наблюдался обратный эффект: клеточность тимуса (за исключением тканевых базофилов) возрастала, увеличивалась митотическая активность эпителиальных клеток тимуса. Кроме того, при увеличении времени воздействия до 10 сут уси-

ливалась пролиферация клеток в лимфатических узлах, тогда как на 1—3-и сутки облучения данный эффект отсутствовал.

Описанные результаты свидетельствуют, что при использовании ИК НИЛИ с указанными параметрами в качестве модели ускоренного старения целесообразно исследовать морфологические изменения тимуса на 1—3-и сутки воздействия, когда излучение угнетает функциональную активность вилочковой железы, так как дальнейшее облучение приводит к усилению репаративных процессов в тимусе.

Несмотря на небольшое количество данных по взаимодействию НИЛИ с тканью тимуса и периферическим звеном иммунной системы, можно выделить следующие достоинства при использовании лазерного излучения низкой интенсивности в сравнении с γ-излучением для создания моделей ускоренного старения тимуса.

• Изменения, оказываемые НИЛИ на клетки вилочковой железы, носят обратимый характер, что подтверждается полным восстановлением структуры и функциональной активности вилочковой железы через месяц после воздействия.

• Снижение функциональной активности клеток корковой зоны тимуса под действием НИЛИ связано, в основном, с его ингибирующим действием на тимусные эпителиальные клетки, что является одним из основных признаков, характерных для истинной инволюции вилочковой железы.

• При использовании НИЛИ для моделирования ускоренной инволюции тимуса возможно применение широкого диапазона доз — от минимальной, описанной в литературе ($12{,}3 \cdot 10^{-3}$ Дж/см^2), до пограничной, между низко- и высокоинтенсивным лазерным излучением и волн разной длины, а также времени воздействия. При этом даже максимальные дозы НИЛИ в большинстве случаев обеспечивают высокую выживаемость подопытных животных, что позволяет отслеживать результаты экспериментов в течение длительного времени.

Таким образом, инволюция вилочковой железы является одним из центральных механизмов старения, а восстановление ее функциональной активности — важной задачей геронтологии. Для изучения свойств геропротекторных препаратов используют модель ускоренного старения тимуса, создаваемую с помощью γ-излучения. Применение этой модели имеет ряд существенных недостатков, связанных с выраженным разрушающим действием ионизирующего излучения на вилочковую железу, под действием которого в ней происходят необратимые изменения. Для создания более адекватной модели ускоренного старения перспективно применение низкоинтенсивного лазерного излучения, действие которого не вызывает необратимых изменений в тимусе, но во многом аналогично γ-излучению.

Литература

1. *Бугаева И. О., Богомолова Н. В., Брилль Г. Е., Колоколов Г. Р.* Функциональная морфология лимфатических узлов и тимуса под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения // Вестн. ОГУ. 2003. № 5. С. 121–124.

2. *Буйлин В. А., Москвин С. В.* Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний. М.: Техника, 2004.

3. *Волотовская А. В., Слобожанина Е. И., Улащик В. С.* Мембраноклеточные эффекты лазерного облучения крови // Лазерная мед. 2005. Т. 9. № 1. С. 4–9.

4. *Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф.* Радиационная эндокринология. М.: Медицина, 1993.

5. *Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О., Князькин И. В.* Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб.: Деан, 2005.

6. *Киселева Е. П., Огурцов Р. П., Попова О. Я.* Сравнительная характеристика двух пептидных иммуномодуляторов // Иммунология. 1999. Т. 36. № 2. С. 23–26.

7. *Козель А. И., Соловьев Л. И., Попов Г. К.* К механизму действия низкоинтенсивного лазерного излучения на клетку // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 128. № 10. Р. 397–399.

8. *Кончугова Т. В., Комарова Н. И., Шарова Н. И.* Экспериментальное исследование влияния инфракрасного низкоэнергетического лазерного излучения на выработку тимических гормонов // Иммунология. 1995. № 3. С. 34–36.

9. *Коркушко О. В., Чеботарев Д. Ф., Каменовская О. Г.* Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоровья, 1993.

10. *Корпан М. И., Магомедов С., Самосюк Н. И. и др.* Клинико-экспериментальные аспекты лечебного действия лазерного излучения // Лікарська справа. 2006. № 4. С. 51–57.

11. *Москвин С. В.* Эффективность лазерной терапии. М.: Техника, 2003.

12. *Москвин С. В., Буйлин В. А.* Низкоинтенсивная лазерная терапия. М.: Техника, 2000.

13. *Полякова В. О.* Экспрессия серотонина и эндотелина-1 в тимусе человека при старении // Успехи геронтол. 2007. Т.20. № 1. С. 47–51.

14. *Терещенко В. П., Яворская Т. А., Колодяжная Т. А.* Влияние лазерного излучения на некоторые параметры структуры мембран эритроцитов у детей с перинатальными поражениями ЦНС // Лазерная мед. 2005. Т. 9. № 2. С. 24–26.

15. *Ушаков И. Б.* Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004.

16. *Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Южаков В. В. и др.* Пептидэргическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003.

17. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.

18. *Ярилин А. А., Беляков И. М.* Тимус как орган эндокринной системы // Иммунология. 1996. № 1. С. 4–10.

19. *Andriichuk T. R., Raksha N. H., Tsudzevych B. O. et al.* Participation of proteolytic enzymes in radiation-induced apoptosis of rat thymocytes // Ukr. Biokhim. Zh. 2009. Vol. 81. № 3. P. 102–107.

20. *Aw D., Silva A. B., Palmer D. B.* Is thymocyte development functional in the aged? // Aging (Albany N.Y.). 2009. Vol. 17. № 1–2. P. 146–153.

21. *Bosco N., Swee L. K., Benard A. et al.* Auto-reconstitution of the T-cell compartment by radioresistant hematopoietic cells following lethal irradiation and bone marrow transplantation // Exp. Hematol. 2010. Vol. 38. № 3. P. 222–232.

22. Buliakova N. V., Azarova V. S. Morphofunctional characteristics of the thymus and the muscle regenerating under laser irradiation and alloplasty of the adult muscle tissue in the trauma region // Izv. Akad. Nauk Ser. Biol. 2009. Vol. 1.P. 18–26.

23. Cao Y., Xu Q., Lu M. X. et al. Antagonistic effect of microwave on hematopoietic damage of mice induced by gamma-ray irradiation // Radiat. Biol. Radioecol. 2009 Vol. 27. № 9. P. 525–952.

24. Huang G., Wang H., Yang L. X. Encancement of radiation induced DNA damage and inhibition of its repair by a novel-camptotecin analog // Anticancer Res. 2010. Vol. 30. № 3. P. 937–944.

25. Jichen Q. V., Shen Z., Jiang G. The immune effect of intrathymic inoculation and whole body irradiation on production of xenoantibody in a pig-to-monkey heart transplantation model // Transplant. Immunol. 2008. Vol. 20. № 1–2. P. 73–77.

26. Moroz B. B., Deshevoi I. B., Sukoian G. V. et al. The influence of mexidol on post-radiation recovery of hemopoietic system // Radiat. Biol. Radioecol. 2009. Vol. 49. № 1. P. 90–96.

27. Pecaut M. J., Gridley D. S. The impact of mouse strain on iron ion radio-immune response of leukocyte populations // Int. J. Radiat. Biol. 2010. Vol. 86. № 5. P. 409–419.

28. Pinti M., Nasi M., Lugli E. et al. T cell homeostasis in centenarians: from the thymus to the periphery // Curr. Pharm. Des. 2010. Vol. 16. № 6. P. 597–603.

29. Schaue D., McBride W. H. Links between innate immunity and normal tissue radiobiology. Review // Radiat. Res. 2010. Vol. 174. № 3. P. 406–417.

30. Yamamoto T., Morita S., Go R. et al. Clonally expanding thymocytes having lineage capability in gamma-ray-induced mouse atrophic thymus // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77. № 1. P. 235–243.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 547–553

N. N. Sevostianova, A. V. Trofimov, N. S. Linkova, V. O. Polyakova, I. M. Kvetnoy

INDUCED THYMUS AGING: RADIATION MODEL AND APPLICATION PERSPECTIVE FOR LOW INTENSIVE LASER RADIATION

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB of RAMS,
3 pr. Dinamo, St.Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

The influense of γ-radiation on morphofunctional state of thymus is rather like as natural thymus aging. However γ-radiation model of thymus aging widely used to investigate geroprotectors has many shortcomings and limitations. γ-radiation can induce irreversible changes in thymus very often. These changes are more intensive in comparison with changes, which can be observed at natural thymus aging. Low intensive laser radiation can not destroy structure of thymus and its effects are rather like as natural thymus aging in comparison with γ-radiation effects. There are many parameters of low intensive laser radiation, which can be changed to improve morphofunctional thymus characteristics in aging model. Using low intensive laser radiation in thymus aging model can be very perspective for investigations of aging immune system.

Key words: *low intensive laser radiation, γ-radiation, model of aging, thymus*

© В. А. Ямшанов, 2010
УДК 616-053:613.168:612.646

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 554–556

В. А. Ямшанов

БОЛЕЗНИ ВОЗРАСТА, ЗАВИСЯЩИЕ ОТ СОСТОЯНИЯ ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития,
197758 Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: crirr@peterlink.ru

Основные причины заболеваемости и смертности в пожилом возрасте — сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Те, кто избегает этих болезней, имеют шанс прожить дольше. Изложена гипотеза, согласно которой имеется один общий фактор, отклонение от которого в ту или иную сторону приводит либо к сердечно-сосудистым, либо к онкологическим заболеваниям. Таким фактором является количество оксида азота, образующегося в организме. При его перепроизводстве увеличивается риск онкопатологии, при недостатке — риск сердечно-сосудистых болезней. Способность организма человека утилизовать избыточное количество оксида азота закладывается еще во внутриутробном состоянии и связано с геомагнитной обстановкой в этот период. Влияние геомагнитного поля на здоровье человека осуществляется в течение всей его жизни. Производство оксида азота в организме идет многими путями, в том числе связано с разрушением нейтрофилов крови, которое зависит от состояния геомагнитного поля, что, в свою очередь, обусловлено активностью Солнца.

Ключевые слова: онкология, сердечно-сосудистые заболевания, оксид азота, геомагнитные поля, внутриутробное развитие

В пользу предположения о важной роли геомагнитного поля (ГМП) в патогенезе онкологических заболеваний говорят наши данные о связи риска онкопатологии с состоянием ГМП в пре- и раннем постнатальном периодах [3–5]. В этих исследованиях было показано, что риск онкопатологии у человека закладывается еще во внутриутробном состоянии или в первые годы после рождения. Предполагается, что в этот период формируются системы детоксикации в различных органах, связанные с удалением избытка оксида азота (*NO*), образующегося в организме матери или ребенка.

Оксид азота, несмотря на многочисленные физиологические функции, можно подозревать в причастности к канцерогенезу. Он является составной частью большого класса канцерогенных веществ — *N*-нитрозосоединений [2, 8]. В последнее время накапливается все больше работ, в которых предполагается участие избыточного производства оксида азота в канцерогенных процессах [7, 9]. При низком уровне ГМП-активности во внутриутробном периоде из-за распада нейтрофилов в крови образуется повышенное количество оксида азота, который индуцирует высокий уровень защиты организма от избытка *NO*. Поэтому уже во взрослом состоянии человек защищен от перепроизводства оксида азота в условиях низкой или высокой ГМП-активности. У этих людей риск заболевания раком молочной железы (РМЖ), риск опухоли мочевого пузыря (ОМП) и других локализаций снижен. Однако если в раннем пренатальном периоде и в течение 1–2 лет после рождения ребенок находился в среде с повышенной ГМП-активностью, то у таких людей риск РМЖ, ОМП и некоторых других видов онкологии во взрослом состоянии увеличивается [4]. В этом случае система детоксикации *NO* у взрослого человека не справляется с ее избытком, и в организме образуются канцерогенные *N*-нитрозосоединения.

Избыток производства оксида азота в раннем внутриутробном периоде при низкой ГМП-активности может оказаться неблагоприятным фактором для некоторых видов онкологии, в частности лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина), аденомы гипофиза, опухоли почек у девочек. Для этих локализаций характерными являются ранние сроки манифестации онкопатологии [1]. В этих случаях канцерогенные *N*-нитрозосоединения в организме, вероятно, образуются уже в раннем возрасте.

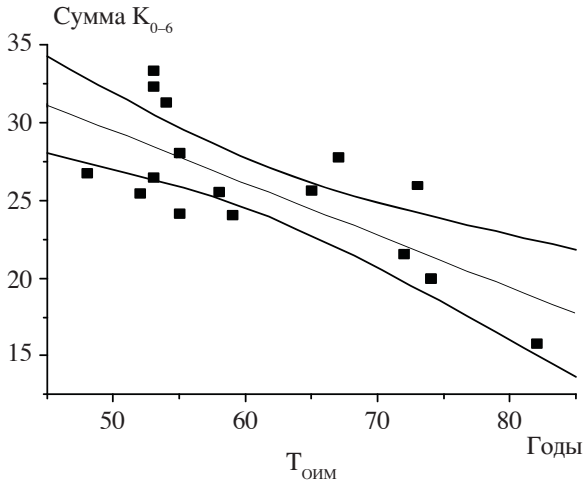
Ранее нами сообщалось, что у некоторых онкологических больных (РМЖ, ОМП, болезнь Ходжкина) наблюдалась зависимость числа лейкоцитов (нейтрофилов) от состояния ГМП накануне или в день измерения состава крови [5]. Для РМЖ или ОМП, например, подобная зависимость, когда с уменьшением уровня ГМП снижалось содержание нейтрофилов в крови, говорит

о снижении неспецифического иммунитета у этих больных, который отвечает за элиминацию опухолевых клеток в организме.

Таким образом, низкий уровень ГМП-активности для взрослого человека представляет определенную опасность из-за риска проявления таких массовых онкологических заболеваний, как РМЖ, рак легкого, ОМП и некоторых других. Однако высокий уровень ГМП-активности, проявляющийся в периоды магнитных бурь, также опасен осложнениями сердечно-сосудистой системы. Дело в том, что оксид азота, высвобождающийся в организме в периоды проявления низкой ГМП-активности, связан с сосудистым тонусом, так как непосредственно участвует в расширении сосудистого русла. Поэтому в периоды магнитных бурь, когда оксида азота в крови образуется мало, повышается систолическое и диастолическое давление крови, что связано с риском инсультов и инфарктов. В работе [6] мы изучали в выдыхаемом воздухе содержание оксида азота у людей. Было обнаружено, что имелась обратная зависимость между содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе и величиной систолического и диастолического давления крови. Предполагается, что уровень *NO* в выдыхаемом воздухе у человека связан с содержанием нитритов в слюне, которое, в свою очередь, отражает метаболизм оксида азота в крови [6].

Нами была исследована связь острого инфаркта миокарда (ОИМ) с состоянием геомагнитного поля в период раннего внутриутробного развития. Всего были обследованы 30 чел. обоего пола с диагнозом ОИМ или гипертоническая болезнь II–III стадии. Оказалось, что имеется отрицательная корреляция между суммой среднемесячных индексов ГМП-активности в первые 6 мес эмбрионального состояния и сроком проявления ОИМ у взрослого человека, то есть чем выше была ГМП-активность в этот период, тем раньше был ОИМ (*рисунок*).

Таким образом, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основными причинами смертности, зависят от такого фактора внешней среды, как солнечная активность и, как следствие, геомагнитной активности. У этих заболеваний гипотетически есть общая причина — метаболизм оксида азота в организме. В период внутриутробного развития плода высокий уровень ГМП-активности неблагоприятен как для проявления риска онкопатологии РМЖ, ОМП, рака легкого и некоторых других локализаций, так и для раннего проявления ОИМ. В то же время, для



Связь суммы К-индексов от начала беременности до 6-го месяца (K_{0-6}) со временем проявления острого инфаркта миокарда $T_{оим}$ (p=0,00051)

взрослого организма низкий уровень геомагнитной активности неблагоприятен для ряда онкологических заболеваний, высокий — для проявлений инсультов и инфарктов, связанных с повышением кровяного давления и изменением реологических свойств крови. Пройти этот путь «между Сциллой и Харибдой» массовых заболеваний доводится немногим. Это и есть долгожители.

Литература

1. *Онкологическая служба* Санкт-Петербурга / Под ред. В. М. Мерабишвили. СПб., 2003.

2. *Рубенчик Б. Л.* Образование канцерогенов из соединений азота. Киев: Наук. думка, 1990.

3. *Ямшанов В. А.* Геомагнитные вариации в раннем онтогенезе как фактор риска онкопатологии // Вопр. онкол. 2003. Т. 49. № 5. С. 608–611.

4. *Ямшанов В. А.* Геомагнитные поля в пренатальном периоде и рак у взрослых // Вопр. онкол. 2007. Т. 53. № 2. С. 175–178.

5. *Ямшанов В. А., Кошелевский В. К.* Влияние геомагнитного поля на состав лейкоцитов крови онкологических больных: роль окиси азота // Вопр. онкол. 2007. Т. 53. № 4. С. 456–460.

6. *Ямшанов В. А., Кошелевский В. К.* Влияние геомагнитных вариаций на образование окиси азота в выдыхаемом воздухе у человека // Биофизика. 2007. Т. 52. Вып. 4. С. 718–721.

7. *Chin M. P., Schawer D. B., Deen W. M.* Prediction of nitric oxide concentration in colonic crypts during inflammation // Nitric oxide. 2008. Vol. 19 (Iss. 3). P. 266–275.

8. *Lijinsky W.* How nitrosamines cause cancer // New Scientist. 27 January 1977. P. 216–217.

9. *Ohshima H.* Genetic and epigenetic damage induced by reactive nitrogen species: implications in carcinogenesis // Toxicol. Lett. 2004. Vol. 140–141. P. 99–104.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 554–556

V. A. Yamshanov

AGE DISEASES DEPENDING ON GEOMAGNETIC FIELD ACTIVITY INSIDE THE WOMB PERIOD

Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technology, 70 ul. Leningradskaya, Pesochny,
St. Petersburg 197758, Russia; e-mail: crirr@peterlink.ru

Between age diseases two are standing out: oncological and cardiovascular ones. They give a main contribution to mortality of the population. Those who avoid these diseases have a chance to live longer. The author suggests a hypothesis of one common factor, which deviation leads to oncology or cardiovascular illness. Such factor is a production of nitric oxide in the organism, which depends on the geomagnetic activity (GMA). At excess production of nitric oxide the risk of oncopathology (breast cancer, bladder and lung cancer and others) is increased. At low *NO* level in blood the risk of cardiovascular disease is increased. The ability of the organism to utilize the excess level of *NO* depends on GMA inside the womb period. The production of nitric oxide in the organism goes by different ways, including *NO*-synthase activity and destruction of neutrophiles, which depends on the GMA and sun activity.

Key words*: oncology, cardiovascular diseases, nitric oxide, geomagnetic fields, womb period*

© В. А. Чистяков, Ю. В. Денисенко, 2010
УДК 577.71

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 557–563

В. А. Чистяков, Ю. В. Денисенко

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕНИЯ ДРОЗОФИЛЫ *IN SILICO**

НИИ биологии Южного федерального университета, 344104 Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1; e-mail: vladimirchi@yandex.ru

Выделение группы существенных для старения феноменов от сопровождающих их эпифеноменов является одной из основных задач современной геронтологии. Инструментом, пригодным для корректного проведения такого выделения, могут быть современные методы имитационного моделирования. Смысл их применения в том, чтобы добиться воспроизведения *in silico* «внешних» проявлений старения, в первую очередь стандартных кривых дожития, при помощи наиболее простого «внутреннего механизма». Такой механизм, по-видимому, и будет наиболее существенным двигателем старения. Созданная нами модель старения одного из наиболее популярных объектов экспериментальной биологии — плодовой мушки *Drosophila melanogaster* (http://winmobile.biz/moton/moto.html) — основана на предположении о том, что ключевым механизмом старения является потеря клеточности, скорость которой определяется параметрами генерации активных форм кислорода в мотонейронах.

Ключевые слова: имитационное моделирование, потеря клеточности, мотонейроны, апоптоз, aging hit

Старение — удивительный феномен, интерес к изучению которого по мере развития биологии только усиливается. Наиболее интригующий вопрос этой области знания можно сформулировать следующим образом: какой механизм обеспечивает постепенное снижение жизнеспособности многоклеточного организма? Развитие методов экспериментальной биологии вызвало естественное желание ответить на него, изучая молекулярные изменения, которыми сопровождается процесс старения.

Исследования выявили множество таких изменений — от накопления липофусцина до укорочения теломер [1]. Кроме того, была открыта и довольно подробно изучена система механизмов программируемой смерти соматических клеток, причастность которой к «самоликвидации» целого организма подтверждается рядом наблюдений [5, 14]. Успех в поиске процессов, характеристики которых коррелируют с возрастом, имел и обратную сторону. Появилось множество теорий старения, преувеличивающих значение тех или иных изменений для его объяснения. Избыточность существующего пула гипотез старения бросается в глаза большинству авторов, пытающихся анализировать положение дел в геронтологии [1].

Многоклеточный организм — многоуровневая самоорганизующаяся система. Активность ее элементов координируется сложнейшей сетью обратных связей. Любое действие сопровождается шлейфом изменений экспрессии генов, синтеза гормонов, иммунных и электрофизиологических реакций и др. Большинство из них влияет на приспособленность. Тем не менее, для понимания процессов, происходящих, например, при переваривании пищи, достаточно иметь в виду не более десятка физиологических и биохимических реакций.

Диалектика процесса познания такова, что абстрагирование от большинства деталей позволяет строить концептуальные модели, которые становятся основой дальнейшей детализации, но уже без потери понимания сути изучаемого явления. Теоретик, занимающийся поиском главных закономерностей биологических процессов, может достичь успеха, только относя большинство сопровождающих их реакций к эпифеноменам.

Выделение группы существенных для старения феноменов от сопровождающих их эпифеноменов является одной из основных задач современной геронтологии. Мы полагаем, что инструментом, пригодным для корректного проведения такого выделения, могут быть современные методы математического моделирования. Смысл их применения в том, чтобы добиться воспроизведения *in silico* «внешних» проявлений старения, в первую очередь стандартных кривых дожития, при помощи наиболее простого «внутреннего механизма». Такой механизм, по-видимому, и будет наиболее существенным двигателем старения. Естественно, моделирование «внутреннего механизма» долж-

* Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, грант «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 гг.)», № 2.1.1/5630); грант ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», госконтракт № 14.740.11.0006.

но опираться на биологические факты, как минимум — не противоречить им.

Задачей данной работы было построение модели старения одного из наиболее популярных объектов экспериментальной биологии — плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, — основанной на максимально простых исходных допущениях.

Продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* измеряется десятками дней. Данный организм относится к насекомым с полным превращением. Все соматические клетки имаго являются постмитотическими. Тем не менее, «кривые дожития» дрозофилы имеют характерную для большинства животных *S*-образную форму [8, 12]. Моделирование старения данного объекта существенно облегчается тем, что, во-первых, достаточно надежно идентифицированы ответственные за этот процесс клетки, а во-вторых, наглядно продемонстрирована ключевая роль свободнорадикальных процессов в старении [12].

Как известно, основной источник активных форм кислорода в эукариотической клетке — дыхательная цепь митохондрий. Один из главных ферментов-антиоксидантов — супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая превращение супероксид-аниона в пероксид водорода и кислород. Известно, что дрозофилы, неспособные синтезировать СОД, отличаются короткой продолжительностью жизни [16].

В начале 90-х гг. прошлого века у дрозофилы удалось получить линии, экспрессирующие заметные количества человеческой СОД, однако по продолжительности жизни они практически не отличались от дикого типа. Затем появилась техника, позволяющая при помощи дополнительной генетической конструкции «включать» экспрессию СОД только в нужных тканях. Оказалось, что прибавку продолжительности жизни дает специфическая экспрессия этого гена в мотонейронах. Более того, введение человеческой СОД только в мотонейроны, дефектных по этому ферменту мух, возвращало им характерную для дикого типа продолжительность жизни.

Мотонейроны удобны для моделирования тем, что их количество у одной мухи достаточно точно определено и составляет около 80 [11]. Можно предположить, что естественная смерть дрозофилы наступает в результате снижения числа мотонейронов до какого-то критического уровня.

Основой для создания модели старения дрозофилы послужила модель потери клеточности однородной популяции постмитотических клеток http://www.winmobile.biz/shou/demoApp.php, описанная в нашей работе [7].

Ее логические предпосылки следующие.

• Постмитотические клетки способны генерировать ряд веществ, провоцирующих программируемую клеточную смерть [4], — например пероксид водорода. Обозначим общую концентрацию таких апоптозных сигналов как X.

• При увеличении количества X, выработанного в течение промежутка времени, который можно назвать «циклом» (в данном случае продолжительность цикла равна одним суткам), до какого-то предела, срабатывает механизм самоликвидации.

• Среднее количество X, вырабатываемое в клетках за цикл ниже «порога самоликвидации».

• Поскольку величины X для разных клеток взаимно слабозависимы, их распределение будет подчиняться нормальному закону (закону Гаусса). Наличие у распределения величины X асимметрии и эксцесса не меняет анализируемых закономерностей принципиально. Главное, чтобы функция распределения X при стремлении аргумента к бесконечности асимптотически приближалась к нулю. Поскольку такая кривая не пересекается с осью абсцисс, теоретически могут существовать сколь угодно большие отклонения от среднего значения X.

• В клеточной популяции, при среднем уровне выработки X ниже порога, постоянно будут существовать клетки, выработка X которыми будет превышать «порог самоликвидации».

• Доля клеток, «самоликвидирующихся» в течение одного цикла, а следовательно, и скорость потери клеточности зависят от средней величины и стандартного отклонения X и уровня «порога самоликвидации».

Модификация модели, созданная для моделирования старении дрозофилы, позволяет учитывать гибель мух по достижении некоторого критического уровня потери числа мотонейронов.

Материалы и методы

Для количественного анализа изложенной концепции была создана многоагентная имитационная модель популяции мух. Модель реализована на платформе Java 2. При реализации использованы алгоритмы, взятые из работы [3].

При создании модели, организмы (мухи) формируются как автономные агенты. В рассматриваемом простейшем случае такие агенты не взаимодействуют между собой и со средой. Каждая муха

содержит задаваемое экспериментатором количество мотонейронов.

Поведение мотонейронов подчиняется следующей логике: считается, что каждый мотонейрон вырабатывает субстанцию X, причем ее выработка за цикл подчиняется нормальному закону распределения с задаваемыми параметрами. Задается также пороговое значение количества X, превышение которого ведет к гибели мотонейрона.

При достижении доли гибели мотонейронов в каждом отдельном организме некоторой оговоренной величины муха гибнет. Таким образом, наблюдая за ансамблем агентов, сформированным согласно изложенным правилам, можно построить кривую дожития для популяции мух.

В процессе эксперимента формируются две популяции мух, одна из которых является контрольной, а вторая — основная — подвергается воздействию геропротектора, который изменяет выработку субстанции X. График введения геропротектора задается экспериментатором. Размер контрольной и экспериментальной популяций ограничен техническими возможностями вычислительной платформы.

Программная реализация модели снабжена дружественным интуитивно понятным интерфейсом и требует от потенциального экспериментатора минимальных навыков работы с компьютерной техникой. Есть возможность варьировать упомянутые выше параметры либо проводить вычислительный эксперимент с параметрами по умолчанию.

С работой полнофункциональной версии модели можно ознакомиться в Интернете по адресу: http://winmobile.biz/moton/moto.html

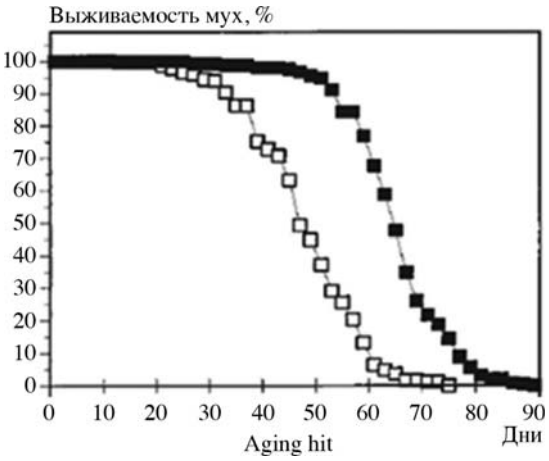
Результаты и обсуждение

На *рис. 1, а* представлены кривые дожития мух дикого типа и мух с дополнительной супероксиддисмутазной активностью в мотонейронах из работы [12].

Как видно на рисунках, несмотря на короткую продолжительность жизни, экспериментальные кривые дожития дрозофилы демонстрируют элементы, характерные для универсальной кривой дожития для многоклеточных организмов, в том числе и для человека — кривой Гомпертца—Мейкхема [10]. Это, во-первых, период «молодости» (0—30-й день), когда выживаемость существенно не падает с возрастом; «зрелости—старости» (30—60-й день), когда выживаемость начинает быстро падать; «глубокой старости» (60—80-й день), когда падение выживаемости замедляется.

На рис. 1, *б* приведен типичный внешний вид экрана при проведении компьютерного моделирования с использованием разработанной модели.

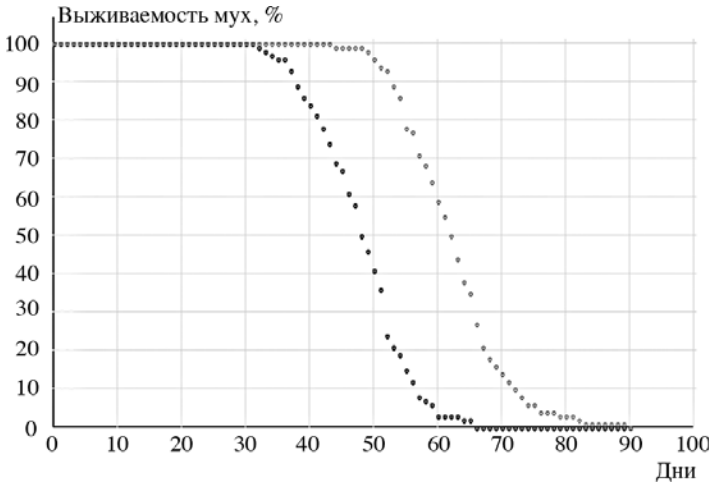
Размер популяции мух насчитывает в данном случае 100 особей в основной группе и в контрольной. Количество мотонейронов у одной



□ *Мухи дикого типа*

■ *Мухи с дополнительной экспрессией СОД*

а



• *Мухи дикого типа*

○ *Мухи с дополнительной экспрессией СОД*

б

Рис. 1. Кривые дожития мух: а — экспериментальные; б — компьютерное моделирование (основная группа — 0 выживших особей из 100 на 89-й день, средняя продолжительность жизни 61,6 дня; контрольная группа — 0 выживших особей из 100 на 65-й день, средняя продолжительность жизни 47,3 дня)

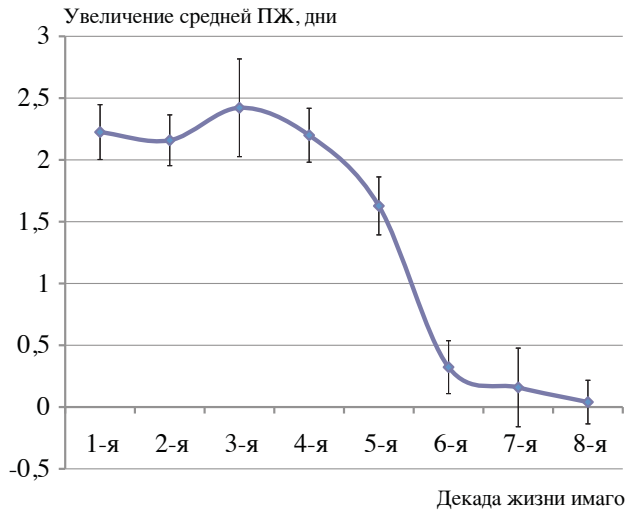


Рис. 2. Моделирование увеличения средней продолжительности жизни (ПЖ) дрозофилы при введении антиоксиданта, уменьшающего выработку индукторов апоптоза в мотонейронах на 2 %, в разные декады жизни имаго (приведен 5 % доверительный интервал); показаны средние из десяти повторностей

мухи — 80. Количество мотонейронов, достаточное для выживания, — 40 % (32 мотонейрона). Средняя величина выработки X (индукторов апоптоза) составляет 99 ед., отклонение — 20 ед., пороговое значение — 141 ед., уменьшение среднего из-за применения препарата — 2 единицы.

Сопоставление *а* и *б* на рис. 1 показывает, что при таких параметрах наша модель позволяет практически идентично воспроизводить реальные экспериментальные зависимости *in silico*.

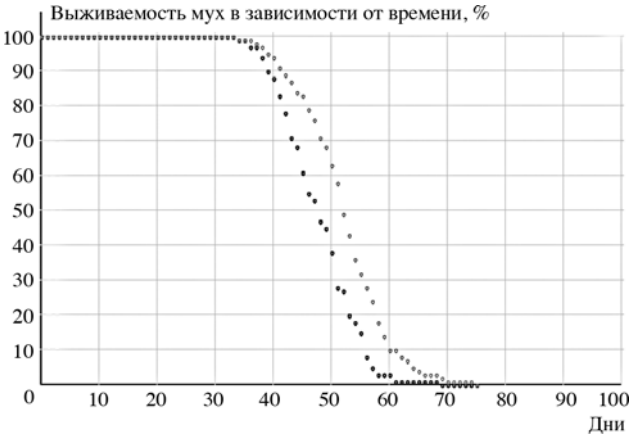
Интересно, что для увеличения продолжительности жизни дрозофилы, достигаемого за счет экспрессии дополнительной СОД, требуется незначительное, всего около 2 %, снижение уровня генерации индукторов апоптоза. Это соответствует представлениям о СОД как о высокоспециализированном инструменте антиоксидантной защиты, эффективность которого вне комплексной системы с каталазой, глутатионпероксидазой и низкомолекулярными антиоксидантами достаточно низка.

Как уже упоминалось раньше, наша модель имитирует не только хроническое, но и кратковременное введение геропротекторов. Это позволяет пролить свет на причины разной эффективности введения антиоксидантов в разные периоды жизни дрозофилы. В опытах с ионами Скулачёва с антиоксидантной нагрузкой было показано, что эффективность этих препаратов максимальна при введении в первые дни жизни, а затем резко падает [2]. На *рис. 2* приведена полученная для нашей модели зависимость увеличения продолжительности жизни дрозофилы от времени «введения препарата». Видно, что данная зависимость описывается *S*-симметричной кривой, с перегибом в районе 30–50 дней.

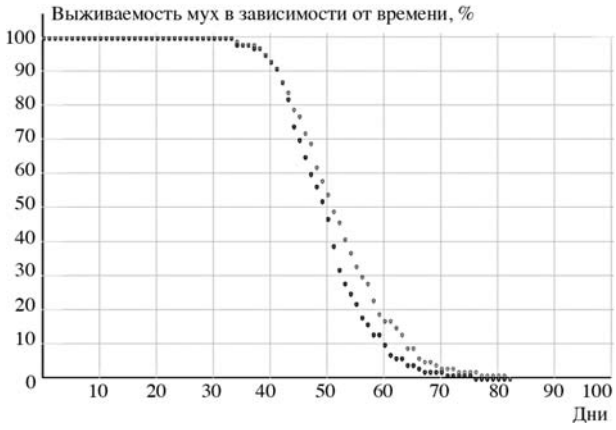
Эффективность введения препарата в период «молодости» значительно выше, чем в последующие. Введение его в первую декаду жизни дает такой же прирост средней продолжительности жизни, как и введение с 35-го по 100-й день (*рис. 3*). Введение во второй половине жизни практически неэффективно. Сопоставление данных экспериментов *in vivo* и *in silico* позволяет утверждать, что обнаруженные в работе [2] феномены не связаны с возрастными изменениями в усвоении препарата или эффективности его на молекулярном уровне, а являются следствием статистических закономерностей.

Как мы уже упоминали выше, эксперименты, описанные в работе [12], достаточно надежно показали роль мотонейронов и важность процессов свободнорадикального окисления в старении дрозофилы. В самом грубом приближении, старение дрозофилы может обеспечиваться: во-первых, уменьшением числа мотонейронов, во-вторых — снижением эффективности их работы, в-третьих — комбинацией первого и второго механизмов. Результаты, полученные при помощи нашей модели, показали, что для воспроизведения реальных кривых дожития нормальных мух и мух с добавочной СОД, а также экспериментов с введением антиоксидантов в корм дрозофилы, достаточно учитывать только потерю клеточности.

Впервые определяющая роль потери клеточности посмитотических тканей в механизме старения была постулирована выдающимся физиком Лео Сциллардом [15]. Используя математический аппарат, разработанный им для задач ядерной физики, в частности для расчета критической массы, Сциллард показал, что гибель клеток за счет случайных внутренних событий может вызвать возрастное снижение жизнеспособности организма с динамикой, совпадающей с наблюдаемой в реальных условиях. Для события, приводящего к гибели клетки, Сциллардом было введено понятие «aging hit». Поскольку работа была написана в 1959 г., когда о программируемой клеточной смерти было практически ничего не известно, в качестве причины aging hit предполагалась инактивация необходимых для выживания клетки генов. Это уже тогда выглядело довольно спорным. В частности, на



а



б

Рис. 3. Моделирование введения антиоксиданта с 1-го по 10-й (а) и с 35-го по 100-й (б) день жизни дрозофил; а — основная группа: 0 выживших особей из 100 на 74-й день, средняя продолжительность жизни 51,3 дня; контрольная — 0 выживших особей из 100 на 68-й день, средняя продолжительность жизни 47,0 дней; б — основная группа: 0 выживших особей из 100 на 81-й день, средняя продолжительность жизни 51,4 дня; контрольная — 0 выживших особей из 100 на 75-й день, средняя продолжительность жизни 49,2 дня

основе накопления генетических дефектов трудно объяснить, каким образом происходит «настройка» необходимой для выживания вида скорости старения. Существует множество примеров, убеждающих, что когда увеличение продолжительности жизни особей способствует процветанию вида, живые системы могут достаточно быстро (в эволюционном масштабе времени) его достигать, то есть отбор на увеличение продолжительности жизни может быть весьма эффективным. Известно, например, что средняя продолжительность жизни имеющих равную массу тела «индивидуальных» и «социальных» грызунов различается в десятки раз. Аналогичная картина характерна и для насекомых. Одиночные осы, от которых произошли муравьи, живут не более одного сезона, а максимальная зарегистрированная продолжительность жизни царицы рыжего лесного муравья около 18 лет. При 98 % сходстве геномов средняя продолжительность жизни человека превышает таковую для шимпанзе (в щадящих условиях зоопарка) более чем в два раза. Таких примеров достаточно много. Однако, независимо от гипотетического механизма, сама идея «aging hit» является блестящим примером внедрения в биологию передовой квантово-физической методологии.

Предлагаемое нами представление об aging hit как результате ухода в апоптоз клеток с высокими значениями естественных флюктуаций выработки индукторов апоптоза лишено вышеназванных недостатков, для «настройки» нужного уровня антиоксидантной активности и порога апоптоза достаточно локальных генетических изменений. Во всяком случае, эволюционно близкие домовой мыши грызуны-долгожители — белоногая мышь и голый землекоп отличаются повышенной устойчивостью клеток к пероксиду водорода [6, 9]. Наша модель показывает, что одно это позволяет гипотетически объяснить их более медленное старение.

Развиваемый нами подход позволяет сделать ряд выводов, необходимых для объяснения удивительного геронтологического феномена из жизни насекомых — чрезвычайно больших различий по продолжительности жизни между рабочими и плодовитыми особями общественных видов. Продолжительность жизни рабочих пчел составляет несколько недель, а пчелиной королевы — до 5 лет. При этом, с генетической точки зрения, рабочие пчелы и королева из одного улья являются сестрами-близнецами [13].

Как показывают вычислительные эксперименты, наиболее существенный параметр для скорости старения при работе смоделированного нами механизма — это соотношение величины порога запуска апоптоза, среднего значения уровня генерации индукторов апоптоза и стандартного отклонения, при этом влияние величины порога особенно впечатляет. Например, увеличение значения порога со 141 до 174,5 (менее чем на 24 %) в эксперименте, результаты которого приведены на рис. 2, б (при неизменных прочих параметрах), приводит к увеличению средней продолжительности жизни особей до 10 тыс. дней (*рис. 4*). В работе [13] приведены факты, свидетельствующие о том, что

а

б

Рис. 4. Моделирование старения дрозофилы при увеличении значения порога апоптоза на 24% (а) или при снижении стандартного отклонения выработки апоптозных сигналов на 44% (б); исходные параметры модели аналогичны рис. 1, б; а — контрольная группа: 0 выживших особей из 100 на 14715-й день, средняя продолжительность жизни 10594,2 дня; б — контрольная группа: 0 выживших особей из 100 на 14316-й день, средняя продолжительность жизни 10258,8 дня

пчелиные королевы значительно устойчивее рабочих пчел к летальному действию внутриклеточного генератора супероксид-аниона параквата, что может быть связано как с большей активностью антиоксидантных механизмов, так и с повышением порога ухода клеток в апоптоз.

Эта величина зависит от чувствительности и концентрации клеточных детекторов АФК, наиболее известный из которых — белок *p53*. Известно, однако, что потеря чувствительности белка *p53* к АФК чревата усилением канцерогенеза [14]. В ходе эволюционного процесса этот побочный эффект может быть преодолен развитием независимых от апоптоза механизмов защиты от рака. Для медицины путь замедления старения, обусловленный снижением чувствительности к апоптозным сигналам, является, по-видимому, тупиковым. Моделирование показывает, что значительного снижения скорости старения можно добиться и за счет снижения межклеточных вариаций уровня апоптозных сигналов, без изменения их среднего уровня и величины порога ухода в апоптоз. Какими системами определяется уровень варьирования выработки АФК отдельными клетками, в настоящее время неизвестно. Вполне вероятно, что этот показатель, как один из ключевых для взаимодействия клеток многоклеточного организма, находится под биологическим (генетическим?) контролем. Изучение этого вопроса имеет большое теоретическое значение, а для задач практической геронтологии он является, по-видимому, одним из ключевых.

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Можно ли получить однозначный ответ на вопрос: существует ли программа старения? // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. № 3. С. 10–19.

2. *Анисимов В. Н., Бакеева Л. Е., Егормин П. А. и др.* Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 5. SKQ1 увеличивает продолжительность жизни и предотвращает развитие признаков старения // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1665–1670.

3. *Кнут Д.* Искусство программирования (пер. с англ.). М.–СПб.–Киев: Вильямс, 2000. Т. 2. С. 146–157.

4. *Манских В. Н.* Пути гибели клетки и их биологическое значение // Цитология. 2007. Т. 49. № 11. С. 909–915.

5. *Северин Ф. Ф., Скулачёв В. П.* Запрограммированная клеточная смерть как мишень для борьбы со старением организма // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 37–48.

6. *Скулачёв В. П.* Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «Мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы // Биохимия. 2007. Т. 72. № 12. С. 1572–1586.

7. *Чистяков В. А., Денисенко Ю. В.* Возрастная потеря клеточности: исследование *in silico* // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. № 3. С. 105–110.

8. *Bahadorani S., Bahadorani P., Phillips J. P., Hilliker A. J.* The effects of vitamin supplementation on Drosophila life span under normoxia and under oxidative stress // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63. .№ 1. P. 35–42.

9. *Csiszar N., Labinskyy N., Zhao X.* et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity // Aging Cell. 2007. Vol. 6. № 6. P. 783–797.

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

11. *Landgraf M., Thor S.* Development of Drosophila motoneurons: specification and morphology // Semin. Cell Dev. Biol. 2006. Vol. 17. № 1 P. 3–11.

12. *Parkes T. L., Elia A. J., Dickinson D. et al.* Extension of Drosophila lifespan by overexpression of human SOD1 in motorneurons // Nat. Genet. 1998. № 2. P. 171–174.

13. Remolina S. C., Hughes K. A. Evolution and mechanisms of long life and high fertility in queen honey bees //AGE. 2008. Vol. 30. № (2–3). P. 177–185.

14. Rodier F., Campisi J., Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression // Nucleic Acids Res. 2007. Vol. 35. № 22. P. 7475–7484.

15. Scilard L. On the nature of the aging process // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1959 Vol. 45. P. 30–45.

16. Wicks S., Bain N., Duttaroy A. et al. Hypoxia rescues early mortality conferred by superoxide dismutase deficiency// Free Radic. Biol. Med. 2009 Vol.46. № 2. P. 176–181.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 557–563

V. A. Chistyakov, Yu. V. Denisenko

SIMULATION OF DROSOPHILA AGING *IN SILICO*

The Research Institute of Biology, Southern Federal University, 194/1 pr. Stachki, Rostov-on-Don 344104;
e-mail: vladimirchi@yandex.ru

One of the main tasks of modern gerontology is isolation of the group of phenomena essential for aging from epiphenomenona accompanying them. The modern methods of simulation modeling may be the proper tool for correct isolation. The point of their application is reproduction of external aging manifestations *in silico*, and, in the first place, of standard survival curves with the help of the simplest internal mechanism. Such a mechanism seems to be the prime mover of aging. The aging model of one the most popular objects of experimental biology, a fruit fly *Drosophila melanogaster* created by us (http://winmobile.biz/moton/moto.html), is based on the assumption that the key mechanism of aging is cellularity loss, the speed of which is determined by the parameters of active oxygen forms generation in motoneurons.

Key words*: simulation modeling, age cellularity loss, motoneuron, apoptosis, aging hit*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616-056.52:612.67:618.177/.2

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 564–569

Б. Б. Пинхасов, Ю. П. Шорин, Г. А. Скосырева, В. Г. Селятицкая

ХАРАКТЕР ОЖИРЕНИЯ И СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2; e-mail: ccem@soramn.ru

Определены антропометрические и метаболические характеристики ожирения, изучена скорость старения у молодых (средний возраст 25,5 года) женщин с бесплодием (синдром поликистоза яичников, хроническая ановуляция и другие нарушения репродуктивной функции невоспалительного генеза). Эти данные сопоставлены с параметрами женщин разного возраста, имеющих ожирение и на момент обследования уже реализовавших свои репродуктивные возможности. У женщин с бесплодием за счет выраженного увеличения содержания висцерального жира, который начинал накапливаться уже в пре- и пубертатном периодах онтогенеза, выявлены метаболические нарушения, свойственные женщинам периода завершения репродуктивной деятельности; они имели самый высокий коэффициент скорости старения и увеличенный биологический возраст по сравнению с паспортным. Таким образом, выявлена связь раннего висцерального ожирения, сочетанного с нарушениями репродуктивной функции, с повышением скорости старения у молодых женщин.

Ключевые слова: женщины, висцеральное ожирение, репродуктивная функция, скорость старения

Становление, осуществление и угасание репродуктивной функции женского организма в онтогенезе ассоциировано с накоплением жировой ткани [13, 14]. При этом увеличение массы жировых депо носит нелинейный характер. Можно выделить следующие периоды более интенсивного накопления жировой ткани: пре- и пубертатный, активной репродуктивной деятельности (беременность с различными вариантами исходов) и менопаузы.

Пре- и пубертатный периоды онтогенеза характеризуются вариабельностью параметров гомеостаза, без которой невозможны как дальнейшие процессы роста и развития самого женского организма, так и осуществления им репродуктивной функции. В норме у девушек отмечается накопление подкожного жира и формирование гиноидного фенотипа, а в энергетическом метаболизме доминирует окисление углеводов; при этом глюкоза используется не только в качестве преимущественного субстрата энергетического обмена, но и как источник липогенеза [23]. В эти периоды нейроэндокринная регуляция наиболее чувствительна к разным стрессорным, инфекционным, токсическим факторам, воздействия которых могут изменять работу систем поддержания гомеостаза. Это, в свою очередь, будет способствовать чрезмерному накоплению жировой ткани и вызывать нарушения формирующейся репродуктивной системы [2]. Ожирение, развивающееся в пубертатном периоде онтогенеза, в последующем часто сочетается с такой патологией репродуктивной системы у женщин, как бесплодие и нарушения менструального цикла. При этом избыточное накопление жировой ткани у них сочетается с изменением целого ряда гормонально-метаболических параметров, к примеру, инсулинорезистентность у таких женщин выявляется в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [19], а ожирение принимает черты равномерного или андроидного [10].

Период активной репродуктивной деятельности характеризуется накоплением, преимущественно, в глютеофеморальной области подкожной жировой ткани, которая имеет важное физиологическое значение — защищает и обеспечивает энергетику процессов вынашивания и кормления ребенка. Ранее нами было показано, что именно беременность, заканчивающаяся родами, — основная причина увеличения массы тела в период активной репродуктивной деятельности [9]. При этом у женщин, набиравших избыточную массу тела в результате беременности, репродуктивная функция, как правило, не страдала, и последующие беременности наступали без специализированного лечения. В настоящее время определено, что липолиз в подкожно-жировой ткани высоко активен лишь в период беременности и кормления, в остальное время эти жировые депо играют роль ловушек для жира, предохраняя организм от развития метаболических нарушений. В энергетическом обмене у женщин репродуктивного возраста в дневное время доминирующим субстратом окисления является глюкоза, а в ночное — жирные кислоты [12].

Период менопаузы также сопровождается у женщин накоплением жировой ткани, но, в основном, в висцеральных жировых депо. Висцеральное ожирение характеризуется преимущественным использованием в энергетическом обмене жиров и способствует развитию метаболического синдрома [21]. Следовательно, можно говорить о том, что изменение топографии накопления жира (с подкожного на висцеральный тип) и переключение энергетического обмена (с углеводного на жировой тип) у женщин связаны с угасанием репродуктивной функции.

Согласно онтогенетической модели развития болезней, предложенной В. М. Дильманом, возрастное ожирение формируется закономерно и является следствием включения механизма старения и появления определенных болезней [4]. Старение, в свою очередь, рассматривается как зависимое от возраста снижение способности индивидуума к размножению и выживанию [7]. Это позволило нам выдвинуть гипотезу о связи у молодых женщин раннего развития висцерального ожирения, сочетающегося с нарушениями репродуктивной функции, с повышением скорости старения.

Цель работы — изучение антропометрических и метаболических характеристик ожирения у женщин с нарушениями репродуктивной функции невоспалительного генеза и оценка скорости старения в сопоставлении с женщинами разного возраста, имеющими ожирение и на момент обследования уже реализовавшими свои репродуктивные возможности.

Материалы и методы

Были обследованы 138 женщин (от 18 до 58 лет), госпитализированных для лечения ожирения в клинику Научного центра клинической и экспериментальной медицины (Новосибирск) на базе Научно-практического центра коррекции эндокринно-метаболических нарушений. Исследование одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. Была проведена беседа о целях и задачах исследования, и от всех женщин было получено информированное согласие на участие.

Для получения сведений о динамике изменения массы тела и репродуктивном анамнезе женщины заполняли анкету с вопросами о массе тела при рождении, об избыточной массе тела в детстве, об интенсивном ее увеличении в пубертатном периоде и об изменении во время и после беременности, о количестве беременностей, родов, медицинских абортов, других исходов беременностей. Все женщины были осмотрены гинекологом, им было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза трансабдоминальным датчиком на аппарате Shimadzy SDU 2200.

Были проведены антропометрические измерения: массы тела — МТ (кг), роста (м), обхватов талии и бедер (см). Наличие и степень ожирения определяли путем расчета индекса массы тела (ИМТ) как отношения МТ к росту в квадрате (кг/м^2). Характер распределения жировой ткани оценивали по отношению обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ), выраженность подкожно-жировой клетчатки определяли по сумме толщины четырех кожных складок, измеряемых калипером на задней поверхности плеча, под лопаткой, на передней поверхности живота и бедра. Абсолютное содержание жира в организме — Жир (кг) — и его относительное количество — Жир (%) — измеряли методом импедансометрии на приборе фирмы «OMRON». Тощую массу тела (ТМТ) рассчитывали по формуле ТМТ = МТ – Жир (кг).

Содержание в сыворотке крови триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), мочевой кислоты, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) измеряли ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i». Содержание глюкозы в сыворотке измеряли ферментативным методом на анализаторе «Photometer 5010» Boehringer Mannheim.

Расчет биологического возраста и коэффициента скорости старения проводили на основании формул, приведенных в патенте РФ [3].

Все обследованные женщины по возрасту и состоянию репродуктивной функции были разделены на четыре группы: 1-я (n=24) — женщины в возрасте 26,3±2,8 года; 2-я (n=52) — в возрасте 39,5±3,9 года; 3-я (n=40) — в возрасте 49,4±3,4 года (пременопауза и менопауза). Женщины этих трех групп в свое время имели беременности. В 4-ю группу (n=22) были включены женщины с бесплодием (синдром поликистоза яичников, хроническая ановуляция и другие нарушения репродуктивной функции невоспалительного генеза) в возрасте 25,5±4,0 года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 6,0» (StatSoft, США). Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение (M±SD) или частота случаев в процентах. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрические (Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни) критерии, для характеристики силы связи между параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($\rho<0,05$).

Результаты и обсуждение

Использование корреляционного анализа позволило выявить прямую статистически значимую зависимость величин антропометрических показателей у женщин первых трех групп суммарно (за исключением женщин 4-й группы с патологией репродуктивной системы) от возраста. Значения коэффициентов корреляции между возрастом и величинами таких антропометрических показателей, как МТ, ИМТ, индекс ОТ/ОБ, сумма жировых складок, относительное и абсолютное содержание жира в организме, составили 0,32; 0,41; 0,44; 0,30; 0,60 и 0,43, соответственно ($\rho<0,01$). Более высокий коэффициент корреляции наблюдали между величинами ИМТ (в формуле расчета которого присутствуют показатели роста) и возрастом (0,41), чем между МТ и возрастом (0,32), что объясняется выявленной отрицательной корреляционной связью между возрастом и ростом ($r=-0,28$; $\rho<0,005$). Уменьшение роста с возрастом может быть связано как с дегенеративными изменениями костно-хрящевой ткани на протяжении исследуемого этапа онтогенеза, так и с возможным эпохальным увеличением роста молодых женщин на популяционном уровне за исследуемый период времени [22]. На фоне возрастного увеличения жировых депо выявлена отрицательная корреляционная связь возраста с ТМТ ($r=-0,18$; $\rho<0,05$). Так как ТМТ в организме представлена, преимущественно, мышечной и костной тканями, можно говорить об их уменьшении с возрастом, что подтверждается и другими работами [15]. Масса костной ткани может снижаться в результате постменопаузального остеопороза [18]. Наиболее высокие величины коэффициентов корреляции между возрастом и индексом ОТ/ОБ (0,44), а также возрастом и относительным содержанием жировой ткани (0,60) свидетельствуют о выраженной связи возраста с увеличением, преимущественно, висцеральных жировых депо.

Таблица 1

Сравнительная характеристика антропометрических показателей у женщин разных возрастных групп (1–3-я группы) и у женщин 4-й группы с нарушениями репродуктивной функции, *M±SD*

Показатель	Группы				*p*
	1-я, *n*=24	2-я, *n*=52	3-я, *n*=40	4-я, *n*=22	
Возраст, лет	26,3±2,8	39,6±3,9	49,4±3,4	25,6±4,1	1,4–2,3<0,001 2–3<0,001
Масса тела, кг	72,1±10,2	85,6±18,1	85,6±14,0	100,3±24,5	1–2,3,4<0,001 2,3–4<0,05
Рост, см	167,5±5,8	162,9±5,6	162,1±5,9	167,4±5,2	1–2,3<0,01 2,3–4<0,01
Индекс массы тела, кг/м2	25,7±3,3	32,2±6,2	32,6±5,3	35,1±8,9	1–2,3,4<0,001
Обхват груди, см	80,7±7,5	90,9±9,9	94,4±9,5	97,4±13,1	1–2,3,4<0,001
Обхват талии (ОТ), см	78,4±9,4	91,9±12,9	95,2±12,2	98,2±15,1	1–2,3,4<0,001
Обхват бедер (ОБ), см	103,5±6,5	112,1±11,3	111,6±9,1	119,7±13,7	1–2,3,4<0,001 2,3–4<0,05
Абсолютное содержание жира, кг	21,3±6,5	33,4±12,4	34,6±9,2	40,1±16,0	1–2,3,4<0,001 2,4–4<0,05
Относительное содержание жира, %	28,9±5,4	37,5±6,3	39,9±4,7	39,1±5,6	1–2,3,4<0,001
Индекс ОТ/ОБ, усл. ед.	0,75±0,06	0,82±0,07	0,85±0,07	0,82±0,06	1–2,3,4<0,001
Сумма жировых складок, мм	125,2±39,0	152,3±33,4	155,1±35,1	186,6±36,4	1–2,3,4<0,01 2,3–4<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p* — уровень статистической достоверности различий между группами

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у женщин разных возрастных групп (1–3-я группы) и у женщин 4-й группы с нарушениями репродуктивной функции, *M±SD*

Показатель	Группы				*p*
	1-я, *n*=24	2-я, *n*=52	3-я, *n*=40	4-я, *n*=22	
Глюкоза, ммоль/л	4,00±0,38	4,43±0,47	4,55±0,68	4,61±1,19	1–2,3,4<0,01
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±1,1	5,6±0,9	6,2±1,1	5,3±0,7	1–2,3<0,01 3–2,4<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,28	1,31±0,37	1,22±0,36	1,31±0,42	1–2,4<0,05 1–3<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,19±0,82	1,47±0,70	1,73±0,95	1,54±0,38	1–2,3,4<0,05
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	2,41±0,51	3,62±1,17	3,68±1,16	3,47±1,44	1–2,3<0,01 1–4<0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	289±79	319±91	345±84	370±109	1–3<0,05 1–4<0,01 2–4<0,05
АСТ, Ед/л	20,0±5,1	23,0±9,2	24,1±9,9	28,0±20,4	–
АЛТ, Ед/л	19,5±14,1	24,9±13,9	27,9±19,7	28,3±21,3	1–2,3,4<0,05

Женщины с патологией репродуктивной функции (4-я группа) имели бóльшие показатели накопления жировой ткани и бóльшую МТ по сравнению со сверстницами из 1-й группы (*табл. 1*), а средняя величина ИМТ (более 35 кг/м^2) у них показывала выраженное ожирение.

Для женщин 4-й группы характерна равномерно увеличенная подкожно-жировая клетчатка как на верхней, так и на нижней половине туловища. По сумме толщины четырех жировых складок пациентки 4-й группы статистически значимо отличались от женщин других групп, при этом наибольшая величина ОТ и более высокие значения индекса ОТ/ОБ у женщин 4-й группы свидетельствовали о накоплении у них жира также и в висцеральных жировых депо. Увеличение подкожных и висцеральных жировых депо отражалось как на относительном, так и на абсолютном содержании жировой массы.

Выраженное накопление жировых депо у женщин 4-й группы сопровождалось и значительными изменениями биохимической картины крови. Из данных *табл. 2* видно, что по ряду показателей (содержание в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов и мочевой кислоты, величина расчетного коэффициента атерогенности) женщины с патологией репродуктивной функции достоверно отличались от сверстниц из 1-й группы, что можно расценивать как дебют метаболических нарушений в столь молодом возрасте. Повышение в сыворотке крови активности ферментов АСТ и АЛТ у женщин 4-й группы обусловлено, вероятно, формированием жирового гепатоза печени [5]. Так, по данным ультразвукового исследования, это нарушение было диагностировано у 45 % женщин 4-й группы и только у 11 % женщин 1-й группы.

Полученные результаты показали, что метаболические нарушения у женщин 4-й группы в большей мере соответствуют таковым у женщин 2-й и 3-й групп, а не их ровесницам из 1-й группы (см. табл. 2).

Таким образом, у женщин с нарушениями репродуктивной функции за счет выраженного накопления жировых депо — не только подкожного, но в большей степени висцерального — уже в молодом возрасте начинают формироваться метаболические нарушения, свойственные женщинам периода завершения репродуктивной деятельности.

По анкетам было определено, что в детстве частота избыточной МТ у женщин 1-й, 2-й и 3-й групп составляла 13,0; 15,4 и 12,8 %, соответственно, а в 4-й группе — у 45,5 %. Далее, в период полового развития, частота выраженного увеличения МТ в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 17,4; 19,2 и 10,3 %, соответственно, а в 4-й группе — 54,5 %, что согласуется с данными других авторов [20]. Следовательно, у большей части женщин 4-й группы избыточное накопление жировой ткани наблюдалось уже в детском и подростковом возрасте.

Для определения возможной связи ожирения, особенно висцерального, с повышенной скоростью процессов старения организма была проведена оценка биологического возраста (БВ) и скорости старения. Рассчитывали коэффициент скорости старения (КСС) и БВ по формулам, приведенным в полученном нами ранее патенте РФ «Способ

определения биологического возраста и скорости старения человека» [3]:

1) $$КСС = \frac{ОТ \times МТ}{ОБ \times Р^2 \times (14,7 + 0,26 \times РЛ + 0,001 \times РЛ^2)},$$

где ОТ — окружность талии (см), МТ — масса тела (кг), ОБ — окружность бедер (см), Р — рост (м), РЛ — разница лет между календарным возрастом и возрастом онтогенетической нормы. При величине КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, при величине КСС<0,95 — о замедленном старении, при КСС>1,05 — об ускоренном старении;

2) БВ (для женщин) = КСС·(КВ–18)+18,

где КВ — календарный возраст.

Из *табл. 3* видно, что БВ у женщин 2-й, 3-й и 4-й групп существенно опережал паспортный — на 5,8±6,9; 5,2±7,7 и 5,6±3,9 года, соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что женщины 4-й группы имели самый высокий КСС, статистически значимо отличающийся от величины соответствующего показателя у женщин других групп. При наличии такого высокого КСС одинаковую разницу между паспортным и биологическим возрастом у женщин 4-й группы, по сравнению с женщинами 2-й и 3-й групп, можно объяснить повышенной у них скоростью старения при значительно меньшем паспортном возрасте.

Проведенное исследование показало, что одним из наиболее чувствительных антропометрических параметров, связанных с онтогенетическими механизмами старения, является отношение ОТ/ОБ, увеличение которого с возрастом свидетельствует о накоплении висцерального жира, сопровождается угасанием репродуктивных возможностей и отклонениями в параметрах энергетического обмена, характерными для метаболического синдрома. В то же время, указанные нарушения могут встречаться и у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции невоспалительного генеза, у которых существенно выше величина КСС. Можно предположить, что нарушения нейроэндокринных механизмов развития организма в пре- и пубертатный периоды задают ускоренный темп последующему онтогенезу, быстрому накоплению висцерального жира, что, как следствие, негативно влияет на репродуктивные возможности и увеличивает скорость старения.

О воздействии ожирения на физиологические процессы и скорость старения организма указывают также работы по изучению влияния на эти параметры факторов, способствующих снижению МТ: ограничение энергетической ценности питания увеличивает продолжительность жизни и замедляет развитие возрастной патологии [1]. Подтверждают гипотезу о влиянии именно висцерального ожирения на репродуктивные возможности и скорость старения данные о нормализации гормонально-метаболических параметров, менструального цикла, появлении овуляций и, как следствие, возникновении беременности при снижении МТ у женщин репродуктивного возраста [6, 16]. У женщин пострепродуктивного периода при лечении ожирения отмечено улучшение клинической картины основных болезней, связанных со старением: артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и др. [17].

Выводы

Таким образом, полученные результаты указывают на тесную связь раннего висцерального ожирения, нарушений репродуктивной функции и ускорения процессов старения у молодых женщин. Учитывая, что адипоциты висцерального жира являются продуцентами большого количества сигнальных молекул — так называемых адипокинов [11], которые действуют на уровне клеток иммунной системы, желез внутренней секреции и клеток внутренних органов, — можно предположить, что

Таблица 3

Расчетные показатели биологического возраста и коэффициента скорости старения у женщин разных возрастных групп (1–3-я группы) и у женщин 4-й группы с нарушениями репродуктивной функции, *M±SD*

Показатель	Группы				*p*
	1-я, *n*=24	2-я, *n*=52	3-я, *n*=40	4-я, *n*=22	
Возраст, лет	26,3±2,8	39,6±3,9	49,4±3,4	25,6±4,1	1,4–2,3<0,001 2–3<0,001
Биологический возраст, лет	27,8±2,9	45,9±8,2	55,2±8,9	31,7±6,9	1–2,3<0,001 1–4<0,01
Коэффициент скорости старения, усл. ед.	1,15±0,25	1,27±0,30	1,16±0,24	1,76±0,55	1,2,3–4<0,001

именно адипокины могут вмешиваться в нейроиммуноэндокринные механизмы процесса старения [8] и увеличивать его скорость.

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. *Геворкян М. А.* Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Пробл. репродуктивного здоровья. 2008. Т. 163. № 9. С. 17–20.

3. *Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.* Способ определения биологического возраста и скорости старения человека: Патент 2387374 РФ; опубл. 27.04.2010.

4. *Дильман В. М.* Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.

5. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // РЖГГК. 2010. № 1. С. 4–13.

6. *Линева О. И., Глухова М. В.* Восстановление менструальной и репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и ожирением путем коррекции нарушений углеводного обмена // Пробл. репродукции. 2008. № 4. С. 22–26.

7. *Москалёв А. А.* Эволюционные представления о природе старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 9–20.

8. *Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др.* Нейроиммуноэндокринные механизмы старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 24–37.

9. *Пинхасов Б. Б., Скосырева Г. А., Шорин Ю. П., Селятицкая В. Г.* Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные возможности женщин с ожирением // Вестн. НГУ (Сер. Биология, клиническая медицина). 2010. Т. 8. № 2. С. 62–67.

10. *Чернуха Г. Е., Купрашвили М. И., Кузнецов С. Ю.* Характер распределения жировой ткани — предиктор эндокринно-метаболических нарушений у женщин с ожирением // Пробл. репродукции. 2007. № 5. С. 57–62.

11. *Шварц В.* Воспаление жировой ткани и атеросклероз // Кардиология. 2009. № 12. С. 80–86.

12. *Шорин Ю. П., Пинхасов Б. Б., Кузьминова О. И.* Суточные колебания углеводно-жирового обмена у здоровых людей // Консилиум. 2001. Т. 23. № 5. С. 66–69.

13. *Chumlea W. C., Rhyne R. J., Garry P. J., Hunt W. C.* Changes in anthropometric indices of body composition with age in a healthy elderly population // Amer. J. hum. Biol. 1989. Vol. 1. P. 457–462.

14. *Diamanti-Kandarakis E., Bergiele A.* The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female // Obesity Rev. 2001. Vol. 2. № 4. P. 231–238.

15. *Fantin F., Di Francesco V., Fontana G. et al.* Longitudinal body composition changes in old men and women: Interrelationships with worsening disability // J. Geront. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1375–1381.

16. *Florakis D., Diamanti-Kandarakis E., Katsikis I. et al.* Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study // Int. J. obesity. 2008. Vol. 32. № 4. P. 692–699.

17. *Li M., Cheung B. M. Y.* Pharmacotherapy for obesity // Brit. J. clin. Pharmacol. 2009. Vol. 68. № 6. P. 804–810.

18. *McClung M., Clemmesen B., Daifotis A. et al.* Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial // Ann. Int. Med. 1998. Vol. 128. P. 253–261.

19. *Pasquali R., Gambineri A.* Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome // Europ. J. Endocr. 2006. Vol. 154. № 6. P. 763–765.

20. *Pasquali R., Pelusi C., Genghini S. et al.* Obesity and reproductive disorders in women // Hum. Reprod. 2003. № 4. P. 359–372.

21. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.

22. *Rookus M. A., Burema J., Van't Hof M. A. et al.* The development of the body mass index in young adults. II: Interrelationships of level, change and fluctuation, a four-year longitudinal study // Hum. Biol. 1987. Vol. 59. № 4. P. 617–630.

23. *Zulro F., Lillioja S., Puente A. E.-D. et al.* Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: Study of 24-h RQ // Amer. J. Physiol. 1990. Vol. 259. P. E650–E657.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 564–569

B. B. Pinhasov, Yu. P. Shorin, G. A. Skosyreva, V. G. Selyatitskaya

NATURE OF OBESITY AND THE RATE OF AGING IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE FUNCTION DISTURBANCES

Clinical and Experimental Medicine Science Centre, SB of RAMS, 2 ul. Timakova, Novosibirsk 630117;
e-mail: ccem@soramn.ru

Anthropometrics and metabolic features of obesity were determined, the rate of aging was evaluated in young women (mean age of 25,5 years) with infertility (as a result of polycystic ovary syndrome, chronic anovulation and other reproductive non-inflammatory disturbances) compared to these in different age groups of women with obesity, who have already realized their reproductive potential up to the moment of the survey. The metabolic disturbances ordinarily peculiar to mature age women, were found in women with infertility due to increased visceral fat content, which has begun to accumulate already in pre- and pubertal periods of their ontogenesis. These women showed the highest aging rate coefficient and that results in biological age growth compared with chronological one. Thus, visceral obesity early development combined with reproductive function disturbances is associated with the rate of aging increase in young women.

***Key words**: women, visceral obesity, reproductive function, rate of aging*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.12-008.331.1-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 570–578

Н. К. Горшунова[1], Е. В. Терёшина[2], Д. Н. Украинцева[1]

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

[1] Курский государственный медицинский университет, 305041 Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: ukr-dina@yandex.ru;
[2] Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;
e-mail: gerinfo@mail.ru

Для определения особенностей патогенеза артериальной гипертензии (АГ) у пожилых людей проведено комплексное изучение процессов структурной перестройки сердца и общей сонной артерии (ОСА) с учетом состояния липидного метаболизма, изменений показателей оксидантной системы и маркеров воспаления у 132 больных 60–74 лет с АГ и 30 практически здоровых лиц того же возраста. Предложена концепция патогенеза, согласно которой увеличение массы жировой ткани переводит ассоциированный с возрастом процесс ремоделирования системы кровообращения из адаптивного в патологический. Утолщение стенки миокарда происходит из-за индукции пролиферации кардиомиоцитов, а стенки ОСА — из-за воспаления, индуцированного активацией липопероксидации. В качестве модуляторов структурной перестройки сердца и утолщения комплекса интима-медиа ОСА выступают пероксид водорода и оксид азота — маркеры окислительного стресса на фоне возрастного изменения гомеостаза.

Ключевые слова: пожилой возраст, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, перекисный гомеостаз, устойчивость липопротеинов низкой плотности к окислению, С-реактивный белок

Артериальная гипертензия (АГ) — заболевание, широко распространенное в старших возрастных группах. По данным эпидемиологических исследований, оно регистрируется более чем у 50 % лиц старше 60 лет [6]. В настоящее время установлено, что в условиях хронического повышения артериального давления (АД) развиваются адаптивные процессы ремоделирования миокарда, которые реализуются, главным образом, как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Выявлена связь между ГМЛЖ и риском сердечно-сосудистых заболеваний [9, 16]. Зачастую структурная перестройка миокарда сопровождается атероматозом интимы артерий и прогрессированием атеросклероза. У пожилых людей патологический характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы может провоцироваться возрастным окислительным стрессом. Считается, что увеличение продукции оксидантов вызывает повреждение стенки сосудов [12, 15, 23]. Среди факторов, способствующих образованию атеросклеротической бляшки, рассматриваются снижение синтеза оксида азота, усиление окислительной модификации липопротеидов низкой плотности, а также воспаление [7, 25]. Вместе с тем, исследование роли отдельных компонентов патогенеза АГ не дает целостного представления о его инициации и развитии у лиц старше 60 лет.

В данной работе предпринят комплексный подход к изучению процессов ремоделирования сердца и общей сонной артерии (ОСА) с учетом состояния липидного метаболизма, оксидантной системы и маркеров воспаления на фоне хронического повышения АД у пациентов старшего возраста.

Сформулирована цель работы: на основании выявленных изменений липидного обмена, перекисного гомеостаза и неспецифического эндогенного воспаления при ремоделировании миокарда левого желудочка (ЛЖ) и атеросклеротическом поражении ОСА установить особенности патогенеза АГ у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Городской поликлиники № 7 Курска и биохимической лаборатории ГКБ № 4 Курска. Были обследованы 132 больных пожилого возраста с АГ (основная группа), среди которых 116 (87,9 %) женщин и 16 (12,1 %) мужчин (средний возраст 66,0±0,4 года). Диагноз АГ верифицирован в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [5].

Критериями исключения служили вторичные формы АГ, АГ III стадии, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК в соответствии с классификацией NYHA; не включали лиц с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, системными заболеваниями соединительной ткани,

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа, *n*=132	Контрольная группа, *n*=30
Возраст, лет	66,0±0,4	66,5±0,7
мужчины	68,1±1,1	67,6±0,8
женщины	65,6±0,4	64,7±1,0
мужчины, *n* (%)	16 (12,1)	3 (10,0)
женщины, *n* (%)	116 (87,9)	27 (90,0)
Масса тела, кг	78,28±1,32	68,24±3,49*
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м^2	30,0±0,5	26,16±1,0**
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м^2), *n* (%)	55 (41,7)	12 (40)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2), *n* (%)	59 (44,7)	6 (20)
Курение, *n* (%)	8 (6,1)	1 (3,3)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, *n* (%)	65 (49,2)	8 (26,7)
Длительность АГ, лет	11,94±0,79	–
АГ, степень		
I, *n* (%)	20 (15)	–
II, *n* (%)	66 (50)	–
III, *n* (%)	46 (35)	–

* Достоверность различий *p*=0,002; ** *p*<0,001

анемией, злокачественными новообразованиями, патологией внутренних органов в стадии обострения, перенесших острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Контрольную группу представляли 30 практически здоровых лиц пожилого возраста, сопоставимых с больными по возрастно-половому составу. Исследование геометрии сердца и сократительной способности ЛЖ проводили методом эхокардиографии с применением УЗ-сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE) [8]. Нормальной считалась масса миокарда при индексе массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) менее 125 г/м^2 у мужчин и менее 110 г/м^2 у женщин [5]. Оценку типа ремоделирования ЛЖ проводили по классификации A. Ganau и соавт. в модификации R. B. Devereux и соавт. [14]. Дополнительные геометрические модели сердца диагностировали по P. Verdecchia [26].

Для оценки степени выраженности атерогенеза проводили ультразвуковое дуплексное сканирование ОСА на аппарате Prosound SSD Aloka α-5 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 (10) МГц. Определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и оценивали наличие атеросклеротических бляшек по общепринятой методике, предложенной P. Pignoli [20]. За норму принимали толщину КИМ<0,9 мм, утолщением считали величину КИМ от 0,9 до 1,3 мм, критерием бляшки — толщину КИМ >1,3 мм [5].

Исследование липидного профиля сыворотки крови проводили энзиматическим колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе «Clima VC-15» (Испания). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W. Friedewald (1972 г.) при уровне триглицеридов (ТГ) ниже 4,5 ммоль/л.

Основные характеристики обследованных пациентов представлены в *табл. 1*.

Содержание малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) оценивали спектрофотометрически на вертикальном спектрофотометре «Эфос-9305» (Россия) после экстракции бутанолом с помощью набора «ТБК-Агат» (Россия) [1]. Об окислительном потенциале ЛПНП судили по уровню МДА в них, выделенных осаждающим реагентом (фосфорновольфрамовая кислота и $MnCl_2$), при этом ПОЛ в сыворотке крови предварительно активировали водным раствором $FeSO_4 \times 7H_2O$ [4]. Активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) в у.е./мл определяли спектрофотометрическим методом, основанном на вычислении степени торможения реакции аутоокисления кверцетина [3]. За условную единицу активности принимали количество фермента, необходимое для снижения скорости окисления кверцитина на 50 %. О содержании каталазы (мкат/л) судили на основании способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена устойчивый комплекс [2]. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 410 нм. Содержание С-реактивного белка (СРБ, мг/л)

оценивали высокочувствительным (high sensitive) иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) с использованием набора реагентов «Byo-Systems» (Испания) при длине волны 340 нм. Содержание фактора некроза опухоли α (*TNF*-α, пг/мл) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя набор реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Концентрацию продуктов оксида азота (мкмоль/л) устанавливали спектрофотометрически при длине волны 540 нм с помощью реактива Грисса.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

Под термином «ремоделирование» понимают изменение существующей структуры органа, ее переустройство или дополнение чем-либо. В процесс ремоделирования миокарда вовлечены кардиомиоциты, интерстициальная ткань, фибробласты, коллаген. При изменении структуры сердца, как правило, наблюдаются множественные явления, такие как увеличение длины кардиомиоцитов, их гипертрофия, апоптоз, избыточное накопление коллагена в интерстициальной ткани, пролиферация фибробластов и т. д. Структурную перестройку миокарда рассматривают как адаптацию к острым состояниям (инфаркт миокарда) или как ответ на хроническое воздействие какого-либо фактора, например АГ [11], что также можно считать адаптивным процессом.

Структурные изменения ЛЖ, наблюдаемые у пациентов с АГ, классифицируют на четыре типа геометрических моделей на основе таких показателей, как ИММ ЛЖ и относительная толщина его стенок (ОТС ЛЖ) [14]: концентрическая гипертрофия (увеличение ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ) — КГ ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММ ЛЖ при нормальной ОТС ЛЖ) — ЭГ ЛЖ, концентрическое ремоделирование (нормальный ИММ ЛЖ и увеличенная ОТС ЛЖ) — КР ЛЖ, нормальная геометрия ЛЖ (нормальные величины ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ).

В группе обследованных лиц также были выделены дополнительные типы ремоделирования миокарда — изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ИГ МЖП) и изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ (ИГ ЗСЛЖ).

Однако ремоделирование миокарда наблюдали не только у больных с АГ, но и у практически здоровых лиц пожилого возраста. Несмотря на то, что в контрольной группе преобладала нормальная геометрия сердца (53,3 %), частота встречаемости КР ЛЖ в ней составила 36,7 %, ИГ МЖП — 10 %. В основной группе на фоне гемодинамической перегрузки КР ЛЖ развивалось чаще, чем в контрольной, и диагностировано в 44,7 % случаев. КГ ЛЖ выявлена у 15,2 % , ЭГ ЛЖ — у 2,3 %, ИГ МЖП — у 7,6 %, ИГ ЗСЛЖ — у 6,0 % больных с АГ. Отмечено повышение распространенности КГ ЛЖ с 10 % при АГ I стадии до 22 % при АГ III стадии. Частота выявления КР ЛЖ возрастала незначительно — с 40 % при АГ I стадии до 48 % при АГ III стадии. Соответственно, снижалась распространенность нормальной геометрии миокарда с 45 % при АГ I стадии до 15 % при АГ III стадии.

Таким образом, такие типы структурной перестройки сердца, как ИГ МЖП и КР ЛЖ, свойственны также практически здоровым лицам пожилого возраста и не являются следствием АГ. Артериальная гипертензия — фактор, усиливающий уже имеющиеся возрастные изменения, при этом преобладающим становится концентрический вариант ремоделирования миокарда.

Гипертрофия миокарда может быть вызвана увеличением размеров кардиомиоцитов, когда в них повышается синтез белка. Отмечена связь между гипертрофией кардиомиоцитов и количеством апоптозов в миокарде: апоптоз считается пусковым моментом для пролиферации клеток, но кардиомиоциты останавливаются в фазе G_0 клеточного цикла и на пролиферативный стимул отвечают гипертрофией [27]. Впрочем, возможность пролиферации кардиомиоцитов и гиперплазии также не исключается. Индукторами апоптоза служат цитокины (особенно *TNF*-α и интерлейкины) и факторы окислительного стресса. По-видимому, у пожилых больных АГ усиливает возрастные процессы апоптоза на фоне системного окислительного стресса.

Установлено, что единственным клиническим показателем, по которому отмечалось достоверное отличие пациентов основной группы от практически здоровых лиц пожилого возраста, было повышение индекса массы тела (ИМТ), см. табл. 1. Его можно рассматривать как следствие увеличения общей жировой массы, рост удельного веса

Таблица 2

Характеристика липидного спектра сыворотки крови

Показатель	Основная группа, *n*=132	Контрольная группа, *n*=30
ОХС, ммоль/л	5,42±0,08	5,19±0,1
ТГ, ммоль/л	1,21±0,03	1,42±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,04*	1,61±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,55±0,07**	2,92±0,2
ХС ЛПНП≥4,0 ммоль/л, *n* (%)	46 (34,8)	–
ХС ЛПВП≤1,2 ммоль/л (для женщин) и ≤1,0 ммоль/л (для мужчин), *n* (%)	61 (46,2)	9 (30)
ОХС≥6,0 ммоль/л, *n* (%)	36 (27,3)	–
ОХС<5 ммоль/л, *n* (%)	38 (28,8)	9 (30)
ХС ЛПНП<3 ммоль/л, *n* (%)	34 (25,8)	21 (70)
ТГ<1,7 ммоль/л, *n* (%)	121 (91,7)	21 (70)

* Достоверность различий $p<0,01$; ** $p<0,001$ (сравнение с контрольной группой)

которой приводит к изменению липидтранспортной системы крови. Было выявлено достоверное различие между основной и контрольной группами по таким показателям липидного метаболизма, как содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, что отражает атерогенный характер липидного профиля у больных с АГ (*табл. 2*). Между тем, повышение общего холестерина (ОХС) отмечено только у 27,3 % пациентов, страдающих АГ, а уровня ХС ЛПНП — у 34,8 %. Следовательно, атерогенный характер липидного профиля проявляется не у всех больных пожилого возраста с АГ.

По содержанию ТГ, которые часто повышены у лиц с избыточной массой тела, основная группа не отличалась от контрольной. Триглицеридемия на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП признается вторым после ИМТ критерием в диагностике метаболического синдрома. При последнем ИМТ увеличивается за счет разрастания висцерального отдела жировой ткани. АГ также включена в симптомокомплекс метаболического синдрома, но не выделена в качестве обязательного критерия диагностики.

В исследованной возрастной группе на фоне увеличения ИМТ АГ развивалась при других типах дислипидемии. Увеличение степени тяжести заболевания не сопровождалось изменениями в липидном спектре сыворотки крови: усугубление АГ и концентрическое ремоделирование миокарда на фоне гемодинамической перегрузки развивались при неизмененных липидных параметрах. Между тем, усреднение показателей липидного спектра сыворотки крови не в полной мере отражает происходящие изменения липидного метаболизма. В обеих группах встречались люди с разной степенью выраженности атерогенного профиля. Поэтому для дальнейшего анализа больные с АГ и практически здоровые лица в соответствии со значениями содержания ХС ЛПНП были разделены на подгруппы с ХС ЛПНП<3,0 ммоль/л, ХС ЛПНП ⩾3,0 и <4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП ⩾4,0 ммоль/л и ХС ЛПНП ⩾3,0 ммоль/л (*табл. 3*).

Несмотря на отсутствие достоверности в некоторых из приведенных результатов, при межгрупповом сравнении прослеживаются отчетливые тенденции в изменении исследованных показателей. В основной группе на фоне достоверно повышенного ИМТ вслед за увеличением содержания ОХС и ХС ЛПНП снижалась концентрация ХС ЛПВП и повышалось содержание ТГ, то есть проявлялась дислипидемия, характерная для метаболического синдрома. Как видно из табл. 3, в пожилом возрасте этот тип дислипидемии «отягощается» увеличением содержания ОХС и ХС ЛПНП. Подобный вариант изменений липидного обмена в литературе называется «сочетанной (combined) дислипидемией». Это означает, что избыточная масса тела вносит вклад в изменение липидтранспортной системы крови, причем в пожилом возрасте оно идет по определенному алгоритму: уровень ТГ возрастает одновременно с увеличением содержания ХС ЛПНП, а увеличение концентрации ОХС происходит, главным образом, за счет возрастания количества частиц ЛПНП в крови.

У больных с АГ концентрация конечных продуктов оксида азота снижена как при нормальном липидном спектре крови, так и при его изменениях. Активность СОД повышена при нормальных или незначительных изменениях липидных показате-

Таблица 3

Показатели липидного спектра и окислительного гомеостаза в сыворотке крови у пациентов обеих групп в подгруппах, выделенных на основании уровня ХС ЛПНП

Показатель	Основная группа, *n*=98			Контрольная группа, *n*=30	
	ХС ЛПНП <3 ммоль/л, *n*=25	ХС ЛПНП ≥3 и <4,0 ммоль/л, *n*=41	ХС ЛПНП ≥4,0 ммоль/л, *n*=32	ХС ЛПНП ≥3,0 ммоль/л, *n*=9	ХС ЛПНП <3 ммоль/л, *n*=21
	Подгруппы				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ИМТ, кг/м^2	30,01±1,15	30,55±0,74	29,56±0,71	28,48±1,73	25,16±1,08 p_{1-5}<0,01 p_{2-5}<0,05 p_{3-5}<0,05
ОХС, ммоль/л	4,7±0,13	5,36±0,09 p_{1-2}<0,05	6,09±0,08 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05	5,57±0,17	5,03±0,05 p_{1-5}<0,05 p_{4-5}<0,001
ТГ, ммоль/л	1,11±0,09	1,15±0,06	1,34±0,07	1,28±0,31	1,48±0,2 p_{1-5}<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,56±0,09	1,37±0,07	1,16±0,05 p_{1-3}<0,05	1,13±0,07	1,80±0,13 p_{4-5}<0,01
ХСЛПНП, ммоль/л	2,62±0,05	3,46±0,05 p_{1-2}<0,05	4,32±0,04 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05	3,85±0,09 p_{2-4}=0,001	2,55±0,07 p_{4-5}<0,001
МДА, мкмоль/л	3,38±0,14	3,1±0,17	3,72±0,36	3,24±0,63	2,98±0,46
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	3,19±0,18	3,42±0,27	4,21±0,37	3,61±1,28	3,04±0,57
Каталаза, мкат/л	13,4±0,46	12,95±0,38	13,08±0,37	14,65±1,34	14,05±1,22
СОД, у.е./мл	14,5±0,56	14,19±0,34	12,93±0,52 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05	11,5±0,15 p_{2-4}<0,001	12,36±0,57 p_{1-5}<0,05
NO, мкмоль/л	5,81±0,3	4,89±0,27	5,34±0,3	6,55±0,72	7,0±0,74 p_{2-5}<0,05 p_{3-5}<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: *p* — достоверность различий между сравниваемыми подгруппами

лей, а уровень МДА в ЛПНП растет по мере увеличения их содержания в сыворотке крови.

Таким образом, развитие АГ происходит у лиц пожилого возраста с повышенным ИМТ и при нормальном соотношении липидных показателей в сыворотке крови. Однако при более детальном анализе липидного спектра выявляется дислипидемия, характерная для метаболического синдрома, а также сочетанный тип дислипидемии. Увеличенная масса тела может быть причиной определенного изменения окислительного статуса сыворотки крови, когда активность СОД повышается на фоне отсутствия роста активности каталазы. Изменение в соотношении активностей ферментов, участвующих в образовании (СОД) и нейтрализации (каталаза) пероксида водорода, указывает на увеличение ее продукции, которое, в свою очередь, может быть вызвано усилением генерации супероксиданиона. В то же время, супероксиданион инактивирует оксид азота, ограничивает область его распространения и снижает концентрацию [13], а пероксид водорода, напротив, стимулирует его образование [24]. Оксид азота и пероксид водорода являются модуляторами пролиферативной активности клеток [19, 28]. Оксид азота подавляет пролиферацию, но в малых дозах может индуцировать деление клеток [18]. Кроме того, оксид азота — мощный фактор дилатации сосудов. *TNF*-α ингибирует, а адипонектин стимулирует синтез оксида азота. Жировая ткань секретирует оба эти соединения. При ее разрастании секреция *TNF*-α увеличивается, а адипонектина — снижается. В результате, создаются условия для устранения возможности вазодилатации, возрастания количества апоптозов, вызываемых гидроксиланионом и пероксинитритами, и усиления пролиферации.

Согласно концепции G. Reaven [21], АГ-метаболический синдром индуцируется гиперинсулинемией, которая развивается в ответ на резистентность к инсулину, то есть выстраивается последовательность событий «инсулинрезистентность—гиперинсулинемия—АГ». Доказано, что инсулин повышает симпатический тонус, способствует задержке натрия в почках и вазоконстрик-

ции. Между тем, резистентности к инсулину предшествуют изменения липидного метаболизма, а именно — увеличение содержания в крови свободных жирных кислот и ТГ, являющихся следствием разрастания жировой ткани. Следующая стадия метаболического синдрома — гиперинсулинемия — развивается, когда уже в достаточной степени выражена свойственная ему дислипидемия. В нашем исследовании у больных с АГ дислипидемия, характерная для метаболического синдрома, была слабо выражена, по существу, она только начала формироваться, а первичным в патогенезе АГ стало увеличение массы жировых отложений, что вызвало изменение секреции факторов, влияющих на ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Известно, что метаболизм жира тесно связан с продукцией воды. При β-окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты выделяется 16 молекул H_2O, а при ее синтезе — 6 молекул H_2O. Таким образом, жировая ткань участвует в поддержании водно-солевого равновесия. Она секретирует основные компоненты ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС): ренин, ангиотензины I и II, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент. Их секреция находится в прямой зависимости от размеров жировой ткани. Ее избыточная масса может приводить к изменению водно-солевого обмена, на которое реагирует РААС. Установлено, что РААС играет важную роль в развитии ГЛЖ. Связываясь с рецепторами ангиотензина I типа, ангиотензин II оказывает на сердце прямое инотропное действие, приводящее к повышению сердечной сократимости, вызывает рост и пролиферацию кардиомиоцитов, ремоделирование сердца, гипертрофию и дилатацию желудочков [10, 17, 22].

В пожилом возрасте у больных с АГ I стадии при отсутствии утолщения интимы ОСА, Г ЛЖ и признаков поражения почек как органа-мишени отмечалось снижение содержания конечных продуктов оксида азота на фоне повышения концентрации атерогенных липопротеинов (*табл. 4*). Нельзя не отметить изменений в соотношении активностей СОД и каталазы, несмотря на отсутствие достоверных отличий. Подобное состояние оксидативного статуса можно считать первичным, характеризующим пожилых больных с АГ и предшествующим переходу процесса ремоделирования системы кровообращения, ассоциированного с возрастом, из адаптивного в патологический. Отмечено, что присоединение органных поражений из-за продолжающейся гемодинамической

Таблица 4

Показатели липидного обмена, перекисного гомеостаза, неспецифического воспаления и оксида азота у пациентов с АГ I и II стадии

Показатель	Основная группа, *n*=75		Контрольная группа, *n*=30
	АГ I стадии, (*n*=16; 21,33 %)	АГ II стадии (*n*=59; 78,67 %)	
	Подгруппы		
	1-я	2-я	3-я
ОХС, ммоль/л	5,64±0,14	5,53±0,13	5,19±0,1
ТГ, ммоль/л	1,28±0,11	1,16±0,06	1,42±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,13	1,34±0,08	1,61±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,15	3,64±0,12	2,92±0,2 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05
МДА, мкмоль/л	2,96±0,35	4,1±0,27 p_{1-2}<0,05	3,06±0,35 p_{2-3}<0,05
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	3,42±0,52	4,67±0,27 p_{1-2}<0,05	3,21±0,53 p_{2-3}<0,05
Каталаза, мкат/л	12,47±0,66	13,47±0,4	14,23±0,91
СОД, у.е./мл	13,84±0,62	13,67±0,49	12,1±0,41
*С*РБ, мг/л	2,13±0,23	3,53±0,34 p_{1-2}<0,05	2,84±0,45
TNF-α, пг/мл	7,05±1,63	8,6±1,01	8,41±1,04
NO, мкмоль/л	4,19±0,22	5,06±0,24	6,8±0,62 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05

перегрузки (АГ II стадии) сопровождалось активацией липопероксидации, снижением окислительной резистентности ЛПНП, повышением уровня СРБ, то есть воспалением (см. табл. 4).

Для пожилого возраста характерно нарастание отложения жира в нежировых тканях. Оно происходит у всех людей, включая и тех, кто имеет нормальный ИМТ. Небольшое, но длительное изменение содержания воды в тканях индуцирует адаптивный процесс со стороны сердечно-сосудистой системы, который способствует ремоделированию миокарда также и у практически здоровых лиц пожилого возраста. При повышении ИМТ к ремоделированию миокарда присоединяется ремоделирование сосудов. Можно ожидать, что первичным ответом на нарушение водно-солевого гомеостаза становится снижение концентрации оксида азота, оказывающего вазодилататорное действие. Затем начинается продукция факторов, в том числе пероксида водорода, которые стимулируют пролиферацию как кардиомиоцитов, так и гладкомышечных клеток в стенке сосудов. Образование атеросклеротической бляшки также инициируется непосредственным повреждающим действием пероксинитритов и гидроксиланиона, который может накапливаться в интиме при активизации СОД и сниженной активности каталазы.

Установлено, что у пожилых лиц с увеличением тяжести АГ повышается частота атеросклеротического поражения ОСА. Признаки атеросклеротических бляшек или утолщения КИМ ОСА >1,3 мм найдены у 22 % пациентов с АГ I стадии, у 41 % с АГ II стадии и у 50 % с АГ III стадии. Показатели толщины КИМ также зависели от степени повышения уровня АД и составили у больных АГ I стадии 0,94±0,04 мм, II стадии — 0,96±0,03 мм и III стадии — 1,02±0,05 мм, причем их значения при II и III стадии АГ достоверно превышали аналогичные параметры у практически здоровых лиц (0,83±0,03 мм, $p<0,05$). Анализ корреляционных взаимосвязей выявил положительную связь умеренной силы между величиной КИМ и значениями АД систолического ($r=0,44$), $p<0,001$, АД пульсового ($r=0,50$), $p<0,001$.Таким образом, увеличение тяжести заболевания сопряжено с утолщением интимы кровеносных сосудов и образованием атеросклеротической бляшки.

У больных с АГ с утолщением интимы в пределах 0,9–1,3 мм отмечено повышение уровня общего МДА и МДА в ЛПНП, что свидетельствует об интенсификации процессов пероксидации ненасыщенных жирных кислот в составе ЛПНП, когда происходит активация синтеза медиаторов воспаления. Наличие воспаления подтверждалось увеличением концентрации СРБ (*табл. 5*).

Атероматоз сосудов ассоциирован, преимущественно, с концентрическим типом ремоделирования миокарда. Так, в нашем исследовании распространенность атеросклеротического поражения ОСА у больных с АГ пожилого возраста при КГ ЛЖ составила 59 %, при КР ЛЖ — 36 %, при ИГ МЖП — 20 % и при нормальной геометрии сердца — 25 %. У пожилых больных с АГ с концентрическим типом ремоделирования миокарда по сравнению с пациентами контрольной группы с одноименным типом структурной перестройки ЛЖ повышено содержание ХС ЛПНП (3,47±0,12 ммоль/л и 2,49±0,07 ммоль/л), $p<0,001$, с одновременным увеличением концентрации МДА в сыворотке крови (3,82±0,27 мкмоль/л и 2,04±0,47 мкмоль/л), $p<0,01$, и в ЛПНП (4,04±0,28 мкмоль/л и 1,81±0,35 мкмоль/л), $p<0,001$, снижен уровень каталазы (13,36±0,36 мкат/л и 16,42±1,01 мкат/л), $p<0,05$.

Между величиной КИМ и уровнем МДА в сыворотке крови ($r=0,30$, $p<0,05$), МДА в ЛПНП ($r=0,31$, $p<0,05$) найдена достоверная прямая корреляционная связь. Зависимость умеренной силы установлена также между содержанием нитритов и концентрацией МДА в ЛПНП ($r=-0,33$, $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r=-0,31$, $p<0,05$), что подтверждает взаимосвязь метаболизма оксида азота с окислительной резистентностью ЛПНП.

Когда бляшка сформирована, повышается уровень нитритов и активность СОД, что инициирует поствоспалительный процесс заживления ткани.

Заключение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют построить гипотетическую схему патогенеза АГ у больных пожилого возраста. Концентрический тип ремоделирования миокарда является основным у больных, но диагностируется и у практически здоровых лиц одной и той же возрастной группы, что свидетельствует о существовании некоего общего для людей пожилого возраста характера изменения системы кровообращения. Отложение жира в нежировых тканях — естественная реакция организма на возрастную дисфункцию жировой ткани, направленная на поддержание стационарного состояния

Таблица 5

Показатели липидного спектра и окислительного гомеостаза в сыворотке крови у пациентов с разной степенью выраженности атеросклеротического поражения ОСА

Показатель	Основная группа, *n*=75			Контрольная группа, *n*=30
	КИМ<0,9 мм, *n*=16	КИМ 0,9–1,3 мм, *n*=32	КИМ>1,3 мм, наличие бляшки, *n*=27	
	Подгруппы			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Длительность заболевания	7,0±1,43	10,13±1,44	14,84±2,33 p_{1-3}<0,05	–
ОХС, ммоль/л	5,64±0,14	5,66±0,2	5,29±0,17	5,19±0,1
ТГ, ммоль/л	1,28±0,11	1,26±0,09	1,1±0,06	1,42±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,13	1,36±0,1	1,3±0,1	1,61±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,15	3,72±0,16	3,49±0,17	2,92±0,2 p_{1-4}<0,05 p_{2-4}<0,05
МДА, мкмоль/л	2,96±0,35	4,57±0,43 p_{1-2}<0,05	3,52±0,23	3,06±0,35 p_{2-4}<0,05
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	3,42±0,52	5,16±0,35 p_{1-2}<0,05	4,07±0,38	3,21±0,53 p_{2-4}<0,05
Каталаза, мкат/л	12,47±0,66	12,79±0,47	14,29±0,63	14,23±0,91
СОД, у.е/мл	13,84±0,62	12,37±0,63	15,24±0,61 p_{2-3}<0,05	12,1±0,41 p_{3-4}<0,05
TNF-α, пг/мл	7,05±1,63	8,69±1,64	8,49±0,9	8,41±1,04
СРБ, мг/л	2,13±0,23	3,54±0,43	2,72±0,32	2,84±0,45
NO, мкмоль/л	4,19±0,22	4,61±0,29	6,01±0,25 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05	6,8±0,62 p_{1-4}<0,05 p_{2-4}<0,05

липидтранспортной системы крови, поэтому оно может не сопровождаться изменениями основных показателей липидного метаболизма в сыворотке крови, по крайней мере в начальный период процесса жировой трансформации нежировых тканей. Возрастание общей жировой массы приводит к изменению водно-солевого баланса: увеличивается секреция компонентов РААС, а также некоторых цитокинов. РААС реагирует на хронизацию нарушений водно-солевого гомеостаза, стимулируя компенсаторный ответ со стороны системы кровообращения, который реализуется как ремоделирование миокарда по концентрическому типу. При избыточной массе тела процесс перестройки системы кровообращения усугубляется и принимает патологический характер в виде АГ с последующим развитием атероматоза кровеносных сосудов. Таким образом, увеличение массы жировых отложений у пожилых больных переводит процесс ремоделирования системы кровообращения, ассоциированный с возрастом, из адаптивного в патологический.

Утолщение стенки миокарда происходит из-за индукции пролиферации кардиомиоцитов, а стенки сосудов — из-за пролиферации гладкомышечных клеток и воспаления. Повреждающим фактором являются активные формы кислорода, а также пероксинитриты. Воспаление сопровождается привлечением медиаторов воспаления — метаболитов полиненасыщенных кислот, которые переносятся в место повреждения макрофагами, несущими полиненасыщенные жирные кислоты, этерифицированные холестерином. Белковыми носителями эфиров холестерина являются ЛПНП, их количество в крови постепенно нарастает. В то же время, такие соединения, как оксид азота и пероксид водорода выступают в качестве индукторов апоптоза и модуляторов пролиферации. В связи с этим, увеличение продукции пероксида водорода и снижение содержания нитритов — маркеров окислительного стресса — можно рассматривать как вторичный фактор, вызванный возрастным изменением гомеостаза.

Литература

1. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК // Вопр. мед. химии. 1987. Т. 33. № 1. С. 118–122.

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

3. Костюк В. А., Потапов А. Н., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. 1990. Т. 36. № 2. С. 88–91.

4. Куликова А. И., Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Шепилова И. Н. Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к переокислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа // Клин. лаб. диагностика. 2008. № 5. С. 8–10.

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (прилож. 2 к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика») // ВНОК. 2008. № 7(6).

6. Преображенский Д. В. Артериальная гипертензия у пожилых: особенности патогенеза и лечения // Клин. геронтол. 2006. № 10. С. 3–13.

7. Титов В. Н., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клин. лаб. диагностика. 2005. № 5. С. 3–10.

8. Шиллер Н. Б., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М., 1993.

9. Agha W. H., Larson M. G., Emelia J. B. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death // J. Amer. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 32. P. 1454–1459.

10. Baker K. M., Aceto G. F. Angiotension II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells // Amer. J. Physiol. 1990. Vol. 259. P. 610–618.

11. Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling // J. Amer. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. P. 569–582.

12. Frey N., Olson E. N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly // Ann. Rev. Physiol. 2003. Vol. 65. P. 45–79.

13. Fridovich I. Superoxide anion radical, superoxide dismutases and related matters // J. biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 18515–18517.

14. Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hyperthrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. P. 1550–1558.

15. Giordano F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // J. clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 500–508.

16. Kannel W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience // J. Hypertens. 1991. Vol. 9 (Suppl. 2). P. 3–9.

17. Lorell B. H., Carabello B. A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 470–479.

18. MacAllister R. J., Parry H., Kimoto M. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // Brit. J. Pharmacol. 1996. Vol. 119. № 8. P. 1533–1540.

19. Paravichini T. M., Touyz R. M. NADPH oxidases, reactive oxigent species, and hypertension // Clin. Diabetes Care. 2008. Vol. 31. P. 170–180.

20. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. 1986. Vol. 74. P. 1399–1406.

21. Reaven G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 286–288.

22. Reudelhuber T. L., Bernstein K. E., Delafontaine P. Is angiotensin II a direct mediator of left ventricular hypertrophy? // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 1196–1201.

23. Sawyer D. B., Siwik D. A., Xiao L. et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure // J. molec. cell. Cardiol. 2002. Vol. 34. P. 379–388.

24. Schulze-Osthoff K., Los M., Bauerle P. A. Redox signaling by transcription factors nF-kb and Ap-1 in lymphocytes // Biochem. Pharmacol. 1995. Vol. 50. № 6. P. 711–735.

25. Spagnoli L. G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis // J. nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 11. P. 1800–1815.

26. Verdecchia P., Porsellati C., Zanpi I. et al. Assimetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and noemal left ventricular masses // J. Amer. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 73. P. 247–252.

27. Yousef Z. R., Redwood S. R., Marber M. S. Postinfarction left ventricular remodeling: a pathophysiological and therapeutic review // Cardiovasc. Drugs Ther. 2000. Vol. 14. P. 243–252.

28. Zafari A. M., Ushio-Fukai M., Akers M. et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H2O2 in angiotensis II-induced vascular hyperthrophy // Hypertension. 1998. Vol. 32. P. 488–495.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 570–578

N. K. Gorshunova[1], E. V. Tereshina[2], D. N. Ukraintzeva[1]

HYPERTENSION IN THE AGED: SOME PECULIARITIES OF PATHOGENESIS

[1] Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marksa, Kursk 305041; e-mail: ukr-dina@yandex.ru; [2] Russian Scientific and Clinical Center of Gerontology, 16 ul. 1st. Leonova, Moscow 129226; e-mail: gerinfo@mail.ru

Complex investigation of the structural myocardial and common carotid artery reconstruction was held to reveal some features of hypertension in the aged. The state of lipid metabolism, parameters of the oxidant system and inflammation markers were determined in healthy people (*n*=30) and patients with hypertension (*n*=132) of 60–74 years old. The results were discussed according to the view that adipose tissue mass elevation may be a reason for the age-associated process of the myocardial and blood vessel reconstruction from adaptive into the pathologic one. The myocardial wall is thickened because of the cardiomyocites proliferation and carotid arterial wall because of inflammation and lipid peroxidation activation. Hydrogen peroxide and nitric oxide may be regarded as markers of the oxidative stress on the background of age dependent changes of homeostasis.

Key words: *aged people, excessive body mass, inflammation, lipid peroxidation, myocardial and common carotid artery reconstruction*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.1:616.61:616.831-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 579–587

А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, Н. М. Жулёв, Л. В. Евстратова

ЦЕРЕБРОКАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ — НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ В ГЕРИАТРИИ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
e-mail: ariev_al@mail.ru

В обзоре детально рассмотрены факторы риска развития и прогрессирования патологии головного мозга, сердечно-сосудистой системы и почек. Анализ литературы свидетельствует о единых патогенетических механизмах развития и прогрессирования патологии почек и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания; о совокупности параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, ренальной и кардиальной системах организма. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, то есть факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней, и хронической болезни почек.

Делается вывод о том, что, наряду с введением понятий «кардиоренальный континуум», «хроническая болезнь почек», оправдано появление наднозологического нового понятия — «цереброкардиоренальный синдром», или «цереброкардиоренальный континуум». Введение этого понятия предопределяет необходимость междисциплинарного подхода в ведении гериатрических пациентов.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистая система, головной мозг, кардиоренальный континуум, хроническая болезнь почек, гериатрические пациенты

В настоящее время идеологической основой профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек является концепция факторов риска. Согласно определению, приведенному в монографии Н. А. Мухина и В. С. Моисеева [9], под факторами риска (ФР) понимается ряд моментов внешней и внутренней среды, которые:

• ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований;

• увеличивают риск развития заболеваний, по данным проспективных популяционных исследований;

• их устранение или коррекция способствует снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

В последние десятилетия накоплен огромный фактический материал, отражающий зависимость заболеваемости от разных эндогенных и экзогенных факторов, принимающих прямое или косвенное участие в патогенезе вышеуказанных заболеваний.

По современным представлениям, ФР — это потенциально опасные для здоровья особенности поведенческого, биологического, экологического, генетического, экологического, социального характера окружающей среды, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода [12].

При сравнительном анализе ФР выявляются общие для церебральной, сердечно-сосудистой и ренальной систем механизмы развития и прогрессирования заболеваний.

Понятие «фактор риска» предполагает прогностическую роль признанных в качестве таких факторов признаков. Однако, как отмечает В. Б. Симоненко [12], колоссальный массив сведений о ФР, накопленный исследователями за последние 50 лет, не привел к решению основной задачи профилактики — снижению заболеваемости.

ФР принято подразделять на немодифицируемые (неустранимые) и потенциально модифицируемые (устранимые). Это разделение важно для целей профилактики [4, 15].

К первой группе ФР (немодифицируемым) относят **возраст** («Именно возраст является самым сильным и независимым фактором риска…», В. А. Холин), пол, расовые и этнические особенности, наследственность, масса тела при рождении, социально-экономический статус; ко второй — артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, микроальбуминурия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инфекции, курение. По данным экспертов ВОЗ, на такие модифицируемые ФР, как АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, приходится 75,6 % потенциально-

го риска развития инфаркта миокарда и инсульта [67].

Согласно исследованию, проведенному в Фремингеме (США), наличие одного ФР увеличивает число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза, комбинация двух ФР — в 4 раза, трех ФР — в 8 раз по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих таких факторов [39].

Немодифицируемые ФР, на которые невозможно повлиять, всё же должны учитываться в практике любого практикующего врача, и особенно врача-гериатра, в единстве с потенциально модифицируемыми факторами. Потенциально модифицируемые ФР оказывают более заметное влияние на формирование предрасположенности к цереброваскулярным, сердечно-сосудистым заболеваниям и хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции. Контроль устранимых ФР позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев — полностью предупредить развитие тяжелых форм заболеваний. В любом случае, возможность управления ФР так или иначе является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Артериальная гипертензия

Одним из основных ФР развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, мозга и почек является АГ. Актуальность проблемы АГ связана, прежде всего, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер: по данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40 %. Контроль АД остается неудовлетворительным: только 59 % женщин и 37 % мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46 % женщин и 21 % мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин. Как известно, при неадекватном контроле АД значительно повышается частота возникновения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Длительно существующая АГ приводит к прогрессированию заболеваний и увеличивает риск смертности. Она может вызывать изменения в эндотелиальных клетках и тем самым провоцирует нарушения микроциркуляции при хронической ишемии головного мозга.

Значение АГ как ФР всех перечисленных заболеваний, очевидно, и сохраняется, несмотря на современные возможности антигипертензивной терапии.

Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать. Формирование гипертонической нефропатии начинается уже при АГ I стадии. Развивается нарастающий глобальный нефросклероз с вовлечением как структур клубочка, так и тубулоинтерстиция, дополняемый дезадаптивной перестройкой внутрипочечного сосудистого русла, главным образом на территории микроциркуляторного русла [24]. Умеренное снижение функции почек, соответствующее III стадии ХБП, отмечается у 13—30 % больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией [31, 54]. Даже так называемое «высоконормальное АД» ассоциировано с повышенным риском формирования ХБП [31].

Прогрессирование гипертонической нефропатии значительно ускоряется при длительном существовании АГ, отсутствии или неадекватности антигипертензивной терапии и, особенно, при сопутствующих обменных нарушениях: ожирении, инсулинрезистентности и СД II типа [24].

Ухудшение функционального состояния почек при АГ связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [42]. Показано, в частности, что с увеличением дисфункции почек и длительности АГ при ХБП возрастает угнетение сосудодвигательной и нитроксидпродуцирующей функций эндотелия, что проявляется снижением показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию, суммарную *NO*-активность и индекс реактивности эндотелия [21]. Установлено также, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин у больных с АГ ассоциируется с отчетливым увеличением сердечно-сосудистых осложнений [56].

Нормализация повышенного АД у больных с ХБП является одним из основных факторов, препятствующих прогрессированию ИБС, гипертрофии левого желудочка и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако известно, что избыточное снижение АД пациентам с АГ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. К тому же, вследствие того, что кровоснабжение миокарда по коронарным сосудам происходит во время диастолы сердца, снижение диастолического АД (ДАД) у больных с ИБС ниже критических значений может способствовать увеличению риска коронарных событий и развитию инфаркта миокарда [8].

АГ относится к факторам риска, имеющим первостепенное значение в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [1, 3, 13].

Еще в 1970—80-е гг. было убедительно показано [39], что опасность ишемического инсульта у больных с АГ в 4 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. При этом нет критического уровня кровяного давления, при котором возрастает количество инфарктов мозга, но любой подъем АД приводит к увеличению их частоты. В связи с тем, что изолированная систолическая гипертензия ассоциируется с увеличением числа инфарктов мозга, W. B. Kannel и соавт. [39] выделили систолическое АД (САД) в качестве независимого ФР для инсульта. Позднее эпидемиологические исследования доказали, что лечение АГ, в частности изолированной систолической гипертензии, уменьшает заболеваемость и смертность от инсульта в старости [37]. Было установлено также, что подъем ДАД на 5 мм рт. ст. увеличивает риск ИБС на 21 %, а инсульта — на 34 % [44].

Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что агрессивная антигипертензивная терапия больных с ХБП III—V стадии, направленная на эффективную нефропротекцию, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

Дислипидемия

Дислипидемия играет важную роль в возникновении ишемических заболеваний головного мозга и сердца. Это касается развития как острых, так и хронических нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Также нарушение липидного обмена приводит к снижению функции почек [55].

Нарушения обмена липопротеидов, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, усиливают опасность развития атеросклероза и тромбозов, а следовательно, нарушений коронарной, церебральной и почечной гемодинамики, особенно при наличии других синергично действующих ФР [43].

Отмечается, что у пациентов с окклюзионными заболеваниями ветвей дуги аорты и сочетанными поражениями других сосудистых бассейнов, часто приводящими к развитию цереброваскулярной патологии, имеются выраженные нарушения обмена белков и липопротеидов, свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма, гемокоагуляции и гемореологии, центральной и регионарной гемодинамики. Эти нарушения имеют между собой устойчивые корреляционные связи, которые с прогрессированием атеросклероза сердечно-сосудистой системы становятся более высокими [5].

Дислипидемия предрасполагает к ХБП и способствует ее прогрессированию [48]. Первоочередной мишенью избытка атерогенных фракций холестерина (липопротеидов низкой и очень низкой плотности) является эндотелий почечных клубочков, а также мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипопротеидемия способствует атеросклеротическому поражению почечных сосудов и непосредственно почечной ткани с формированием особого варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза — так называемой липопротеидной гломерулопатии [24].

Уже на ранних стадиях ХБП у больных изменяются показатели липидограммы и развивается вазомоторная дисфункция эндотелия, что в сочетании с ФР (АГ, повышение индекса массы тела и др.) способствует развитию доклинической фазы атеросклероза [14, 16, 25].

У пациентов с ХБП без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами выявлена недостаточная вазодилатация в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилататорных реакций [11]. Более выраженные нарушения механизмов эндотелийзависимой вазодилатации имели место у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, авторы обоснованно предполагают, что аналогичные изменения в регуляции тонуса у обследованных пациентов с ХБП имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутриорганных, что может свидетельствовать о возникновении сердечно-сосудистых расстройств у больных с ХБП задолго до появления клинической симптоматики.

Сахарный диабет

Наличие сахарного диабета (СД) провоцирует более быстрое прогрессирование атеросклероза. Следствием этого является прогрессирование цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП [38].

Повышенный риск развития инсульта у больных СД II типа в значительной степени связан с альбуминурией [66]. СД, как фактор риска развития тяжелых нарушений мозгового кровообращения, особенно значим для женщин, у которых при уровне глюкозы в крови > 160 мг/л инсульт развивается вдвое чаще, чем у мужчин [47].

Нарушения углеводного обмена играют роль в развитии ХБП уже на стадии инсулинрезистентности; СД II типа — один из главных факторов риска ХБП в общей популяции. Диабетическое поражение почек можно предотвратить или, по крайней мере, стабилизировать при достижении строгого контроля гликемии и ассоциированных ФР (АГ, нарушения обмена липопротеидов) [24].

Диабетическая нефропатия является одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности [6]. Установлено позитивное влияние строгого гликемического контроля и «интенсивной» инсулинотерапии на уровни макро- и микроальбуминурии у больных СД [36]. По данным Y. Ohkubo и соавт. [49], наблюдавших 110 пациентов с СД II типа, при режиме множественных инъекций инсулина у этих больных прогрессирование диабетической нефропатии отмечено в 6,6 % случаев по сравнению с 28 % при обычном режиме инсулинотерапии.

Метаболический синдром и ожирение

Метаболический синдром связан с высоким риском атеросклеротических заболеваний [10, 22, 30].

Ожирение, независимо от других стандартных ФР, увеличивает частоту смертности у мужчин и женщин моложе 50 лет, повышает относительный риск развития АГ, СД, гиперлипидемии [32].

По данным китайских исследователей [66], у больных СД II типа без альбуминурии риск инсульта удваивается при индексе массы тела ⩾24 кг/м^2 и пониженном содержании гемоглобина в крови (<140 г/л).

Вероятность развития ХБП при наличии метаболического синдрома возрастает более чем в 3,5 раза; по мере увеличения числа сочетающихся между собой обменных нарушений нарастает риск альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [24].

При метаболическом синдроме находит подтверждение гипотеза о возрастании частоты ХБП при сочетании нескольких ФР. Показано [29], что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции при наличии одного ФР составляет 0,9 %, если же присутствуют все пять компонентов метаболического синдрома (АГ, ИБС, ожирение, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность), то частота ХБП увеличивается более чем в 10 раз — до 9,2 %. Особенно существенно влияние метаболического синдрома на развитие ХБП в возрастной группе моложе 60 лет [59].

При длительном наблюдении было выявлено, что у молодых людей даже при отсутствии специфической почечной патологии, АГ и СД значения индекса массы тела >25 кг/м^2 ассоциируются с увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности [36]; риск особенно возрастает при повышенном потреблении соли [40].

При нарушении неэкскреторной функции почек в организме происходят биохимические сдвиги [15]. К ним относятся микроальбуминурия, хронический воспалительный стресс, оксидантный стресс, гипергомоцистеинемия.

Микроальбуминурия

Как известно, термином «микроальбуминурия» (МАУ) обозначается незначительная альбуминурия в пределах 30—300 мг/сут. [19]. Ее распространенность среди условно здоровых лиц в общей популяции составляет 5—7 %. МАУ представляет собой показатель эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и почечного фиброза [17]. МАУ — наиболее ранний и достаточно распространенный признак поражения гломерулярного барьера при сердечно-сосудистых заболеваниях и СД [57]. Ее развитие связано со всеми компонентами метаболического синдрома. Общепринятые градации альбуминурии с большой достоверностью характеризуют относительных риск ИБС у пациентов с АГ [27].

Даже МАУ низкой степени связана с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании PREVEND изучали риск развития АГ и СД II типа в общей популяции. Результаты проспективного наблюдения длительностью 4,2 года показали, что при альбуминурии 15—29 мг/сут вероятность возникновения указанных заболеваний в 1,5—2 раза выше по сравнению с людьми, у которых суточный уровень экскреции альбумина с мочой не превышает 15 мг. Обобщение результатов крупных популяционных исследований

показало повышение риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти при МАУ выше 15 мг/сут.

При развитии ишемических изменений в головном мозге также развивается выраженная дисфункция эндотелия [45, 63]. В ряде работ показано, что низкая СКФ и МАУ ассоциированы с повышенным риском развития инсульта [33, 58]. Следовательно, МАУ является фактором прогрессирования не только ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, но и цереброваскулярной патологии.

Исследование LIFE [50] показало, что у больных с ХБП и АГ с высокими исходными значениями МАУ риск инфарктов миокарда, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин в 3—4 раза выше, чем у пациентов с ХБП, также страдающих АГ, но имеющих низкие начальные значения МАУ. Более того, в исследуемой группе больных (6 679 чел.) была выявлена тесная прямая корреляция между степенью снижения МАУ под влиянием длительной антигипертензивной терапии и положительной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Упомянутая корреляция не зависела от возраста пациентов, анамнеза предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний или наличия у них сахарного диабета.

В исследовании RENAAL проводили ретроспективную оценку связи сердечно-сосудистых исходов с динамикой альбуминурии у больных СД II типа с выраженной ХБП. Обследованы 1 513 пациентов, длительность наблюдения составила 3,4 года. Установлено, что у больных с высоким начальным уровнем потери белка с мочой (соотношение альбумин/креатинин мочи $\geqslant$ 3,0 г/г) риск госпитализации по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2,7 раза выше, а риск достижения так называемой первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация в связи с ХСН или нестабильной стенокардией) в 1,92 раза выше по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован относительно низкий начальный уровень альбуминурии (альбумин/креатинин мочи <1,5г/г). Выявлено также, что двукратное снижение альбуминурии на 27 % уменьшает число госпитализаций по поводу ХСН и на 18 % снижает риск нестабильной стенокардии, ХСН, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Авторы пришли к выводу, что благоприятная динамика альбуминурии у больных с ХБП на фоне СД II типа является наиболее информативным и точным прогностическим показателем, указывающим на снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Оксидативный стресс

Оксидативный (или окислительный) стресс — это повреждение тканей в результате избыточного образования свободнорадикальных оксилительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление — взаимосвязанные процессы, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [20, 35].

Оксидативный стресс наблюдается при терминальной почечной недостаточности и является важной причиной кардиоваскулярных и других ее осложнений [61]. Современные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, при этом он и ускоряет атерогенез, вызывает эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [20, 68].

В ряде работ показано, что маркеры воспаления (С-реактивный белок, *IL*-6, TNF-α и др.) имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [53]. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом [52]. В крупном многоцентровом исследовании MORD (The Modification of Diet in Renal Disease) у больных при снижении СКФ < 60 мл/мин, то есть уже на начальных стадиях ХБП, отмечали высокие значения С-реактивного белка, и относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у них был в 1,73 раза выше, чем у лиц с сохранной СКФ и нормальным уровнем С-реактивного белка [46].

В головном мозге интенсивность окислительного метаболизма значительно выше, чем в других органах. Высокое содержание липидов в ткани мозга, низкая активность антиоксидантных систем повышают риск развития оксидативного стресса [26, 65].

Действие хорошо известных ФР дополняется появлением новых факторов [9]. Среди них особое место занимает гипергомоцистеинемия.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является результатом нарушений метаболизма серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ) [60].

С 1990-х гг. концентрация ГЦ плазмы признана независимым ФР развития атеросклероза [58]. Известно также, что ГГЦ является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [62]. В ряде исследований обнаружено, что риск сердечно-сосудистых осложнений пропорционален степени повышения ГЦ плазмы в общей популяции [23, 62].

В популяции почечных больных ГГЦ также является значимым кардиоваскулярным ФР [34]. Вместе с тем, у больных с ХБП распространенность ГГЦ значительно превышает популяционную, даже при начальных стадиях дисфункции почек, а у больных, получающих заместительную почечную терапию, концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня [41].

По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербурге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, концентрация общего ГЦ у здоровых доноров в возрасте 21–26 лет не превышала 6,2±1,7 мкмоль /л, тогда как у больных с ИБС данный показатель составил в среднем 15,4±10,9 мкмоль/л, а у пациентов с цереброваскулярной патологией — 12,3±7,0 мкмоль/л [7]. Другое исследование, проведенное в том же регионе [17], показало, что значения ГЦ, превышающие нормальные (12 мкмоль/л), выявляются при СКФ>60 мл/мин в 37,5 % случаев, при СКФ от 30 до 59 мл/мин — в 65,4 % случаев, а при СКФ<30 мл/мин ГГЦ наблюдалась у 90,2 % больных. Подобные взаимосвязи снижения СКФ и повышения уровня ГЦ в плазме крови наблюдали и другие авторы [28].

Распространенность и выраженность ГГЦ повышаются по мере прогрессирования ХБП. У лиц с начальными признаками дисфункции почек средний уровень ГЦ составил 12,6 мкмоль/л, при ХБП III стадии — 15,8 мкмоль/л, при IV–V стадии ХБП — 23,0 мкмоль/л, а у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, средний уровень ГЦ в плазме крови достигал 31,3 мкмоль/л, причем в этой группе больных лишь у 5,3 % показатели содержания ГЦ в плазме крови были в пределах нормы [17].

Повышение содержания ГЦ в плазме крови, достигающее при ХБП высоких значений, является одним из важных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [2], в особенности у больных с дисфункцией почек. В то же время, ГГЦ рассматривается как самостоятельный потенциальный ФР развития и прогрессирования ХБП. Таким образом, нарушение метаболизма ГЦ является одним из механизмов, позволяющих объяснить взаимообусловленность и параллелизм развития и прогрессирования цереброваскулярной, сердечно-сосудистой патологии и ХБП.

Курение

Курение ассоциировано с нарушением различных метаболических процессов, в том числе увеличивает в плазме уровень свободных жирных кислот, глюкозы, липопротеинов очень низкой плотности, снижает уровень липопротеинов высокой плотности [43].

Табакокурение играет роль фактора прогрессирования как на начальных этапах ХБП, индуцируя дисфункцию клубочкового эпителия с последующим ростом экскреции альбумина и уменьшением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек [24].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что курение является ФР снижения СКФ и развития МАУ [51]. Негативное влияние курения на почки особенно выражено у лиц с повышенным АД [64]. Установлено [18], что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без признаков первичной почечной патологии уровень СКФ достоверно ниже в сравнении с некурящими.

Заключение

.Анализ литературы свидетельствует о единых патогенетических механизмах развития и прогрессирования патологии почек (ХБП) и сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярные заболевания, о совокупности параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, ренальной и кардиальной системах организма. При сравнительном анализе факторов риска выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, то есть факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых болезней и ХБП.

Представленные в литературе данные позволяют сделать вывод о том, что, наряду с введением новых понятий «кардиоренальный континуум», «хроническая болезнь почек», оправданным является выделение наднозологического понятия «цереброкардиоренальный синдром».

Своевременный контроль и адекватная коррекция модифицируемых факторов риска позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев — полностью предупредить развитие тяжелых форм заболеваний сердечно-сосудистой системы, головного мозга и почек, избежать в старости выраженной мультиморбидной патологии. В любом случае, возможность управления ФР так или иначе является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Выделение понятия «цереброкардиоренальный синдром», или «цереброкардиоренальный континуум», предопределяет необходимость междисциплинарного подхода в ведении, в первую очередь, гериатрических пациентов.

Литература

1. *Бехтерева Н. А.* Комплексная оценка состояния гемостаза, центральной и мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис. докт. мед. наук. 14.00.05. Ростов. гос. мед. ун-т. Ростов н/Д, 2003.

2. *Болдырев А. А.* Новые направления в исследовании гипергомоцистеинемии как фактора риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний // В сб.: Кардионеврология: Тр. I Нац. конгр. М., 2008. С. 110–115.

3. *Варакин Ю. Я., Горностаева Г. В., Кравченко М. А., Ощепкова Е. В.* Низок ли риск инсульта при «мягкой» артериальной гипертонии? // В сб.: Кардионеврология: Тр. I Нац. конгр. М., 2008. С. 171–199.

4. *Волженин В. Е., Шоломов И. И., Волженина Ж. Н.* Анализ предикторов снижения мозгового кровотока при кардиальных и цереброваскулярных заболеваниях // В сб.: Кардионеврология: Тр. I Нац. конгр. М., 2008. С. 87–93.

5. *Глыбочко П. В., Востриков Я. Ш., Свистунов А. А.* Гомеостаз и функции жизненно важных органов у больных мультифокальным атеросклерозом в процессе комплексного лечения. Саратов: Приволж. кн. изд-во, 2003.

6. *Добронравов В. А.* Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // Нефрология. 2002. Т. 6. № 1. С. 16–22.

7. *(Жлоба А. А., Блашко Е. Л.) Zhloba A.A., Blashko E.L.* Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2004. Vol. 800. № 1–2. P. 275–280.

8. *Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Чуб С. В.* Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия // Нефрология. 2004. Т. 8. № 3. С. 15–21.

9. *Мухин Н. А., Моисеев В. С.* Пропедевтика внутренних болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

10. *Оганов Р. Г.* Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2004. № 1. С. 56–59.

11. *Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Меншутина М. А. и др.* Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек: Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. 2007. Т. 11. № 4. С. 28–46.

12. *Симоненко В. Б., Широков Е. А.* Превентивная кардионеврология. СПб.: Фолиант, 2008.

13. *Скворцова В. И., Соколов К. В., Шамалов Н. А.* Артериальная гипертония и цереброваскулярные заболевания: Обзор // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. Вып. 11. С. 57–65.

14. *Смирнов А. В.* Дислипопротеидемии и проблемы нефропротекции // Нефрология. 2002. Т. 6. № 2. С. 8–14.

15. *Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А.* Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. 2008. Т. 12. № 1. С. 7–13.

16. *Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г., Кучер А. Г.* Хроническая болезнь почек: определение, классификация, диагностика: Пособие. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2007.

17. *Смирнов А. В., Добронравов В. А., Голубев Р. В. и др.* Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек // Нефрология. 2005. Т. 9. № 2. С. 48–52.

18. *Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. и др.* Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек // Нефрология. 2006. Т. 10. № 1. С. 7–13.

19. *Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Панина И. Ю. и др.* Скорость клубочковой фильтрации — показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек // Тер. арх. 2007. Т. 79. № 6. С. 25–30.

20. *Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Митрофанова О. В.* Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: Обзор лит. // Нефрология. 2007. Т. 11. № 3. С. 29–47.

21. *Тюкина А. К., Игонин В. А., Иванов В. А., Фисун А. Я.* Сосудодвигательная и нитроксидпродуцирующая функции эндотелия при ишемической болезни почек у больных с артериальной гипертензией // Воен.-мед. журн. 2008. Т. 329. № 2. С. 63.

22. *Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др.* Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска // Тер. арх. 2004. Т. 76. № 6. С. 74–80.

23. *Черкас Ю. В., Денисенко А. Д.* Определение содержания гомоцистеина в плазме крови человека методом изократической обращенно-фазовой жидкостной хроматографии // Клин. лаб. диагностика. 2001. № 5. С. 35–37.

24. *Шилов Е. М.* Хроническая болезнь почек // Тер. арх. 2007. Т. 79. № 6. С. 75–78.

25. *Шишкин А. Н., Кирилюк Д. В.* Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек // Нефрология. 2005. Т. 9. № 2. С. 16–22.

26. *Bemeur C., Sainte-Marie L., Montgomery J.* Increased oxidative stress during hyperglycemic cerebral ischemia // Neurochem. Int. 2007. Vol. 50. № 7–8. P. 890–904.

27. *Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al.* Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19. № 8. P. 1992–1997.

28. *Bostom A. G., Shemin D., Verhoef P. et al.* Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. Vol. 17. № 11. P. 2554–2558.

29. Chen J., Muntner P., Hamm L. L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults // Ann. Int. Med. 2004. Vol. 140. № 3. P. 167–174.

30. Grundy S. M., Brewer H. B., Cleeman J. L. et al. Definition of metabolic syndrome: Rep. of the Natl. Heart, Lung and Blood Inst. Amer. Heart Assoc. conf. on scientific issues related to definition // Circulation. 2004. Vol. 109. № 3. P. 433–438.

31. Haroun M. K., Jaar B. G., Hoffman S. C. et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 11. P. 2934–2941.

32. Heffron W. A. Obesity // Family medicine: principles and practice / Ed. by R. Taylor et al. 4th ed. N. Y., 1994. P. 424–429.

33. Hojs Fabjan T., Hojs R., Tetickovic E., Pecovnik Balon B. Ischaemic stroke — impact of renal dysfunction on in-hospital mortality // Europ. J. Neurol. 2007. Vol. 14. № 12. P. 1351–1356.

34. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study // Circulation. 2000. Vol. 101. № 13. P. 1506–1511.

35. Hörl W. H., Cohen J. J., Harrington J. T. et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1719–1731.

36. Hsu C. Y., McCulloch C. E., Iribarren C. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease // Ann. Int. Med. 2006. Vol. 144. № 1. P. 21–28.

37. Hulley S. B., Furberg C. D., Gurland B. et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone // Amer. J. Cardiol. 1985. Vol. 56. № 15. P. 913–920.

38. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.

39. Kannel W. B., Wolf P. A., McGee D. L. et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: The Framingham study // J.A.M.A. 1981. Vol. 245. № 12. P. 1225–1229.

40. Krikken J. A., Lely A. T., Bakker S. J., Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men // Kidney Int. 2007. Vol. 71. № 3. P. 260–265.

41. Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G. et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients // Kidney Int. 2002. Vol. 61. № 2. P. 609–614.

42. Mann J. F. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors // Presse méd. 2005. Vol. 34. № 18. P. 1303–1308.

43. McBride P. E., Underbakke G. Dyslipidemia // In: Family medicine: principles and practice / Ed. by R. Taylor et al. 4th ed. N. Y., 1994. P. 494–501.

44. McMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Pt. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. 1990. Vol. 335. № 8692. P. 765–774.

45. McQueen M. J., Lonn E., Gerstein H. C. et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences // Scand. J. clin. Lab. Invest. (Suppl.). 2005. Vol. 240. P. 143–156.

46. Menon V., Greene T., Wang X. et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 2. P. 766–772.

47. Millican C., McDowell F., Easton J. D. Stroke. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.

48. Muntner P., Coresh J., Smith J. C. et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study // Kidney Int. 2000. Vol. 58. № 1. P. 293–301.

49. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // Diabetes Res. Clin. Pract. 1995. Vol. 28. № 2. P. 103–117.

50. Olsen M. H., Wachtell K., Ibsen H. et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study // J. Hypertens. 2006. Vol. 24. № 4. P. 775–781.

51. Orth S. R., Hallan S. I. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients: absence of evidence or evidence of absence? // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. № 1. P. 226–236.

52. Owen W. F., Lowrie E. G. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients // Kidney Int. 1998. Vol. 54. № 2. P. 627–636.

53. Pai J. K., Pischon T., Ma J. et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 25. P. 2599–2610.

54. Ruilope L. M., Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study // J. Amer. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. № 2. P. 218–225.

55. Schaeffner E. S., Kurth T., Curhan G. C. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 8. P. 2084–2091.

56. Segura J., Campo C., Ruilope L. M. Chronic kidney disease and global cardiovascular risk in essential hypertension // Minerva Med. 2004. Vol. 95. № 5. P. 375–383.

57. Stuveling E. M., Bakker S. J., Hillege H. L. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 3. P. 497–508.

58. Szczudlik A., Turaj W., Słowik A., Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients // Acta Neurol. Scand. 2003. Vol. 107. № 2. P. 96–101.

59. Tanaka H., Shiohira Y., Uezu Y. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan // Kidney Int. 2006. Vol. 69. № 2. P. 369–374.

60. Ueland P. M., Refsum H., Beresford S. A., Vollset S. E. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk: Rev. // Amer. J. clin. Nutr. 2000. Vol. 72. № 2. P. 324–332.

61. Vaziri N. D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences: Rev. // Seminars Nephrol. 2004. Vol. 24. № 5. P. 469–473.

62. Vollset S. E., Refsum H., Tverdal A. et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study // Amer. J. clin. Nutr. 2001. Vol. 74. № 1. P. 130–136.

63. Wada M., Nagasawa H., Kurita K. et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 255. № 1–2. P. 27–34.

64. Warmoth L., Regalado M. M., Simoni J. et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension // Amer. J. med. Sci. 2005. Vol. 330. № 3. P. 111–119.

65. Wong C. H., Crack P. J. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia-reperfusion injury // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 1. P. 1–14.

66. Yang X., So W. Y., Ma R. C. et al. Thresholds of risk factors for ischemic stroke in type 2 diabetic patients with and without albuminuria: a non-linear approach // Clin. Neurol. Neurosurg. 2008. Vol. 110. № 7. P. 701–709.

67. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study) // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.

68. Zalba G., Fortuño A., Díez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. № 10. P. 2686–2690.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 579–587

A. L. Ariev, N. A. Ovsyannikova, N. M. Zhulev, L. V. Evstratova

CEREBROCARDIORENAL SYNDROME — THE NEW CONCEPT IN GERIATRICS

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, 193015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41;
e-mail: ariev_al@mail.ru

In the review risk factors of the development and progressing of the brain, cardiovascular system and kidneys pathology are considered in details. The literature analysis testifies to uniform pathogenetic mechanisms of development and progressing of the pathology of kidneys and cardiovascular system, including the cerebrovascular diseases; about set in parallel proceeding pathophysiological processes in brain, kidney and heart. At the comparative analysis of the risk factors the general come to light for all listed systems mechanisms of development and disease progressing, i.e. risk factors cerebrovascular diseases simultaneously are also risk factors of the cardiovascular illnesses and chronic kidney disease.

The conclusion that, along with introduction of concepts «cardiorenal continuum», «chronic kidney disease», defensible is occurrence of the undernosological new concept — «cerebrocardiorenal syndrome» or cerebrocardiorenal continuum becomes.

Concept introduction of cerebrocardiorenal syndrome or cerebrocardiorenal continuum predetermines necessity of the interdisciplinary approach under the authority of geriatric patients.

Key words: *risk factors, cardiovascular system, kidneys, brain, cardiorenal continuum, chronic kidneys disease, geriatric patients*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 577.95:571.1

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 588–592

А. М. Вайсерман[1], Н. Д. Халангот[2], А. В. Писарук[1], Л. В. Мехова[1], А. К. Коляда[1], К. Ю. Куценко[1], В. П. Войтенко[1]

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ДИАБЕТУ II ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ УКРАИНЫ, ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ КОТОРЫХ ПРОХОДИЛО ВО ВРЕМЯ ГОЛОДА 1932–1933 гг.

[1] Институт геронтологии АМН Украины им. Д. Ф. Чеботарёва, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua; [2] Институт эндокринологии и метаболизма АМН Украины им. В. П. Комиссаренко, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 69

В ряде работ показано, что голод, перенесенный в раннем онтогенезе, может иметь долговременные последствия для здоровья людей. В представленном исследовании осуществлен анализ распространенности диабета II типа (СДII) среди жителей Украины, родившихся в период голода 1932–1933 гг., а также до и после голода. Выявлено, что уровень распространенности СДII существенно повышен у людей, внутриутробное развитие которых пришлось на период максимально выраженного голода (1933 г.), по сравнению с таковым у людей, не подвергшихся голоду во время пренатального этапа развития. Данные различия отчетливо проявлены у людей, родившихся в первом полугодии, и полностью отсутствуют у людей, родившихся во втором полугодии, что может свидетельствовать о вовлеченности в индуцированные голодом патологические процессы факторов сезонной природы. Высказывается предположение, что если развитие человека проходит на фоне голода, это может привести к индукции долговременных метаболических изменений, имеющих адаптивное значение на ранних этапах постнатального онтогенеза, но увеличивающих шансы заболевания СДII на поздних этапах жизни.

Ключевые слова: голод, распространенность сахарного диабета II типа, метаболическое программирование, пренатальная адаптация

В большом количестве работ, осуществленных в последние годы, показано, что темп старения и предрасположенность к ассоциированным с возрастом заболеваниям могут зависеть от условий раннего развития организма [1, 5, 7, 15]. Большая часть этих данных получена в эпидемиологических исследованиях. Недостатком подобных работ является то, что интерпретация их результатов затруднена в связи с тем, что человеческие популяции подвергаются одновременному воздействию большого количества различных факторов. А постановка прямого эксперимента на людях невозможна. Одна из возможностей изучения ассоциаций между условиями раннего развития и возрастной патологией связана с исследованием долговременных последствий так называемых естественных экспериментов (natural experiments), в том числе эпидемий, периодов голода и т. д.

Наиболее хорошо изучены долговременные последствия голода, охватившего практически всю западную Голландию с ноября 1944 по май 1945 г. вследствие эмбарго на поставки пищевых продуктов, введенного немецкими оккупационными властями в октябре 1944 г. Во время «голландской голодной зимы» («Dutch Hunger Winter») средний пищевой рацион, который в норме составлял 2000 ккал для женщин и 2500 ккал для мужчин, был сокращен до 700 ккал [11]. После освобождения режим питания голландцев практически сразу же вернулся к нормальному уровню. У людей, чье внутриутробное или раннее постнатальное развитие проходило на фоне голода, была обнаружена высокая склонность к различным патологиям, включая увеличенный индекс массы тела, повышенный уровень липидов в плазме крови, высокий риск ожирения и кардиоваскулярных заболеваний [11], а также шизофрении [6]. Повышенная предрасположенность к заболеванию шизофренией выявлена также в Китае в когорте лиц, чье внутриутробное развитие пришлось на период голода 1959–1961 гг. [17, 25]. В голландском исследовании [12] было выявлено, что степень патологических отклонений зависела от того, на какой период пре- или постнатального развития приходился пик голода. Большинство полученных данных свидетельствует о том, что наиболее чувствительным периодом является первый триместр внутриутробного развития.

Долговременные последствия для здоровья людей блокады Ленинграда 1941–1944 гг. изучены в меньшей степени, чем последствия «голландской голодной зимы». Инсулиннезависимый сахарный диабет без ожирения чаще и раньше возникал в

группе женщин, переживших в детстве блокаду Ленинграда, чем в контрольной группе женщин, не переживших ее [3, 4]. У мужчин подобных различий выявлено не было. В долговременном наблюдении за людьми, родившимися в Ленинграде до или во время блокады, не было выявлено какого-либо влияния неполноценного питания во время внутриутробного развития на обмен глюкозы и липидов, артериальное давление и риск кардиоваскулярных заболеваний на поздних этапах жизни, однако им свойственны проявления эндотелиальной дисфункции и более выраженная связь между ожирением и повышенным кровяным давлением [18].

В последние годы активно изучаются биологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций между неблагоприятными условиями раннего онтогенеза и возрастной патологией. Многие авторы считают, что ключевую роль в «метаболическом программировании» играют процессы, происходящие на эпигенетическом уровне, то есть долговременные изменения в уровне экспрессии генов, не связанные с изменениями в структуре ДНК [8, 11, 16, 24]. Например, в работе B. T. Heijmans и соавт. [12] показано, что люди, подвергнувшиеся голоду на протяжении первого периода внутриутробного развития, имеют в наше время сниженный уровень метилирования инсулиноподобного фактора роста 2, который играет важнейшую роль в онтогенезе. В более поздней работе этих авторов показано, что от голода в раннем онтогенезе зависит уровень метилирования еще 6 генов (*IL*-10, *GNASAS*, *INSIGF*, *LEP*, *ABCA*1 и *MEG*3), имеющих отношение к росту, а также различным метаболическим и кардиоваскулярным патологиям [20].

В данной работе представлено исследование распространенности сахарного диабета II типа (СДII) в когорте жителей Украины, родившихся в период голода 1932—1933 гг. (вследствие которого демографические потери украинской популяции составили около 3—4 млн чел. [2, 23]), а также лиц, родившихся до и после голода.

Материалы и методы

В исследовании использовали данные общенационального регистра больных сахарным диабетом, созданного в 2000—2003 гг. в рамках выполнения государственной программы «Сахарный диабет», в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины (Киев). Для анализа были отобраны данные людей (впоследствии анонимные), родившихся в 1930—1939 гг. и диагностированных районными эндокринологами (первичное звено помощи больным сахарным диабетом) как больные СДII. Кроме того, вне зависимости от классификации, проведенной врачами первичного звена, все случаи установления сахарного диабета в возрасте 40 лет и более относили к СДII. Подобный подход для выделения популяции СДII часто используют в эпидемиологических исследованиях, например при анализе национального регистра диабета в Швеции [9].

Исследованная выборка включала 23 600 пациентов с СДII, из них 7 111 мужчин и 16 489 женщин, родившихся в период с 1930 по 1939 г. и проживающих в областях, понесших существенные демографические потери вследствие голода, — Черниговской, Винницкой, Харьковской и Херсонской. Поскольку миграционные процессы в этих преимущественно сельскохозяйственных областях не отличаются особой интенсивностью, можно предположить, что большая часть проживающих в них людей родилась в тех же регионах. Для создания референтного стандарта использованы деперсонифицированные данные переписи Украины 2001 г., полученные из Государственного комитета статистики Украины. Референтная популяция (РП) включала 2 153 335 чел., из них 842 569 мужчин и 1 310 766 женщин, проживающих в тех же четырех областях Украины.

Коэффициент распространенности (КР, prevalence proportion) СДII в когортах разных годов рождения был определен как отношение числа больных СДII, включенных в регистр, к общему размеру данной когорты. Отношение шансов распространенности (ОШР, prevalence odds ratio) было рассчитано как отношение числа пациентов с СДII, включенных в регистр, к числу людей без СДII в когортах, подвергшихся и не подвергшихся голоданию на протяжении внутриутробного развития:

$$\text{ОШР} = (a/b)/(c/d),$$

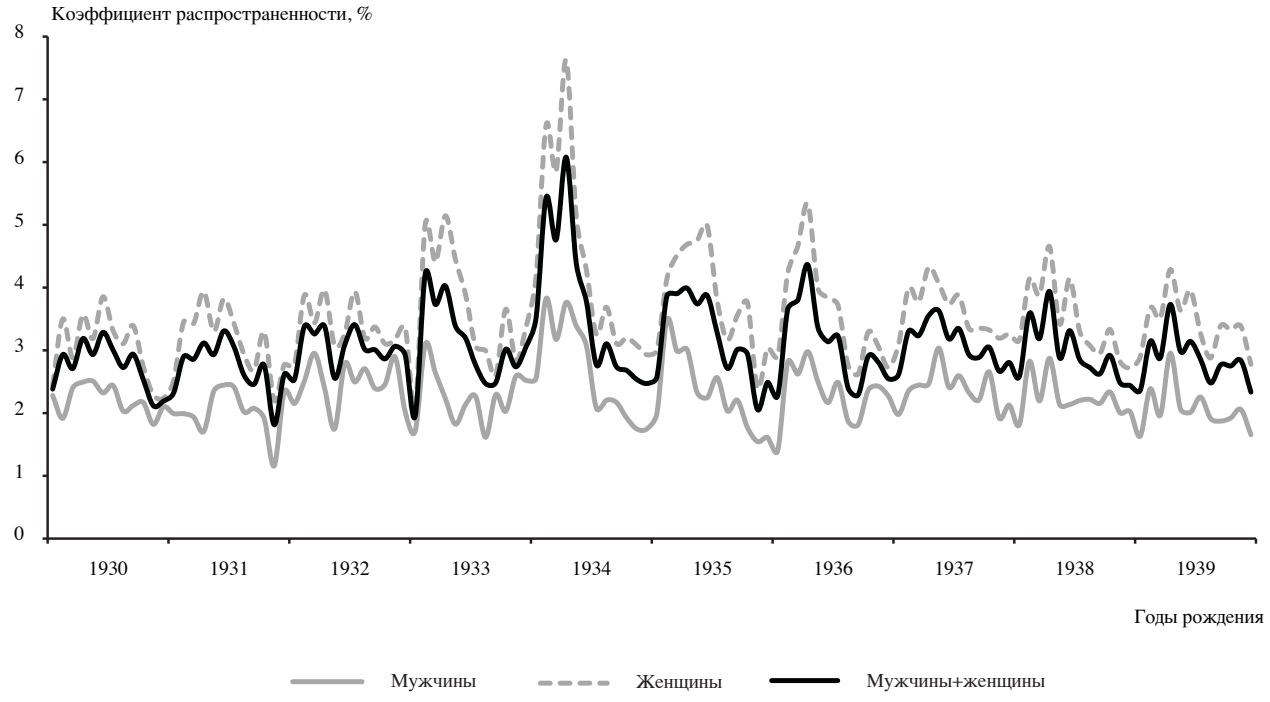
где a — количество людей, заболевших СДII, в когорте, подвергшейся голоданию на протяжении внутриутробного развития; b — количество людей, не заболевших СДII, в когорте, подвергшейся голоданию на протяжении внутриутробного развития; c — количество людей, заболевших СДII, в когорте, не подвергшейся голоданию на протяжении внутриутробного развития; d — количество людей, не заболевших СДII, в когорте, не подвергшейся голоданию на протяжении внутриутробного развития.

Достоверность статистических различий показателя КР в разных когортах определена с помощью критерия χ^2, для оценки достоверности ОШР использован двусторонний критерий Фишера. Все расчеты осуществлены с помощью статистического пакета «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Как видно из *рисунка*, в рассмотренной когорте (1930–1939 гг.) распространенность СДII демонстрирует четкую зависимость от сезона рождения: минимальна у людей, родившихся в конце года, и достигает максимума у людей, родившихся весной. Во всех изученных когортах выявлено существенное превышение распространенности СДII среди женщин по сравнению с таковым у мужчин. Значительное преобладание женщин среди пациентов с СДII, внесенных в регистр сахарного диабета на Украине, отмечено и в наших предыдущих исследованиях [13, 14]. Вместе с тем, сезонные колебания уровня КР оказались практически одинаковы у представителей обоих полов, поэтому для дальнейшего анализа данные объединены в общий пул (М+Ж). Как было показано нами в предыдущих работах [21, 22], предрасположенность к СДII может зависеть от воздействия определенных факторов сезонной природы в раннем онтогенезе; видимо, эта зависимость может проявляться в ежегодных колебаниях уровня распространенности СДII в когортах разных годов рождения.

На рисунке видно, что высота пиков распространенности существенно отличается в когортах разных годов рождения. Наиболее выраженным пик распространенности СДII оказался у лиц, родившихся в первом полугодии 1934 г. Если у людей 1930–1933 и 1935–1939 гг. рождения, чье внутриутробное развитие проходило большей частью до и после периода голода (в 1929–1932 и 1934–1938 гг., соответственно), максимальный уровень распространенности не превышал 3–4 %, то у людей, родившихся в феврале–апреле 1934 г. (внутриутробное развитие которых пришлось большей частью на 1933 г.), он достигал 6 %. При сопоставлении уровня распространенности СДII у людей, принадлежащих к когорте 1934 г. рождения, а также к предшествующей (1930–1933 гг.) и последующей (1935–1937 гг.) когортам, выявлено, что этот уровень существенно выше в когорте 1934 г. рождения как по сравнению с когортой 1930–1933 гг. рождения, так и 1935–1937 гг. рождения; данные различия еще более отчетливо проявлены в этих когортах у людей, родившихся в первом полугодии, и полностью отсутствуют у тех, кто родились во втором полугодии (*таблица*). Отношение шансов распространенности (ОШР) в когорте 1934 г. по сравнению с когортой 1930–1933 гг. равно 1,16 (95% доверительный интервал



Распространенность СДII у людей, родившихся в 1930–1939 гг.

Распространенность СДII у людей, пренатальное развитие которых проходило на фоне голода, а также принадлежащих к когортам, не подвергшимся голоду 1932–1933 гг.

Когорта, год	СДII, *n*	РП, *n*	КР, %	*p*
Для людей, родившихся на протяжении всего года				
1931–1933	4 725	157 376	3,00	<0,001
1934*	1 687	48 467	3,48	–
1935–1937	8 649	272 307	3,18	<0,001
Для людей, родившихся в первом полугодии				
1931–1933	2 573	81 961	3,14	<0,001
1934*	807	17 036	4,74	–
1935–1937	4 538	130 184	3,49	<0,001
Для людей, родившихся во втором полугодии				
1931–1933	2 152	75 415	2,85	0,64
1934*	880	31 431	2,80	–
1935–1937	4 111	142 123	2,89	0,39

*Контрольная группа

(ДИ 95): 1,10–1,23, $p<0,001$), по сравнению с когортой 1935–1937 гг. — 1,10 (ДИ 95: 1,04–1,16, $p<0,001$). Для людей, родившихся в первом полугодии, ОШР в когорте 1934 г. по сравнению с когортой 1930–1933 гг. равно 1,51 (ДИ 95: 1,39–1,64, $p<0,001$), а по сравнению с когортой 1935–1937 гг. — 1,36 (С ДИ 95: 1,26–1,47, $p<0,001$). В то же время, для людей, родившихся во втором полугодии, ОШР в разных когортах практически не различается: в когорте 1934 г. по сравнению с когортой 1930–1933 гг. этот показатель равен 0,98 (ДИ 95: 0,91–1,06, $p=0,66$), а по сравнению с когортой 1935–1937 гг. — 0,97 (ДИ 95: 0,90–1,04, $p=0,40$).

Периконцептуальный период развития (согласно результатам исследования B. T. Heijmans и соавт. [12] — период наибольшей эпигенетической сенситивности) людей, родившихся в феврале–апреле 1934 г., проходил в то время, когда голод достиг своего пика. Как свидетельствуют архивные демографические данные, позволяющие судить об уровне смертности населения, этот пик пришелся на апрель–июль 1933 г. [2], а после сбора урожая 1933 г. голод пошел на спад. Вероятно, этим и можно объяснить как существенно повышенный уровень распространенности СДII у людей, родившихся в первом полугодии 1934 г., так и отсутствие различий у людей, родившихся во втором полугодии этого года, по сравнению с аналогичным показателем у людей, не голодавших во время внутриутробного развития.

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что предрасположенность к СДII взрослых людей в значительной степени зависит от режима питания на протяжении их раннего онтогенеза: неполноценное питание (голодание) во время раннего развития является фактором риска СДII. Нельзя также исключить возможного влияния ассоциированных с голодом факторов, в том числе инфекционных заболеваний и психоэмоционального стресса. Можно предположить, что если пренатальное развитие ребенка происходит в организме длительно голодающей матери, это может привести к возникновению в его организме «метаболических адаптаций», увеличивающих шансы заболеть СДII на поздних этапах жизни. Это предположение соответствует гипотезе «запасливого фенотипа» (the thrifty phenotype hypothesis) [10], по которой неполноценное питание на протяжении раннего онтогенеза может приводить к возникновению адаптаций (предположительно — эпигенетической природы [19], направленных на повышение шансов выживания непосредственно после рождения, но увеличивающих шансы развития СДII и других проявлений метаболического синдрома) на поздних этапах жизни.

Насколько нам известно, представленная работа является первым систематическим исследованием долговременных последствий голода 1932–1933 гг. на здоровье населения Украины. В будущем мы планируем дальнейшие исследования в этой области.

Литература

1. *Вайсерман А. М.* К эпигенетической этиологии возраст-зависимых заболеваний // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 477–479.

2. *Кульчицький С. В.* Ціна «великого перелому». К.: Україна, 1991.

3. *Хорошинина Л. П.* Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокированного Ленинграда). СПб.: Изд-во «Дом МАПО», 2002.

4. *Хорошинина Л. П., Жаворонкова Н. В.* Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте // Успехи геронтол. 2008. 21. № 4. С. 684–687.

5. *Bateson P.* Fetal experience and good adult design // Int. J. Epidem. 2001. Vol. 30. P. 928–934.

6. *Brown A. S., Susser E. S.* Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia // Schizophrenia Bull. 2008. Vol. 34. P. 1054–1063.

7. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Mitchell M. D.* Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation // Genome Med. 2010. Vol. 2. P. 14.

8. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Buklijas T. et al.* Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases // Nat. Rev. Endocr. 2009. Vol. 5. P. 401–408.

9. *Gudbjörnsdottir S., Cederholm J., Nilsson P. M., Eliasson B.* The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 1270–1276.

10. *Hales C. N, Barker D. J.* The thrifty phenotype hypothesis // Brit. Med. 2001. Vol. 60. P. 5–20.

11. *Heijmans B. T., Tobi E. W., Lumey L. H., Slagboom P. E.* The epigenome: archive of the prenatal environment // Epigenetics. 2009. Vol. 4. P. 526–531.

12. *Heijmans B. T., Tobi E. W., Stein A. D. et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 17046–17049.

13. *Khalangot M., Kravchenko V., Tronko M., Vaiserman A.* Assessment of current insulin usage in type 2 diabetics according to diabetes type distribution among insulin-treated patients in Ukraine // Diabetologia Croatica. 2007. Vol. 36. P. 15–21.

14. *Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V. et al.* Body mass index and the risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a large prospective study in Ukraine // Heart. 2009. Vol. 95. P. 454–460.

15. *Langley-Evans S. C., McMullen S.* Developmental origins of adult disease // Med. Princ. Pract. 2010. Vol. 19. P. 87–98.

16. *Mariman E. C.* Epigenetic manifestations in diet-related disorders // J. Nutrigenet. Nutrigenomics. 2008. Vol. 1. P. 232–239.

17. *St Clair D., Xu M., Wang P. et al.* Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961 // J.A.M.A. 2005. Vol. 294. P. 557–562.

18. *Stanner S., Yudkin J. S.* Fetal programming and the Leningrad Siege study // Twin Res. 2001. Vol. 4. P. 287– 292.

19. *Stöger R.* The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? // BioEssays. 2008. Vol. 30. P. 156–166.

20. *Tobi E. W., Lumey L. H., Talens R. P. et al.* DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific // Hum. molec. Genet. 2009. Vol. 18. P. 4046–4053.

21. *Vaiserman A., Khalangot M.* Similar seasonality of birth in type 1 and type 2 diabetes patients: a sign for common etiology? // Med. Hypotheses. 2008. Vol. 71. P. 604–605.

22. *Vaiserman A. M., Khalangot M. D., Carstensen B. et al.* Seasonality of birth in adult type 2 diabetic patients in three Ukrainian regions // Diabetologia. 2009. Vol. 52. P. 2665–2667.

23. *Vallin J., Meslé F., Adamets S., Pyrozhkov S.* A new estimation of Ukrainian losses during the 30s and 40s crises // Population Studies. 2002. Vol. 56. P. 249–264.

24. *Wadhwa P. D., Buss C., Entringer S., Swanson J. M.* Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms // Semin. Reprod. Med. 2009. Vol. 27. P. 358–368.

25. *Xu M. Q., Sun W. S., Liu B. X. et al.* Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959–1961 Chinese famine // Schizophrenia Bull. 2009. Vol. 35. P. 568–576.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 588–592

A. M. Vaiserman[1], N. D. Khalangot[2], A. V. Pisaruk[1], L. V. Mekhova[1], A. K. Kolyada[1], K. Yu. Kutsenko[1], V. P. Voitenko[1]

PREDISPOSITION TO TYPE II DIABETES IN UKRAINE RESIDENTS EXPOSED TO FAMINE 1932–1933 DURING PRENATAL DEVELOPMENT

[1] D. F. Cheborarev Institute of Gerontology, AMS of Ukraine, Vyshegorodskaya 67, Kiev, 04114 Ukraine; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua; [2] V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, AMS of Ukraine, Vyshgorodskaya 69, Kiev, 04114 Ukraine

It has been shown in a number of studies that the early-life exposition to famine can have long-term consequences for human health. In the present study, the analysis of type 2 diabetes (T2D) prevalence in Ukraine residents born before, during, and after the famine 1932–1933 was performed. It has been found that T2D prevalence is increased in the people exposed to the peak of the famine during prenatal development compared with those not exposed to famine. Such differences are predominantly expressed in those persons born during the first half-year, and they are absent in those born during the second half-year thus pointing to the role of seasonal factors in driving famine-induced disease pathogenesis. We hypothesized that prenatal exposure to famine can result in induction of the long-term metabolic changes that have adaptive significance during early postnatal development but predispose to metabolic disorders at the late stages of life.

***Key words**: famine, type II diabetes prevalence, metabolic programming, prenatal adaptation*

© Ю. В. Абраменко, Н. А. Яковлев, 2010
УДК 612.13:616.831-055-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 593–598

Ю. В. Абраменко, Н. А. Яковлев

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН НА РАННИХ СТАДИЯХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Тверская государственная медицинская академия Росздрава, 170642 Тверь, ул. Советская, 4;
e-mail: juliya-abramenko@rambler.ru

Проведена сравнительная оценка клинических, нейропсихологических и ультрасонографических характеристик у 72 пожилых женщин и 48 сопоставимых с ними по возрасту и уровню образования мужчин с ранними проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Показано, что у мужчин с ДЭ преобладали когнитивные расстройства и нарушения тонкой моторики, у женщин — психовегетативные и статико-локомоторные нарушения. С помощью транскраниального дуплексного сканирования установлено, что для пожилых женщин с ДЭ оказались характерны более выраженные допплерографические признаки нарушения венозного оттока из полости черепа.

Ключевые слова: пол, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства, статико-локомоторные нарушения, нарушение венозного оттока

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — прогрессирующее многоочаговое или диффузное поражение головного мозга, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторяющимися эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения и проявляющееся неврологическими, нейропсихологическими и/или психопатологическими нарушениями (деменцией) [11]. Медико-социальная значимость ДЭ определяется ее возрастающей распространенностью в условиях неуклонного демографического старения населения развитых стран [17], негативным влиянием на самочувствие и социальную активность пациентов, а на более поздних этапах заболевания — высоким риском развития у них деменции, инсульта и инвалидизации [15].

Клинические и диагностические аспекты ДЭ в настоящее время интенсивно исследуются [10–12]. Однако особенности ранних клинических проявлений ДЭ у мужчин и женщин, а также влияние полового диморфизма на церебральную гемодинамику больных остаются мало изученными. Между тем, именно всесторонняя оценка своеобразия клинической картины и течения заболевания у пациентов разного пола дает возможность врачу совершенствовать раннюю диагностику и планировать дифференцированные подходы к лечению.

Цель исследования — изучение в сравнительном аспекте особенностей основных клинических проявлений и изменений церебральной гемодинамики у пожилых мужчин и женщин на ранних стадиях ДЭ.

Материалы и методы

Обследованы 120 пациентов 55–74 лет с ДЭ: 72 женщины (средний возраст 64,3±1,0 год) и 48 мужчин (средний возраст 65,0±1,2 года). Развитие ДЭ у обследованных пациентов чаще всего было связано с сочетанными заболеваниями артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом (АТ) — у 56,9 % женщин и 64,6 % мужчин. Диагноз и стадии заболевания устанавливали на основании принятых в России критериев [5]. ДЭ I стадии диагностировали у 41,7 % женщин и 18,7 % мужчин, ДЭ II стадии — соответственно, у 58,3 и 81,3 %.

Критериями включения больных в исследование были: возраст от 55 (женщины) и 60–74 года (мужчины); наличие ДЭ I–II стадии гипертонического, атеросклеротического, смешанного генеза; среднее или высшее образование; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: энцефалопатия не сосудистого генеза; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; васкулиты; перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания ЦНС; применение в течение последних 6 мес медикаментов, способных исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты).

Обследование больных включало: 1) анализ жалоб пациентов; 2) исследование соматического и неврологического статуса с количественной оценкой выраженности неврологической симптоматики по шкале NIH—NINDS, нарушений равновесия, ходьбы и тонкой моторики — по шкале двигательной активности M. E. Tinetti и по методике M. B. Denckla (1985); 3) исследование вегетативной дисфункции (анкета ММА им. И. М. Сеченова) и оценку вегетативного тонуса (индекс Кердо); 4) нейропсихологическое тестирование: оценка общей тяжести когнитивной дисфункции по суммарному баллу краткой шкалы оценки психического статуса — КШОПС (Mini Mental State Examination — MMSE) [M. F. Folstein et al., 1975] и батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), Fronal Assessment Battery — FAB [18], исследовали внимание (проба Шульте) (В. М. Блейхер и др., 2002), беглость речи (субтест «беглость речи» БТЛД, тест вербальных ассоциаций) (M. D. Lezak, 1983), память (субтест «память» КШОПС; тест «5 слов») (B. Dubois et al., 2002) и зрительно-пространственные функции (тест рисования часов) (M. D. Lezak, 1983); легкие когнитивные нарушения и умеренные когнитивные расстройства выявляли по принятым в настоящее время критериям [12, 20], эмоциональные нарушения — по критериям МКБ-10, бессонницу (инсомнию) — по критериям ICDS-2; определяли уровни общей астении (шкала MFI-20), реактивной и личностной тревожности (шкала Спилбергера), депрессии (опросник Бека); исследовали качество сна (анкета федерального Сомнологического центра); 5) дуплексное сканирование (ДС) магистральных сосудов головы и транскраниальное дуплексное сканирование по стандартной методике на аппарате «ACUSON Sequoia-512» («Siemens», Германия) с использованием линейного и векторного датчиков частотой 10 и 2 МГц.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 for Windows; использовали критерии t, χ^2 и коэффициент корреляции Пирсона. Результаты считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что женщины на ранних стадиях ДЭ отличались от мужчин большей представленностью жалоб на головные боли (соответственно, 90,3 и 72,9 %, $p<0,05$), головокружения (у 77,8 и у 41,7 %, $p<0,05$), шум в голове и ушах (62,5 и 43,8 %, $p<0,05$), неустойчивость при ходьбе (58,3 и 47,9 %, $p>0,05$), ухудшение памяти и внимания (72,2 и 50,0 %, $p<0,05$). Также большинство обследованных пациентов с ДЭ, преимущественно женщины ($p<0,05$—$0,01$), предъявляли неспецифические жалобы, отражающие наличие эмоциональных (90,3 при 70,8 % у мужчин) и вегетативных (соответственно, 88,9 и 66,7 %) нарушений. Преобладание большинства субъективных расстройств на ранних стадиях ДЭ у женщин, по-видимому, может объясняться не только их биологическими особенностями, но и наличием у них отличных от мужчин психологического и поведенческого профилей, определяющих разные реакции на одинаковые воздействия и ситуации [2].

Отягощенность хроническими соматическими заболеваниями выявлялась у большинства пациентов с ДЭ (у 100 % мужчин и 91,6 % женщин). Чаще всего у лиц обоего пола выявляли дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (соответственно, у 62,5 и 59,7 %) и ишемическую болезнь сердца, ИБС (у 41,7 и 37,5 %). В соматическом статусе у женщин с ДЭ чаще, чем у мужчин, выявляли нестабильное течение АГ (соответственно, 80,3 и 43,9 %, $p<0,05$), внешние признаки нарушения венозного оттока из полости черепа — одутловатость лица, пастозность век, цианоз губ (63,9 и 31,3 %, $p<0,01$), холецистопатию и дискинезию желчных путей (25,0 и 8,3 %, $p<0,05$), тогда как пациенты-мужчины отличались преобладанием ($p<0,01$) язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (37,5 % при 9,7 % у женщин), а также полиморбидности — сочетания двух и более хронических заболеваний (соответственно, 91,6 и 69,4 %), особенно с высоким (три заболевания и более) индексом полиморбидности (83,3 и 58,3 %), что могло отражать склонность мужчин поздно обращаться к врачу [21].

Представленность большинства неврологических симптомов и синдромов, а также выраженность неврологической симптоматики по шкале NIH-NINDS у мужчин и женщин статистически значимо не различались. У женщин с ДЭ чаще выявляли диссоциацию коленных и ахилловых рефлексов (66,7 % при 45,8 % у мужчин, $p<0,05$), а у мужчин — рефлексы орального автоматизма (83,3 % при 59,7 % у женщин, $p<0,01$). На II стадии ДЭ отмечалось достаточно четкое, хотя и не достигающее достоверности, преобладание проявлений лобной диспраксии ходьбы у женщин (26,2 % при 15,4 % у мужчин) и псевдобульбарного синдрома у мужчин (25,6 % при 19,0 % у жен-

щин). По сравнению с мужчинами, женщины с ДЭ характеризовались большей выраженностью вегетативной дисфункции (соответственно, 39,3±0,8 и 23,2±1,0 балл по опроснику) и преобладанием симпатического тонуса в сердечно-сосудистой системе в дневное время, что могло быть проявлением переживаемой ими тревоги или тревожно-депрессивных расстройств [3].

На I стадии ДЭ у пациентов определяли легкие нарушения равновесия и ходьбы по шкале M. E. Tinetti, однако без достоверных половых различий. На II стадии заболевания нарушения равновесия и ходьбы нарастали ($p<0,01$), при этом показатели субшкал устойчивости, походки и общий балл шкалы у мужчин (соответственно, 18,3±0,4; 13,8±0,3 и 32,1±0,6 балла) оказались выше, чем у женщин (16,1±0,6; 12,4±0,2 и 28,6±0,6 балла, $p<0,01$), что указывало на наличие более выраженных статико-локомоторных расстройств у пациентов женского пола.

При исследовании тонкой моторики и координации движений у пациентов с ДЭ по методике M. B. Denckla установлено, что задания на равновесие и ходьбу женщины с ДЭ выполняли хуже мужчин как при I стадии (соответственно, 19,9±0,5 и 17,9±0,8 балла, $p<0,05$), так и при II (29,6±1,0 и 21,97±0,8 балла, $p<0,01$). Также у них чаще отмечали ошибки в виде использования вспомогательных установок рук и тенденция к падению. Мужчины с ДЭ I стадии хуже женщин выполняли задания на чередование движений (соответственно, 10,9±0,6 и 9,6±0,3 балла, $p>0,05$); у мужчин с ДЭ II стадии различия с женщинами по результатам данного теста были более отчетливыми (13,8±0,5 и 12,5±0,4 балла, $p<0,05$). Общая сумма баллов в тесте M. B. Denckla у женщин с ДЭ I стадии несколько превышала аналогичный показатель у мужчин (соответственно, 29,4±0,6 и 28,8±0,3 балла, $p>0,05$); на II стадии различия показателей между женщинами и мужчинами в данной пробе достигали статистической значимости (соответственно, 42,1±0,7 и 35,8±0,9 балла, $p<0,01$). По мере прогрессирования ДЭ нарушения тонкой моторики и статико-локомоторной недостаточности у пациентов обоего пола нарастали ($p<0,01$). Результаты исследования проб на тонкую моторику у пациентов с ДЭ отражены в *табл. 1*.

Как видно из таблицы, мужчины с ДЭ лучше женщин ($p<0,01$) выполняли задания на чередование движений ног: им на это требовалось меньше времени и у них реже фиксировались избыточные движения. Женщины быстрее мужчин выполняли пробы на моторику обеих рук ($p<0,01$), при этом у них реже отмечались избыточные движения. Установленные различия тонкой моторики у мужчин и женщин, вероятно, обусловлены половыми особенностями как ее мозговой организации (у женщин — преимущественно передние отделы полушарий, топографически близкие к моторной коре; у мужчин — задние, более близкие к зрительной системе) [7], так и структурных изменений мозга при старении [9]. Также худшие результаты проб на чередование движений конечностей у мужчин с ДЭ, по сравнению с женщинами, могли указывать на наличие у них более выраженных нарушений динамического и кинестетического праксиса. Если у женщин с ДЭ результаты проб для правых и левых конечностей существенно не различались, то мужчины все пробы выполняли правыми конечностями лучше, чем левыми ($p<0,05–0,01$), что может отражать наличие у женщин тенденции использовать основные адаптационные механизмы (симметрии), а у мужчин — дополнительные (асимметрии) [1].

По данным исследования когнитивной сферы, проведенного у 36 мужчин и 52 женщин с ДЭ, вы-

Таблица 1

Исследование тонкой моторики по методике M. B. Denckla у пациентов с ДЭ: время выполнения 20 последовательных движений, с (*M±m*)

Задание	Справа		Слева	
	женщины, *n*=72	мужчины, *n*=48	женщины, *n*=72	мужчины, *n*=48
Постукивания носком стопы	16,3±0,2	13,75±0,2*1)	16,6±0,2	14,5±0,1*1), *3)
Хлопки ладонью по колену	14,9±0,2	16,3±0,2*1)	15,1±0,1	17,5±0,2*1), *3)
Последовательные удары указательного пальца кисти о большой палец	14,6±0,2	16,25±0,2*1)	14,9±0,2	17,5±0,2*1), *3)
Последовательные удары 2–5 пальцев кисти о большой палец	15,1±0,1	17,5±0,2*1)	15,1±0,1	18,1±0,2*1), *2)

*1) $p<0,01$ — различия между мужчинами и женщинами; *2) $p<0,05$; *3) $p<0,01$ — различия справа и слева

раженность когнитивных расстройств по суммарному баллу КШОПС и БТЛД оказалась достоверно выше у мужчин (соответственно, 26,9±0,2 и 14,1±0,4 балла), чем у женщин (соответственно, 28,0±0,2 и 14,9±0,3 балла), $p<0,05–0,01$. Когнитивные расстройства дементного уровня у обследованных пациентов обоего пола отсутствовали. По современным критериям диагностики додементных нарушений [12, 20], умеренные когнитивные нарушения преобладали у мужчин с ДЭ (69,4 % при 46,2 % у женщин), а легкие — у женщин (38,5 % при 16,7 % у мужчин), $p<0,05$. Доля пациентов с ДЭ без когнитивных нарушений была приблизительно одинакова у мужчин (13,9 %) и женщин (15,3 %). Результаты тестов на внимание (проба Шульте) и память (субтест КШОПС «память», тест «5 слов»: непосредственное и отсроченное воспроизведение, суммарный балл) оказались достоверно хуже у мужчин (соответственно, 56,8±1,1 с; 1,9±0,1; 3,7±0,1; 3,3±0,2 и 6,9±0,3 балла), чем у женщин (соответственно, 52,7±1,0 с; 2,5±0,1; 4,4±0,1; 4,0±0,1 и 8,5±0,2 балла), $p<0,01$. Нарушения зрительно-пространственных функций (по тесту рисования часов) оказались более выраженными у женщин (7,5±0,2 балла) по сравнению с мужчинами (8,1±0,2 балла), $p<0,05$.

Вероятно, отмеченные различия в характере и выраженности когнитивных нарушений у мужчин и женщин с ДЭ могут определяться половыми особенностями как морфофункциональной организации головного мозга (мужчины изначально превосходят женщин по зрительно-пространственным способностям, а женщины — по речевым способностям и вербальной памяти) [19], так и структурных изменений мозговой ткани при старении [9].

Эмоциональные расстройства по критериям МКБ-10 чаще выявляли у женщин: тревожные расстройства имели место у 45,8 % женщин и у 22,9 % мужчин ($p<0,05$), депрессивные нарушения — соответственно, у 50,0 и у 27,1 % ($p<0,01$). Уровни общей астении, личностной и реактивной тревожности, а также депрессии у женщин с ДЭ достоверно превышали аналогичные показатели у пациентов-мужчин ($p<0,05–0,01$), *табл. 2*. Бессонницу на фоне ДЭ по критериям ICDS-2 выявляли чаще у женщин (62,5 %), чем у мужчин (41,7 %), $p<0,05$; по сравнению с мужчинами, женщины характеризовались более низкими показателями качества сна (см. табл. 2), что может быть следствием преобладания у них аффективных расстройств — тревоги и депрессии [2].

Большая, по сравнению с мужчинами, склонность женщин к эмоциональным расстройствам может объясняться различиями в половых хромосомах, колебаниями гормонального фона, более высокой стрессодоступностью, а также более охотным обращением женщин за медицинской помощью и готовностью сообщать о своих негативных эмоциях врачам [2].

Ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных сосудов проведено 27 мужчинам и 38 женщинам с ДЭ. Полученные результаты сравнивали с показателями кровотока практически здоровых лиц соответствующего возраста [14]. По данным дуплексного сканирования экстракраниальных артерий, средняя величина комплекса интима-медиа в дистальном участке общей сонной артерии у мужчин с ДЭ достоверно ($p<0,01$) превышала аналогичный показатель у женщин как при I (соответственно, 1,15±0,03 и 0,93±0,02 мм), так и при II стадии заболевания (1,2±0,03 и 1,02±0,02 мм). Учитывая, что увеличение комплекса интима-медиа свыше 0,9 мм считается маркером начальных проявлений атеросклероза [4], полученные данные могли отражать наличие у обследованных пациентов с ДЭ атеросклеротических изменений стенок

Таблица 2

Уровни общей астении, тревожности, депрессии и качества ночного сна у женщин и мужчин с ДЭ, баллы (*M±m*)

Признак	Группы обследованных					
	группа ДЭ в целом, *n*=120		ДЭ I стадии, *n*=39		ДЭ II стадии, *n*=81	
	жен., *n*=72	муж., *n*=48	жен., *n*=30	муж., *n*=9	жен., *n*=42	муж., *n*=39
Общая астения	14,1±0,5	15,4±0,4*1)	10,9±0,3	13,3±0,5*2)	14,8±0,5*4)	16,9±0,5*2), *4)
Реактивная тревожность	46,2±1,4	41,0±0,9*2)	42,0±1,8	35,7±2,3*1)	49,3±1,9*4)	42,2±0,9*2), *3)
Личностная тревожность	50,2±1,3	44,6±1,0*2)	45,2±1,6	37,6±1,6*2)	53,8±1,5*4)	46,3±0,9*2), *4)
Депрессия	15,0±0,7	11,4±0,5*2)	12,1±0,9	7,6±0,8*2)	17,2±0,8*4)	12,3±0,5*2), *4)
Ночной сон	18,9±0,4	17,0±0,5*2)	20,9±1,0	18,3±0,5*1)	18,4±0,3*3)	16,0±0,7*2), *4)

Примечание. Здесь и в табл. 3: *1) $p<0,05$; *2) $p<0,01$ — различия между мужчинами и женщинами; *3) $p<0,05$; *4) $p<0,01$ — различия ДЭ I и II стадии

Таблица 3

Показатели средней линейной скорости кровотока в базальных венах и прямом синусе у мужчин и женщин с ДЭ по данным транскраниального дуплексного сканирования, см/с (*M±m*)

Локализация	Группы обследованных			
	ДЭ I стадии, *n* =15		ДЭ II стадии, *n* =50	
	мужчины, *n*=4	женщины, *n*=11	мужчины, *n*=23	женщины, *n*=27
Базальная вена				
D	13,1±1,2	13,8±1,0	23,2±1,0*4)	26,6±1,0*1), *4)
S	16,4±1,2	9,9±1,0*1)	25,2±1,0*4)	28,6±1,0*1), *4)
Прямой синус	23,3±1,6	28,5±1,5*1)	28,9±1,0*3)	32,3±1,0*1), *3)

магистральных артерий головного мозга, выраженных в большей степени у мужчин. Достаточно крупные гетерогенные атеросклеротические бляшки, вызывающие гемодинамически не значимые (от 40 до 70 % диаметра) сужения внутренней сонной и позвоночной артерий, особенно сочетанные, почти в 2,5 раза достоверно чаще выявляли у мужчин (55,6 % при 23,7 % у женщин, $\rho<0,05$), что также свидетельствует о наличии более выраженных структурных изменений стенок экстракраниальных отделов магистральных артерий головного мозга на ранних стадиях ДЭ у пациентов мужского пола.

При анализе скоростных параметров кровотока по экстра- и интракраниальным артериям достоверных различий у мужчин и женщин с ДЭ не выявлено. В то же время, при исследовании интракраниального венозного кровотока методом транскраниального дуплексного сканирования установлено, что средняя линейная скорость кровотока в среднем сегменте базальной вены (вены Розенталя) и прямом синусе у женщин на ранних стадиях ДЭ статистически значимо превышала таковую у мужчин (*табл. 3*). То есть для женщин с ДЭ, по сравнению с мужчинами, оказались характерны более выраженные допплерографические признаки нарушения венозного оттока из полости черепа, что согласовывалось с преобладанием у них клинических признаков венозной церебральной дисциркуляции. Обнаружена корреляция между средней линейной скоростью кровотока по базальной вене и уровнем депрессии — более сильная у женщин с ДЭ ($r=0,75$, $\rho<0,01$), чем у мужчин ($r=0,37$, $\rho<0,05$).

Преобладание интракраниальной венозной дисциркуляции у женщин с ДЭ, по-видимому, определяется комплексом биологических, психологических и поведенческих факторов: возрастное и ассоциированное с АГ изменение концентрации основных женских половых гормонов, климактерические и менопаузальные нарушения сосудистой регуляции [13]; высокая представленность у женщин депрессии, влияющей на церебральную гемодинамику, в частности венозную [16], через свойственный ей нейротрансмиттерный и нейропептидный дисбаланс в головном мозге [8]; особенности морфотипа, соматического статуса и поведения части обследованных женщин с ДЭ (короткая шея, избыточная масса тела, соматические заболевания, выполнение домашней работы при длительном наклоне головы) [6].

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований пациентов пожилого возраста с ДЭ установлено, что на ранних стадиях заболевания женщины отличаются от мужчин большей представленностью неспецифических жалоб, выраженностью вегетативных и статико-локомоторных нарушений, худшими результатами тестирования зрительно-пространственных функций. Мужчины с ДЭ характеризуются большей частотой псевдобульбарных симптомов, более выраженными расстройствами тонкой моторики и когнитивных функций с преобладанием нарушений внимания и вербальной памяти. Эмоциональные и инсомнические расстройства достоверно преобладают у женщин. Мужчины с ДЭ в пожилом возрасте достоверно отличаются от женщин большей толщиной комплекса интима-медиа в дистальных отделах общей сонной артерии и представленностью атеросклеротических стенозирующих изменений магистральных артерий головного мозга (от 40 до 70 % диаметра сосуда), особенно сочетанных, а женщины — наличием более выраженных допплерографических признаков интракраниальной венозной дисциркуляции. Выявленные особенности основных клинических проявлений, нейропсихологических и коморбидных нарушений у мужчин и женщин пожилого возраста на ранних стадиях ДЭ целесообразно учитывать при клиническом

обследовании больных с данной патологией. При проведении ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных сосудов у пожилых пациентов мужского пола с ранними проявлениями ДЭ рекомендуется обращать внимание на наличие стенозирующих атеросклеротических бляшек в магистральных артериях головного мозга, а при обследовании женщин — на ультразвуковые признаки затруднения венозного оттока из полости черепа (повышение линейной скорости кровотока в базальных венах и прямом синусе), что важно для планирования дифференцированной терапии.

Литература

1. *Ананьев Б. Г.* Человек как предмет познания. СПб.: Питер, 2001.

2. *Вейн А. М., Данилов А. Б.* Гендерная проблема в неврологии // Журн. неврол. и психиатр. 2003. № 10. С. 4–14.

3. *Вознесенская Т. Г.* Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 9. С. 694–697.

4. *Гуревич В. С.* Современные представления о патогенезе атеросклероза // Бол. сердца и сосудов. 2006. Т. 1. № 4. С. 126–134.

5. *Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // В кн.: Болезни нервной системы: Рук. для врачей. Т. 1. М., 2001. С. 231–302.

6. *Иванов А. Ю., Панунцев В. С., Иванова Н. Е. и др.* Лечение больных с хронической ишемией мозга: ультразвуковой метод исследования в оценке эффективности ангиопротекторов // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 8. С. 77–81.

7. *Ильин Е. П.* Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. СПб.: Питер, 2007.

8. *Каракулова Ю. В., Шутов А. А.* Серотонин периферической крови как показатель интенсивности боли и степени депрессии при хронической головной боли напряжения // Боль. 2006. № 2. С. 15–18.

9. *Колесниченко Ю. А., Машин В. В., Иллариошкин С. Н., Зайц Р. Дж.* Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга // Анналы неврол. 2007. Т. 1. № 4. С. 35–42.

10. *Лавров А. В., Яхно Н. Н., Бузиашвили Ю. И., Шумилина М. В.* Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. (Прилож. Инсульт). 2005. Вып. 15. С. 4–12.

11. *Левин О. С.* Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 8. С.72–79.

12. *Локшина А. Б., Захаров В. В.* Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн. (Прилож. № 1). 2006. С. 53–57.

13. *Любарова И. Б., Тихоновская О. А., Алифирова В. М.* Особенности клинического течения климактерического синдрома и способ коррекции вегетативных проявлений у женщин с хронической ишемией головного мозга // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008. № 3. С. 81–83.

14. *Семин Г. Ф., Иванов Ю. С., Локян А. Б., Мкртчян М. С.* Практикум по ультразвуковой допплерографии артерий головы и мозга. Ереван: Тигран Мец, 2000.

15. *Суслина З. А., Румянцева С. А., Федин А. И. и др.* Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии- хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) // Вестн. СПб ГМА им. И. И. Мечникова. 2005. № 3. С. 7–14.

16. *Хабибрахманова Л. Х., Азин А. Л., Зефиров А. Л.* Снижение реактивности артерий головного мозга на поздних этапах жизни // Успехи геронтол. 2002. Вып. 10. С. 69–73.

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

18. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1621–1626.

19. *Overman W. H.* Cognitive gender differences in children: comparison with animals // International Journal of Psysochology: Abstracts of XXVII International Congress of Psychology, Stockholm, 2000. P. 112.

20. *Petersen R. S., Touchon J.* Consensus on mild cognitive impairment // Res. practice Alzheimer Dis. 2005.Vol.10. P. 24–32.

21. *Straussner S. L. A., Zelvin E.* Gender and addictions. New Jercsy Jason Aroson Inc., 1997.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 593–598

Yu. V. Abramenko, N. A. Iakovlev

CHARACTERISTICS OF CLINICAL PRESENTATIONS AND CEREBRAL HEMODYNAMIC CHANGES IN ELDERLY MEN AND WOMEN WITH INITIATORY STAGES OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Tver State Medical Academy, 4 ul. Sovetskaja, Tver 170642, Russia; e-mail: juliya-abramenko@rambler.ru

72 elderly women and 48 matched by age and education men with initiatory stages of dyscirculatory encephalopathy (DE) have been studied using comparative analysis of clinical, cognitive and sonographic characteristics. The results demonstrate the predomination of cognitive impairment and fine motor coordination disorders among men with DE. Psychovegetative and statolocomotor disorders prevailed in women-patients. It was shown by means of transcranial duplex scanning that elderly women with DE were characterized by more severe abnormal venous outflow from the brain.

***Key words**: sex, dyscirculatory encephalopathy, cognitive impairment, statolocomotor disorders, abnormal venous outflow*

© В. С. Мякотных, 2010
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 599–605

В. С. Мякотных

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСЛЕВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ (О НАСТОЯЩЕМ И БУДУЩЕМ ГОСПИТАЛЕЙ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН)

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru; vmaykotnykh@yandex.ru

В статье освещены проблемы, возникшие перед крупнейшими госпиталями для ветеранов войн из-за значительного сокращения численности обслуживаемого этими учреждениями контингента, в первую очередь бывших участников Великой Отечественной войны. Обсуждается значение и актуальность целого ряда геронтологических исследований, которые проводятся на клинических базах крупных госпиталей для ветеранов войн и требуют своего продолжения. Многие научные направления так называемой послевоенной медицины видятся автором в рамках клинической и фундаментальной геронтологии. Предлагается сохранить клинические базы крупнейших госпиталей Российской Федерации на основе новой идеологии, придав им статус научно-практических центров послевоенной, постстрессовой медицины при сохранении и дальнейшем развитии научного и кадрового потенциала.

Ключевые слова: госпиталь для ветеранов войн, геронтология, боевой стресс, преобразование

На сегодня, в год 65-летнего юбилея победы в Великой Отечественной войне, в Российской Федерации сложилась достаточно тревожная ситуация, касающаяся статуса множества лечебных учреждений, известных как госпитали для ветеранов войн. Как у населения, так и у самих работников этих госпиталей все чаще и чаще возникают вопросы о будущем этих клиник, созданных в 40–50-х гг. прошлого века с явно гуманной целью — обеспечить всеми видами бесплатной и, к тому же, льготной медицинской помощи участников Великой Отечественной войны. Идея была прекрасной, и ее воплощение в повседневную медицинскую практику привело к созданию и развитию целого ряда передовых клиник, оснащенных зачастую самой современной медицинской техникой, имеющих высокий научный потенциал и хорошо подготовленные кадры. Одним из таких госпиталей является широко известный специализированный Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн — клиническая база нескольких кафедр Уральской государственной медицинской академии, в том числе кафедры гериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей. Именно на базе этого госпиталя еще в 1995 г. было создано уникальное подразделение — научно-учебный отдел, и именно в этом госпитале проводились и проводятся интересные научные исследования в области клинической, социальной и фундаментальной геронтологии. В связи с этим, основываясь на 25-летнем опыте лечебной, научной и педагогической деятельности автора статьи в стенах данного лечебного учреждения, хотелось бы поделиться некоторыми мыслями и высказать свои суждения о настоящем и будущем госпиталей для ветеранов войн.

Конечно же, традиционно можно было бы сказать о том, что госпитали для ветеранов войн сегодня являются, по существу, научными лабораториями для проведения исследований в области геронтологии и гериатрии. Это действительно так, и интерес к научным работам, диссертациям, публикациям, основанным на множестве исследований, проводимых в госпиталях, является этому подтверждением. И дело даже не в том, что в стенах госпиталей для ветеранов войн лечатся люди пожилого и старческого возраста — участники Великой Отечественной войны, узники концентрационных лагерей, гетто, жертвы репрессий и др. Это — одна сторона медали. Другая же сторона заключается в изучении проблем так называемого раннего, ускоренного, преждевременного, патологического старения у участников современных вооруженных конфликтов, и именно этой проблеме в последние годы уделяется все больше и больше внимания, именно она привлекает исследователей, именно она отражается в значительном числе публикаций и диссертационных работ последних лет [1, 2, 5, 7, 15–17]. И это закономерно, так как бороться со старением в 80–90 лет не только трудно, но, зачастую, поздно, а осуществлять своевременную

профилактику старения, начиная с 20—40-летнего возраста, а возможно и с более раннего, — занятие достаточно благодарное, и результаты такого рода деятельности можно отслеживать в течение многих лет. Клинической моделью таких исследований как раз и могут являться бывшие участники современных вооруженных конфликтов, биологический возраст которых, по нашим данным, в среднем выше популяционного на 16,21±2,37 года [5, 16]. И дело даже не в том, что подобного рода негативные сдвиги возраста, отражающие «повышенный износ» как отдельных систем, так и всего человеческого организма в целом, связаны с полученными фронтовыми увечьями — ранениями, контузиями и др. Этот фактор, разумеется, присутствует, и роль боевой травмы головного мозга в формировании и развитии ускоренного старения и связанной с ним множественной возрастзависимой патологии доказана [2, 5]. Скорее, дело в том, что ускоренное старение и связанный с ним «букет» патологических процессов развиваются на основе так называемого хронического психоэмоционального стресса (ХПЭС) боевой обстановки при формировании на основе этого стресса известного посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Несмотря на кажущуюся новизну указанных терминов, клинические состояния, описываемые при ХПЭС и ПТСР, известны давно и в старой научной медицинской литературе обозначались как военная истерия, военный невроз, реактивный невроз и др. [9, 12, 13]. Более того, до Первой мировой войны эти состояния определялись как равнозначные коммоции, даже контузии головного мозга [9, 18], вероятно, в силу того, что неврозоподобное состояние, часто наблюдаемое при сотрясении и ушибе головного мозга легкой степени тяжести, клинически очень напоминает известный классический невроз, протекающий с элементами психопатии, эксплозивности, агрессивности, в особенности у психопатизированных личностей при преморбидно полученной травме. Но только в последние годы боевой стресс и ПТСР стали прямо связывать с ускоренным старением пострадавших, и это нашло свое отражение в результатах ряда исследований, в том числе нашей клиники [2, 5, 8, 16]. Возникает вопрос: а только ли боевой стресс повинен в развитии ускоренного, патологического старения? Ответ однозначен — не только. И этому также есть подтверждения, основанные на результатах исследований лиц, не принимавших непосредственного участия в боевых действиях, но побывавших в иных экстремальных ситуациях, таких как техногенные катастрофы, акты терроризма и насилия, служба в подводном флоте и др. [3, 10, 11, 14, 15]. Эти лица также могут служить своеобразной клинической моделью ускоренного старения, и данный феномен нужно изучать. И нет лучшего места для изучения указанной проблемы, чем имеющие клинические, социальные и научные традиции госпитали для ветеранов войн.

А как же все-таки быть с ветеранами Великой Отечественной войны? Не останутся ли они за бортом медицинской науки, в частности геронтологии, если эта наука в значительной степени переориентируется на изучение феномена ускоренного старения и ранней профилактики старения в целом? Нет, не останутся, так как и в этом направлении существует своя теоретическая и клинико-патогенетическая «ниша» для исследований, и эта «ниша» заключается в очень мало изученном феномене некоего позитивного влияния боевого стресса на процессы старения, связанную с ним патологию и компенсаторные возможности человеческого организма. Покажем это на примере некоторых результатов наших исследований.

Еще в начале 90-х гг. прошлого века в нашей клинике были проведены исследования, давшие весьма интересные результаты [6]. Оказалось, что при сравнении результатов восстановительного лечения и летальности у лиц, перенесших острые сердечно-сосудистые катастрофы в форме инфарктов миокарда и ишемических инсультов, достоверно лучшие показатели восстановления утраченных функций и достоверно меньшие показатели летальности были отмечены у ветеранов Великой Отечественной войны, перенесших боевые повреждения головного мозга (сотрясения, ушибы), по отношению к лицам того же возраста и пола, не принимавших участия в боевых действиях и не получавших боевых травм. В дальнейшем исследования были продолжены, но уже с привлечением участников современных вооруженных конфликтов [4, 5, 7], и результаты оказались аналогичными. Возникло предположение о том, что боевой стресс, в том числе связанный как с психической, так и с физической травмой головного мозга, вызывает целый каскад защитных, компенсаторных реакций, что представляется вполне закономерным. В итоге, формируется определенный защитно-восстановительный механизм, основанный на включении нейронального, интегративного потенциала, перестройке иммунного комплекса, регуляции сердечно-сосудистой, эндокринной системы и других возможностях организма. Этот механизм

по известным законам нервной деятельности остается в памяти и при возникновении новой угрозы, в нашем случае сердечно-сосудистой катастрофы, включается вновь и работает по уже известной ему схеме, в проложенной ранее «колее», невзирая на многие годы, прошедшие с периода боевых действий.

Изложенное заставляет нас обратиться к известной философской проблеме — закону о единстве и борьбе противоположностей, но в контексте негативности и позитивности стресса и связанного с ним процесса старения — в одном случае ускоренного, в другом, наоборот, замедленного благодаря тренирующему влиянию стрессорного воздействия, в данном случае — боевого. Речь идет о том, что при отсутствии повторной стрессорной ситуации, сердечно-сосудистой катастрофы например, у бывшего участника боевых действий процессы старения в значительной степени ускоряются, но при благоприятных условиях, в ситуации продолжения жизни, этот процесс может остановиться и даже в определенной степени повернуть вспять, и об этом свидетельствуют многочисленные случаи высокой продолжительности жизни при сохранении ее качественных показателей у ветеранов Великой Отечественной войны, жертв репрессий и т. д. Именно они в возрасте за 70 лет, как нами было показано [6], оказываются лучше защищенными от последствий сердечно-сосудистых катастроф, хотя сами катастрофы происходят у этого контингента людей не реже, чем в общей популяции. Доказать правомерность наших умозаключений оказалось возможным, сравнив показатели биологического возраста (БВ) участников Великой Отечественной войны (n=227) и лиц, не принимавших непосредственного участия в боевых действиях, — тружеников тыла (n=121) при достижении теми и другими календарного возраста (КВ) свыше 70 лет. Отдельно рассчитывали результаты у мужчин (n=262) и у женщин (n=86). Использовали стандартную методику определения БВ и других параметров старения, применяемую в нашей клинике в течение многих лет [17] и включающую клинические, экспериментально-психологические, инструментальные и биохимические составляющие. Отбор пациентов для исследований проводили случайным методом, все они в течение многих лет наблюдались в условиях специализированного госпиталя для ветеранов войн. Полученные результаты представлены в *табл. 1*.

Обращают на себя внимание определенные различия в усредненных показателях должного (популяционного) БВ и выявленного БВ мужчин и женщин, а также в аналогичных значениях кардиопульмонального возраста (КПВ), но эти различия не достигают степени статистической достоверности (p>0,05). Зато статистически достоверными оказываются различия по половому признаку в степени отклонения средних показателей БВ от средних значений должного БВ; среди женщин отклонения значительно более выражены в сторону увеличения разницы между должным БВ и выявленным БВ, чем среди мужчин (p<0,05). Те же тенденции (p<0,05) прослеживаются и в отношении показателей КПВ среди лиц, не принимавших непосредственного участия в боевых действиях Великой Отечественной войны, и в значительно меньшей степени (p>0,05) — среди лиц, принимавших непосредственное участие в боевых действиях. Указанные различия, в принципе, от-

Таблица 1

Сравнительные результаты исследований биологического возраста

Показатель	Участники боевых действий		Труженики тыла	
	мужчины, n=198	женщины, n=29	мужчины, n=64	женщины, n=57
КВ, лет	75,667±0,288	75,310±0,630	73,136±0,847	72,702±0,831
Должный БВ, лет	72,214±0,272	65,977±0,590	70,296±0,969	63,352±0,657
БВ, лет	68,063±0,651	56,333±2,067	65,054±1,345	53,937±1,945
Отклонение БВ от должного БВ, лет	–4,156±0,658	–9,644±2,176	–5,651±1,309	–9,717±1,682
Степень постарения по БВ	0,942±0,09	0,855±0,033	0,927±0,018	0,846±0,026
Должный КПВ, лет	68,259±0,229	63,870±0,396	66,863±0,701	61,692±0,674
КПВ, лет	56,343±0,964	48,050±2,580	59,923±2,050	48,367±2,282
Отклонение КПВ от должного КПВ, лет	–12,057±0,895	–15,448±2,851	–6,997±1,958	–14,880±2,014
Степень постарения по КПВ	0,822±0,013	0,759±0,045	0,896±0,029	0,761±0,032

Примечание. КПВ — кардиопульмональный возраст

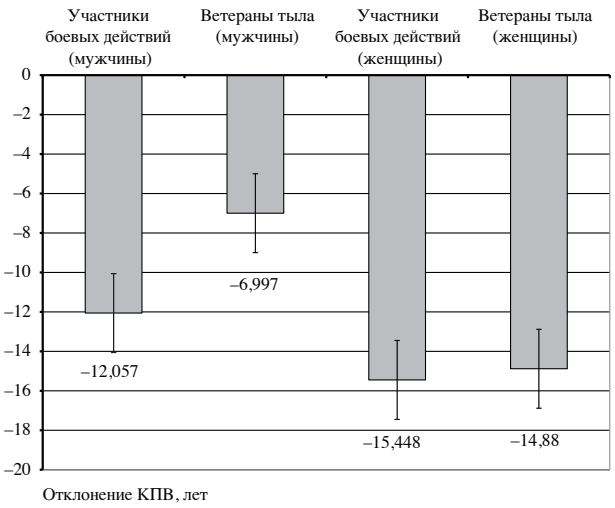


Рис. 1. Сравнительные данные отклонений кардиопульмонального возраста (КПВ) от должного КПВ по группам наблюдений

ражают более высокую в целом заболеваемость мужчин, по сравнению с женщинами, в пожилом и старческом возрасте, в частности сердечно-сосудистыми и бронхолегочными патологиями, что, естественно, не может не отразиться на различиях в темпах старения мужского и женского организма после 70 лет.

Но, с другой стороны, при сравнении средних отклонений КПВ от должного КПВ в двух группах мужчин — участников боевых действий и ветеранов тыла выявлены отчетливые ($p<0,05$) отличия в сторону замедления процессов старения у ветеранов Великой Отечественной войны, подавляющее большинство которых перенесли боевые ранения и повреждения головного мозга разной степени тяжести (*рис. 1*). Выявленные различия подтверждают ранее полученные нами данные о лучшем прогнозе в отношении последствий сердечно-сосудистых катастроф у ветеранов Великой Отечественной войны по сравнению с лицами того же возраста, не принимавшими непосредственного участия в боевых действиях [6].

Полученные нами результаты заставляют продолжить исследования в обозначенном направлении, и нет лучшей клинической базы для проведения подобного рода исследований, чем специализированные госпитали для ветеранов войн.

Таким образом, нами обозначены основные интереснейшие и очень перспективные направления клинических исследований в области геронтологии, гериатрии, которые можно было бы проводить в стенах госпиталей для ветеранов войн. Тем не менее, проблема существования подобных учреждений, упомянутая в начале статьи, остается, и связано это с тем, что число ветеранов Великой Отечественной войны, которые проходят лечение в госпиталях, неуклонно сокращается, а число ветеранов современных боевых действий, в основном на территориях Афганистана и Северного Кавказа, в последние годы остается стабильным и статистически достоверного их увеличения не прослеживается. Указанные тенденции показаны в *табл. 2* и на *рис. 2, 3*.

Совершенно очевидно, что число ветеранов Великой Отечественной войны, пользующихся услугами Свердловского госпиталя для ветеранов войн в плане стационарного лечения, за последние 10 лет сократилось в 3 раза ($p<0,001$), а количество ветеранов боевых действий на территории Афганистана и Северного Кавказа за этот

Таблица 2

Численность ветеранов разных военных конфликтов, лечившихся в госпитале в последние 10 лет

Год	Общее число пролеченных больных	Ветераны Великой Отечественной войны		Ветераны войны в Афганистане		Ветераны боевых действий на Северном Кавказе	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2000	15703	5798	36,9	1607	10,23	797	5,08
2001	16844	5318	31,6	1778	10,56	1107	6,57
2002	17588	5101	29,0	1947	11,07	1139	6,48
2003	18505	4679	25,3	1944	10,5	1289	6,97
2004	18768	4457	23,7	1924	10,25	1310	6,98
2005	17453	4006	22,95	1648	9,44	1406	8,06
2006	19683	3892	19,8	1784	9,06	1688	8,58
2007	19674	3386	17,2	1864	9,47	2028	10,31
2008	19464	2872	14,76	1870	9,61	2143	11,01
2009	19148	2467	12,88	1806	9,43	2306	12,04

же срок возросло всего на 6,16 % ($p>0,05$), что проиллюстрировано на рис. 3.

Складывающаяся ситуация представляется довольно тревожной в плане возможной потери того медицинского, кадрового, научного потенциала, который из года в год накапливался в госпиталях для ветеранов войн. Особенным образом это касается наиболее мощных в отношении коечного фонда медицинских учреждений, к которым относится и Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн мощностью 1260 коек, располагающий к тому же поликлиникой на 800 посещений в смену. При «загрузке» данного госпиталя ветеранами боевых действий менее чем на 50 %, о чем свидетельствуют цифры, приведенные в таблице и на графике, приходится думать об идеологии существования подобного рода учреждений. Попытки удержать статус крупных госпиталей для ветеранов войн расширением обслуживаемого контингента вплоть до включения в список многочисленных родственников участников боевых действий, тружеников тыла, ветеранов труда и так далее дискредитирует саму идею сохранения таких госпиталей и подводит к мысли о сокращении их коечной мощности и кадрового потенциала. Кроме того, существует еще одна проблема крупных госпиталей, которая, как это ни странно, в конечном счете, может привести к тяжелому застою в их деятельности. Эта проблема заключается в почти полной невозможности маневра финансовыми средствами при исключительно или почти исключительно бюджетном финансировании крупных госпиталей для ветеранов войн. Страдают работники этих учреждений; средняя заработная плата врача и медицинской сестры в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн в 2009 г. оказалась самой низкой среди областных лечебно-профилактических учреждений соответствующих уровней. К сожалению, происходит отток не только молодых, но и наиболее квалифицированных кадров в другие лечебные учреждения, не используются некоторые виды современного оборудования по причине отсутствия хорошо подготовленных специалистов. В значительной степени дело могла бы спасти внебюджетная, хозрасчетная составляющая деятельности госпиталей, но этого не происходит в силу жесткости указов и положений о полностью бесплатной медицинской помощи ветеранам войн и приравненным к ним контингентам. В чем же видится выход из создавшейся ситуации и существует ли этот выход вообще?

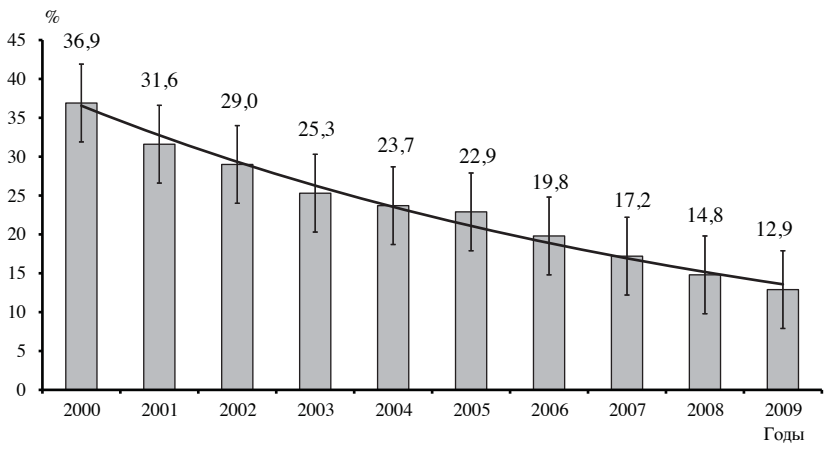


Рис. 2. Количество пролеченных ветеранов Великой Отечественной войны за 10 лет

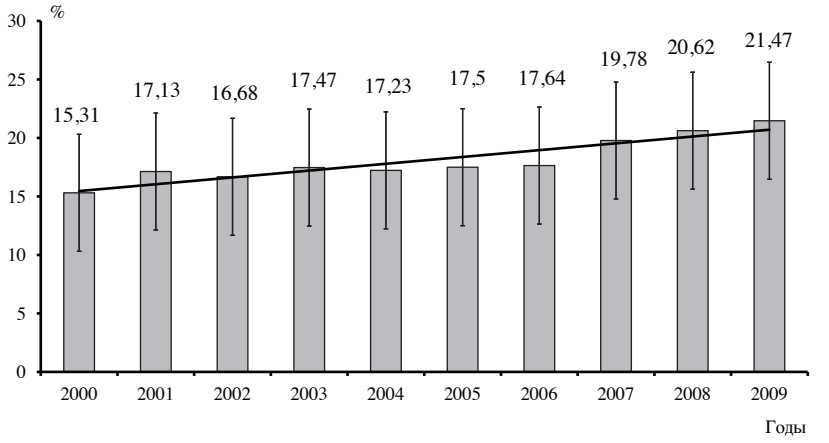


Рис. 3. Количество пролеченных ветеранов боевых действий в Афганистане и на Северном Кавказе за 10 лет

Выход, по мнению автора публикации, есть, и видится он как раз в изменении самой идеологии деятельности наиболее крупных госпиталей для ветеранов войн.

Совершенно очевидно, что, как показано выше, клиническая база крупных госпиталей для ветеранов войн может и должна быть использована в качестве «полигона» для научных исследований в области так называемой послевоенной медицины, понятие которой можно было бы расширить, обозначив ее как медицину постстрессовых состояний, например. Это могло бы послужить законодательной основой для вовлечения в контингент обслуживаемого населения не только бывших участников боевых действий, но и лиц, пострадавших в разного рода техногенных катастрофах, служивших в подразделениях особого риска и в особых условиях, наконец, просто жертв разного рода насилия и терроризма, которых в нашей стране много. Таким образом, наиболее крупные госпитали для ветеранов войн могут быть перепрофилированы в межрегиональные, федеральные научно-практические центры послевоенной, постстрессовой восстановительной медицины при сохранении необходимого в процентном отношении коечного и иного фонда для обслуживания тех ветеранов войн, которые в них традиционно лечились. Развитие внебюджетной, хозрасчетной деятельности таких центров, поддерживаемой самыми современными научными исследованиями, позволило бы выделить определенные заработанные суммы, с одной стороны, на поддержание бюджетного сектора перепрофилированных госпиталей, с другой — на повышение заработной платы работников. Разумеется, при переходе на смешанную модель финансирования в процессе приобретения крупными госпиталями нового статуса придется до минимума сократить зачастую раздутый управленческий, канцелярский аппарат и полностью перейти на современную модель автоматизированного, электронного управления, которая давно принята в медицинских учреждениях передовых стран и постепенно внедряется в Российской Федерации.

Предлагаемые изменения позволили бы не только сохранить наиболее крупные госпитали для ветеранов войн в их новом статусе, но дали бы новый толчок к развитию геронтологического, в том числе профилактического, научного направления в медицине, что полностью соотносилось бы с основными направлениями новой федеральной программы «Наука против старения», рассчитанной на много лет. В новые перепрофилированные из госпиталей научно-практические центры пришли бы работоспособные, молодые, перспективные, хорошо подготовленные кадры, оживилась бы научно-исследовательская работа, появилась бы необходимость создания объединенного федерального научно-практического центра, консорциума.

Все сказанное — не утопия. Автор публикации приглашает заинтересованных лиц, в первую очередь чиновников от медицины, руководителей крупных госпиталей для ветеранов войн, членов Ассоциации госпиталей России к обсуждению проблемы, решать которую нужно уже сегодня.

Литература

1. *Альтман Д. Ш.* Клинико-иммунологические особенности ранних форм хронических цереброваскулярных заболеваний и темп старения участников современных военных конфликтов: Дис. докт. мед. наук. Челябинск, 2006.

2. *Боровкова Т. А.* Формирование и развитие сердечно-сосудистой патологии у лиц с последствиями боевых черепно-мозговых травм: клинико-патогенетические закономерности и критерии прогноза: Дис. докт. мед. наук. Екатеринбург, 2009.

3. *Котенев И. О.* Психологическая диагностика постстрессовых состояний. Пермь, 1998.

4. *Матвеева О. Н.* Клинико-инструментальные характеристики больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения в резидуальном периоде травмы головного мозга, значение для прогноза и восстановительного лечения: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2008.

5. *Мякотных В. С.* Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд. УГМА, 2009.

6. *Мякотных В. С., Спектор С. И., Нестерова М. В., Мещанинов В. Н.* Особенности нейрососудистой патологии у ветеранов Великой Отечественной войны // В сб.: Вопр. геронтол. Матер. Всерос. науч. конф. Самара, 1995. С. 136–138.

7. *Мякотных В. С., Чурсин С. А., Боровкова Т. А., Матвеева О. Н.* Вопросы взаимоотношений ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы у больных пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 83–88.

8. *Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др.* Ускоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. Вып. 1. С. 112–117.

9. *Никитин М. П.* Война и истерия // В кн.: Неврология, невропатология, психология, психиатрия: Сборник, посвящ. 40-летию научной, врачебной и педагогической деятельности Г. И. Россолимо (1884–1924). М.: Наркомздрав; Главнаука, 1925. С. 420–434.

10. *Пушкарев А. Л., Доморацкий В. А., Гордеева Е. Г.* Посттравматическое стрессовое расстройство: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия. М., 2000.

11. *Решетников В. А., Резник А. М.* Нейрофизиологические и морфологические проявления посттравматического стрессового расстройства // Воен.-мед. журн. 2008. № 3. С. 56–62.

12. *Санитарная служба* армии Соединенных Штатов Америки в Мировую войну / Под ред. И. Тальмана. М.: Воениздат, 1939.

13. *Учебник* психиатрии, составленный на основании клинических наблюдений для практических врачей и студентов докт. Крафт-Эбингом, проф. психиатрии в Грацском ун-те и директором областного Штрейермаркского заведения для помешанных (пер. с нем.). В 3-х т. Т. 1: Общая патология и терапия помешательства. СПб.: Изд. Карла Риккера, 1881. С. 224–256.

14. *Хабибрахманова Л. Ф.* Цереброваскулярные показатели и уровень гидратации головного мозга при ускоренном старении организма: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2004.

15. *Царегородцева С. А.* Психофизиологические аспекты преждевременного старения и методы коррекции посттравматических стрессовых расстройств: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2007.

16. *Ямпольская В. В.* Клинико-патогенетические особенности отдаленного периода современной легкой боевой черепно-мозговой травмы, сочетающегося с посттравматической хронической алкогольной зависимостью: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007.

17. *Ястребов А. П., Мещанинов В. Н.* Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Урал. следопыт, 2005.

18. *Stevenson W. F.* Ранения на войне. Механизм их возникновения и их лечение. (пер. со 2-го англ. изд. с примеч. докт. мед. М. Я. Брейтмана). СПб.: Изд. журнала «Современная медицина и гигиена», 1906.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 599–605

V. S. Myakotnykh

GERONTOLOGY ASPECTS OF THE POST-WAR MEDICINE (ABOUT THE PRESENT AND THE FUTURE OF HOSPITALS FOR VETERANS OF WARS)

The Ural State Medical Academy, Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for Veterans of Wars, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620905; e-mail: tborovkova@yandex.ru; vmaykotnykh@yandex.ru

This article takes up the problems arisen around the largest hospitals for veterans of wars in a situation of considerable reduction of number of veterans, first of all the former participants of the World War II. The author emphasizes the value and urgency of gerontology researches which are made on clinical bases of large hospitals for war veterans and demand the continuation. The author sees many scientific directions of so-called post-war medicine within the limits of clinical and fundamental gerontology. The author suggests the clinical bases of the largest hospitals of the Russian Federation should be kept on the basis of new ideology. They should have the status of scientifically-practical centres of post-war, post-stress medicine and preserve and further develop the scientific and personnel potential.

Key words*: hospital for veterans of wars, gerontology, fighting stress, transformation*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 612.015.32:616.12-005.4-053.9 (571.56)

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 606–610

Н. С. Архипова[1], Е. К. Попова[1], Л. В. Григорьева[1], А. Л. Арьев[2]

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КОРЕННОГО И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

[1] Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН МЗ РС(Я), 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км; [2] Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Исследован 351 пациент старших возрастных групп (пожилого, старческого возраста и долгожителей) коренной и некоренной национальности с ишемической болезнью сердца. Выявлено, что у представителей некоренной национальности по сравнению с коренными жителями достоверно выше атерогенные и антиатерогенные уровни липидов крови. У долгожителей достоверно ниже индекс массы тела 23,34±2,05 (p<0,001) и выше уровень липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности по отношению к пожилым и лицам старческого возраста. Женщины обладают достоверно более высоким индексом массы тела — 26,63±3,96 (p<0,05), более высоким уровнем общего холестерина — 5,32±1,07 ммоль/л (p<0,001), липопротеидов низкой плотности — 3,76±1,04 ммоль/л (p<0,001), липопротеидов высокой плотности — 0,98±0,33 ммоль/л (p<0,05), а также более высокими значениями липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Выявлены этнические, гендерные, возрастные различия липидограммы крови у больных с ИБС пожилого и старческого возраста, а также долгожителей, проживающих в разных регионах Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коренные и некоренные жители, пожилой и старческий возраст, долгожители, липиды, индекс массы тела, этнические различия

Согласно статистике ВОЗ, во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирает около 16,6 млн человек, причем более половины этих смертей обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов [12]. В Европе ССЗ также составляют почти половину всех смертей в год. В России распространенность ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС) растет [14]. Среди жителей России старшей возрастной группы 80 % умирают от ССЗ [16]. В Якутии, так же как и в целом по России, ССЗ занимают лидирующее место среди причин смертности, составляя примерно 50 % от показателя общей смертности [5]. Эпидемиологическими исследованиями отмечен факт прогрессирования коронарного атеросклероза у коренного населения Якутии по сравнению с некоренным населением [2, 3]. Дислипопротеидемии, наряду с другими факторами, являются наиболее опасными в отношении риска смерти от ССЗ в нашем регионе [7]. Данные Фремингемского исследования подтвердили ведущую роль атерогенной дислипидемии в генезе ИБС.

Целью исследования явилось изучение национальных (этнических), возрастных и гендерных отличий липидограммы крови, индекса массы тела (ИМТ) у больных с ИБС пожилого и старческого возраста, а также долгожителей.

Материалы и методы

В исследование включили 351 больного с ИБС старше 60 лет (185 мужчин, 166 женщин; средний возраст 76,8±7,0 лет) коренной (К) и некоренной (НК) национальности из различных регионов республики и Якутска, проходившие стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении Гериатрического центра Якутска. Согласно классификации возрастных периодов (ВОЗ, 1963), исследуемых разделили на три группы: 60–74, 75–89, 90 и старше. В 1-ю группу вошли 152 больных: мужчины К — 50 чел. (средний возраст 69,8±3,0 года), НК — 32 (средний возраст 66,6±4,4 года); женщины К — 32 (средний возраст 68,3±3,7 года), НК — 38 (средний возраст 70,4±2,7 года). 2-ю группу составили 149 больных: мужчины К — 49 чел. (средний возраст 79,4±2,8 года), НК —30 (средний возраст 79,6±2,7 года); женщины К —35 (средний возраст 79,6±2,5 года), НК —35 (средний возраст 80,0±3,0 года). В 3-ю группу включили 51 долгожителя от 90 до 106 лет (средний возраст 92,0±2,2 года): мужчин К — 21 (средний возраст 91,1±1,3

года), НК — 4 (средний возраст 90,5±0,4 года); женщин К — 17 (средний возраст 93,2±2,8 года), НК — 9 (средний возраст 92,0±2,1 года). Отбор пациентов НК национальности проводился с учетом стажа проживания на Севере не менее 15 лет. Диагноз ИБС ставили на основании тщательного сбора анамнеза, работы с медицинской документацией больного, ЭКГ, эхо-КГ и холтеровского мониторирования ЭКГ. Индекс массы тела (ИМТ) Кетле определяли как отношение массы тела (кг) к росту (м^2). За избыточную массу тела принимали значение ИМТ ⩾25 и <35 кг/м^2, ожирение — при ИМТ⩾30кг/м^2. Определение концентраций общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) проводили стандартным методом в лаборатории биохимии Якутского национального центра комплексных медицинских проблем Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ЯНЦ КМП СО РАМН). Использовали коммерческие наборы и «Biocon» (США) с контрольным набором сывороток. Содержание ОХС, ТГ и ХС ЛПВП определяли на автоматическом анализаторе «Roche Cobas mira Plus» (США). Концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле W. Friedwald и соавт., индекс атерогенности — по формуле А. Н. Климова. Критерии липидного профиля крови определяли в соответствии с 4-м пересмотром Российских рекомендаций по профилактике ССЗ для больных с документированным атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза, пациентов с сахарным диабетом II типа, учитывали оптимальные значения липидных параметров:

– ОХС<4,5ммоль/л (<175мг/дл);
– ХС ЛПНП <2,0 ммоль/л (<80мг/дл);
– ХС ЛПВП >1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин;
– ТГ<1,7ммоль /л(<150 мг/дл).

Статистическую обработку материала выполняли на IBM PC с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0, Statgraphics v.7.0, Statistix v.3.15 и др.). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторного влияния) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика больных с ИБС пожилого, старческого возраста, а также долгожителей по этнической принадлежности, ИМТ и липидному составу крови представлена в *табл. 1*.

В данной группе средний возраст К составил 77,7±7,3 года, НК — 75,4±6,5 года. Среднее значение ИМТ у пациентов НК (27,3±3,6) по сравнению с К (25,2±3,4) был выше и превышал показатели нормы, соответствуя избыточному весу. По анализу липидного спектра крови выявлены достоверно значимые этнические различия. Средние уровни атерогенных фракций липидов ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, коэффициента атерогенности (КА) у НК оказались достоверно выше, чем у К. Уровень антиатерогенного ХС ЛПВП был значимо выше у представителей К национальности (p<0,05), причем более выраженные различия выявлены по концентрации ОХС и ХС ЛПНП (5,34±1,13; 3,81±1,09 ммоль/л; p<0,001).

Данные результатов исследования прослеживаются и в работах других авторов, что дислипидемия более выражена у представителей НК национальности, а уровень ХС ЛПВП значимо выше у К [1, 6, 9–11, 18, 20, 21, 23].

Близкие результаты были получены и у представителей К населения Бишкека [15]. При исследовании этнических групп Прибайкалья национальных различий в уровнях ХС ЛПВП не получили, хотя исследования проводили в группе больных с ИБС, а не в общей популяции [9].

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с ИБС пожилого, старческого возраста, долгожителей по этнической принадлежности, ИМТ и липидному составу крови

Всего, n=351	Коренные, n=203	Некоренные, n=148
Средний возраст, лет (M±s)	77,73±7,3	75,38±6,5
ИМТ, кг/м^2	25,20±3,4	27,28±3,62
ОХС, ммоль/л	4,76±0,99	5,34±1,13***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,24±0,98	3,81±1,09***
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,54±0,22	0,62±0,19*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,35	0,87±0,25*
ТГ, ммоль/л	1,20±0,48	1,35±0,46*
Коэффициент атерогенности, ед.	4,87±2,22	5,83±2,10**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * достоверность различий p<0,05; ** достоверность различий p<0,01; *** достоверность различий p<0,001

Анализ показателей ИМТ, липидов плазмы по половым признакам показал, что женщины в сравнении с мужчинами имеют большую массу тела, независимо от этнической принадлежности ($p<0,05$). По данным ВОЗ, около 30 % населения страдают избыточной массой тела, из них 16,8 % женщин и 14,9 % мужчин. У женщин достоверно высокий уровень ОХС ($p<0,001$) с большим содержанием в нем ХС ЛПНП ($p<0,001$). Уровень же антиатерогенного ХС ЛПВП, напротив, был значимо выше у женщин ($p<0,05$), *табл. 2*. Распространенность дислипопротеидемии увеличивается с возрастом, но встречается чаще у женщин, чем у мужчин [4]; у женщин она протекает доброкачественно; это связано, скорее, с более высоким содержанием в сыворотке крови антиатерогенного ХС ЛПВП [4, 8, 13].

Таблица 2

Характеристика показателей ИМТ и показателей липидограммы в зависимости от половой принадлежности

Всего, *n*=351	Мужчины, *n*=185	Женщины, *n*=166
Средний возраст, лет (*M*±*s*)	76,23±6,90	77,31±7,06
ИМТ, кг/м²	25,61±2,65	26,63±3,96*
ОХС, ммоль/л	4,71±1,02	5,32±1,07***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,22±1,00	3,76±1,04***
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,55±0,22	0,60±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,87±0,29	0,98±0,33*
ТГ, ммоль/л	1,21±0,49	1,32±0,46
Коэффициент атерогенности, ед.	5,05±2,16	5,53±2,19

Для выявления различий по возрастным критериям исследуемых разделили на три группы (*табл. 3*). В 1-й группе средний возраст составил 68,96±3,61 года, во 2-й — 79,62±2,80 года, в 3-й — 91,88±2,19 года. Лица пожилого и старческого возраста имели избыточный вес (26,78±3,62; 26,34±3,10 кг/м², соответственно) при сравнении с долгожителями, которые имели нормальный вес — 23,34±2,05кг/м², $p<0,001$. Были выявлены возрастные различия по уровню липидов сыворотки крови. Так, у пожилых по отношению к долгожителям отмечены достоверно высокие уровни ОХС (5,15±1,22 ммоль/л, $p<0,001$), ХС ЛПНП (3,58±1,12 ммоль/л, $p<0,05$), ХС ЛПОНП (0,61±0,26 ммоль/л, $p<0,001$), ТГ (1,35±0,57 ммоль/л, $p<0,001$). По уровню ХС ЛПВП существенной разницы не выявлено.

У лиц старческого возраста по отношению к долгожителям также выявлены достоверные различия: ОХС — 4,97±0,98 ммоль/л ($p<0,05$), ХС ЛПНП — 3,49±0,97 ммоль/л ($p<0,05$), ХС ЛПОНП — 0,58±0,19 ммоль/л ($p<0,005$), ТГ — 1,26±0,41 ммоль/л ($p<0,005$), КА — 4,51±2,24 ммоль/л ($p<0,005$). Анализ данных 2-й и 3-й групп показал, что уровень концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови был ниже у пациентов старческого возраста ($p=0,06$). Сравнение больных 1-й и 2-й группы показало, что у лиц пожилого возраста достоверно высокий уровень ХС ЛПВП (0,96±0,30 ммоль/л, $p<0,05$) и низкий КА (4,91±1,75 ммоль/л, $p<0,005$). В результате сравнительного анализа ИМТ, липидных параметров плазмы по возрасту выявлено, что долгожители имеют нормальный ИМТ и значимо низкие атерогенные фракции и высокий антиатерогенный ХС ЛПВП, что согласуется с результатами исследования долгожителей Ханты-Мансийского автономного округа [19]. У пожилых по сравнению со старыми обнаружен более высокий уровень ХС ЛПВП и низкий маркер атерогенности (КА), что, возможно, указывает на низкий риск ССЗ у этой возрастной категории больных.

Таблица 3

Характеристика показателей ИМТ и показателей липидограммы в зависимости от возраста

Всего, *n*=351	1-я группа, *n*=152	2-я группа, *n*=149	3-я группа, *n*=51
Средний возраст, лет	68,96±3,61	79,62±2,80	91,88±2,19
ИМТ, кг/м²	26,78±3,62	26,34±3,10	23,34±2,05
ОХС, моль/л	5,15±1,22	4,97±0,98	4,65±0,89
ХС ЛПНП, моль/л	3,58±1,12	3,49±0,97	3,11±1,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,61±0,26	0,58±0,19	0,46±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,30	0,86±0,28	0,99±0,40
ТГ, ммоль/л	1,35±0,57	1,26±0,41	1,01±0,36
Коэффициент атерогенности, ед.	4,91±1,75	5,94±2,56	4,51±2,24

Таблица 4

Характеристика показателей ИМТ и показателей липидограммы в зависимости от половой принадлежности и принадлежности к коренному и некоренному населению

Всего, *n*=185	Мужчины		Женщины	
	коренные, *n*=119	некоренные, *n*=66	коренные, *n*=84	некоренные, *n*=82
Средний возраст, лет	77,52±6,75	73,89±7,07	78,02±7,88	76,57±6,00
ИМТ, кг/м²	25,43±2,41	25,93±2,77	24,94±3,49	28,37±3,75
ОХС, моль/л	4,52±0,93	5,07±1,09	5,09±0,99	5,55±1,11
ХС ЛПНП, моль/л	3,07±0,93	3,50±1,88	3,48±0,99	4,06±1,03
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,52±0,21	0,61±0,24	0,58±0,23	0,62±0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,87±0,30	0,87±0,27	1,08±0,40	0,88±0,23
ТГ, ммоль/л	1,14±0,45	1,34±0,54	1,28±0,52	1,36±0,39
Коэффициент атерогенности, ед.	4,77±2,06	5,56±2,32	5,02±2,42	6,05±1,86

При сравнении по половым и этническим признакам (*табл. 4*), у НК мужчин выявлены достоверно высокие уровни ОХС — 5,07±1,09 ммоль/л ($p<0,005$), ХС ЛПНП — 3,50±1,88 ммоль/л ($p<0,001$), ХС ЛПОНП — 0,61±0,24 ммоль/л ($p<0,05$), ТГ — 1,34±0,54 ммоль/л ($p<0,05$) и КА — 5,56±2,32 ммоль/л ($p<0,05$) без существенной разницы по уровню ХС ЛПВП и ИМТ. Аналогично прослежено и в группе женщин: у НК средние показатели ОХС — 5,55±1,11 ммоль/л ($p<0,01$), ХС ЛПНП — 4,06±1,03 ммоль/л ($p<0,005$), КА — 5,02±2,42 ммоль/л ($p<0,05$) выше, чем у К. Уровень ХС ЛПВП, наоборот, ниже — 0,88±0,23 ммоль/л ($p<0,01$). Показатели ХС ЛПОНП и ТГ были частично выше у представительниц НК национальности ($p=0,25$, $p=0,26$), у них же была избыточная масса тела — 28,37±3,75 ммоль/л ($p<0,001$).

Таким образом, и в этой группе сравнения у представителей НК национальности были отмечены высокие атерогенные фракции липидов крови. Уровень ХС ЛПВП у мужчин не отличался, а у женщин был достоверно выше у К национальности. Результаты исследования в данной группе сравнения подтверждаются и другими работами, проведенными в этнических группах Прибайкалья, Бурятии, Горной Шории [9, 17, 22].

Выводы

Липидный профиль крови и индекс массы тела у представителей коренного и некоренного населения Республики Саха (Якутия) с ИБС имеют национальные (этнические), возрастные и половые различия.

У жителей некоренного населения выявлены достоверно более высокие атерогенные липиды крови и низкие липопротеины высокой плотности, а также более высокий индекс массы тела в сравнении с коренным населением.

Женщины в сравнении с мужчинами имеют избыточную массу тела и более высокий уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности.

Долгожители в сравнении с пожилыми и людьми старческого возраста имели нормальную массу тела, достоверно более низкие атерогенные фракции липидов плазмы и высокий антиатерогенный холестерин (липопротеины высокой плотности). У людей старческого возраста за счет низкого уровня липопротеидов высокой плотности выявлен высокий маркер атерогенности (коэффициент атерогенности).

У мужчин некоренной национальности в сравнении с коренными жителями достоверно выше атерогенные фракции липидов, без существенных различий по среднему уровню липопротеидов высокой плотности и индекса массы тела.

У женщин некоренной национальности в сравнении с коренными жителями выявлены достоверно более высокие средние уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности. У женщин коренного населения отмечен достоверно более низкий индекс массы тела и более высокий уровень липопротеинов высокой плотности.

Литература

1. *Акимова Е. В.* Ишемическая болезнь сердца и ее факторы риска в Тюмени: распространенность, динамика, прогнозирование: Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск, 2003. С. 46.

2. *Алексеев В. П., Иванов, К. И., Константинов В. В. и др.* Эпидемиология ИБС и особенности атеросклероза у мужчин Якутска // Тер. арх. 2001. Т. 73. № 1. С. 12–17.

3. *Аргунов В. А.* Патологическая анатомия и морфогенез атеросклероза аорты и коронарных артерий у жителей Якутии. Новосибирск, 2006. С. 184.

4. *Воробьёва Е. Н. и др.* Значение выявления дислипидемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2009. Т. 8. № 4 (прилож. 2). С. 17–18.

5. *Демографический ежегодник* Республики Саха (Якутия): официальное издание. Госкомстат РС(Я). Якутск, 2006.

6. *Доханова Г. В.* ИБС у коренного и некоренного населения г. Улан-Удэ по данным одномоментного проспективного исследования: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2001. С. 23.

7. *Иванов К. И.* Сердечно-сосудистая патология в Якутии // Рос. кардиол. журн. 2006. № 1. С. 52–57.

8. *Каннель У. Б.* Факторы риска ишемической болезни сердца у пожилых. Жак Ле Communications, Inc, 2002.

9. *Киреева В. В., Орлова Г. М.* Клинико-прогностическое значение факторов риска ИБС у различных этнических групп Прибайкалья // Сиб. мед. журн. 2006. № 4. С. 35–37.

10. *Климова Т. М.* Динамика распространенности артериальной гипертонии и ее связь с факторами риска среди мужского населения г. Якутск за период с 1984–1986 по 1998–2000 годы: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2001. С. 21.

11. *Корнильева И. В.* Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения Республики Саха (Якутия) и их медико-социальное значение: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004. С. 26.

12. *Кухарчук В. В.* Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века // Тер. арх. 2009. Т. 81. № 5. С. 14–20.

13. *Липовецкий Б. М.* Дислипидемия как фактор риска атеросклероза у мужчин и женщин после 60 лет: Тез. докл. Междунар. конгр. по гериатрической кардиологии и неинвазивной визуализации сердца совместно с XVI Ежегодной науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». Тюмень, 2009. С. 146–148.

14. *Лупанов В. П.* Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: место β-блокаторов // Consilium medicum. 2009. Т. 11. № 1. С. 111–116.

15. *Мейманалиев Г. С., Шлейфер Е. А., Мадаминов Я.К. и др.* Питание и распространенность ИБС и факторы риска ее возникновения среди мужчин 20–59 лет в зависимости от их этнической принадлежности // Вопр. питания. 1989. № 4. С. 28–30.

16. *Мычка В. Б., Чазова И. Е., Оганов Р. Г.* Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 1. С. 105–110.

17. *Поликутина О. М.* Основные факторы риска развития и распространенность ишемической болезни сердца у жителей Горной Шории: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2002. С. 26.

18. *Попова Е. К.* Особенности липидного и апопротеинового профилей сыворотки крови у больных ИБС в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. С. 18.

19. *Рупчева И. Н.* Состояние кардиореспираторной системы, социально-физиологическая характеристика долгожителей Ханты-Мансийского автономного округа-югры: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2005. С. 24.

20. *Седов К. Р., Манчук В. Г.* Экологическая обусловленность состояния здоровья малочисленных народностей Севера // Вестн. РАМН. 1994. № 7. С. 12–15.

21. *Шадрина О. В.* Особенности эпидемиологии дислипопротеидемий и других факторов риска ИБС среди мужского населения Якутска: Автореф. дис. канд. мед. наук. Якутск, 2002. С. 24.

22. *Шедоева М. Н.* Особенности факторов риска ишемической болезни сердца и гипертонической болезни среди коренного и некоренного населения г. Улан-Удэ: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2005. С. 24.

23. *Tanuseputro P., Manuel D. G., Leung M. et al.* Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Risk factors for cardiovascular disease in Canada // Canad. J. Cardiol. 2003. Vol. 9. № 11. P. 1249–1259.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 606–610

N. S. Arkhipova[1], E. K. Popova[1], L. V. Grigorieva[1], A. L. Ariev[2]

FEATURES OF THE LIPID PROFILE OF INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS POPULATION OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA) OF THE SENIOR AGE GROUPS WITH CORONARY HEART DISEASE

[1] Yakut Centre of Science of complex medical problems, Siberian branch of RAMS, 4th km, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk 677010; [2] St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru

351 patients of the senior age groups (elderly, senile age and long-livers) of indigenous and non-indigenous population with coronary heart disease were investigated. Atherogenous and antiatherogenous levels of blood lipids in representatives of non-indigenous population were authentically higher in comparison with indigenous one. Body weight index in long-livers is authentically more low 23,34±2,05 (p<0,001), and levels of high density lipoproteins, as well as low density lipoproteins, very low density lipoproteins, triacylglycerol in relation to elderly and to persons of senile age are higher. Women demonstrated authentically higher body weight index — 26,63±3,96 (p<0,05), higher level of cholesterol — 5,32±1,07 mmol/l (p<0,001), low density lipoproteins — 3,76±1,04 mmol/l (p<0,001), high density lipoproteins — 0,98±0,33 mmol/l (p <0,05), and also very low density lipoproteins, triacylglycerol, atherogenic index are higher. Ethnic, gender, age distinctions, levels of blood lipids at patients with coronary heart disease of elderly and senile age, and also the long-livers living in various regions of Sakha Republic (Yakutia) are revealed.

Key words: *coronary heart disease, indigenous population, non-indigenous population, elderly and senile age, long-livers, blood lipids, body weight index, ethnic distinctions*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 612.68

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 611–620

Х. Г. Алиджанова, Б. А. Кауров, О. В. Артемьева

ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВО: 1. СОЦИАЛЬНЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Российский государственный медицинский университет Росздрава, Научно-клинический центр геронтологии, 129226 Москва, ул.1-я Леонова, 16; e-mail: bokar@mail.ru

У долгожителей, которые страдали различной возрастной патологией, не были обнаружены или выявлены единичные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, употребление алкоголя) и более позднее, чем для других возрастных групп, присоединение других факторов (артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, анемический синдром, гиперфибриногенемия), ухудшающих прогноз жизни. Для пациентов данной возрастной группы были характерны полиморбидность, более позднее начало заболевания с меньшим количеством осложнений и некоторые особенности метаболизма, которые отличали их от пациентов других возрастных групп. Результаты представленного анализа позволяют рассматривать долгожительство как возможную модель изучения физиологического старения.

Ключевые слова: долгожители, сердечно-сосудистая система, факторы риска, заболеваемость

У большинства лиц старшего возраста наблюдаются разные формы преждевременного (патологического) старения, обусловленного заболеваниями, стрессами и другими факторами [7, 21]. В результате ослабления адаптационных способностей стареющий организм становится более уязвимым к действию неблагоприятных факторов, что приводит к возникновению заболеваний [15]. Закономерно наступающее, постепенное развитие возрастных старческих изменений организма (физиологическое старение) встречается крайне редко. Долгожителей (90 лет и более) можно рассматривать как классический пример физиологической старости на заключительном этапе онтогенеза [19, 22]. На основании серии исследований по изучению долгожительства в разных регионах бывшего СССР [14, 20] сделано заключение, что в формировании «жизнеспособности» принимают участие как генетические, так и «благоприятные» средовые компоненты, обеспечивающие более высокий уровень адаптационно-приспособительных реакций организма. Выявлена корреляционная зависимость между состоянием здоровья долгожителей и их наследственностью (наличием в роду долгожителей) [23]. Предполагается, что благоприятные генетические факторы уменьшают негативное влияние внешней среды на организм долгожителя [14, 15] или имеет место относительная устойчивость к неблагоприятным факторам среды [15, 38]. Вероятно, поэтому у долгожителей, имеющих долголетних родственников, доля практически здоровых составляет 65,6 %, а у не имеющих генеалогический анамнез — 46 % [14]. Наличие одного фактора риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или его отсутствие отмечено у 55,4 % 100-летних и у 14,2 % молодых людей, и, вероятно, долгожительство связано с минимумом ФР ССЗ [44]. Длительные многолетние клинические наблюдения показали, что у потомков 100-летних людей артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ИБС встречаются реже, чем у индивидуумов, не имеющих в роду долгожителей [23]. У последних темпы старения, заболеваемость и ее течение имеют свои особенности, отличимые от представителей других старших возрастных групп [3]. Для них характерно позднее начало кардиоваскулярных болезней (с 7–8–9-й декады жизни) и нефатальность течения больших кардиоваскулярных событий [2]. К 90–99 годам жизни уменьшается частота выявления онкологических заболеваний, увеличивается число нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [28]. Причиной смертности долгожителей является, в основном, кардиоваскулярная патология [4].

Особенности физиологии стареющего организма, полиморбидность и другие факторы затрудняют процесс формирования стандартов лечения и реабилитации старших возрастных групп [9] и долгожителей. В течение последних 10–15 лет в отечественной медицинской литературе мало освещались проблемы долгожительства. Учитывая вышеизложенное, возникает ряд вопросов: отличается ли морбидность (включая начало, длительность, осложнения, смертность) долгожителей от

лиц пожилого и старческого возраста; приемлема ли лекарственная терапия пожилых больных для долгожителей; как проводить профилактику заболеваний и реабилитацию долгожителей и др.

В НКЦ геронтологии в течение последних лет проводится исследование медико-биологических и социальных аспектов долгожительства [17, 18]. Изучение феномена долгожительства является одним из приоритетных направлений Федеральной целевой программы «Активное долголетие с высоким качеством жизни населения России». Целью настоящего исследования было изучение некоторых социальных, клинических, метаболических, генетических и иммунологических аспектов долгожительства. В первой части работы на примере долгожителей Москвы, находившихся на стационарном лечении в НКЦ геронтологии, рассмотрены некоторые социальные и клинические характеристики, а также особенности метаболизма.

Материалы и методы

В исследование включены 124 пациента (87 женщин и 37 мужчин) от 90 до 99 лет (средний возраст 92,2±0,5 года), которые находились на стационарном лечении в НКЦ геронтологии за период 2008—2010 гг. Были проведены анкетирование всех долгожителей, включающее вопросы о наличии или отсутствии в роду долгожителей, об образе жизни (физическая активность и работоспособность, курение и употребление алкоголя) и социально-экономическом статусе (материально-бытовые условия, образование); клиническое, лабораторное и инструментальное исследования. Долгожители были условно разделены на две группы: 1-я (41 пациент) — имеющие родственников долгожителей (отец, мать, дед, бабушка) и 2-я (26 пациентов) — не имеющие их. Остальные 57 долгожителей ничего не знали о судьбе своих родственников.

Лабораторное исследование включало определение показателей общего клинического анализа и биохимических показателей крови: уровней общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (моль/л), базального уровня глюкозы (ммоль/л), фибриногена (г/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), общего белка (г/л), билирубина (мкмоль/л) и печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глутаминтранспептидаза (ГТП)). Инструментальное обследование включало измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС); ЭКГ, эхо-КГ — 89 чел. (SDU-500 «Shimadzu», Япония); ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза; рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), определяемыми методом эхо-КГ, считали толщину миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки более 11 мм в диастолу; критерии Соколова—Лайона больше 38 мм; корнельское произведение >2440 мм×мс. Физиологический (или биологический) возраст больных определяли по анализу крови [6]. Состояние гемодинамики оценивали по расчетным формулам для следующих показателей: ударному объему (УО) сердца по формуле Старра [13], минутному объему сердца (МОС) [13], сократительной способности миокарда (ССМ) по формуле Пироговой [16], коэффициенту экономичности кровообращения (КЭК) [8], общему периферическому сопротивлению сосудов (ОПСС) по формуле Пуазейля [13]. Статистическую обработку проводили с помощью стандартного статистического пакета Statistica, версия 6. Корреляционные связи между показателями определяли с помощью непараметрического коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение

Известно влияние генетического (наличие в роду долгожителей) и внешних факторов (жизнь в мегаполисе, образование, ФР ССЗ) на продолжительность жизни человека [21, 23]. Средняя длительность проживания долгожителей в Москве составила 38,4 года. У всех долгожителей были удовлетворительные материально-бытовые условия проживания. Одинокими себя считали 36 %, остальные проживали с родственниками. Среди женщин-долгожителей не было многодетных. Почти все долгожители страдали тугоухостью (*табл. 1*). Достоверных гендерных отличий по уровню образования не было. Однако большинство женщин имели среднее специальное, а мужчины — высшее образование. Физически активными (среди них были лица, которые делали утренние пробежки) являлись 4,2 % женщин и 6,6 % мужчин. Для остальных была характерна низкая физическая активность, что отмечается другими исследователями [32]. Вместе с тем, 4 % долгожителей продолжали работать (преподаватели, ученые).

Ранее была установлена значительная вариабельность темпа старения у лиц старше 90 лет [14, 19], зависящая от разных факторов внешней среды.

Таблица 1

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторые социальные показатели долгожителей

Показатель	Женщины, *n*=87	Мужчины, *n*=37	*p*
Возраст, лет	90–99	90–97	
Средний паспортный возраст, лет	92,3±0, 3	92,0±0,4	>0,05
Средний физиологический возраст, лет	7,2±1,7	75,2±2,3	>0,05
Долгожительство в анамнезе, %	47,1±5,4	70,3±7,6	<0,05*
Образование, %			
без образования	2,1±2,1	0,0+0,2	>0,05
среднее неполное	12,7±4,8	10,5±7,0	>0,05
среднее	27,6±6,5	31,5±10,6	>0,05
среднее специальное	29,7±6,6	15,7±11,3	>0,05
высшее	27,6±6,5	42,1±8,3	>0,05
Физическая активность, %			
не ходит	14,2±4,1	22,1±7,3	>0,05
ходит с трудом с тростью	44,2±5,9	43,3±9,0	>0,05
ходит с тростью	22,8±5,0	20,0±7,3	>0,05
ходит медленно без трости	11,4±3,8	6,6±4,5	>0,05
ходит быстро, бегает	4,2±2,4	6,6±4,5	>0,05
Курение в анамнезе, %	1,4±1,3	41,3±9,1	<0,001*
Употребление алкоголя, %	1,4±1,3	17,2±7,0	<0,05*
Употребление алкоголя в настоящее время, %	1,4±1,3	3,4±3,3	>0,05
Избыточная масса тела, %	12,6±3,6	13,5±5,7	>0,05
Тугоухость, %	80,4±5,7	93,0±8,5	>0,05
Продолжает работать, %	0,7±0,2	0,9±0,2	>0,05
Начало заболевания, %			
с 6-й декады жизни	0,0+0,2	1,4±0,3	>0,05
с 7-й	2,3±0,1	3,8±1,2	>0,05
с 8-й	56,1±5,1	60,4±4,5	>0,05
с 9-й	41,6±7,6	34,4±6,2	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * разница статистически достоверна

Несмотря на длительное проживание в мегаполисе, средний физиологический возраст долгожителей был достоверно ниже паспортного (см. табл. 1), что косвенно указывает на более медленный темп старения по сравнению с другими возрастными группами. Подтверждением этому является отсутствие заболеваемости в молодом и среднем возрасте и более позднее начало заболеваний.

Кардиоваскулярные ФР имеют разную степень значимости в продолжительности жизни для молодых и лиц старшего возраста, включая 90- и 100-летних. Например, для больных старших возрастных групп и долгожителей повышенный уровень общего холестерина ассоциируется с долголетием и низкой смертностью от онкологических заболеваний и инфекций [24, 29, 30, 42]. Результаты изучения ФР ССЗ показали, что среди 100-летних лиц курильщиков было значительно меньше, чем в других возрастных группах [39]; они имели нормальные уровни глюкозы, общего холестерина, тромбоцитов крови при сравнении с 65—85-летними лицами [35]. Характерным для них было также и изменение некоторых показателей гемостаза, указывающих на гиперкоагуляцию [36, 37]. Нами были выявлены гендерные отличия по некоторым ФР ССЗ. Около половины мужчин-долгожителей курили и треть употребляли алкоголь (см. табл. 1). На момент исследования среди долгожителей курящих не было, но 3,4 % мужчин и 1,4 % женщин продолжали изредка и в небольших количествах принимать алкоголь. По данным других исследователей, среди 90- и 100-летних людей встречались лица, которые употребляли алкоголь и курили в течение 55—60 лет [14]. Избыточную массу тела имели свыше 12 % долгожителей, что несколько выше, чем у лиц старше 85 лет из общей популяции [26].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что роль наследственных факторов в долгожительстве с возрастом увеличивается [11]. Результаты нашего исследования косвенно подтверждают это. Ранее мы отмечали, что у долго-

жителей некоторые параметры метаболизма, лейкоцитарный индекс интоксикации были ниже в 1-й группе, что указывает на более выраженную степень антитоксической активности организма [2]. Несмотря на наличие некоторых ФР ССЗ (курение, алкоголь, АГ), более 50 % долгожителей 1-й группы (*табл. 2*) заболевали с 8-й декады жизни, а 14 % — с 90-летнего возраста. Долгожители 2-й группы имели, преимущественно, высшее образование, не употребляли алкоголь и курили реже, но заболевали достоверно раньше (с 6-й декады жизни), чем лица 1-й группы. Вероятно, высшее образование позволило им иметь лучшие социальные условия, вести здоровый образ жизни, что способствовало профилактике заболеваемости и увеличению продолжительности жизни. Ранее мы отметили, что среднее число болезней на одного долгожителя составляет 3,2 — это меньше, чем для лиц пожилого и старческого возраста [3]. Анализ частоты заболеваемости показал, что для долгожителей 2-й группы характерным было более тяжелое течение заболеваний, обусловленное полиморбидностью (ИБС, СД, анемический синдром, избыточная масса тела, формирование атеросклеротического порока сердца и сердечной недостаточности). Вместе с тем, среди долгожителей 2-й группы реже встречались лица, перенесшие ИМ и ОНМК. В связи с малой выборкой обсуждение данного факта затруднено. Таким образом, сравнительный анализ заболеваемости долгожителей 1-й и 2-й групп косвенно подтверждает тот факт, что на развитие, течение и прогноз заболевания влияет генетический фактор. Кроме того, у большинства долгожителей в молодом и среднем возрасте нет или имеются единичные ФР ССЗ. Изучение ФР ССЗ и частоты заболеваний у лиц 1-й группы (см. табл. 2) позволяет сделать очередной вывод, что у долгожителей действительно имеет место высокий

Таблица 2

Сравнительная характеристика долгожителей, имеющих и не имеющих в роду долгожителей

Показатель	Имеющие в роду долгожителей, *n*= 41	Не имеющие в роду долгожителей, *n*=26	*p*
Средний возраст, лет	92,4±0,5	92,0±0,6	>0,05
Употребляли алкоголь, %	18,1±6,1	0,0±0,2	<0,01*
Курили, %	22,7±6,6	18,7±6,6	>0,05
Высшее образование, %	41,0±7,8	86,0±5,9	<0,001*
Самообслуживание, %	83,0±5,9	77,0±7,1	>0,05
Начало заболеваний, %			
в молодом, среднем возрасте	0,0±0,2	0,0±0,2	>0,05
с 6-й декады жизни	7,0±4,0	26,0±7,4	<0,05*
с 7-й	28,0±7,1	58,0±8,3	<0,01*
с 8-й	51,0±7,9	16,0±6,2	<0,001*
с 9-й	14,0±5,5	0,0±0,2	<0,05*
ИБС			
стенокардия, %	81,8±6,1	100,0±0,2	<0,01*
инфаркт миокарда, %	31,8±7,4	12,5±5,6	=0,05*
Артериальная гипертензия, %	59,1±7,8	62,5±8,2	>0,05
Сердечная недостаточность, %	72,7±7,0	87,5±5,6	>0,05
Мерцательная аритмия, %	10,5±4,8	9,1±4,9	>0,05
Атеросклеротический порок сердца, %	50,0±7,9	76,9±7,1	<0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	9,1±4,5	6,2±4,1	>0,05
Сахарный диабет, %	0,0±0,2	12,5±5,6	<0,05*
Диагностированный остеопороз, %	45,4±7,9	46,1±8,4	>0,05
Избыточная масса тела, %	9,1±4,5	25,0±7,3	>0,05
Онкозаболевания, %	31,8±7,4	33,3±8,0	>0,05
Анемический синдром, %	45,4±7,9	87,5±5,6	<0,001*
Синдром Паркинсона, %	22,7±6,6	12,5±5,6	>0,05
Глаукома, %	5,0±3,4	14,3±5,9	>0,05
Катаракта, %	81,0±2,1	88,0±2,4	<0,05*

уровень адаптационно-приспособительных реакций организма, подтверждаемый тезисом о положительной роли генетического фактора в уменьшении негативного влияния окружающей среды. Анализ, проведенный на примере долгожителей 2-й группы, указывает на возможность продления жизни при отсутствии или минимуме ФР ССЗ.

Результаты исследования позволяют сделать предположение, что особенностью физиологии долгожителей является более позднее (чем для других возрастных групп) присоединение других ФР (АГ, анемический синдром и др.), ухудшающих прогноз жизни. Среди ФР ССЗ у 90- и 100-летних людей АГ является главенствующей (соответственно, 23,3 и 31%) [22, 25]. Следует отметить у долгожителей как высокое, так и низкое АД (особенно для лиц с сердечной недостаточностью) негативно влияет на прогноз жизни [33]. В нашем исследовании у долгожителей систолодиастолическая АГ диагностирована в 2–3 раза чаще (73,2% женщин и 66,6% мужчин), но систолическая АГ (у 4% долгожителей) — реже, чем у долгожителей Сибири [22] и других старших возрастных групп [1, 26, 34]. Длительность АГ у женщин-долгожителей составила в среднем 7,4±2,1, а у мужчин — 2,6±1,0 год, что значительно меньше, чем в других возрастных группах [1]. САД колебалось от 115 до 220 мм рт. ст. (среднее 141,3±2,7); ДАД — от 70 до 140 мм рт. ст. (среднее 93,7±10,7); пульсовое АД – от 40 до 100 мм рт. ст. (среднее 57,5±1,8); ЧСС — от 68 до 140 уд/мин (среднее 80,0±1,7). Признаки ГЛЖ, определяемые методами ЭКГ и эхо-КГ, выявлены, соответственно, у 45 и 41% долгожителей. АГ и ГЛЖ у долгожителей встречали реже, чем у лиц от 70–89 лет [1]. Выявлена тенденция к повышению ДАД, снижению пульсового АД и учащению ЧСС. Таким образом, у долгожителей, обращавшихся за медицинской помощью, позже, чем в других старших возрастных группах, развиваются АГ (которая чаще регистрируется у женщин и характеризуется, преимущественно, как систолодиастолическая АГ с тенденцией к более низкому пульсовому АД) и ГЛЖ.

Другим «поздним» ФР является анемический синдром. Частота анемии с возрастом увеличивается, ухудшая способность крови поддерживать надлежащий уровень тканевого дыхания, способствует ишемии миокарда и потенциально ухудшает прогноз ССЗ [8, 40, 41]. Причиной анемии в старшем возрасте являются возрастное снижение гемопоэтических резервов и хронические заболевания. Анемический синдром встречается у 22,7% лиц старше 90 лет [40] и в общей популяции у 14,2% лиц старше 85 лет [26]. Риск смерти у долгожителей значительно повышается при снижении гемоглобина менее 100 г/л для женщин и менее 110 г/л — для мужчин [40]. В настоящем исследовании примерно у половины женщин-долгожителей (выше, чем у 70–89-летних) и четверти мужчин-долгожителей (меньше, чем у 70–89-летних) диагностирован анемический синдром (*табл. 3*), который характеризовался, в основном, как легкая форма анемии. Анемический синдром не имел корреляционной связи с тяжестью ИБС ($p>0,05$), сердечной недостаточностью ($p>0,05$) и перенесенным ИМ ($p>0,05$). У долгожителей 2-й группы (см. табл. 2) анемия встречалась чаще, чем в 1-й группе, что является неблагоприятным признаком для прогноза кардиоваскулярных заболеваний.

Причиной скоропостижной смерти 96% долгожителей является острый коронарный синдром и сердечно-сосудистая недостаточность при ИБС [4]. Комплексное исследование показало, что ССЗ и заболевания нервной системы у лиц старше 90 лет встречаются чаще, чем у 100-летних [23]. Как видно из данных табл. 3, у долгожителей обоих полов одинаково часто диагностируются кардиоваскулярные (и их осложнения) и онкологические заболевания, болезни почек, анемический синдром. Особенностью течения кардиоваскулярных заболеваний у долгожителей является более позднее (с 7–9-й декады жизни) развитие их осложнений (ИМ, ОНМК) и относительная легкость их течения на фоне нормальных показателей липидов крови и гиперфибриногенемии (*табл. 4*). При сравнительном анализе заболеваемости выявлены гендерные различия (см. табл. 3). У женщин-долгожителей достоверно чаще диагностирована желчнокаменная болезнь, у мужчин — хронический бронхит и дисциркуляторная энцефалопатия III стадии. Следует отметить, что среди долгожителей мужчин относительно реже встречаются лица с АГ, но достоверно чаще у них развиваются признаки тяжелой цереброваскулярной недостаточности — дисциркуляторная энцефалопатия (79,9% мужчин и 52% женщин). Частота деменции у 90- (см. табл. 3) и 100-летних мужчин и женщин практически не различалась [43]. При сравнении с общей популяцией лиц старше 85 лет следует отметить, что у наших долгожителей реже диагностируются СД и бронхиальная астма, но одинаково часто встречаются онкологическая патология и нарушение почечной функции [26].

Таблица 3

Гендерная характеристика заболеваемости долгожителей

Нозология	Женщины, *n*=87	Мужчины, *n*=37	*p*
Артериальная гипертензия, стадия (%)			
I	4,2±2,3	3,3±3,2	>0,05
II	35,2±5,6	23,3±7,7	>0,05
III	33,8±5,6	30,0±8,3	>0,05
Стенокардия, ФК (%)			
I	15,4±4,2	13,3±6,2	>0,05
II	39,4±5,7	50,0±9,1	>0,05
III	38,0±5,7	23,3±7,7	>0,05
IV	2,8±1,9	6,6±4,5	>0,05
Инфаркт миокарда, %	28,1±5,3	20,0±7,3	>0,05
повторный	1,4±1,3	0,0+0,2	>0,05
Мерцательная аритмия, %	21,1±4,8	13,3±6,2	>0,05
Сердечная недостаточность, стадия (%)			
I	30,9±5,4	40,0±8,9	>0,05
II	47,8±5,9	33,3±8,6	>0,05
III	11,2±3,7	13,3±6,2	>0,05
Атеросклеротический аортальный порок сердца, %	46,8±6,2	36,6±8,7	>0,05
Атеросклеротический аортальный, митральный порок сердца, %	6,2±3,0	3,3±3,2	>0,05
Постоянный электрокардиостимулятор, %	1,9±1,9	11,1±6,0	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения, %	9,8±3,5	10,0±6,8	>0,05
повторное	0,0+0,2	6,6±5,4	>0,05
Транзиторные ишемические атаки, %	1,4±1,3	3,3±6,8	>0,05
Дисциркуляторная энцефалопатия, стадия (%)			
I	0,0+0,2	6,6±4,5	>0,05
II	42,2±5,8	40,0±8,9	>0,05
III	9,8±5,9	33,3±8,6	<0,05*
Смешанная деменция, %	9,8±3,5	16,6±8,6	>0,05
Синдром Паркинсона, %	15,4±4,2	16,6±6,8	>0,05
Хроническая венозная недостаточность, %	27,2±5,4	23,3±7,7	>0,05
Тромбоэмболия легочной артерии, %	5,5±3,1	0,0+0,2	>0,05
Тромбофлебит глубоких вен, %	5,5±3,1	8,3±5,6	>0,05
Сахарный диабет, %	2,8±1,9	0,0+0,2	>0,05
Анемический синдром, %	44,2±5,9	36,6±8,7	>0,05
Хронический бронхит, %	39,4±5,7	80,0±7,3	<0,001*
Туберкулез легких, %	11,5±3,8	23,3±7,7	>0,05
Хронический пиелонефрит, %	43,7±6,2	37,0±9,2	>0,05
Мочекаменная болезнь, %	12,8±4,0	23,3±7,7	>0,05
Хроническая почечная недостаточность, %	24,6±5,1	43,3±9,0	>0,05
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, %	9,8±3,5	20,0±7,3	>0,05
Неалкогольный стеатогепатит, %	19,4±4,8	10,0±5,4	>0,05
Желчнокаменная болезнь, %	56,6±6,8	26,9±8,6	<0,01*
Панкреатит, %	26,7±5,2	17,2±7,4	>0,05
Онкологические болезни, %	29,9±5,3	20,0±7,3	>0,05
Катаракта, %	82,7±4,9	65,0±10,6	>0,05
Глаукома, %	16,3±4,7	8,3±5,6	>0,05

В настоящем исследовании анализ частоты заболеваемости показал, что долгожители чаще страдают АГ, стенокардией, ИМ, сердечной недостаточностью и мерцательной аритмией, чем долгожители Сибири [22] и 100-летние лица [25]. Однако при сравнении с 70–79- и 80–89-летними лицами у долгожителей реже диагностируются ИБС, АГ, СД и ОНМК и чаще — ИМ, онкологические болезни, анемический синдром, хронический бронхит и язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки [1]. Результаты корреляционного анализа показали, что у мужчин частота встречаемости ИБС, анемического синдрома и ОНМК имела более выраженную прямую взаимосвязь с физиологическим возрастом, чем с паспортным ($\rho<0,05$).

С возрастом снижается общий метаболизм и уменьшаются УО и МОС. Уменьшение сердечного выброса отмечается уже с третьего десятилетия, а с 50 лет и старше — на 1% в год за счет систолического объема и некоторого урежения ЧСС [12]. В физиологических условиях между МОС и ОПСС существует обратная зависимость, благодаря чему поддерживается устойчивое среднее гемодинамическое давление. Повышение МОС наблюдается примерно у 20% всех случаев АГ, а повышение ОПСС — в 80–90% случаев [10]. КЭК вычисляется для определения уровня перенапряжения организма и степени его утомления. Превышение нормальных величин (норма = 2600 усл. ед.) указывает на переутомление организма.

Анализ некоторых гемодинамических показателей выявил следующее. У долгожителей женщин и мужчин УО (соответственно, 32,6±6,2 и 36,3±3,0 мл; $\rho>0,05$), МОС (соответственно, 2422,2±492,1 и 2276,3±342,8 мл; $\rho>0,05$), ССМ (соответственно 24,4±4,3 и 26,3±2,5 усл. ед.; $\rho>0,05$), КЭК (соответственно, 5077,1±635,3 и 4490,0±89,6 усл. ед.; $\rho>0,05$) были ниже, чем у лиц пожилого и старческого возраста [1], а ОПСС (соответственно, 5311,3±2085,2 и 3654,1±342,8 усл. ед.; $\rho>0,05$) соответствовало показателям пожилых лиц [1]. Таким образом, у долгожителей выявлено дальнейшее повышение ОПСС на фоне снижения ССМ, УО, МОС и КЭК, что требует соответствующей лекарственной коррекции; тем не менее, особенности течения АГ и некоторые показатели гемодинамики косвенно подтверждают высокие адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы долгожителей.

Таблица 4

Некоторые биохимические показатели крови долгожителей

Показатель	Женщины, *n*=87	Мужчины, *n*=37	*p*
Фибриноген, г/л	4,5±0,1	4,7±0,2	>0,05
Протромбин, %	99,6±1,4	96,2±2,6	>0,05
Мочевина, ммоль/л	7,2±0,5	9,2±0,7	<0,05*
Креатинин, мкмоль/л	90,5+3,4	114,5±7,4	<0,01*
Общий белок, г/л	67,8±0,7	70,3±1,4	>0,05
Глюкоза, моль/л	4,8±0,2	4,6±0,1	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	10,4 ±0,5	10,5±1,5	>0,05
АЛТ, МЕ/л	20,3±2,3	19,2±2,0	>0,05
АСТ, МЕ/л	25,3±2,0	24,6±1,7	>0,05
ЛДГ, МЕ/л	446,1±50,9	382,7±46,2	>0,05
ГТП, МЕ/л	22,0±3,7	100,6±40,0	=0,05*
Холестерин, ммоль/л	4,8±0,1	4,0±0,2	<0,01*
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,1	1,1±0,1	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	297,1±14,5	308,9±33,8	>0,05
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	3,6±0,1	3,9±0,1	<0,05*
Гемоглобин, г/л	112,5±1,9	120,4±3,0	<0,05*
Лейкоциты, $\cdot 10^{9}$/л	6,4±0,2	6,7±0,4	>0,05
СОЭ, мм/ч	16,8±0,9	19,1±1,5	>0,05

Генетические факторы долголетия и здоровья человека многообразны и затрагивают основные метаболические системы организма, каждая из которых регулируется своими генными сетями и имеет свои гены предрасположенности, в том числе и так называемые возрастрегулируемые (age regulated genes) [31]. Известно, что состояние метаболизма долгожителей может сохраняться на уровне более молодых возрастных групп [14, 35]. Это подтверждается тем, что у долгожителей редко встречаются признаки неалкогольного стеатогепатита (см. табл. 3). Ранее мы отметили, что для долгожителей характерны нормальные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации, уровней глюкозы и инсулина крови, индекс инсулинорезистентности составляет 1,3 [2, 3]. У 100-летних лиц средние уровни ферментов печени были нормальными, но азот мочевины — выше, чем в других старших возрастных группах (от 65 лет) [35]. Как видно из данных табл. 4, выявлены гендер-

ные различия по уровню мочевины и креатинина, общего холестерина, ГТП, гемоглобина и эритроцитов периферической крови. Средние значения мочевины и креатинина, ГТП, эритроцитов и гемоглобина крови мужчин-долгожителей были выше, чем у женщин-долгожительниц. Уровень общего холестерина крови у мужчин соответствовал показателям 80—89-летних лиц [1], но был достоверно ниже, чем у женщин-долгожительниц. Это косвенно подтверждает высокие адаптационные возможности женского организма. Средние значения общего холестерина и триглицеридов крови у мужчин-долгожителей были ниже, чем у 70—79-летних лиц ($p<0,05$). Результаты изучения биомаркеров воспаления у очень старых людей позволили сделать предположение, что для мужчин повышенный уровень С-реактивного белка и для женщин низкий уровень общего холестерина увеличивают риск смерти [24]. У лиц старшего возраста гипохолестеринемия является прогностически неблагоприятным показателем смертности от не сердечно-сосудистых причин, прежде всего рака [42]. У долгожителей мы не обнаружили прямой связи уровня общего холестерина с развитием онкопатологии ($p<0,05$).

Известно, что мочевая кислота — ФР ССЗ и смертности у лиц с патологией сердца. Кроме того, урикемия ассоциируется с нарушением почечной функции. Тем не менее, мочевая кислота — гидрофильный антиоксидант, который защищает клетки от окислительного повреждения [5, 27]. У мужчин-долгожителей уровни мочевой кислоты в крови выше, чем у женщин. У 90- и 100-летних лиц повышенные уровни мочевой кислоты коррелируют с низким риском развития когнитивных нарушений и увеличением продолжительности жизни [34]. Мы не обнаружили достоверных гендерных различий по уровню мочевой кислоты и их корреляционной связи с когнитивными нарушениями ($p<0,05$). При сравнении с другими возрастными группами [1] только у женщин-долгожителей уровень мочевой кислоты был выше, чем у 70—79 ($p<0,001$) и 80—89-летних лиц ($p<0,01$).

Результаты сравнительного анализа показали (см. табл. 4), что у долгожителей обоих полов уровень мочевины был достоверно выше, чем у лиц возрастной группы 70—79 (для женщин $p<0,01$; для мужчин $p<0,001$) и 80—89 лет (для обоих полов $p<0,01$) [1]. Уровень креатинина у женщин-долгожительниц был выше, чем у женщин 80—89 лет ($p<0,01$). Наши результаты совпадают с данными других исследователей [35].

Показано, что уровни фибриногена и гомоцистеина одинаково высоки у долгожителей обоих полов [29]. У 100-летних лиц выявлено парадоксальное для их возраста гиперкоагуляционное состояние, которое совместимо с долголетием и здоровьем данной возрастной группы [36]. В нашем исследовании средний уровень фибриногена у долгожителей-мужчин был выше, чем у 80—89-летних мужчин ($p<0,05$) и не имел корреляционной связи с тяжестью течения ИБС и ее осложнений ($p>0,05$). Уровень глюкозы крови долгожителей обоих полов был ниже, чем в других возрастных группах. Достоверные отличия выявлены только у мужчин-долгожителей по сравнению с мужчинами 80—89 лет ($p<0,05$).

Таким образом, у большинства долгожителей (даже при наличии полиморбидности и приеме лекарственных средств) ряд показателей крови укладывается в норму. Некоторые показатели метаболизма долгожителей (общий холестерин, мочевая кислота, мочевина и креатинин, фибриноген и другие) отличаются от показателей других возрастных групп. Повышенные уровни мочевой кислоты и общего холестерина у долгожителей снижают риск развития когнитивных нарушений, онкологических болезней и инфекций.

Заключение

В настоящей работе предметом исследования были долгожители, которые страдали различной возрастной патологией и получали соответствующее лечение. Тем не менее, у них не обнаружены или выявлены единичные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, употребление алкоголя) и более позднее, чем для других возрастных групп, присоединение других причин (АГ, ГЛЖ, анемический синдром, относительная гиперфибриногенемия), ухудшающих прогноз жизни. Долгожители по сравнению с другими старшими возрастными группами характеризовались меньшей полиморбидностью, более поздним началом заболеваний с меньшим количеством осложнений, некоторыми особенностями метаболизма. Несмотря на данный факт, результаты представленного анализа показывают, что долгожительство можно рассматривать как модель физиологического старения. Учитывая особенности метаболизма долгожителей и их гемодинамику, целесообразно

проведение более «мягкой» лекарственной коррекции, сочетающейся с метаболической терапией.

При сравнении с некоторыми социальными показателями долгожителей бывшего СССР [14], можно отметить, что, вероятно, за прошедшее время состав долгожителей претерпел некоторые изменения. Например, стало больше лиц, проживающих в мегаполисе; многие имеют высшее образование; меньше лиц физического и больше — умственного труда; значительно уменьшилось число многодетных семей; современная диагностика и лечение позволили расширить спектр заболеваемости долгожителей и проводить их профилактику и лечение.

Литература

1. *Алиджанова Х. Г., Кауров Б. А., Артемьева О. В., Лопырева О. И.* Фактор наследования долгожительства и его адаптогенное влияние на заболеваемость, качество жизни долгожителей Москвы // В сб.: XIV Междунар. симпоз. «Эколого-физиологические проблемы адаптации». М., 2009. С. 32–33.

2. *Алиджанова Х. Г., Кауров Б. А., Лопырева О. И.* Особенности течения сердечно-сосудистой патологии у долгожителей: Всерос. конф. с междунар. участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация–2009» // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. 2009. № 4 (прилож. 2). С. 16.

3. *Алиджанова Х. Г., Кауров Б. А.* Старение, возрастзависимые болезни и некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. мед. 2011. № 3 (в печати).

4. *Артюшкевич В. С., Езерская Л. В.* Скоропостижная смерть лиц старшей возрастной группы населения // Клин. геронтол. 2009. № 12. С. 13–16.

5. *Арутюнян А. В., Козина Л. С.* Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении // Успехи геронтол. 2009. № 1. С. 104–116.

6. *Белозерова Л. М.* Определение биологического возраста по анализу крови // Клин. геронтол. 2006. № 3. С. 50–52.

7. *Денисова Т. П., Малинова Л. И., Череватова О. М.* Старение и полиморбидность (биофизические аспекты). Саратов: Изд-во СМУ, 2006.

8. *Дубровский В. И.* Реабилитация в спорте. М., 1991.

9. *Захарчук А. Г., Подлесов А. М.* О некоторых методологических и практических проблемах стандартизации в гериатрии // Успехи геронтол. 2008. № 4. С. 607–613.

10. *Кардиология:* Рук. для врачей. Т. 1 / Под ред. Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. СПб.: Спецлит, 2008.

11. *Кауров Б. А.* О границах изменчивости видовой и индивидуальной продолжительности жизни человека // В сб.: II Симпоз. по искусственному увеличению видовой продолжительности жизни. М.: Наука,1980. С. 45–46.

12. *Коркушко О. В.* Клиническая кардиология в гериатрии. М: Медицина, 1980.

13. *Макаров В. А.* Физиология человека. М., 2001.

14. *Маньковский Н. Б., Минц А. Я., Кузнецова С. М. и др.* Долгожители: Нейрофизиологические аспекты. Л.: Наука, 1985.

15. *Образ жизни* и старение человека: Матер. симпоз. Киев: Здоровья, 1966.

16. *Пирогова Е. А.* Совершенствование физического состояния человека. Киев, 1989.

17. *Руководство по геронтологии* / Под ред. В. Н. Шабалина. М., 2005.

18. *Серова Л. Д., Силина З. Д., Кочеткова Л. П. и др.* Медико-социальные характеристики долгожителей Москвы // В сб.: Геронтология и гериатрия. 2005. Вып. 4. С. 6–8.

19. *Спасокукоцкий Ю. А., Барченко Л. И., Генис Е. Д.* Долголетие и физиологическая старость. Киев: Госмедиздат УССР, 1963.

20. *Татаринова О. В., Никитин Ю. П.* Некоторые демографические показатели старения и долгожительства в Якутии // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 525–534.

21. *Фролькис В. В.* Природа старения: Биологические механизмы развития старения. М.: Наука, 1969.

22. *Шабалин А. В., Воевода М. И., Черных Н. И. и др.* Долгожительство — модель изучения процесса старения // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 11–21.

23. *Atzmon G., Schechter C., Davidson W. et al.* Clinical phenotype of families with longevity // Amer. Geriat. Soc. 2004. Vol. 52. № 2. P. 274–277.

24. *Carriere I., Dupuy A., Lacroux A. et al.* Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people // J. Amer. Geriat. Soc. 2008. Vol. 56. № 5. P. 840–846.

25. *Cicconetti P., Tafaro L., Tedeschi G. et al.* Cardiovascular risk factors and diseases in centenarians // Recent Progr. Med. 2001. Vol. 92. № 12. P. 731–734.

26. *Collerton J., Jagger C., Kingston A. et al.* Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study // Brit. med. J. 2009. Vol. 339. P. b4904.

27. *Cutler R. G.* Antioxidants and aging // Amer. J. clin. Nutr. 1991. Vol. 53. P. 373S–379S.

28. *Driver J. A., Djousse L., Logroscino G. et al.* Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study // Brit. med. J. 2008. Vol. 337. P. a2467.

29. *Frisard M. I., Rood J. C., Fang X. et al.* Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease: are nonagenarians protected? // Age. 2009. Vol. 31. № 1. P. 67–75.

30. *Galioto A., Dominguez L., Pineo A. et al.* Cardiovascular risk factors in centenarians // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 106–113.

31. *Graham E., Rodwell J., Sonu R. et al.* The transcriptional profile of aging in the human kidney // PROSBiology. 2004. Vol. 2. № 12. P. 1–23.

32. *Johannsen D. L., DeLany J. P., Frisard M. I. et al.* Physical activity in aging: Comparison among young, aged, and nonagenarian individuals // J. appl. Physiol. 2008. Vol. 105. № 2. P. 495–501.

33. *Kim D., Hajjar I.* Blood pressure and mortality in very old people // J. Amer. Geriat. Soc. 2009. Vol. 57. № 5. P. 940–941.

34. *Li J., Dong B.-R., Lin P. et al.* Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians // Exp. Geront. 2010. Vol. 45. № 5. P. 331–335.

35. *Lio D., Malaguarnera M., Maugeri D. et al.* Laboratory parameters in centenarians of Italian ancestry // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 119–122.

36. *Mari D., Coppola R., Provenzano R.* Hemostasis factors and aging // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 66–73.

37. *Mari D., Ogliari G., Castaldi D. et al.* Hemostasis and aging // Immun. Aging. 2008. Vol. 5. P. 12.

38. *Motta M., Malaguarnera M., Ferrari E. et al.* Genealogy of centenarians and their relatives: A study of 12 families // Arch. Geront. Geriat. 2007. Vol. 45. № 1. P. 97–102.

39. *Nicita-Mauro V., Balbo C., Mento A. et al.* Smoking, aging and the centenarians // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 95–101.

40. *Paltiel O., Clarfield M.* Anemia in elderly: Risk marker or risk factor? // CMAJ. 2009. Vol. 4. P. 129–130.

41. *Sarnak M., Tighiouart H., Manjunath G. et al.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // JACC. 2002. Vol. 40. P. 27–33.

42. *Schatz I. Z., Masaki K., Yano K. et al.* Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: a cohort study // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 351–355.

43. *Xie J., Matthews F. E., Jagger C. et al.* The oldest old in England and Wales: a descriptive analysis based on the MRC Cognitive Function and Aging Study // Age Aging. 2008. Vol. 37. P. 396–402.

44. *Zyczkowska J., Klich-Raczka A., Wizner B. et al.* The prevalence of cardiovascular risk factors among centenarians is low: risk factors in centenarians // Europ. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2006. Vol. 13. № 6. P. 993–995.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 611–620

H. G. Alidzhanova, B. A. Kaurov, O. V. Artemyeva

LONGEVITY: 1. SOCIAL, CLINICAL AND SOME METABOLIC ASPECTS

Russian State Medical University, Scientific and Clinical Center of Gerontology, 16, 1st Leonova st., Moscow 129226; e-mail: bokar@mail.ru

We haven't found or identified individual risk factors of cardiovascular diseases (smoking, drinking habit) and a later accession of other risk factors (arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, anemia, hyperfibrinogenemia) in nonagenarians with different age-related diseases. This age group was characterized by comorbidity, delayed onset of the disease with fewer complications and some features of metabolism as compared to other age groups. These results enable us to consider longevity as possible model of successful aging.

Key words*: nonagenarians, cardiovascular system, risk factors, morbidity*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 614.88:613.98

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 621–623

N. Despotović[1, 2], P. Erceg[1, 2], D. P. Milošević[1, 2], M. Davidović[1, 2]

ACUTE GERIATRIC UNITS

[1] University of Belgrade, Medical School, 8 dr Subotića Str., Belgrade 11000, Serbia; [2] Clinical Center Zvezdara, Geriatric Department, 31 St. Preševska, Belgrade 11000, Serbia; e-mail: ndsp@beotel.net

Together with increase of population of elderly people, there is an increase of the number of hospital admission for emergencies, especially for elderly people. Serbia shares this need for Acute Geriatric Units (AGU). The National Programme of Health Care of Elderly People Improvemment is planning to open the Geriatric Ward in every regional general hospital in Serbia. But in cities with several hospitals, there is a waste need for geriatric ward capable of taking acute care. So, there is a need for geriatric wards in Serbia nowadays. The main targerts for AGU should be: the comprehensive geriatric assessment, prevention of development of worsening of delirium, decubital wounds, incotinence, improving mobility and early planning of discharge. The multidisciplanary team, which includes physicians, nurses, physiatrist and social worker, is the best solution for getting this target day by day. Thus, one of the distinctive features of Acute Geriatric Units should be comprehensive geriatric assessment, the prevention of geriatric syndrome and early planning of discharging the elderly patient.

Key words: elderly, acute care

Hospital admissions for emergencies increase

Hospital admissions for emergencies have continued to increase year on year, with the largest increase for elderly patients! It so emphasized that there are some thoughts that the future of in-patient emergincy medical care is the care of the older adult! Also, there is an age-related increase of comorbidity and disability. Frailty, one of the main charateristics of geriatric medicine, is in the focus of interest according to comorbidity and disability prevention [6].

Serbia needs geriatric departments

The number of eldelry in Serbia rapidly grows. There is an astimation that this increase should include mainly the number of elderly older then 80 years. As Serbian people growing old, their medical needs are growing even in the greater extent.

The National Programme of Health Care of Elderly People Improvemment is planning to open the Geriatric Ward in every regional general hospital in Serbia. But in cities with several hospitals, there is a waste need for geriatric ward capable of taking acute care. So, there is a need for geriatric wards in Serbia nowadays.

Acute geriatric units

Acute Geriatric Unit is defined as hospital units with their own physical location and structure and run by a specialised multidisciplinary team with direct responsibility for care of elderly people with acute medical disorders, including acute exacerbations of chronic disorders.

Acute Geriatric Units (AGU) should be of the great importance in such organization. It should be run by skilled stuff trained not only for emergency protocols but also for treating the elderly persons. Older patient is not cured if he come to hospital «on his feet» and goes out «on the wheels». Understanding the special needs of elderly patients helps to get this distant target.

Comprehensive geriatric assessment

Comprehensive geriatric assessment (CGA) is a set of approaches based on the qualitative aproved assessment on the admissioan of elderly patients and it includes not only the health examination but the assessment of functional capability and social care needs also. Clinical examination and taking the medical history are not enough. Can the patient move his arms and legs, can he walk alone or with other help can help us in treatment already in acute geriatric units. Does he live alone or in nurse home. Does he have a motive for recovery. Those questions had a high importance in planning rehabilitation of patient. In-patient CGA may reduce short-term mortality, increase the chances of living at home at one year and improve physical and cognitive function [3].

«Bread and butter of the geriatric medicine»

There are some other characteristics of treating elderly in AGU. Since the «bread and butter of the geriatric medicine» are loss of mobility, falls, confu-

sion, incontinence and polypharmacy, the medical stuff of AGU should undertake all activitities needed to prevent their development. The development and preventing worsening of delirium should be one of main tasks of AGU medical stuff.

Who should be the patient of AGU?

The patients of AGU should be elderly patients with acute illness with complex medical problems and comorbidities, usually with «geriatric giants» syndrome, with reversible functional disabilities or with reversible inability. Also, in the focus should be the elderly patients with curable acute diseases or with illness with successful rehabilitation with the one target — bringing them back to their ordinary life activities.

Predictive factors of outcome on admission to an AGU are limited activities of daily living [1]. Predictors of greater in-hospital length of stay are: reduced mobility, falls, cognitive impairment, malnutrition, incontinence, delirium, living alone [4].

Who should not be the patient of AGU?

The patients of AGU should not be: the patient of non-curable chronic disease, the functional disable patient with no chance of recovery, the patient in terminal stadium of disease and the «social ill» patient, whose the only guilt is his unsolved social case. These patients need units like any other unit of internal medicine. Beds, equipment, methodology and organization itself should be very similar.

Training needed for working in AGU

The physician should have not only experience in working with elderly patients, but also in working the most common cardiovascular diseases as they are the wored leading cause of morbidity and mortality. They should have knowledge of some characteristics of myocardial infarction in elderly (unusual symptoms, the delay of increase of cardiospecific biomarkers, heart failure as usual complication..) and the basic of stroke characteristics manifesting in old age (lack of communication, developing of delirium, inability to having eat and drink..). One of the main targets in AGU should also be avoiding of the development of delirium.

Nurses in AGU should be familiar with provision of care to elderly, especially those with «geriatric giants» syndrome, like incontinent elderly and those with bedsore. They should also be a part of interdisciplinary geriatric team with daily influence not just on treatment the elderly patient but to help improving his functional ability and social rehabilitation.

Daily activities of AGU

Daily activities of AGU staff include daily review of physical, cognitive and psychosocial function and use of protocols to improve self-care, continence, nutrition, mobility, sleep, skin care and mood. The multidisciplanry team including physician, nurses, physiatrist and social worker at least is the best answer for these daily activities [5].

Early planning of discharge

One of the distinctive features of AGU should be early planning of discharge. Optimally, social worker from the interdisciplinary geriatric team should accompany older patient to his home. The representative of local community should welcome the patient at his home discussing with him about his current needs. Previously, before discharge happen, the contact of interdisciplinary geriatric team and the local community about each elderly patient planning for discharge should be made [2].

Conclusion

There is need for Acute Geriatric Units in Sebia. One of the distinctive features of Acute Geriatric Units should be comprehensive geriatric assessment, the prevention of geriatric syndrome and early planning of discharging the elderly patient.

References

1. *Alacron T., Barcena A., Gonzales-Montalvo J. I. et al.* Factors predictive of outcome on admission to acute geriatric ward // Age Aging. 1999. Vol. 28. P. 429–432.

2. *Baztan J. J., Lopez-Arieta J., Rodriguez-Manas L., Rodriguez-Artalejo F.* Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis // Brit. med. J. 2009. Vol. 338. b50. doi: 10.1136/bmj.b50

3. *Ellis G., Langorne P.* Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients // Brit. med. Bull. 2005. Vol. 71. P. 45–59.

4. *Harari D., Martin F. C., Buttery A. et al.* The older persons' assessment and liason team «OPAL»: evaluation of comprehensive geriatric assessment in acute medical inpatients // Age Aging. 2007. Vol. 36. P. 670–675.

5. *Parker S.G., Fadayevatan R., Lee S. D.* Acute hospital care for frail older people // Age Aging. 2006. Vol. 35. P. 551–552.

6. *Schellevis F. G., Van der Valden J., Van de Lisdon K. E. et al.* Comorbidity of chronic diseases in general practice // J. clin. Epidem. 1992. Vol. 47. P. S253–S255.

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 621–623

Н. Деспотович[1, 2], П. Эрчег[1, 2], Д. П. Милошевич[1, 2], М. Давидович[1, 2]

ПУНКТЫ СКОРОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

[1] Белградский университет, 8 ул. Докт. Суботика, Белград 11000, Сербия; [2] Клинический центр «Звездара», 31 Св. Прешевска, Белград 11000, Сербия; e-mail: ndsp@beotel.net

С увеличением численности пожилых людей увеличивается число их госпитализаций по вызову скорой помощи. Сербия тоже нуждается в пунктах скорой гериатрической помощи. В Национальной программе усовершенствования здравоохранения пожилых людей планируется открыть гериатрический пункт в каждой региональной больнице в Сербии. Но в городах с несколькими больницами есть дополнительная потребность в гериатрическом пункте, способном к оказанию скорой помощи. Главными задачами такого пункта должны быть: всесторонняя гериатрическая оценка, предотвращение ухудшения ментального статуса, пролежневых ран, недержания мочи, улучшение подвижности и раннее планирование выписки. Лучшее решение этой проблемы — создание мультидисциплинарной бригады, которая включала бы врачей, медсестер, психиатра и социального работника. Таким образом, отличительными особенностями пунктов скорой гериатрической помощи должны быть всесторонняя гериатрическая оценка, предотвращение гериатрического синдрома и раннее планирование выписки пожилого пациента.

***Ключевые слова**: пожилые люди, скорая гериатрическая помощь*

© Е. А. Темникова, 2010
УДК 616.12-007.26-036.12-08-039.57-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 624–629

Е. А. Темникова

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Омская государственная медицинская академия, 644043 Омск, ул. Ленина, 12; e-mail: temnikovaomsk@mail.ru

Низкая приверженность к лечению является одной из причин неудовлетворительных результатов терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старческого возраста. Для увеличения степени соблюдения врачебных рекомендаций предложено совместное ведение больных медицинской службой и прошедшими специальное обучение социальными работниками. Как показали результаты представленного клинического наблюдения, это повышает эффективность терапии и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пациенты старческого возраста, социальные работники, приверженность к лечению

Одной из главных причин отсутствия ожидаемых результатов лечения амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является низкая приверженность к терапии. По выражению Dr. Charles Everett Koop: «Лекарства не работают у пациентов, которые их не принимают». Чаще других нарушают медицинские рекомендации лица старшего возраста [13, 23]. Так, исследование с контролем вновь назначенного Дигоксина у больных с ХСН в возрасте от 65 до 99 лет выявило, что в среднем больные не принимали препарат 111 дней из 365, достаточное количество лекарства для терапии в течение всего года наблюдения имели только 10 % участников [20]. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пожилых, можно разделить на пять групп: социально-экономические условия; организация системы здравоохранения; тяжесть состояния больного; вопросы терапии и аспекты, связанные с конкретным пациентом [24]. К декомпенсации состояния с увеличением потребности в госпитализации чаще всего приводят поведенческие особенности, погрешности в диете и приеме медикаментов [7, 22]. Степень соблюдения рекомендаций значительно снижают выраженная старческая немощность, недержание мочи, падения, когнитивные изменения [12, 25, 26], сенсорные нарушения (снижение зрения, слуха, изменения вкуса и запаха), связанная с возрастом сопутствующая патология (артриты, хронические заболевания легких и другие) [19]. Социальные факторы, например социальная изоляция (в первую очередь из-за смерти одного из супругов), депрессия и тревожные нарушения, сопровождающие старение, не только уменьшают приверженность к терапии, но и ухудшают прогноз жизни при сердечной недостаточности [1, 3, 7–9, 16].

Для всестороннего анализа и решения проблем амбулаторных пациентов за рубежом применяют многопрофильный подход с участием не только врача общей практики, кардиолога и медицинской сестры, но и специалистов других профилей (диетолог, социальный работник, клинический фармацевт, духовенство, специалист по реабилитации и паллиативной медицине) [17, 24]. Основные цели работы таких команд — повышение приверженности пациента к медикаментозному лечению, увеличение степени соблюдения диетических рекомендаций, развитие навыков самоконтроля, обеспечение более свободного доступа к медицинским услугам, оптимизация лекарственной терапии. По данным метаанализа 36 исследований (8 341 пациент в 13 странах), многопрофильный подход приводит к статистически значимому уменьшению общего риска смерти и частоты повторных госпитализаций [15, 18]. Кроме того, по данным ряда исследований, подобные вмешательства снижают затраты на лечение и улучшают качество жизни (КЖ) больных ХСН [2, 5, 6, 10, 11, 14, 21]. Хотя состав и формы работы членов команды при многопрофильном подходе могут меняться в разных условиях и регионах, одним из обязательных участников, часто координатором мультидисциплинарных команд является социальный работник, причем за рубежом это лица, имеющие специальную профессиональную подготовку (высшее образование) и входящие в штат лечебных учреждений. В Российской Федерации организация помощи,

сочетающей социальное и медицинское направления, развивается на стыке двух самостоятельных отраслей — здравоохранения и социальной защиты [4]. В государственных учреждениях социальной помощи на дому (комплексные центры социального обслуживания населения на дому) работой непосредственно с опекаемыми лицами занят социальный работник, не имеющий специального профессионального образования, а организует его деятельность сотрудник с высшим специальным образованием — специалист по социальной работе (по зарубежной терминологии именно он является «социальным работником»). Функциональные обязанности соцработника предусматривают, в том числе, и социально-медицинскую помощь, однако на практике ее оказание ограничивает либо делает невозможным отсутствие подготовки. Медицинские работники первичного звена здравоохранения также не имеют специальных знаний по социальным проблемам, не представляют структуру и возможности существующей государственной системы социальной помощи на дому, хотя должны помогать пациентам в решении вопросов медико-социального характера. Таким образом, граждане, страдающие хроническими заболеваниями с ограничением способности к самообслуживанию, оказываются под наблюдением двух служб, не координирующих действия друг друга из-за отсутствия соответствующей специальной подготовки и общих нормативных документов, регламентирующих порядок взаимодействия. Первым шагом к объединению усилий может стать терапевтическое обучение социальных работников. Г. И. Нечаевой и соавт. (2007) показано, что у соцработников после занятий по теме «хроническая сердечная недостаточность у лиц старческого возраста» не только повысился уровень знаний о симптомах ХСН, методах оказания помощи, но и изменилось понимание их роли в социально-медицинской помощи и возможностях совместной работы с первичным звеном амбулаторной медицинской службы. Соцработник, прошедший подготовку, мог контролировать симптомы заболевания, уровень артериального давления и частоту пульса, организовать регулярный прием медикаментов, способствовать соблюдению врачебных рекомендаций по диете и физическим нагрузкам, помочь в выполнении санитарно-гигиенических мероприятий, оказать при необходимости первую медицинскую помощь и ориентировался в ситуациях, требующих внепланового обращения к врачу.

Материалы и методы

Для оценки влияния терапевтического обучения социальных работников на эффективность амбулаторной терапии лиц старческого возраста с ХСН проведено сравнительное открытое параллельное проспективное клиническое наблюдение случайной выборки из 130 пациентов (средний возраст 80,7±3,76 года, мужчины — 21,7±3,76 %, женщины — 78,3±3,76 %), сформированной методом случайных чисел с помощью программы Excel путем отбора по амбулаторным картам лиц, наблюдавшихся с диагнозом ХСН, в районных поликлиниках Омска, обслуживаемых социальными работниками. Критерии исключения: наличие факторов, затрудняющих адекватное наблюдение за больными, — злоупотребление алкоголем, психические и интеллектуальные нарушения; имеющееся другое заболевание в терминальной стадии, которое в течение предстоящего года могло оказывать выраженное влияние на риск летальности, болезненность и КЖ пациента, неспособность заполнять вопросники, предусмотренные протоколом исследования. Участников наблюдения рандомизировал по телефону человек, не участвующий в исследовании, на группы «контрольная» (65 чел.) и «вмешательства» (65 чел.). Всех пациентов постоянно наблюдала участковая служба. Осмотр кардиолога для уточнения диагноза и коррекции медикаментозной терапии был проведен в начале исследования, через 6 мес и через год, при необходимости по назначению участкового врача осуществлялись дополнительные консультации кардиолога. С социальными работниками, обслуживающими группу вмешательства, предварительно было проведено терапевтическое обучение по теме «хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы». Анализу подлежали:

1) непосредственные клинические эффекты:

• функциональное состояние больных по методике, основанной на мнении врача — классификации New York Heart Association (NYHA);

• выраженность субъективных проявлений (одышка, сердцебиение, слабость, быстрая утомляемость, ортопноэ);

• количественная характеристика симптомов ХСН по данным клинического исследования (тахикардия, частота дыхательных движений, отеки нижних конечностей, гепатомегалия, гидроторакс, асцит);

2) изменения КЖ пациентов, связанного со здоровьем;

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Группа вмешательства*, *n*=60	Контрольная группа*, *n*=60
Возраст, лет	80,6±3,62	80,6±3,86
Мужчины/женщины	17/43	9/51
Функциональный класс		
II	33	28
III	27	32
Стадия		
IIА	47	41
IIБ	12	18
III	1	1
Возможные этиологические факторы		
Ишемическая болезнь сердца	60	56
Артериальная гипертензия	51	49
Сахарный диабет	8	8
Сопутствующая патология		
Дисциркуляторная энцефалопатия	57	49
Хронические заболевания дыхательной системы	18	16
Хронические заболевания мочевыводящих путей	11	25
Язвенная болезнь и эрозивные поражения двенадцатиперстной кишки и желудка	18	17
Заболевания суставов	37	30
Анемия	2	5
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	6	4

* *p*>0,05 для всех показателей

3) частота развития осложнений (застойная пневмония, острая сердечная недостаточность).

Оценку КЖ проводили по хорошо валидизированной методике, чаще всего используемой у лиц старших возрастных групп с ХСН, — общего опросника Medical Qutcomes Study—Short Form (SF-36) и специального опросника DASI (Duke Activity Status Index — индекс активности Дьюка), полученных в Межнациональном центре исследования качества жизни (Санкт-Петербург). Ответы после расчета представлены в виде показателей в баллах со значениями для опросника SF-36 от 0 до 100 по каждой из восьми шкал с графическим представлением профиля КЖ и от 0 до 58,2 для индекса активности Дьюка. Интегральный показатель КЖ (значение от 0 до 1) рассчитывали путем перевода результатов опросника SF-36 в показатели 6 dimensional multi-level classification (SF-6D) с помощью программы, полученной из Университета Шеффилда (Великобритания). Для анализа данных применены методы описательной статистики, критерий Манна—Уитни при оценке качественных показателей в группах сравнения и критерий Вилкоксона для опытных данных повторных измерений при альтернативном варьировании. Данные описаны в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — стандартное отклонение.

Среди 65 пациентов, рандомизированных в группу вмешательства, двое были исключены из наблюдения из-за переезда в другое место жительства, двое выбыли в связи с заменой в период наблюдения обученного социального работника, одна пациентка (1,5±1,53 % от численности группы) умерла дома. Патологоанатомическое исследование не проводили; со слов окружающих, смерть произошла внезапно. Среди 65 больных контрольной группы один был исключен из исследования

Таблица 2

Динамика состояния пациентов

Функциональный класс по NYHA	Группа вмешательства, *n*=60		Контрольная группа, *n*=60	
	исходно	через год	исходно	через год
II	33	39**	28	23*
III	27	21**	32	35*
IV	–	–	–	2*
Duke Activity Status Index	7,4±5,04	8,5±4,76***	9,2±5,15	9,2±4,47*
Интегральный показатель КЖ	0,48±0,012	0,52±0,014***	0,48±0,012	0,50±0,010*

* *p*>0,05; ** *p*=0,01; *** *p*=0,001

в связи с переездом в другое место жительства, один — из-за отказа от социального обслуживания на дому, один — в связи с отказом от наблюдения, двое — из-за выявления при наблюдении факторов, затрудняющих адекватное наблюдение за больными (злоупотребление алкоголем, психические нарушения). Таким образом, полнота наблюдения составила 92 %, а конечный анализ включал данные 120 больных.

Результаты и обсуждение

Исходно сравниваемые группы не различались достоверно по возрасту, полу, тяжести сердечной недостаточности, возможным этиологическим факторам ХСН, сопутствующей патологии, объему медикаментозной терапии, симптомам заболевания и частоте госпитализаций (*табл. 1, 2*). Статистически значимого отличия показателей КЖ в группах в начале наблюдения не выявлено, хотя у контрольной группы в среднем был выше индекс активности Дьюка, но меньшая визуально площадь под кривой, отражающей баллы по шкалам SF-36 (*рис. 1*, см. табл. 2).

Оценка через год функционального состояния выявила, что в группе вмешательства улучшение функционального состояния, то есть снижение функционального класса (ФК) ХСН по NYHA хотя бы на один класс, произошло у 6 из 60 больных (10 % от больных в группе вмешательства, p=0,01), повышения ФК не отмечено ни у одного больного этой группы. В контрольной группе имелась статистически недостоверная тенденция к ухудшению: ФК снизился у 7 из 60 больных (11,7 %) на один и у одного (1,7 %) — на два класса. Индекс DASI, то есть оценка функционального состояния с помощью методики, основанной на мнении пациента о возможности выполнения им определенных физических нагрузок, за время наблюдения достоверно улучшился в группе вмешательства и не изменился в контрольной группе (см. табл. 2).

Анализ КЖ выявил в динамике увеличение интегрального показателя КЖ в группе вмешательства (0,48±0,092 против 0,52±0,107, p=0,0005) и статистически достоверное улучшение КЖ по шкалам SF-36: физическое функционирование (p=0,0004), жизнеспособность (p=0,032), социальное функционирование (p=0,02), ролевое эмоциональное функционирование (p=0,005), психологическое здоровье (p=0,001). В контрольной группе при визуальном незначительном улучшении

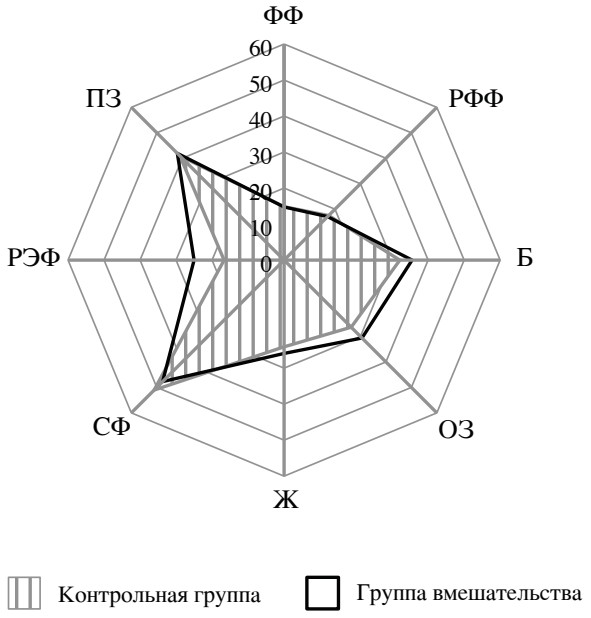


Рис. 1. Профили качества жизни в обеих группах исходно (опросник SF-36).

Здесь и на рис. 2: ФФ — физическое функционирование, РФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психологическое здоровье

по шкале ролевое эмоциональное функционирование не получено достоверного изменения показателей опросника SF-36 и интегрального показателя КЖ (см. табл. 2, *рис. 2*).

В группе вмешательства снизились количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности, и повторных госпитализаций по поводу ХСН, общее число дней стационарного лечения, в то время как в контрольной группе имелась статистически недостоверная тенденция к увеличению количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, и частоты повторных госпитализаций (*табл. 3*).

Таблица 3

Частота госпитализаций

Госпитализации в течение года	Группа вмешательства, n=60		Контрольная группа, n=60	
	исходно	через год	исходно	через год
Связанные с ХСН	13	5**	9	12*
Повторные	3	1*	2	3*
Общее число дней	355	298***	320	366***

* p>0,05; ** p=0,02; *** p=0,03

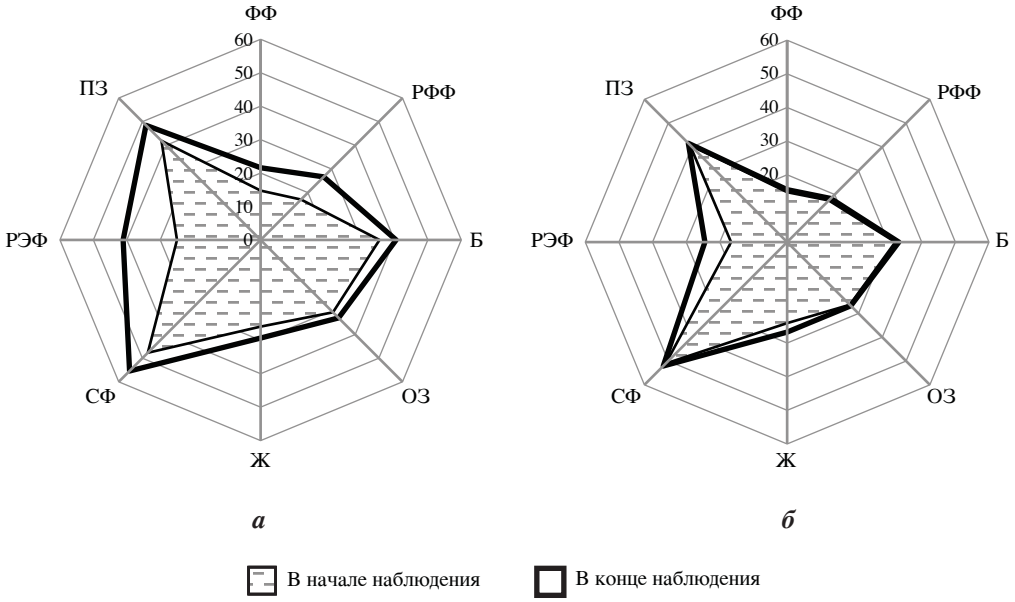


Рис. 2. Изменение качества жизни в динамике: а — в группе вмешательства, б — в контрольной группе (опросник SF-36)

Выводы

Совместное наблюдение пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью сотрудниками первичного звена здравоохранения и специально подготовленными социальными работниками приводит к улучшению функционального состояния больных со снижением ФК по NYHA, уменьшению потребности в госпитализациях, обусловленных усилением симптомов ХСН, снижению общего числа дней стационарного лечения и улучшению качества жизни по большинству показателей опросника SF-36, индексу активности Дьюка, интегральному показателю качества жизни.

С учетом физиологических изменений при старении и множественной сопутствующей патологии, для улучшения результатов амбулаторного лечения лиц старческого возраста особенно актуально соединение социальной защиты и медицинской помощи в единую систему медико-социальной помощи, учитывающую и обеспечивающую все проблемы и потребности пациентов. Такой подход может улучшить не только качество жизни пациентов, но и результаты лечения за счет постоянного соблюдения врачебных рекомендаций. Как отметил David B. Nash: «Стоимость низкой комплаентности пациентов, вероятно, десятки миллиардов долларов в год на излишние осложнения и госпитализации. Если мы улучшим приверженность к терапии, мы сделаем существующую систему медицинской помощи лучше, независимо от того, какие реформы здравоохранения последуют в конечном итоге».

Литература

1. *Авдеев С. Н., Аникин В. В., Анохин В. Н. и др.* Клиническая гериатрия: Рук. по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.) / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. 3. С. 16, 17, 85–87.
2. *Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Банщиков Г. Т. и др.* Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью: Результаты Российской программы «ШАНС» // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8. № 3. С. 112–116.
3. *Голубева Е. Ю., Данилова Р. Д., Кондратова Е. А., Коскинен С.* Взаимодействие и ответственность семьи и государства по уходу за пожилым человеком в России и Финляндии: кросскультурный контекст // Клин. геронтол. 2008. Т. 14. № 5. С. 3–10.
4. *Мартыненко А. В.* Медико-социальная работа: теория, технология, образование. М.: Наука, 1999.
5. *Ahmed A.* Quality and outcomes of heart failure care in older adults: role of multidisciplinary disease-management programs // J. Amer. Geriat. Soc. 2002. 50. P. 1590–1593.
6. *Azad N., Molnar F., Byszewski A.* Lessons learned from a multidisciplinary heart failure clinic for older women: a randomised controlled trial // Age Aging. 2008. Vol. 37. P. 282–287.
7. *Chin M. H., Goldman L.* Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure // Amer. J. Public Health. 1997. Vol. 87. № 4. P. 643–648.
8. *Cline C. M., Broms K., Willenheimer R. B. et al.* Hospitalisation and health care costs due to congestive heart failure in the elderly // Amer. J. Geriat. Cardiol. 1996. Vol. 5. № 4. P. 10–14.
9. *Cocchi A., Zuccala G., Menichelli P. et al.* Congestive heart failure in the elderly — an intriguing clinical reality // Cardiol. Elderly. 1994. Vol. 2. P. 227–232.
10. *DeBusk R. F., Miller N. H., Parker K. M. et al.* Care management for low-risk patients with heart failure // Ann. Int. Med. 2004. Vol. 141. P. 606–613.

11. Ducharme A., Doyon O., White M. et al. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial // Canad. Med. Assoc. J. 2005. Vol. 173. № 1. P. 40–45.

12. Ekman I., Fagerberg B., Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with chronic heart failure // J. Cardiovasc. Nurs. 2001. Vol. 16. № 1. P. 47–55.

13. Evangelista L., Doering L. V., Dracup K. et al. Compliance behaviors of elderly patients with advanced heart failure // J. Cardiovasc. Nurs. 2003. Vol. 18. № 3. P. 197–206.

14. Gonseth J., Guallar-Castillon P., Banegas J. R., Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports // Europ. Heart J. 2004. Vol. 25. № 18. P.1570–1595.

15. Göhler A., Januzzi J. L., Worrell S. S. et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure // J. Card. Fail. 2006. Vol. 12. P. 554–567.

16. Idler E. L., Kasl S. V., Lemke J. H. Self-evaluated health and mortality among the elderly in New Haven, Connecticut, and Iowa and Washington counties, Iowa, 1982–1986 // Amer. J. Epidem. 1990. Vol. 131. P. 91–103.

17. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment // Europ. Heart J. 2003. Vol. 24. № 5. P. 464–474.

18. McAlister F. A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J. J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 810–819.

19. McGann P. E. Comorbidity in heart failure in the elderly // Clin. Geriat. Med. 2000. Vol. 16. P. 631–648.

20. Monane M., Bohn R. L., Gurwitz J. H. et al. Noncompliance with congestive heart failure therapy in the elderly // Arch. intern. Med. 1994. Vol. 154. P. 433–437.

21. Phillips C. O., Wright S. M., Kern D. E. et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis // J.A.M.A. 2004. Vol. 291. P. 1358–1367.

22. Rich M. W. Quality improvement in heart failure: a simple solution to the beta-blocker problem // J. Card. Fail. 2004. Vol. 10. P. 225–227.

23. Tsuyuki R. T., Ackman M. L., Montague T. J. Effects of the 1994 Canadian Cardiovascular clinical practice guidelines for congestive heart failure // Canad. J. Cardiol. 2002. Vol. 18. P. 147–152.

24. Van der Wal M. H., Jaarsma T. Adherence in heart failure in the elderly: problem and possible solutions // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 125. № 2. P. 203–208.

25. Vogels R. L., Scheltens P., Schroeder-Tanka J. M., Weinstein H. C. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature // Europ. J. Heart Fail. 2007. Vol. 9. P. 440–449.

26. Zuccala G., Onder G., Pedone C. et al. Cognitive dysfunction as a major determinant of disability in patients with heart failure: results from a multicentre survey // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2001. Vol. 70. P. 109.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 624–629

E. A. Temnikova

OUTPATIENT TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Omsk State Medical Academy, 12 ul. Lenina, Omsk 644043; e-mail: temnikovaomsk@mail.ru

Low adherence to recommendations is one of the causes of unsatisfactory results of chronic heart failure treatment in elderly patients. To increase the degree of compliance with medical recommendations proposed joint management of patients with medical service and specially trained social workers. It increases the effectiveness of therapy and improves quality of life of patients as presented in the results by clinical observation.

Key words*: chronic heart failure, elderly patients, social workers, addiction to treatment*

© В. В. Косарев, С. А. Бабанов, 2010
УДК 616.24-036.22-053 (470.43)

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 630–635

В. В. Косарев, С. А. Бабанов

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: s.a.babanov@mail.ru

На эпидемиологическом этапе исследования прошли обследование 2 063 человека (903 мужчины и 1 160 женщин) в четырех возрастных группах: 30–39, 40–49, 50–59 лет, 60 лет и старше в Кировском и Красноглинском районах Самары. Результаты исследования показали достаточно высокую распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. В общей выборке ХОБЛ была выявлена у 14,49 % из числа всех обследованных, без разделения по полу (в 30–39 лет — 10,76 %, в 40–49 лет — 10,89 %, в 50–59 лет — 15,88 %, в 60 лет и старше — 21,30 %). ХОБЛ выявлена у 18,72 % из всех 903 обследованных мужчин и у 11,21 % женщин из всех 1 160 обследованных (p<0,001). Доказано, что ведущими факторами риска ХОБЛ являются мужской пол, возраст, табакокурение, экологические условия, наследственность, уровень образования, семейный статус.

Ключевые слова: возрастные и гендерные аспекты, эпидемиология, хроническая обструктивная болезнь легких

В Российской Федерации в структуре распространенности заболеваний органов дыхания хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующее положение, составляя более 55 % [2]. Согласно заключению акад. РАМН А. Г. Чучалина [5], ХОБЛ является одной из важнейших проблем здравоохранения, вносящей существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, в увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности. Прогнозы специалистов в отношении данной патологии остаются неблагоприятными: ожидается, что к 2020 г. ХОБЛ займет третье место среди причин смертности во всем мире [5, 6, 8]). Эксперты Всемирного банка предполагают также глобальное увеличение экономического ущерба от этого заболевания в последующие 20 лет.

В последнее десятилетие ХОБЛ выделена в отдельную нозологическую форму, имеющую соответствующую стадийность, а также сформированы новые подходы к трактовке болезни, методам ее диагностики и профилактики [5, 6]. В то же время, существовавшая длительное время неоднородность мнений в определении и методах постановки диагноза ХОБЛ, отсутствие четкой классификации не способствовали своевременному выявлению данной патологии, что привело к практически полному отсутствию достоверных сведений о фактической распространенности, факторах риска заболевания и региональных особенностях [3, 4]. Особая актуальность изучения распространенности ХОБЛ связана с ухудшением экологической обстановки на планете, широкой распространенностью табакокурения, влиянием профессиональных вредностей, поздней диагностикой обструктивного синдрома [1, 3, 4, 8].

Целью нашего исследования явилось изучение эпидемиологии и факторов риска ХОБЛ в экологических и климатических условиях крупного промышленного центра Среднего Поволжья (Самара).

Была сформирована случайная выборка взрослого населения Кировского и Красноглинского районов Самары, прикрепленного к поликлиническим отделениям ММУ «Медико-санитарная часть № 5» (Кировский район) и ММУ «Городская больница № 7» (Красноглинский район). Экологическую обстановку в индустриально развитом Кировском районе формируют такие крупные промышленные предприятия, как Самарский металлургический завод, Моторостроитель, Самарская и Безымянская ТЭЦ, ОАО «Авиакор». По сводным данным территориального управления Роспотребнадзора, среди вредных веществ, оказывающих наибольшее влияние на бронхолегочную систему, в Кировском районе можно выделить превышение уровней сульфида ангидрида, оксида углерода и азота, летучих органических смесей, аммиака, хлористого водорода, сажи, соединений фторидов, формальдегида, фенола, ацетона, бензина. При проведении исследовательской работы эти районы города были отнесены к «экологически неблагополучным». Относительно благополучны в экологическом отношении территория Волжского склона и прилегающие к ней микрорайоны (Красноглинский

район). В этом районе, кроме ОАО «СНТК им. Н. Д. Кузнецова» (конструкторское бюро), отсутствуют крупные промышленные предприятия и магистрали городского значения. Эти территории города хорошо аэрируются и имеют хорошее озеленение. Выбросы в атмосферу в Красноглинском районе характеризовались меньшим количеством и суммарной концентрацией вредных веществ. Преобладали, в основном, летучие органические смеси, пары бензина, хлористый водород и сажа. При проведении клинико-эпидемиологического исследования эти участки города были отнесены к «экологически благополучным».

Материалы и методы

На эпидемиологическом этапе прошли обследование 2 063 человека (903 мужчины и 1 160 женщин) в четырех возрастных группах: 30–39, 40–49, 50–59 лет, 60 лет и старше (планировалось обследовать 2 800 чел. по 350 чел. в каждой возрастной группе среди мужчин и женщин; таким образом, отклик составил 73,68 %), то есть анализ эпидемиологических особенностей ХОБЛ проводили среди людей молодого, зрелого и старшего возраста. Для выявления истинной распространенности ХОБЛ при проведении эпидемиологического исследования был разработан стандартизированный опросник на основании анкеты Европейского сообщества угля и стали (1993), учитывающий особенности как эпидемиологического, так и социологического исследования [1, 7]. Все пациенты с респираторными жалобами были подвергнуты углубленному клинико-функциональному обследованию с обязательным проведением компьютерной пневмотахографии.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев, изложенных в программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» [8] и клинических рекомендациях по пульмонологии, разработанных и рекомендованных Российским респираторным обществом [4–6].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали достаточно высокую распространенность ХОБЛ среди населения Самары (*табл. 1*). В общей выборке болезнь была выявлена у 14,49 % из числа всех обследованных, без разделения по полу (в 30–39 лет — 10,76 %, в 40–49 лет — 10,89 %, в 50–59 лет — 15,88 %, в 60 лет и старше — 21,30 %). ХОБЛ выявлена у 18,72 % из всех 903 обследованных мужчин и у 11,21 % женщин из всех 1 160 обследованных ($p<0,001$). Среди мужчин 30–39 лет распространенность ее составляет 12,18 %, 40–49 лет — 14,41 %, 50–59 лет — 21,37 % ($p>0,05$), в 60 лет и старше увеличиваясь до 28,72 % ($p>0,05$). В возрастной группе 30–39 лет ХОБЛ диагностирована у 9,63 % женщин ($p<0,05$), 40–49 лет — у 7,97 % ($p>0,05$), в группах среди женщин 50–59 лет и 60 лет и старше распространенность составила 11,69 и 15,89 %, соответственно.

При анализе респираторного анамнеза обследованных выяснили интересный факт: из числа лиц с установленным нами в ходе эпидемиологического исследования диагнозом ХОБЛ 31 чел. (2 чел. 40–49 лет, 8 чел. 50–59 лет, 21 чел. 60 лет и старше) состоял на диспансерном учете с заболеванием дыхательной системы (хронический обструктивный бронхит, ХОБЛ). При этом все случаи ранее установленных диагнозов относились к среднетяжелому и тяжелому течению заболевания. Лица с ранее установленным диагнозом составляют 1,5 % от общей выборки обследованных нами лиц, или

Таблица 1

Распространенность ХОБЛ среди мужчин и женщин

Возрастная группа, лет	Мужчины			Женщины			Общая выборка		
	всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ	
		абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%
30–39	238	29	12,18	301	29	9,63	539	58	10,76
40–49	229	33	14,41	276	22	7,97*	505	55	10,89
50–59	248	53	21,37	325	38	11,69**	573	91	15,88
60 и старше	188	54	28,72	258	41	15,89**	446	95	21,30
Всего	903	169	18,72	1160	130	11,21***	2063	299	14,49

Примечание. Достоверность различий указана в сравнении с соответствующей возрастной группой у мужчин. Здесь и в табл. 2–7: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

10,37 % от числа лиц с установленным диагнозом ХОБЛ в ходе эпидемиологического исследования.

Это свидетельствуют о том, что наблюдается ярко выраженная гиподиагностика ХОБЛ на амбулаторном этапе и регистрируются, как правило, только случаи со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Среди курящих мужчин ХОБЛ выявлена в 32,04 % случаев, среди некурящих — в 6,22 %, то есть относительный риск развития ХОБЛ среди курящих в 5,15 раза выше (*RR*=5,1511, *EF*=80,59 %).

В общей выборке обследованных женщин ХОБЛ выявлена в 22,83 % случаев среди курящих и в 9,78 % среди некурящих, то есть относительный риск развития ХОБЛ среди курящих женщин в 2,33 раза выше (*RR*=2,3344, *EF*=57,16 %). В *табл. 2, 3* представлена зависимость распространенности ХОБЛ от табакокурения в различных возрастных группах.

Также интересна зависимость распространенности ХОБЛ от интенсивности табакокурения. Среди мужчин, выкуривающих до 10 сигарет в сутки, доля больных с ХОБЛ составляет 22,43 %; мужчины, выкуривающие 10—20 сигарет в сутки, болеют ХОБЛ значительно чаще — 34,35 %; среди мужчин, выкуривающих более 20 сигарет в сутки, ХОБЛ встречается в большей доле случаев — 37,0 %. Среди женщин, выкуривающих в сутки до 10 сигарет, ХОБЛ выявлена в 18,18 %, среди выкуривающих 10—20 сигарет — в 24,0 % случаев.

Установлено, что среди мужчин, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), относительный риск развития ХОБЛ в 1,99 раза выше, а среди женщин — в 2,02 раза выше, чем среди редко болеющих этими заболеваниями. Так, среди мужчин ХОБЛ диагностирована в 30—39 лет в 10,10 % случаев среди редко болеющих и в 22,50 % — среди часто болеющих, в 40—49 лет — в 12,10 и 25,64 %, в 50—59 лет — в 17,95 и 33,96 %, в 60 лет и старше — в 25,00 % и 40,91 %, соответственно (*табл. 4*). В общей мужской популяции ХОБЛ диагностирована у 114 из 727 (15,68 %) редко болеющих ОРЗ и у 55 из 176 (31,25 %) часто болеющих ОРЗ, $p<0,01$ (*RR*=1,9929, *EF*=49,83 %).

Среди женщин ХОБЛ в 30—39 лет выявлена в 7,79 % случаев среди редко болеющих ОРЗ и в 15,71 % — среди часто болеющих, в 40—49 лет — в 6,70 и 13,46 %, в 50—59 лет — в 9,63 и 21,82 %, в 60 лет и старше — в 13,53 и 25,49 %, соответственно (*табл. 5*). Среди всех женщин при анализе эпидемиологической характеристики ХОБЛ по

Таблица 2

Распространенность ХОБЛ среди курящих и некурящих мужчин

Возрастная группа, лет	Всего	Некурящие			Курящие		
		абс. число	ХОБЛ		абс. число	ХОБЛ	
			абс. число	%		абс. число	%
30–39	238	90	8	2,22	148	27	18,24***
40–49	229	109	4	3,67	120	29	24,17***
50–59	248	146	9	6,16	102	44	43,14***
60 и старше	188	121	14	11,57	67	40	59,70***
Всего	903	466	29	6,22	437	140	32,04***

Примечание. Здесь и в табл. 3: достоверность различий указана в сравнении с некурящими

Таблица 3

Распространенность ХОБЛ среди курящих и некурящих женщин

Возрастная группа, лет	Всего	Некурящие			Курящие		
		абс. число	ХОБЛ		абс. число	ХОБЛ	
			абс. число	%		абс. число	%
30–39	301	232	16	6,89	69	13	18,84**
40–49	276	251	17	6,77	25	5	20,00*
50–59	325	305	32	10,49	20	6	30,00*
60 и старше	258	245	36	14,69	13	5	38,46
Всего	1160	1033	101	9,78	127	29	22,83*

Таблица 4

Распространенность ХОБЛ среди мужчин в зависимости от частоты заболеваемости ОРЗ

Возрастная группа, лет	Редко болеющие			Часто болеющие		
	всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ	
		абс. число	%		абс. число	%
30–39	198	20	10,10	40	9	22,50
40–49	190	23	12,10	39	10	25,64*
50–59	195	35	17,95	53	18	33,96*
60 и старше	144	36	25,00	44	18	40,91
Всего	727	114	15,68	176	55	31,25***

Примечание. Здесь и в табл. 5: достоверность различий указана в сравнении с группой редко болеющих ОРЗ

признаку редко и часто болеющих: среди первых заболевание диагностируется у 87 женщин из 932 (9,33 %) и среди вторых — у 43 из 228 (18,86 %), *RR*=2,0214, *EF*=50,53 % (p<0,01).

Среди обследованных мужчин ХОБЛ выявлена в 13,33 % случаев у проживающих в экологически благополучном Красноглинском районе и в 23,72 % — у проживающих в экологически неблагополучном Кировском районе (p<0,05). Таким образом, относительный риск развития ХОБЛ среди мужчин, проживающих в экологически неблагополучном районе, в 1,78 раза выше (*RR*=1,7794, *EF*=43,80 %).

В женской популяции ХОБЛ выявлена в 9,04 % случаев у проживающих в экологически благополучном Красноглинском районе и в 13,11 % — среди проживающих в экологически неблагополучном Кировском районе (p<0,05). Таким образом, относительный риск развития ХОБЛ среди женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе, в 1,45 раза выше (*RR*=1,4502, *EF*=31,10 %). В *табл. 6 и 7* представлена зависимость распространенности ХОБЛ от экологических условий в различных возрастных группах среди мужчин и женщин.

Нами выявлена зависимость распространенности ХОБЛ от уровня образования человека, который предопределяет уровень санитарной культуры и распространенность в популяции разных вредных привычек, в том числе и табакокурения, провоцирующих развитие респираторной симптоматики. ХОБЛ встречается среди мужчин с незаконченным средним образованием в 31,16 % случаев, среди мужчин со средним и среднеспециальным образованием — в 18,59 %, среди мужчин с высшим образованием — в 10,81 %.

Среди женщин с незаконченным средним образованием ХОБЛ выявлена в 23,92 % случаев, среди женщин со средним образованием — в 6,02 %, среди женщин с высшим образованием — в 3,26 % случаев.

ХОБЛ диагностирована в 31,93 % случаев среди мужчин с семейным анамнезом по заболеваниям легких и в 16,71 % — среди мужчин без семейного анамнеза (p<0,05), то есть относительный риск развития заболевания при отягощенной наследственности по заболеваниям легких в 1,91 раза выше (*RR*=1,9108, *EF*=47,67 %).

ХОБЛ встречается в 22,13 % среди женщин с семейным анамнезом по заболеваниям легких и в 8,30 % случаев — среди женщин без отягощенной наследственности по заболеваниям легких (p<0,05), то есть относительный риск развития болезни в 2,67 раза выше у женщин с отягощенным

Таблица 5

Распространенность ХОБЛ среди женщин в зависимости от частоты заболеваемости ОРЗ

Возрастная группа, лет	Редко болеющие			Часто болеющие		
	всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ	
		абс. число	%		абс. число	%
30–39	231	18	7,79	70	11	15,71
40–49	224	15	6,70	52	7	13,46
50–59	270	26	9,63	55	12	21,82*
60 и старше	207	28	13,53	51	13	25,49
Всего	932	87	9,33	228	43	18,86***

Таблица 6

Распространенность ХОБЛ среди мужчин в зависимости от экологических условий

Возрастная группа, лет	Экологически неблагополучный район			Экологически благополучный район		
	всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ	
		абс. число	%		абс. число	%
30–39	121	19	15,70	117	10	8,55
40–49	120	21	17,50	109	12	11,01
50–59	131	37	28,24	117	16	13,68**
60 и старше	96	34	35,42	92	20	21,74
Всего	468	111	23,72	435	58	13,33***

Примечание. Здесь и в табл. 7: достоверность различий указана в сравнении с группой лиц, проживающих в экологически неблагоприятном районе

наследственным анамнезом по хроническим заболеваниям легких (*RR*=2,6662, *EF*=62,50 %).

Среди мужчин относительный риск развития ХОБЛ выше в 2,91 раза у лиц, имеющих хронические заболевания верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, хронический ринит), чем у не имеющих (распространенность ХОБЛ — 35,43 и 12,17 %, соответственно), *RR*=2,9113, *EF*=65,65 %. У женщин относительный риск развития ХОБЛ в 2,72 раза выше среди лиц с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, у которых она встречается в 19,06 против 7,01 % случаев у женщин без хронических заболеваний верхних дыхательных путей (*RR*=2,7189, *EF*=63,22 %).

В общей выборке мужчин относительный риск развития ХОБЛ в 1,32 раза выше среди употребляющих избыточные количества алкоголя (*RR*=1,3178, *EF*=24,12 %), чем среди употребляющих умеренные количества алкоголя (распространенность ХОБЛ — 23,26 и 17,65 %, соответственно).

Такая же ситуация наблюдается и среди женщин: ХОБЛ встречается в 1,19 раза чаще у злоупотребляющих алкоголем — 13,21 % (*RR*=1,1998, *EF*=16,65 %), чем среди употребляющих умеренные количества алкоголя — 11,01 %.

Таким образом, выявлена и изучена распространенность ХОБЛ в крупном промышленном центре Среднего Поволжья, изучены ведущие факторы риска, главным из которых является табакокурение. При этом, мы можем согласиться с мнением А. Г. Чучалина [5], А. В. Жесткова [3], что любые этиологические факторы риска ХОБЛ (фиброгенные аэрозоли, табакокурение) оказывают свое действие на фоне имеющейся наследственной предрасположенности, проявляющейся в большей чувствительности слизистой оболочки бронхов к аэрополлютантам, снижении местной иммунной реактивности, способствующей бактериальному инфицированию и возникновению инфекционно зависимых обострений этой болезни. По нашему мнению, несомненно, что повышенное содержание в атмосферном воздухе разных химических аэрозолей — сернистого газа, оксидов азота — и других вредных веществ вызывает транзиторное повышение реактивности бронхов, бронхоконстрикцию, и поэтому проживание на загрязненных территориях можно расценивать как фактор риска развития заболеваний органов дыхания.

Таблица 7

Распространенность ХОБЛ среди женщин в зависимости от экологических условий

Возрастная группа, лет	Экологически неблагополучный район			Экологически благополучный район		
	всего	ХОБЛ		всего	ХОБЛ	
		абс. число	%		абс. число	%
30–39	163	19	11,66	138	10	3,25
40–49	140	14	10,00	136	8	5,88
50–59	176	22	12,50	149	16	10,74
60 и старше	139	26	18,71	119	15	12,61
Всего	618	81	13,11	542	49	9,04*

Повышенная распространенность ХОБЛ при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, по всей видимости, связана с тем, что при хроническом тонзиллите, который является очагом хронической инфекции, облегчается проникновение инфекции в бронхиальное дерево, а при хроническом рините происходит нарушение обезвреживания микроорганизмов и выведения пылевых и химических аэрозолей из верхних дыхательных путей.

Заключение

Таким образом, клинико-эпидемиологическое исследование распространенности хронической обструктивной болезни легких в Самаре показало, что истинная распространенность этого заболевания составляет 14,49 % среди всех обследованных, диагностирована у 18,71 % мужчин и 11,21 % женщин. Ведущими факторами риска болезни являются пожилой возраст, мужской пол, табакокурение, перенесенные респираторные инфекции, хронические заболевания верхних дыхательных путей, экологическое неблагополучие, отсутствие семьи, низкий образовательный уровень, злоупотребление алкоголем.

Данные проведенного исследования показывают, что популяционная распространенность хронической обструктивной болезни легких в Самаре, крупном промышленном центре Среднего Поволжья, согласуется с данными о распространенности заболевания в других крупных промышленных центрах Российской Федерации, имеет возрастзависимые особенности среди мужчин и женщин несколько ниже, чем в более урбанизированных, промышленно развитых европейских странах и популяциях промышленных рабочих.

Литература

1. *Бабанов С. А.* Распространенность табакокурения среди городского населения Самары и факторы ее определяющие // Тер. арх. 2008. Т. 1. С. 69–73.

2. *Величковский Б. Т.* О путях «сбережения народа» и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы // Пульмонология. 2007. Т. 3. С. 5–9.

3. *Жестков А. В., Бабанов С. А., Косарев В. В.* Эволюция представлений о хронической обструктивной болезни легких // Самар. мед. журн. 2008. Т. 2. С. 3–6.

4. *Лещенко И. В., Эсаулова Н. А.* Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2005. Т. 3. С. 101–109.

5. *Чучалин А. Г.* Белая книга. Пульмонология. М.: Медицина, 2004. С. 7–34.

6. *Шмелев Е. И.* Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2007. Т. 2. С. 5–10.

7. *Ядов В. А.* Социологическое исследование: методология, программа, методы. М., 1987. С. 23–29.

8. *Global initiative* for Chronic Obstructive Lung Disease. National Institutes of Health, 2006. Vol. 100.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 630–635

V. V. Kosarev, S. A. Babanov

AGE AND GENDER ASPECT OF EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: s.a.babanov@mail.ru

The research presents the authors' analysis of epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a big industrial city of Middle Volga. 2 063 persons (903 men and 1 160 women) were examined in four age groups (30–39 years, 40–49 years, 50–59 years, 60 years and upward) in Kirovskiy and Krasnoglinskiy districts of Samara. COPD was found out in 14,49 % among 2 063 examined people (30–39 years — 10,76 %, 40–49 years — 10,89 %, 50–59 years — 15,88 %, 60 years and upward — 21,30 %). COPD was found out in 18,72 % among 903 examined men and in 11,21 % among 1 160 examined women. The data proved that leading risk factors of COPD are male sex, age, smoking, ecology, genetic predisposition, level of the education, marriage status.

***Key words**: age, gender aspect, epidemiology, chronic obstructive pulmonary disease*

© А. В. Горбунов, Ю. Ю. Осокина, 2010
УДК 617.735-08-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 636–643

А. В. Горбунов, Ю. Ю. Осокина

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

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

Одной из проблем людей пожилого и старческого возраста является снижение остроты зрения. В первую очередь, это связано с развитием инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии, которая является самой частой причиной потери остроты зрения у людей старше 60 лет. Поэтому поиск путей защиты и поддержания зрительных функций больных пожилого и старческого возраста является важной задачей как офтальмологии, так и гериатрии.

Ключевые слова: возраст, сетчатка, дистрофические заболевания, макулодистрофия, инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия, пептидные биорегуляторы

Старение — новый этап в жизни человека. Во время этого этапа жизни в организме человека происходят разные возрастные изменения, которые развиваются неравномерно в различных органах и тканях. Эти изменения являются одними из многих, участвующих в механизме возникновения ряда возрастных заболеваний, и в частности — дистрофических заболеваний сетчатки. Основным заболеванием данной группы является инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия (ИЦХРД) [7, 34, 42].

На протяжении XX в. доля пожилых людей в общей численности населения Земли постоянно увеличивалась. Ожидается, что эта тенденция сохранится и в XXI в. По данным статистики 1950 г., пожилые люди и люди старческого возраста составляли 8 % мирового населения, в 2000 г. — уже 10 %, а в 2050 г., по прогнозам ООН, их доля достигнет 21 % и составит около 2 млрд чел. [22].

ИЦХРД встречается в 40 % случаев среди лиц старше 40 лет [46] и в 58–100 % случаев у людей старше 60 лет [61]. Данное заболевание является ведущей причиной необратимого снижения центрального зрения, приводящей к слепоте [12, 55], которое занимает третье место в структуре заболеваемости органа зрения (после глаукомы и диабетической ретинопатии) в старшей возрастной группе [50, 58].

В США 10 % лиц от 65 до 75 лет и 30 % старше 75 лет имеют потерю центрального зрения вследствие ИЦХРД [47]. Терминальная стадия ИЦХРД (слепота) встречается у 1,7 % всего населения старше 50 лет и около 18 % населения старше 85 лет. В России заболеваемость пожилых людей ИЦХРД составляет 15 чел. на 1 тыс. населения [11].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные дистрофическим заболеваниям, этиология и патогенез этих патологических состояний остаются до настоящего времени окончательно не выясненными. Однако известно, что это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения ИЦХРД от возраста [53, 55].

В результате старения организма происходят процессы дегенерации наиболее важных оболочек глаза — сосудистой и сетчатой. Считается, что ИЦХРД — это хронический дистрофический процесс в хориокапиллярном слое, базальной пластинке (мембране Бруха) и пигментном эпителии сетчатки [13, 53].

Ухудшение кровообращения и транскапиллярного обмена веществ в оболочках глаза на фоне общих инволюционных изменений и снижения адаптационных возможностей организма создают условия для возникновения патологических процессов в этих структурах глаза, что и является первопричиной дегенерации сетчатки [40].

Однако возрастные изменения в сетчатке далеко не во всех случаях приводят к развитию сенильной макулодистрофии, — она выявляется только у 30 % лиц старше 60 лет [48, 53]. Многие авторы отводят первостепенную роль в этиологии инволюционного процесса генетической предрасположенности [36, 57].

В патогенезе ИЦХРД большую роль играет атеросклероз. Ранее атеросклероз рассматривали только как физиологическое проявление возрастных изменений сосудистой системы [15]. В настоящее время его считают патологическим процессом, поражающим чаще лиц пожилого и старческого возраста. Гистологические и гистохимические исследования подтвердили атероматозные изменения мембраны Бруха и собственно сосудистой оболочки (хориоидеи) в заднем полюсе глаза у 75 % больных с атеросклерозом. Одним из молекулярных механизмов патогенеза ИЦХРД является окислительный стресс сетчатки — нарушение баланса между системами генерации и детоксикации активных форм кислорода [62]. Вместе с тем, важную роль в развитии заболевания играют также иммунные, аутоиммунные процессы, метаболические нарушения, курение, влияние света, различных инфекций, токсических веществ [7, 18]. Имеются указания на связь заболевания с изменениями нейрогуморальной и вегетосимпатической регуляции, приводящими к нарушению трофики [18, 24].

Сосудистые и дистрофические изменения сетчатой и сосудистой оболочек глаза в пожилом и старческом возрасте широко распространены и многообразны в своих клинических проявлениях. В связи с этим, описание заболевания в отечественной и зарубежной литературе происходило под разными названиями: центральная хориоретинальная дистрофия (сухая и влажная формы), сенильная макулярная дегенерация, атеросклеротическая макулодистрофия, возрастная макулодистрофия, дисковидная дегенерация сетчатки (дистрофия Кунта—Юниуса) и другими.

В зарубежной офтальмологической практике применяют, в основном, классификации AREDS (Age-related Eye Disease Study) и Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System, определение «связанная с возрастом макулярная дегенерация», которые являются удобными для клинической практики и отражают основные стадии заболевания [44, 45]. В 1990 г. Л. А. Кацнельсон предложил наиболее подходящий, патогенетически обоснованный термин «инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия». Традиционно патогенетически принято выделять две формы ИЦХРД — сухую и влажную. Сухая форма — атрофическая, образуется в результате накопления липофусцина под сетчаткой в виде микроскопических бугорков — друз. Для этой формы макулодистрофии характерно медленное, постепенное снижение остроты зрения. Сухая форма ИЦХРД встречается чаще (90 % случаев) и медленно прогрессирует.

Приблизительно у 10—20 % больных инволюционные изменения хориоидеи сочетаются с выраженной патологией сетчатки (деструкцией пигментного эпителия) [23]. Таким образом, сухая форма ИЦХРД постепенно переходит во влажную, протекающую тяжелее. В результате инволюции в хориоидее и сетчатке глаз происходит нарушение нормального соединения пигментного эпителия с мембраной Бруха, появляется хориоидальная экссудация. Этот процесс приводит к формированию экссудативной (серозной) отслойки пигментного эпителия, к отслойке нейроэпителия сетчатки. Ишемия сетчатки стимулирует выброс вазопролиферативного фактора, вызывающего прорастание новообразованных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный или нейроэпителий [7]. Такой процесс называется «неоваскуляризацией». Новообразованные сосуды хрупки и проницаемы для крови, что ведет к ретинальным геморрагиям. В результате длительно существующей отслойки пигментного эпителия формируется фиброваскулярный рубец, что значительно утяжеляет течение заболевания. Поэтому для этой формы ИЦХРД характерно достаточно резкое, внезапное снижение остроты зрения (в течение нескольких дней, недель). Влажная форма макулодистрофии прогрессирует значительно быстрее, чем сухая, и практически всегда проявляется у тех пациентов, которые уже страдают сухой макулодистрофией.

Степень тяжести процесса и потери центрального зрения зависит от формы ИЦХРД и близости процесса к центральной ямке сетчатки. Замечено, что парный глаз поражается не позднее, чем через пять лет после заболевания первого [65].

Именно двустороннее расположение дистрофических изменений сетчатки глаз в 60 % случаев, их асимметричность и центральная локализация патологических изменений при ИЦХРД [43, 47] приводят к ограничению, а затем и невозможности выполнения привычной работы на близком расстоянии (трудности при письме и чтении, вождении машины, просмотре телевизионных передач, работе с компьютером) [11, 61].

Низкие зрительные функции крайне отрицательно сказываются на качестве жизни пожилого пациента, приводя его, в конечном итоге, к потере способности к самообслуживанию. Выход на первичную инвалидность из-за ИЦХРД отмечен у 11 % лиц работоспособного возраста [17]. Все вышеперечисленное свидетельствует об полиэтио-

логичности данного заболевания и сложном механизме патогенеза ИЦХРД. Поэтому разработка стандартов лечения, направленных на поддержание зрительных функций больных пожилого и старческого возраста, является в настоящее время важной и актуальной задачей [26,30].

За более чем столетнюю историю научного изучения возрастных изменений макулы были созданы и апробированы многие подходы к лечению этого заболевания. На данный момент времени достигнуты значительные успехи в разработке патогенетически ориентированных методов лечения и методов устойчивой стабилизации зрительных функций при возрастных макулодистрофиях.

Сейчас существует большое количество методов лечения ИЦХРД, однако выбор метода зависит от стадии заболевания. Согласно современным представлениям, лечение при данной патологии должно:

- устранять экссудативно-геморрагические проявления заболевания (кровоизлияния, отложения липопротеидов, серозный отек);
- лимитировать возникновение и активность субретинальных неоваскулярных мембран;
- предотвращать апоптоз клеточных элементов сетчатки, а также способствовать их репарации;
- улучшать гемодинамику, микроциркуляцию макулярной зоны;
- стимулировать обменные процессы в сетчатке.

В связи с этим, лечение должно быть комплексным, систематическим, длительным и долгосрочным [20].

Современная терапия ИЦХРД включает три основных направления — это консервативная (медикаментозные и немедикаментозные методы лечения), лазерная терапия и хирургическое лечение [8].

В зависимости от точки приложения, консервативная терапия делится на два основных направления — медикаментозное и немедикаментозное.

При первых проявлениях ИЦХРД используют щадящие и стимулирующие профилактические методики. В этом случае ключевыми являются диета в комплексе с медикаментозным лечением, использованием антиоксидатных средств и коррекция образа жизни [56]. Одним из направлений профилактического лечения дистрофических заболеваний сетчатки является применение лекарственных препаратов, получаемых из растительного сырья, которые содержат различные биофлавоноиды и антоцианозиды. Длительное время с этой целью использовали препараты из плодов черники. Антоцианозиды и флавоноиды оказывают антиоксидантное действие, укрепляют стенку сосудов, способствуют улучшению трофики сетчатки за счет коррекции микроциркуляции, транскапиллярного обмена и восстановления тканевых механизмов защиты [2, 9, 51]. Лютеинсодержащие препараты являются средством для повышения плотности макулярного пигмента, тем самым они предупреждают развитие патологических изменений в центральной зоне сетчатки [16, 43]. Лютеин выполняет функцию светофильтра, осуществляет антиоксидантную защиту. Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость ИЦХРД снижается при высоком потреблении антиоксидантов [28].

В настоящее время в клинической практике используют антиоксидантные комплексы, включающие каротиноиды и антоцианозиды. К таким антиоксидантным комплексам относится Стрикс Форте, Окувайт Лютеин, Витрум вижен.

Медикаментозное лечение ИЦХРД при более выраженных проявлениях включает сосудорасширяющие и сосудоукрепляющие, антисклеротические и липотропные препараты, витамины, микроэлементы и биостимуляторы [8, 18, 20]. При выборе сосудорасширяющего препарата учитывают специфические требования офтальмологии на фоне общетерапевтического действия препарата. Последний должен оказывать избирательное влияние на периферические и церебральные сосуды. Но не каждый ангиотропный препарат периферического действия влияет на глаз. Кроме того, чрезмерное расширение церебральных сосудов может вызывать неблагоприятное для глаз перераспределение крови в системе внутренней сонной артерии. Препарат не должен снижать общее артериальное давление. Большинство вазодилататоров, как известно, снижает уровень артериального давления, что может привести к нарушению баланса между интравазальным и экстравазальным давлением. В этом случае сосуды сетчатки, особенно хориоидеи, подвергаются компрессии, что вместо оживления кровообращения может привести к противоположному состоянию — ишемии.

Однако не стоит забывать, что частое и длительное применение сосудорасширяющих препаратов может приводить к нежелательным последствиям: побочным явлениям, нарушению общей гемодинамики, снижению терапевтической эффективности из-за привыкания к препарату. Кроме того, после отмены вазодилататора гемодинамиче-

ские показатели очень быстро приходят к исходному уровню.

Немедикаментозные методы консервативного лечения включают озонотерапию, радиотерапию, гипербарическую оксигенацию, карбогенотерапию, иглорефлексотерапию, физиотерапию (ультрафонофорез, электрофорез лекарственных препаратов, магнитотерапия) [2]. Данные методы лечения привлекают тем, что воздействуют на патологический процесс, существенно сокращая фармакологическую нагрузку на пациента и при этом способствуя улучшению функционального состояния различных органов и систем. Комплексное консервативное лечение пациентов, страдающих ИЦХРД, как правило, проводится курсами два раза в год (весна—осень). При этом необходимо помнить, что любое лечение обязательно нужно согласовывать с терапевтом с учетом общесоматических заболеваний.

Большинство авторов признают, что традиционная консервативная терапия эффективна лишь на ранних стадиях процесса и результаты ее нестабильны, поэтому вопросы эффективности лечения или, как минимум, устойчивой стабилизации зрительных функций при ИЦХД приобретают все большую актуальность.

В случаях, когда диагностируется экссудативная форма ИЦХРД, показано не только медикаментозное лечение, но и инвазивные методы. Также широко применяют и лазерную терапию. Для медикаментозного лечения экссудативной формы ИЦХРД применяют кортикостероиды и ингибиторы ангиогенеза или препараты-блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста [VEGF].

При лечении стероидами стоит учесть, что один из их главных побочных эффектов — возможность повышения внутриглазного давления.

К анти-VEGF препаратам относятся «Ранибизумаб» (Ranibizumab), «Пегаптаниб» (Pegaptanib), «Анекортав» (Anecortave) [8]. Коммерческими названиями представителей данной группы препаратов являются «Люцентис» и «Авастин». Эти препараты позволяют уменьшить рост аномальных кровеносных сосудов, поскольку блокируют специфические VEGF-рецепторы, препятствуют активации VEGF, при этом снижают проницаемость сосудов, тем самым они уменьшают экссудацию и способствуют сохранению нервных клеток центральной зоны сетчатки, следовательно, замедляют потерю зрения. Данные лекарственные вещества вводятся интравитреально. Однако в этом методе лечения есть свои недостатки, поскольку курс лечения требует проведения неоднократных травматичных инъекций. Как и при других инвазивных методах лечения, существует определенный риск возникновения осложнений, связанных с угрозой повреждения, инфицирования глазного яблока.

В последние годы лазерное лечение достигло значительного прогресса с появлением фотодинамической терапии [8]. Это относительно новый метод лечения влажной формы ИЦХРД. Для проведения данного вмешательства вначале определяют размер неоваскулярного (сосудистого) поражения сетчатки при помощи специального исследования — флюоресцентной ангиографии и серии компьютерных снимков глазного дна. После определения степени выраженности патологических изменений сетчатки проводят внутривенное введение фотосенсибилизатора. Ведущим фотосенсибилизатором в России является препарат «Визудин», который первично адгезируется на стенках новообразованных и патологических сосудов и, в минимальной степени, на стенках здоровых сосудов, и практически не оказывает влияния на сетчатую оболочку глаза. Активация фотосенсибилизатора с помощью нетермального лазерного воздействия приводит к биохимической реакции, вследствие которой происходит тромбирование и, в конце концов, разрушение «маркированных» новообразованных сосудов [41].

Фотодинамическая терапия повысила шансы сохранения зрительных функций у пациентов с влажной формой ИЦХРД. Однако не следует расценивать данный метод как самый лучший, так как эта процедура не обладает лечебным эффектом и не восстанавливает уже потерянного зрения. При успешном проведении она позволяет предотвратить дальнейшее развитие болезни. С другой стороны, лазерная фотокоагуляция небезопасна, не исключена полная потеря зрения, поскольку при любом лазерном воздействии здоровые ткани также подвергаются разрушению. Поэтому перед процедурой тщательно обсуждается возможность индивидуального риска с лечащим врачом.

Ориентацию поиска хирургических методов лечения определило нарушение микроциркуляции заднего отдела глаза как одно из звеньев патогенеза возрастной макулодистрофии. В связи с этим, главной задачей хирургии явилось улучшение кровоснабжения макулярной зоны. Первые операции пытались решить эту задачу за счет снижения внутриглазного давления при помощи повторных парацентезов или задней трепанации склеры [18]. В дальнейшем стали использовать реваску-

ляризирующие операции, которые заключались в подведении к заднему полюсу глаза различных трансплантатов [1]. Но у этих операций есть свои недостатки — травматичность и угроза таких осложнений, как гемофтальм и отслойка сетчатки. В итоге, стали применять другой тип хирургических вмешательств — вазоконструктивные операции: перевязка или пересечение вортикозных вен [37] и пересечение ветвей поверхностной височной артерии. Однако если в результате подобных операций биоэлектрическая активность макулярной зоны сетчатки в послеоперационном периоде возрастает, то скотопические компоненты электроретинограммы, отражающие функциональное состояние периферических отделов сетчатки, угнетаются. Это ограничивает возможности применения метода. В настоящее время преобладает мнение о неэффективности этих операций при транссудативных процессах [24].

Более перспективным направлением в лечении экссудативной макулодистрофии считаются эндо- и трансвитреальные методы макулярной хирургии [49]. Разработаны методики хирургического удаления субфовеолярных мембран разной этиологии, в том числе и при возрастной макулодистрофии [39]. Однако хирургическая травма пигментного эпителия сетчатки приводит к атрофии хориокапиллярного слоя. Для уменьшения повреждения макулы в последние годы стали выполнять операции по транслокации сетчатки; это позволяет сместить макулу, перевести субфовеолярную неоваскулярную мембрану в экстрафовеолярную и выполнить ее лазерную коагуляцию [63]. Однако операции эти травматичны и приводят в ряде случаев к таким тяжелым осложнениям, как разрывы сетчатки, отслойка сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия, эндофтальмит и др. Кроме того, почти в половине случаев в течение первых 6 мес происходит рецидив неоваскуляризации, что требует повторного лазерного или оперативного лечения [54]. Даже в случае успеха операции в значительной части случаев наблюдается угнетение макулярной электроретинограммы [59].

Для предотвращения атрофии хориокапиллярного слоя вследствие травмы, неизбежной при хирургических вмешательствах, затрагивающих макулярную зону, в самые последние годы предпринимаются попытки трансплантации ретинального пигментного эпителия — аутологичного, фетального или гомологичного, а также пигментного эпителия радужки. Такие операции успешно проводят на животных [52]. Имеется также опыт трансплантации клеток пигментного эпителия пациентам с возрастной макулодистрофией [60]. Серьезной проблемой является отторжение трансплантатов [64]. Результаты подобных операций до сих пор дискутируются [38, 64].

К сожалению, современные методы лечения ИЦХРД ставят своей целью лишь сохранение имеющегося зрения и не приводят к обратному развитию дистрофического процесса. Кроме того, проведение хирургического и лазерного лечения требует наличия сложной дорогостоящей аппаратуры и высококвалифицированных медицинских кадров, что в современных российских условиях возможно только в специализированных офтальмологических центрах крупных городов. Отдаленность места проживания от города или ограничение подвижности пациентов старшей возрастной группы из-за низкого зрения или тяжелой соматической патологии часто исключают возможность такого лечения. Поэтому совершенно очевидна необходимость внедрения в медицинскую практику, помимо высокотехнологичных и дорогостоящих, более дешевых и доступных способов лечения, которые могли бы быть осуществлены на поликлиническом уровне или на дому.

Последние десятилетия характеризуются активным изучением механизмов биологической регуляции физиологических процессов в норме и патологии. Пептидные биорегуляторы представляют собой комплексы полипептидов, выделенных из органов и тканей животных, с молекулярной массой 1 000–10 000 Да. Пептидные биорегуляторы за счет их способности индуцировать или ингибировать синтез других пептидов рассматривают как саморегулирующуюся систему, способную обеспечить гомеостаз организма. Таким образом, в основу функционирования биологической регуляции положен принцип регуляторного пептидного каскада. По данным ряда авторов, экзогенное введение регуляторных пептидов или их эндогенный выброс ведет к высвобождению пептидов, для которых исходный пептид служил индуктором. В свою очередь, последние регуляторные пептиды могут служить индукторами выхода следующей группы пептидов и т. д. Следовательно, эффекты от применения пептидов могут наступать спустя некоторое время, а сохраняться достаточно долго [10]. К тому же, биорегулирующую терапию отличает ряд существенных достоинств от других современных методов лечения, и в первую очередь — патогенетическая обоснованность. При любом патологическом процессе происходит нарушение

регуляции переноса информационных молекул между клетками, что неизбежно приводит к развитию патологии. Таким образом, усиление синтеза регуляторных пептидов в самом организме или введение их извне будет сопровождаться ликвидацией патологического процесса и восстановлением утраченных функций. Пептидные биорегуляторы, помимо прочих достоинств, оказывают тканеспецифическое действие [32, 33].

Многолетний опыт использования пептидных биорегуляторов в клинической практике показал высокую эффективность данного класса веществ в разных областях медицины, в том числе в офтальмологии [3, 14, 19, 21, 25, 27, 31, 35]. Ведущие российские врачи-офтальмологи считают использование пептидных биорегуляторов перспективным направлением консервативной терапии дистрофических заболеваний сетчатки [20].

Ведущим пептидным биорегулятором в области офтальмологии является Ретиналамин®. В 1985 г. из сетчатки глаза крупного рогатого скота В. Х. Хавинсон и соавт. [29, 31] выделили комплекс пептидов, стимулирующий функцию сетчатки глаза, который получил название ретилин (впоследствии переименован в Ретиналамин®). Ретиналамин включен в государственную Фармакопею РФ. Установлено, что препарат регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции клеточных элементов сетчатой оболочки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при различной патологии сетчатки, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию крови и обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия [4, 27, 31].

Ретиналамин при ИЦХРД применяют с начала 90-х гг. Проведенные исследования показали, что он наиболее эффективен при лечении начальной стадии ИЦХРД, неэкссудативных формах и формах с преимущественными изменениями в пигментном эпителии сетчатки [5, 6].

Было отмечено, что лица молодого возраста, имеющие ранние стадии развития заболевания, оказались более восприимчивыми к лечению и давали более быстрое и стойкое повышение остроты зрения, чем лица старшего возраста с далеко зашедшими или терминальными стадиями. К тому же, с увеличением количества проведенных курсов положительный эффект потенцируется. Это было отмечено при исследовании остроты зрения в динамике, суммарных границ поля зрения, при визоконтрастометрии и при электрофизиологических исследованиях.

Анализ данных биохимического исследования показал, что при применении Ретиналамина ферментных сдвигов в сыворотке крови больных и изменений метаболизма не получено, то есть препарат не оказывает влияния на функцию печени, сердца, поджелудочной железы. Общая свертываемость крови имеет незначительную тенденцию к гипокоагуляции за счет увеличения времени рекальцификации плазмы, то есть препарат обладает мягким антикоагулянтным свойством.

Анализ результатов контрольных осмотров помог разработать рекомендации по кратности проведения курсов Ретиналамина:

- 2 раза в год при начальной стадии;
- 3 раза в год при развитой и далекозашедшей стадиях;
- 4 раза в год при терминальной стадии.

Рекомендуется парабульбарное введение препарата или введение под кожу виска.

Поскольку основное место в гериатрической практике, вообще, и в лечении инволюционных поражений сетчатки, в частности, занимает именно медикаментозная терапия, необходима рациональная тактика лечения, обеспечивающая наибольшую эффективность при минимальном риске осложнений. Все это определяет актуальность поиска методов лечения инволюционных заболеваний с применением небольшого количества лекарственных средств, не требующих сложных способов введения, которые могут быть осуществлены на дому средним медицинским работником, членами семьи пациента или даже им самим.

В последнее время в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии получены обнадеживающие результаты применения таблетированных форм биорегуляторов. Ведущим препаратом в данном случае является синтетический пептидный биорегулятор Нормофтал. Проводились исследования, доказавшие положительное влияние Нормофтала на динамику остроты зрения, показателей биоэлектрической активности нейронов макулярной зоны сетчатки (по данным макулярной электроретинографии), а также на стабилизацию и улучшение зрительных функций по результатам визометрии, компьютерной периметрии, электрофизиологического исследования. Клинические исследования доказали, что применение пептидного препарата «Нормофтал» существенно облегчает лечение больных пожилого и старческого возрас-

та с ограничением подвижности, с наличием сочетанной тяжелой соматической патологии, в отдаленных местах проживания. Препарат обладает хорошей переносимостью, не вызывает побочного действия у абсолютного большинства больных.

Оценивая эффективность проводимого лечения ИЦХРД пептидными биорегуляторами, можно с уверенностью говорить о перспективности применения синтетических пептидов. Данный метод лечения способствует значительному улучшению зрительных функций, нормализации общесоматического статуса пожилых пациентов и, как минимум, стабилизации дистрофических изменений в сетчатке.

Несомненно, что дальнейший поиск новых комплексных подходов к лечению инволюционной макулодистрофии является на сегодня весьма актуальным.

Литература

1. *Белый Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л. и др.* Полимерный эластичный магнито-лазерный имплантат, оснащенный системой подачи лекарственных веществ, в хирургическом лечении центральных хориоретинальных дистрофий // В сб.: I Всерос. семинар-Круглый стол «Макула-2004»: Тез. докл., стенограммы обсуждения и дискуссий / Под ред. Ю.А. Иванишко. Ростов-на-Дону, 2004. С. 200–201.

2. *Гваришвили Е. П.* Применение метода фармакофизического воздействия при лечении хориоретинальных дистрофий: Автореф. дис .канд. мед. наук. М., 1999.

3. *Даниличев В. Ф., Максимов И. Б.* Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов. Минск: Наука и техника, 1994.

4. *Днепровская А. И., Харинцева С. В.* Влияние пептидов из сетчатки глаз на состояние гемостаза, иммунитета и течение экспериментальных ретинопатий // В сб.: Цитомедины / Под ред. Б. И. Кузника. Чита, 1988. С. 35–36.

5. *Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В.* Офтальмофармакология: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 290–292.

6. *Журавлева Л. В.* Новые биорегуляторы в лечении центральных инволюционных дистрофий сетчатки // В сб.: Вопросы офтальмологии: Тез. докл. Всерос. конф. по офтальмологии. Самара, 1994. С. 49–50.

7. *Кацнельсон Л. Ф., Форофонова Т. И., Бунин А. Я.* Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990.

8. *Клинические рекомендации.* Офтальмология, 2006 / Под ред. Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 164–188.

9. *Кравчук Е. А.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз // Вестн. офтальмол. 2004. Т. 120. № 5. С. 48–51.

10. *Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Цитомедины (25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований). СПб.: Наука, 1998.

11. *Либман Е. С., Шахова Е. В.* Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // В сб.: Материалы VII съезда офтальмологов России. М., 2000. С. 209–214.

12. *Либман Е. С., Толмачев Р. А., Шахова Е. В.* Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм макулопатий // В сб.: II Всерос. семинар-круглый стол «Макула-2006»: Тез. докл. Ростов н/Д, 2006. С. 15–21.

13. *Максимов И. Б., Анисимова Г. В.* Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении. СПб., 2004.

14. *Максимов И. Б., Мошетова Л. К, Нероев В. В. и др.* Биорегулирующая терапия — новое направление в современной клинической офтальмологии // Рос. мед. вести. 2003. Т. 8. № 2. С. 17–21.

15. *Мелентьев А. С., Гасилин В. С., Гусев К. И. и др.* Гериатрические аспекты внутренних болезней. М., 1995.

16. *Морозов В. И., Яковлев А. А.* Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. М.: Медицина, 2001. С. 239–241.

17. *Мухина М. А., Сотникова Е. В., Кутенова О. М.* Социальная значимость и актуальность проблемы лечения макулодистрофии // В сб.: Материалы VII съезда офтальмологов России. М., 2000. С. 220.

18. *Наследственные* и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. А. М. Шамшиновой. М.: Медицина, 2001.

19. *Нероев В. В., Трофимова С. В., Хавинсон В. Х.* Результаты и перспективы применения пептидных биорегуляторов в офтальмологии // В сб.: Тезисы Всерос. конф. «Достижения науки — практическому здравоохранению». М., 2002. С. 43–44.

20. *Офтальмология*: Национальное руководство / Под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой, В. В. Нероева и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

21. *Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г.* Пептидная регуляция функций мозга. СПб., 2000.

22. *Сафарова Г. Л.* Демографические особенности старения населения: Автореф. дис. докт. биол. наук. СПб., 2002.

23. *Селицкая Т. И.* Сенильные макулодистрофии и атеросклероз // Офтальмол. журн. 1977. № 1. С. 50–52.

24. *Смолякова Г. П., Радивоз М. И.* Морфологические изменения сетчатки при нарушениях симпатико-адреналовой системы // Вестн. офтальмол. 1988. Т. 104. С. 58–61.

25. *Трофимова С. В.* Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2003.

26. *Трофимова С. В., Хавинсон В. Х.* Сетчатка и старение // Успехи геронтол. 2002. № 9. С. 79–82.

27. *Трофимова С. В., Максимов И. Б., Нероев В. В.* Регуляторное действие пептидов сетчатки СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2004.

28. *Фурсова А. Ж.* Роль перекисного окисления липидов в патогенезе макулярной дегенерации сетчатки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.

29. *Хавинсон В. Х., Максимов И. Б.* Применение ретилина для лечения заболеваний сетчатки глаз // Воен.-мед. журн. 1994. № 7. С. 62–63.

30. *Хавинсон В. Х., Малинин В. В.* Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 1. С. 4–10.

31. *Хавинсон В. Х., Трофимова С. В.* Применение пептидных биорегуляторов в офтальмологии // Вестн. офтальмол. 1999. № 5. Т. 115. С. 42–44.

32. *Хавинсон В. Х., Трофимова С. В.* Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.

33. *Хавинсон В. Х., Разумовский М. И., Балашов Н. В. и др.* Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза // В сб.: Реактивность и регенерация таней: Тез. докл. науч. конф. Л., 1990. С. 15.

34. *Шамшинова А. М., Волков В. В.* Функциональные методы исследований в офтальмологии. М.: Медицина, 1998.

35. *Шутак Т. С.* Влияние эпиталамина на сердечно-сосудистую систему, углеводный и липидный обмен у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1999.

36. *Bernstein S., Smith Lois E. H., Somilari Richard I., Yan Guo.* Age-Related retinal gene expression changes and ARMD // In: Aging retina and early degeneration. Abst. of Conference. Boston, 2001. P. 28.

37. Bonnet M. Occlussion chirurgical de 2 yeines vortiqueses dans le traitement des degenerescences maculaires seniles decompensees // J. franç. Ophthal. 1984. Vol. 7. P. 563–567.

38. Binder S., Stolba U., Krebs I. et al. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: a pilot study // Amer. J. Ophthal. 2002. Vol. 133. № 2. P. 215–225.

39. Bressler N. M., Hawkins B. S., Steinberg P. et al. Are the submacular surgery trials still relevant in an era of photodynamic therapy? // Ophthalmology. 2001. Vol. 108. P. 435–436.

40. Bressler S. B., Bressler N. M., Gragoudas E. S. Age-related macular degeneration: drusen and geographic atrophy // In: Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: Saunders, 1999. P. 1982–1991.

41. Gass J. D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment // Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 1973. Vol. 77. P. 310–320.

42. Justino L., Kergoat H., Kergoat M. J. Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older // Clin. Neurophysiol. 2001. Vol. 112. № 7. P. 1343–1348.

43. Klaver C. C., Wolts R. S., Vingerling J. R. et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population // Arch. Ophthal. 1998. Vol. 116. P. 653–658.

44. Klein R., Klein B. E., Jensen S. C. The relationship of ocular factors to incidence and progression of age-relation maculopathy // Arch. Ophthal. 1998. Vol. 116. P. 506–516.

45. Klein R., Davis M. D., Magli V. L. et al. Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System. Madison: Department of Ophthalmology University of Wisconsin School of Medicine, 1991 // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. P. 1128–1134.

46. Klein R., Klein B. E. K., Lee K. E. et al. Changes in visual acuity in population over a 10-year period. The Beaver Dam Study // Ophthalmology. 2001. Vol. 108. P. 1757–1766.

47. Klein R., Klein B. E. K., Tomany S. C. et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy // Ophthalmology. 2002. Vol. 109. P. 1767–1778.

48. Kornzweig A. L. The eye in old age // Amer. J. Ophtal. 1965. Vol. 60. № 5. P. 835–843.

49. Lund R. D., Ono S. J., Keegan D. J., Lanrence J. V. Retinal transplantation: progress and problem in clinic application // J. Leukos. Biol. 2003. Vol. 72. № 2. P. 151–160.

50. Mylan R., Van-NewKirk J. The prevalence of age-related maculopathy // Arch. Ophthal. 1988. Vol. 106. № 2. P. 192–198.

51. Newsome D. A., Swarts M., Leone N. C. et al. Oral Zinc in macular degeneration // Arch. Ophthal. 1988. Vol. 106. P. 192–198.

52. Phillips S. J., Sadda S. R., Tso M. O. et al. Autologous transplantation of retinal pigment epithelium after mechanical debridement of Bruch's membrane // Curr. Eye Res. 2003. Vol. 26. № 2. P. 81–88.

53. Sarks S. H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study // Brit. J. Ophthal. 1976. Vol. 60. № 5. P. 324–341.

54. Simon P., Glacet-Bernard A., Coscas G., Soubrane G. Progression of choroidal neovascularisation after macular translocation in age-related macular degeneration and degenerative myopia // J. franç. Ophthal. 2002. Vol. 25. № 7. P. 694–700.

55. Smith W. Y., Assin K. J., Klein R. et al. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents // Ophthalmology. 2001. Vol. 108. P. 697–704.

56. Sommerburg O., Keunen J. E., Bird A. C. et al. Fruits and vegetables that are sourses for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes // Brit. J. Ophthal. 1998. Vol. 82. P. 907–910.

57. Souied E., Kaplan J., Coscas G., Soubrane G. Age-related macular degeneration and genetics // J. franç. Ophtal. 2001. Vol. 24. № 8. P. 875–885.

58. Syeinbuch P. D. Under die Beteigung der Wetzhautkapillararen bei der senile macula degeneration // Klin. Mbl. Augenheilk. 1970. Bd. 156. № 5. S. 710–715.

59. Terasaki H., Ishikawa K., Niwa Y. et al. Changes in focal macular ERGs after macular translocation surgery with 360 degrees retinotomy // Invest. Ophthal. Vis. Sci. 2004. Vol. 45. № 2. P. 567–573.

60. Van Meurs J. C., ter Averst E., Hofland L. J., van Hagen P. M. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes // Brit. J. Ophthal. 2004. Vol. 88. № 1. P. 110–113.

61. Williams R. A., Brady B. L., Thomas R. J. The psychosocial impact of macular degeneration // Arch. Ophthal. 1998. Vol. 116. № 4. P. 514–520.

62. Winkler B. S., Boulton M. E., Gottsch J. S., Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration // Mol. Vis. 1999. Vol. 5. P. 32.

63. Wong D., Stanga P., Briggs M. et al. Case selection in macular relocation surgery for age related macular degeneration // Brit. J. Ophthal. 2004. Vol. 88. № 2. P. 180–190.

64. Zamiri P., Zhang Q., Streilein J. W. Vulnerability of allogeneic retinal pigment epithelium to immune T-cell-mediated damage in vivo and in vitro // Invest. Ophthal. Vis. Sci. 2004. Vol. 45. № 1. P. 177–184.

65. Zweng H. C., Little H. L., Vassiliadis A. Argon laser photocoagulation. St. Louis: Mosby, 1977. P. 127–162.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 636–643

A. V. Gorbunov, J. J. Osokina

MODERN TACTICS OF THE DYSTROPHIC RETINA DISEASE TREATMENT OF PATIENTS OF THE ELDER AGE GROUP

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: av_gorbunov@bk.ru

One of the problems of elderly and senile patients is the reduction of visual acuity. Primarily this is due to AREDS as the most frequent cause of loss of visual acuity in people over 60 years. Therefore, the search for ways to protect and maintain visual function of elderly and senile patients is an important task both for ophthalmology and geriatrics.

***Key words**: age, retina, degenerative diseases, macula degeneration, AREDS, peptide bioregulators*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.31-053.9

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 644–651

А. К. Иорданишвили, С. В. Солдатов, Л. Н. Солдатова, К. А. Заборовский, Г. А. Рыжак

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

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

В работе представлены данные эпидемиологического стоматологического обследования 1 тыс. чел. среднего, пожилого и старческого возраста. Изучена распространенность и интенсивность течения основных стоматологических заболеваний (кариеса, патологии пародонта и слизистой оболочки полости рта, височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц). Установлены показатели нуждаемости людей различных возрастных групп в зубном протезировании. Определен уровень оказания стоматологической помощи, который в группе людей пожилого и старческого возраста является недостаточным. Сделаны рекомендации по улучшению оказания стоматологической помощи людям пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: кариес, пародонтит, пародонтоз, геронтостоматология, уровень стоматологической помощи, нуждаемость в протезировании

Практическое внедрение эффективных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний на протяжении последних 10–15 лет устойчиво занимает одно из важных мест в исследованиях отечественных и зарубежных стоматологов [1]. Тем не менее, результаты этих исследований мало ощутимы для практических специалистов. Например, распространенность заболеваний пародонта среди взрослого населения в нашей стране по-прежнему составляет 95–100 % [2]. В то же время, основной причиной потери зубов у больных старше 50 лет является как патология пародонта, так и хронические одонтогенные периапикальные очаги инфекции и их обострения [1]. Потеря естественных зубов приводит к функциональным нарушениям жевательного аппарата, а также отрицательно сказывается на работе органов пищеварительной системы и психоэмоциональном состоянии людей. Следует также отметить, что проблема профилактики и лечения стоматологических заболеваний является не только медицинской, но и социальной, особенно для людей пожилого и старческого возраста [1]. Известно, что оценка критериев здоровья людей пожилого и старческого возраста включает интегральную оценку здоровья, степень их физической подвижности, социальную активность. Кроме того, наряду с показателями остроты зрения, слуха, в общую оценку здоровья входит показатель сохранившихся зубов, их функциональной ценности, поскольку нарушение целостности жевательного аппарата и его функции приводит к снижению качества жизни пожилых людей и отрицательно влияет на процесс их социальной адаптации.

Важное значение в связи с этим на этапе амбулаторной помощи приобретают новые подходы к совершенствованию организации стоматологической помощи населению пожилого и старческого возраста. Имеются предложения по формированию в стоматологических поликлиниках специализированных отделений геронтостоматологической помощи, а также по планированию в них лечебно-профилактической работы по совершенствованию диагностики, этиопатогенетической терапии и профилактики основных стоматологических заболеваний пародонта с учетом особенностей их организма, направленных на своевременное выявление патологического процесса, его купирование, стабилизацию, а также устранение стоматопатогенных факторов [1].

Вместе с тем, в литературе имеется недостаточно данных о «возрастной» эпидемиологии основных стоматологических заболеваний, в том числе патологии пародонта. Единичные публикации посвящены вопросам обеспеченности людей пожилого и старческого возраста зубными протезами. Вместе с тем, дальнейшее совершенствование и повышение эффективности стоматологического лечения у людей пожилого и старческого возраста в амбулаторных условиях невозможно без научно обоснованного, оправданного и рационального использования медицинских сил и средств органов здравоохранения. Эти вопросы тесно согласуются с целесообразностью осуществления у людей пожилого и старческого возраста важнейших лечебно-профилактических мер, таких как профессиональная гигиена полости рта, контроль гигиенических навыков пациента, рациональное зубное протезирование. Поэтому для повышения эффективности

лечения основных стоматологических заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо изучение у них стоматологической заболеваемости, что является важной задачей для практического здравоохранения.

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым проведение данного клинического исследования.

Материалы и методы

Для определения распространенности и интенсивности кариозного процесса, заболеваний пародонта, слизистой оболочки полости рта и языка, жевательных мышц, для оценки состояния зубных рядов и прикуса, а также потребности в ортопедической стоматологической помощи проведено углубленное стоматологическое обследование 1 тыс. чел. (370 мужчин и 630 женщин) от 40 до 89 лет (*табл. 1*).

Людей осматривали с использованием стоматологического зеркала и зонда, специального градуированного пуговчатого зонда для оценки состояния тканей пародонта.

Интенсивность кариеса зубов оценивали по индексу кариес—пломба—удаленные (КПУ), распространенность кариеса и нуждаемость людей в санации полости рта выражали в процентах.

Гигиеническое состояние полости рта (индекс гигиены) определяли по Ю. А. Фёдорову и В. В. Володкиной [5], а патологические изменения в пародонте оценивали с помощью комплексного периодонтального индекса (КПИ) [4], который хорошо зарекомендовал себя в ранее проводимых эпидемиологических обследованиях населения Российской Федерации [1, 2]. КПИ (П. А. Леус, 1988) применяли для более объективного суждения о динамике патологического процесса в пародонте и оценке интенсивности течения патологического процесса. Уровень стоматологической помощи (УСП) определяли по формуле: УСП=100 %—К+А/КПУ•100, где К — среднее количество нелеченных кариозных поражений, включая кариес пломбированного зуба; А — среднее количество удаленных зубов, не восстановленных протезами; КПУ — средняя интенсивность кариеса зубов обследованной группы людей. Значение индекса УСП: менее 10 % — плохой; от 10 до 49 % — недостаточный; от 50 до 74 % — удовлетворительный; 75 % и выше — хороший [3].

О нуждаемости пациентов в зубопротезировании судили по числу людей: с дефектами зубных рядов, ранее не замещенных зубными протезами; имеющих зубные протезы, а также нуждающихся в замене неполноценных зубных протезов в связи с их неудовлетворительными функциональными и эстетическими свойствами или как не удовлетворяющих медицинским требованиям.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в эпидемиологическое стоматологическое обследование

Пол	Возраст обследованных, лет			Всего
	средний, 40–59	пожилой, 60–74	старческий, 75–89	
Мужчины	95	200	75	370
Женщины	118	392	120	630
Всего	213	592	195	1000

Результаты и обсуждение

Для правильного прогнозирования потребности людей пожилого и старческого возраста в стоматологической помощи, адекватной ее организации и выполнения полного объема плановой санации полости рта необходимо четкое знание уровня стоматологической помощи, структуры основных стоматологических заболеваний.

Основные данные, полученные при анализе результатов эпидемиологического стоматологического обследования и индексной оценки гигиенического состояния полости рта у людей пожилого и старческого возраста, а также — для сравнения — людей среднего возраста, представлены в *табл. 2, 3*.

Из данных табл. 2 и 3 видно, что распространенность кариеса у людей пожилого возраста составила в среднем 85,5 % у мужчин и 92,3 % у женщин, а показатель интенсивности кариеса (КПУ) у мужчин этой возрастной группы был 15,74 (К — 1,24; П — 2,29; У — 12,45) и 14,67 — у женщин (К — 2,71; П — 4,07; У — 8,75).

Некариозные поражения зубов в виде патологической стираемости и (или) клиновидных дефектов встречались в этом возрасте чаще у мужчин (18,5 % случаев), в то время как у женщин эта патология была распространена в 12,5 % случаев. Нуждаемость в лечении заболеваний зубов у людей пожилого возраста была высокой как у мужчин, так и у женщин и составляла 82,5 и 88,8 %, соответственно.

Заболевания слизистой оболочки полости рта чаще были распространены в этой возрастной группе у женщин — в 9,4 % случаев (красный плоский лишай, парестезия и т. п.). Такую же патологию диагностировали у 4,5 % мужчин (лейко-

Таблица 2

Показатели стоматологической заболеваемости и состояния органов и тканей жевательного аппарата у обследованных, *n* (%)

Показатель	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	мужчины, *n*=95	женщины, *n*=118	мужчины, *n*=200	женщины, *n*=392	мужчины, *n*=75	женщины, *n*=120
Распространенность кариеса	90 (95 %)	111 (94 %)	171 (85,5 %)	362 (92,3 %)	61 (81,3 %)	101 (84,1 %)
Распространенность некариозных поражений зубов	10 (10,5 %)	12 (10,1 %)	37 (18,5 %)	49 (12,5 %)	39 (52 %)	31 (26,7 %)
Нуждаемость в лечении заболеваний зубов	84 (88,4 %)	92 (77,9 %)	165 (82,5 %)	348 (88,8 %)	60 (80 %)	99 (82,5 %)
Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта, языка и губ	3 (3,15 %)	3 (2,5 %)	9 (4,5 %)	37 (9,4 %)	8 (10,7 %)	11 (9,2 %)
Распространенность гингивита	12 (12,6 %)	13 (11 %)	44 (22 %)	21 (5,3 %)	1 (1,3 %)	1 (0,8 %)
Распространенность пародонтоза	1 (1 %)	1 (0,8 %)	3 (1,5 %)	4 (1,02 %)	1 (1,3 %)	1 (0,8 %)
Нуждаемость в удалении отложений зубного камня	71 (74,7 %)	73 (61,8 %)	149 (74,5 %)	323 (82,4 %)	60 (80 %)	90 (75 %)
Нуждаемость в лечении пародонтита	68 (71,5 %)	70 (59,3 %)	105 (52,5 %)	302 (77 %)	59 (78,7 %)	88 (73,3 %)

плакия, протезный стоматит, метеорологический хейлит и т. п.).

Дистрофическую патологию пародонта (пародонтоз) диагностировали в этом возрасте редко как у мужчин, так и у женщин, соответственно, в 1,5 и 1,02 % случаев. Однако если в лечении гингивита в этом возрасте нуждались 22 % мужчин, то среди женщин эта патология была распространена в 5,3 % случаев. Зато мужчины пожилого возраста реже страдали пародонтитом (52,5 %), чем женщины (77 %). В снятии отложений зубного камня нуждались 74,5 % мужчин и 82,4 % женщин пожилого возраста.

Гигиеническое состояние полости рта, оцениваемое по индексу гигиены Ю. А. Фёдорова—В. В. Володкиной, не имело в этой возрастной группе людей значительных различий и в среднем составило 1,94—2,05 балла. Уровень гигиены полости рта у мужчин и женщин пожилого возраста расценивали как неудовлетворительный.

При оценке состояния тканей пародонта кровоточивость десен (положительная проба Айнамо) и положительную пробу Шиллера—Писарева обнаруживали у 66,4 % мужчин и у 65,8 % женщин при показателе йодного числа Свракова, соответственно, 2,29±0,24 и 2,17±0,19, что говорило о наличии у них воспалительных заболеваний пародонта. В таких клинических случаях требуется обязательное проведение профессиональной контролируемой гигиены полости рта.

Наддесневые и (или) поддесневые отложения зубного камня были диагностированы в этой возрастной группе у 149 (74,5 %) мужчин и у 323 (82,4 %) женщин. При этом зубодесневые карманы глубиной до 5 мм были обнаружены у 12,5 % мужчин и 15,1 % женщин. Эта категория обследованных людей, безусловно, нуждалась в комплексном лечении пародонтита.

Следует подчеркнуть, что у мужчин и женщин пожилого возраста диагностирована, в основном, среднетяжелая форма, в единичных случаях — легкая форма болезней пародонта. КПИ в изучаемых группах составил, соответственно, 3,27±0,21 и 3,31±0,19.

В протезировании зубов как мужчины, так и женщины нуждались достаточно часто — в 66 и 61,4 % случаев, соответственно, при этом уровень стоматологической помощи у мужчин оценивали как недостаточный, у женщин — плохой, а цифровое выражение индекса УСП было в указанных группах, соответственно, 44,7 % у мужчин и 58,1 % у женщин.

Таблица 3

Индекс КПУ, КПИ, йодное число Свракова и индекс гигиены полости рта у обследованных людей разных возрастных групп, *X±M*

Показатель	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
КПУ	13,56±1,64	13,37±0,87	15,74±1,17	14,67±0,92	17,12±1,17	16,37±1,24
Кариозные зубы	3,01±0,51	3,21±0,27	1,24±0,18	2,71±0,29	2,33±0,12	1,79±0,74
Пломбированные зубы	5,57±0,47	4,65±0,25	2,29±0,17	4,07±0,22	2,94±0,74	3,27±0,56
Удаленные зубы	5,05±0,68	6,29±0,35	12,45±0,54	8,75±0,39	12,76±0,92	12,24±0,44
Йодное число Свракова	2,09±0,22	2,02±0,17	2,29±0,24	2,17±0,19	2,31±0,21	2,26±0,24
Индекс гигиены Ю. А. Фёдорова–В. В. Володкиной	1,60±0,08	1,59±0,09	2,05±0,09	1,94±0,04	2,17±0,08	2,09±0,02
КПИ	2,92±0,18	2,76±0,15	3,27±0,21	3,31±0,19	3,62±0,19	3,28±0,17

Анализ стоматологической заболеваемости людей старческого возраста на основании обследования 75 мужчин и 120 женщин представлен в *табл. 4* и *5*, из данных которых видно, что распространенность кариеса у людей старческого возраста составила в среднем у мужчин 81,3 % и у женщин 84,1 %, а показатель интенсивности кариеса (КПУ) у мужчин этой возрастной группы был 17,12 (К — 2,33; П — 2,94; У — 12,76) и 16,37 — у женщин (К — 1,79; П — 3,27; У — 12,24).

Некариозные поражения зубов в виде патологической стираемости и (или) клиновидных дефектов встречались в этом возрасте, как и у пожилых людей, чаще у мужчин — в 52 % случаев, в то время как у женщин эта патология была распространена в 26,7 % случаев.

Нуждаемость в лечении заболеваний зубов у людей старческого возраста была высокой как у мужчин, так и у женщин и составляла 80 и 82,5 %, соответственно, и статистически не отличалась от аналогичного показателя в группе пожилых людей ($p>0,05$).

Патологии слизистой оболочки полости рта были чаще распространены в этой возрастной группе у мужчин — в 10,7 % случаев (протезные стоматиты, метеорологические хейлиты, трещина красной каймы нижней губы и др.). У женщин старческого возраста заболевания слизистой оболочки полости рта, губ и языка диагностировали в 9,2 % случаев (красный плоский лишай, глоссалгия, непереносимость съемных зубных протезов, гальваноз и т. п.).

Дистрофическую патологию пародонта (пародонтоз) диагностировали в этом возрасте реже, чем в пожилом, как у мужчин, так и у женщин, соответственно, в 1,3 и 0,8 % случаев. Также редко в этом возрасте встречались гингивиты. В лечении гингивита в этом возрасте нуждались 1,3 % мужчин и 1,7 % женщин. Зато мужчины старческого возраста чаще страдали пародонтитом (78,7 %), чем женщины (73,3 %), а в снятии отложений зуб-

Таблица 4

Частота патологии височно-нижнечелюстного сустава у обследованных пациентов различных возрастных групп, *n* (%)

Показатель	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	мужчины, *n*=95	женщины, *n*=118	мужчины, *n*=200	женщины, *n*=392	мужчины, *n*=75	женщины, *n*=120
Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	40 (42,1 %)	60 (50,8 %)	121 (60,5 %)	252 (64,3 %)	57 (76,0 %)	79 (65,8 %)
Дисфункция + вывих	3 (3,15 %)	6 (5,1 %)	7 (3,5 %)	32 (8,2 %)	5 (6,7 %)	10 (8,3 %)
Артроз	4 (4,2 %)	5 (4,2 %)	5 (2,5 %)	22 (5,6 %)	8 (10,7 %)	9 (7,5 %)
Артроз + вывих	1 (1 %)	1 (0,8 %)	1 (0,5 %)	3 (0,8 %)	1 (1,3 %)	2 (1,7 %)
Всего больных	48 (50,5 %)	72 (61 %)	134 (67 %)	309 (78,8 %)	71 (94,7 %)	100 (83,3 %)
Здоровые	47 (49,5 %)	46 (39,0 %)	66 (33 %)	83 (21,2 %)	4 (5,3 %)	20 (16,7 %)

Таблица 5

Частота встречаемости и характеристика парафункций жевательных мышц у обследованных людей различных возрастных групп, *n* (%)

Клинические формы парафункций	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	мужчины, *n*=95	женщины, *n*=118	мужчины, *n*=200	женщины, *n*=392	мужчины, *n*=75	женщины, *n*=120
Сжатие зубов	11 (11,5 %)	3 (2,5 %)	4 (2,0 %)	14 (3,6 %)	3 (4,0 %)	6 (5,3 %)
Беспищевое жевание	–	1 (0,8 %)	3 (1,5 %)	25 (6,4 %)	2 (2,7,3 %)	17 (14,2 %)
Скрежетание зубами (бруксизм)	8 (8,4 %)	2 (1,7 %)	14 (7,0 %)	15 (3,8 %)	8 (10,7 %)	6 (5,3 %)
Постукивание зубами	–	1 (0,8 %)	5 (2,5 %)	19 (4,8 %)	4 (5,3 %)	13 (10,8 %)
Сочетание клинических форм парафункций	7 (3,2 %)	5 (4,2 %)	8 (4,0 %)	13 (3,3 %)	5 (6,6 %)	7 (5,8 %)
Всего	26 (27,4 %)	12 (10,2 %)	34 (17,0 %)	86 (21,9 %)	22 (29,3 %)	49 (40,1 %)

ного камня нуждались 80 % мужчин и 75 % женщин старческого возраста.

Гигиеническое состояние полости рта, оцениваемое по индексу гигиены Ю. А. Фёдорова—В. В. Володкиной, так же как и у пожилых людей, не имело в этой возрастной группе значительных различий и составило в среднем 2,09—2,17 балла. Уровень гигиены полости рта у мужчин и женщин в старческом возрасте расценивали как неудовлетворительный.

При оценке состояния тканей пародонта кровоточивость десен (положительная проба Айнамо) и положительную пробу Шиллера—Писарева обнаруживали у 76,1 % мужчин и у 73,8 % женщин при показателе йодного числа Свракова, соответственно, 2,31±0,21 и 2,26±0,24, что говорило о более тяжелом, чем в пожилом возрасте, течении у них воспалительных заболеваний пародонта. В таких клинических случаях требуется, кроме обязательного проведения профессиональной контролируемой гигиены полости рта, хирургическое лечение патологии пародонта.

Наддесневые и (или) поддесневые отложения зубного камня были диагностированы в этой возрастной группе у 60 (80 %) мужчин и 90 (75 %) женщин. При этом зубодесневые карманы глубиной до 5 мм были обнаружены у 35,5 % мужчин и 39,5 % женщин. Следует подчеркнуть, что как у мужчин, так и женщин старческого возраста, как и в пожилом возрасте, в основном диагностирована среднетяжелая, в единичных случаях — легкая форма болезней пародонта. КПИ в изучаемых группах составил, соответственно, 3,62±0,19 и 3,28±0,17.

В протезировании зубов мужчины и женщины в старческом возрасте нуждались достаточно часто — в 61,3 и 72,5 % случаев, соответственно, при этом УСП в обеих группах оценивали как недостаточный, а цифровое выражение индекса УСП было в указанных группах, соответственно, 43,2 % у мужчин и 48,3 % у женщин. Это говорит о необходимости совершенствования организации и оказания стоматологической помощи людям пожилого и старческого возраста в аспекте основных стоматологических заболеваний в условиях государственных и муниципальных стоматологических поликлиник, так как уровень финансового достатка большинства из них не позволяет им пользоваться платными стоматологическими услугами.

Для сравнения нами был изучен уровень стоматологической заболеваемости людей среднего возраста (контрольная группа), которые являются, в основном, работоспособной частью населения страны.

Основные данные, полученные в результате анализа материалов эпидемиологического стоматологического исследования, представлены в табл. 2, 3.

Установлено, что среди мужчин и женщин среднего возраста различных профессий распространенность и интенсивность кариеса зубов, в основном, не имели существенных отличий и составляли, соответственно, у мужчин 95,0 % при КПУ 13,56 (К — 3,01; П — 5,574, У — 5,05) и у женщин 94,0 % при КПУ 13,37 (К — 3,21; П — 4,65; У — 6,29). Таким образом, у людей пожилого и старческого возраста, несмотря на одинаковую с людьми среднего возраста распространенность кариеса зубов, этот процесс протекает существенно интенсивнее, особенно при учете числа удаленных зубов.

Значительно реже, чем у людей пожилого и старческого возраста, у людей среднего возраста встречались некариозные поражения зубов (у мужчин — в 10,5 % случаев, у женщин — в 10,1 %): эрозии эмали и клиновидные дефекты, реже патологическая стираемость твердых тканей зубов (генерализованная форма, горизонтальный вид) I степени. Однако, в отличие от людей старших возрастных групп, у них некариозные поражения нередко сопровождаются ограниченной формой гиперестезии твердых тканей зубов, что связано с быстрым прогрессированием некариозных поражений в этом возрасте, особенно клиновидных дефектов. Нуждаемость в лечении зубов у людей среднего возраста также была высокой: у мужчин — 88,4 %, у женщин — 77,9 %.

Нами отмечено, что некоторые категории людей среднего возраста, а именно — работающих на предприятиях, связанных с экопатогенными вредностями, в большей мере нуждаются в проведении санационных мер по лечению патологии твердых тканей зубов и осложненного кариеса.

Уход за полостью рта не отмечался в лучшую сторону ни у мужчин, ни у женщин (индекс гигиены 1,59–1,60) и расценивался как хороший. Однако, несмотря на это, по данным углубленного клинического обследования, показатели пробы Шиллера–Писарева и йодного числа Свракова составили у мужчин 2,09, а у женщин 2,02, что свидетельствует о наличии у них воспалительных процессов в краевом пародонте. Распространенность гингивита у мужчин составила 12,6 %, у женщин 11 %, при этом в удалении отложений зубного камня нуждались 74,7 % мужчин и 61,8 % женщин среднего возраста. Более тяжелые воспалительные заболевания пародонта — пародонтиты — встречали чаще у мужчин — в 71,5 % случаев, тогда как у женщин — в 59,3 %. По сравнению с людьми пожилого и старческого возраста, у людей среднего возраста диагностировали пародонтиты легкой и реже средней степени тяжести. Так, индекс интенсивности течения заболеваний пародонта у людей среднего возраста колебался в среднем от 2,76 у женщин до 2,92 у мужчин. Дистрофическую форму заболевания пародонта — пародонтоз — диагностировали у 1 % мужчин и женщин. В таких случаях отмечалась умеренная рецессия десны, а также слабо выраженная гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов.

Заболевания слизистой оболочки полости рта, языка и губ у людей среднего возраста встречались реже, чем у людей пожилого и старческого возраста, и диагностированы у 3,15 % мужчин и 2,5 % женщин. Среди этих заболеваний в среднем возрасте чаще всего диагностировали метеорологический и актинический хейлит, хроническую трещину красной каймы нижней губы, хронический герпетический стоматит.

Дефекты зубных рядов выявлены у подавляющего числа среди обследованных людей среднего возраста, причем число нуждающихся в протезировании зубов было в этой возрастной группе практически одинаковым среди мужчин и женщин и составляло, соответственно, 51,6 и 51,7 %. Отметим, что к нуждающимся в протезировании зубов были также отнесены те люди, у которых имеющиеся в полости рта зубные протезы были в неудовлетворительном состоянии или нуждались в замене по функциональным, медицинским или эстетическим требованиям.

Уровень стоматологической помощи, определенный среди мужчин и женщин среднего возраста, показал, что индекс УСП у мужчин составил 61,6 (удовлетворительный), а у женщин 69,8 (удовлетворительный), поэтому уровень стоматологической помощи для людей среднего возраста расценивали как удовлетворительный. Частота патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у обследованных пациентов различных возрастных групп представлена в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что в среднем возрасте страдали патологией ВНЧС 50,5 % мужчин и 61,0 % женщин. При этом дисфункция ВНЧС была диагностирована у 42,1 % мужчин и 50,8 % женщин, а у 3,15 % мужчин и 5,1 % женщин этого возраста дисфункция сочеталась с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС. У 4,2 % мужчин и 4,2 % женщин выявлены клинические признаки височно-нижнечелюстного артроза, причем у 1,1 % мужчин и 0,8 % женщин среднего возраста клинические признаки артроза ВНЧС сочетались с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС.

Среди людей пожилого возраста патология ВНЧС диагностирована у 67,0 % мужчин и 78,8 % женщин. При этом дисфункция ВНЧС была диагностирована у 60,5 % мужчин и 64,3 % женщин, а у 3,5 % мужчин и 8,2 % женщин пожилого возраста дисфункция сочеталась с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС. У 2,5 % мужчин и 5,6 % женщин этой возрастной группы выявлены клинические признаки височно-нижнечелюстного артроза, причем у 0,5 % мужчин и 0,8 % женщин клинические признаки артроза ВНЧС сочетались с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС.

В старческом возрасте указанную патологию ВНЧС встречали чаще — у 94,7 % мужчин и

83,3 % женщин. Дисфункция ВНЧС была диагностирована у 76,0 % мужчин и 65,8 % женщин, а у 6,7 % мужчин и 8,3 % женщин старческого возраста дисфункция сочеталась с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС. В этой возрастной группе обследованных у 10,7 % мужчин и 7,5 % женщин определяли клинические признаки височно-нижнечелюстного артроза, а у 1,3 % мужчин и 1,7 % женщин старческого возраста клинические признаки артроза ВНЧС сочетались с подвывихом или привычным вывихом ВНЧС. Клиническое исследование показало, что с возрастом встречаемость патологии ВНЧС увеличивается.

Анализ симптомов парафункций жевательных мышц у людей разных возрастных групп позволил определить частоту встречаемости различных форм этой патологии (см. табл. 5).

Оказалось, что в среднем возрасте парафункции жевательных мышц встречаются чаще у мужчин (27,4 %), чем у женщин (10,2 %), причем среди разных форм парафункций преобладают сжатие зубов и скрежетание зубами. В пожилом и старческом возрасте парафункции чаще встречались у женщин (21,9 и 40,1 %), чем у мужчин (17 и 29,3 %, соответственно). Чаще отмечали сочетание указанных клинических форм, особенно беспищевого жевания, которое сочеталось с постукиванием зубами.

Было установлено, что парафункции во всех возрастных группах людей часто сочетались с патологией ВНЧС. Однако у ряда пациентов нецелесообразную активность жевательных мышц диагностировали самостоятельно.

Кроме стоматологического статуса, в изученных возрастных группах также проводили оценку соматического статуса (*табл. 6*). Особое внимание придавали наличию у обследованных людей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем, а также аллергическим заболеваниям, патологии позвоночника и неврологическим заболеваниям. Люди пожилого и старческого возраста в 2—3 раза чаще, чем люди среднего возраста, страдали заболеваниями сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также аллергическими заболеваниями.

У них также чаще встречалась патология позвоночника в виде остеохондроза его шейного отдела, что важно учитывать при диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний ВНЧС и жевательных мышц. Важно подчеркнуть, что у людей старше 60 лет чаще встречалась коморбидная патология, что необходимо учитывать при планировании стоматологических реабилитационных мер.

Выводы

В результате анализа данных стоматологической заболеваемости людей среднего, пожилого и

Таблица 6

Соматический статус обследованных людей различных возрастных групп, *n* (%)

Показатель	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	мужчины, *n*=95	женщины, *n*=118	мужчины, *n*=200	женщины, *n* =392	мужчины, *n*=75	женщины, *n*=120
Заболевания сердечно-сосудистой системы	41 (41,3 %)	47 (39,8 %)	173 (86,5 %)	371 (94,6 %)	73 (97,3 %)	117 (97,5 %)
Заболевания пищеварительной системы	9 (9,4 %)	17 (14,4 %)	56 (28,0 %)	71 (18,1 %)	34 (45,3 %)	37 (30,8 %)
Эндокринные заболевания	1 (1,05 %)	8 (6,8 %)	9 (4,5 %)	27 (6,9 %)	3 (4 %)	9 (7,5 %)
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	4 (4,15 %)	9 (7,6 %)	46 (23 %)	67 (17 %)	28 (37,3 %)	39 (32,5 %)
Неврологические заболевания						
невралгии	1 (1,3 %)	1 (0,8 %)	2 (1 %)	3 (0,8 %)	1 (1,3 %)	2 (1,7 %)
неврозы	1 (1,05 %)	3 (2,5 %)	3 (1,5 %)	18 (4,6 %)	2 (2,7 %)	11 (9,1 %)
Аллергические реакции	1 (1,05 %)	3 (2,5 %)	7 (3,5 %)	25 (6,3 %)	2 (2,7 %)	9 (7,5 %)
Коморбидная патология	6 (6,3 %)	28 (23,7 %)	126 (63 %)	205 (52,2 %)	70 (93,3 %)	114 (95 %)

старческого возраста, особенностей клинического течения основных заболеваний органов и тканей жевательного аппарата можно сделать следующие выводы.

Распространенность и интенсивность кариеса зубов у людей среднего, пожилого и старческого возраста, в основном, не имеет существенных различий. Вместе с тем, у людей пожилого и старческого возраста интенсивность кариозного процесса выше за счет удаленных зубов. У них также чаще встречаются некариозные поражения зубов, клиновидные дефекты и патологическая стираемость твердых тканей зубов, протекающие с быстрым прогрессированием, но редко сопровождающиеся гиперестезией твердых тканей зубов.

У людей пожилого и старческого возраста чаще встречаются воспалительные заболевания пародонта, которые протекают тяжелее, чем у людей среднего возраста, при характерной прогрессирующей деструкции периодонта и кости.

Люди пожилого и старческого возраста хуже соблюдают правила индивидуального гигиенического ухода за полостью рта, чем люди среднего возраста. Однако, учитывая, что заболевания пародонта у них более распространены и протекают в более тяжелой форме, необходимо разработать алгоритм и усовершенствовать методику и инструментарий для проведения профессиональной гигиены полости рта, научно обосновать кратность ее применения у людей пожилого и старческого возраста с учетом коморбидной патологии.

У людей пожилого и старческого возраста в 2—3 раза чаще встречаются заболевания слизистой оболочки полости рта, особенно те, которые связаны с соматической патологией и зубным протезированием, в то время как у людей среднего возраста чаще диагностируются метеорологический и актинический хейлит, трещина красной каймы нижней губы, что требует разработки и использования простых, доступных и эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний в условиях амбулаторно-поликлинического звена.

Распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний у обследованных людей имеет прямую корреляцию с возрастом (r=0,576).

Пациенты пожилого и старческого возраста чаще страдают дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и парафункциями жевательных мышц, чем пациенты средних возрастных групп. Эти заболевания у них протекают тяжелее, что необходимо учитывать при проведении стоматологических реабилитационных мер.

Анализ показателя уровня стоматологической помощи и нуждаемости в оказании зубопротезной помощи, а также оценка качества ранее изготовленных зубных протезов у людей всех возрастных групп показали необходимость приближения к ним современных и доступных методов ортопедической стоматологической помощи.

Литература

1. *Арьев А. Л., Солдатова Л. Н., Солдатов С. В., Иорданишвили А. К.* Стоматологическая заболеваемость людей пожилого и старческого возраста // Вестн. Рос. ВМА. 2007. № 1 (17). Прилож., ч.1. С. 20–21.
2. *Иорданишвили А. К., Арьев А. Л., Тихонов А. В., Солдатов С. В.* Возрастная эпидемиология заболеваний пародонта // Пародонтология. 2010. № 1 (54). С. 25–28.
3. *Леус П. А.* Клинико-экспериментальное исследование патогенеза, патогенетической консервативной терапии и профилактики кариеса зубов: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1976.
4. *Леус П. А.* Комплексный периодонтальный индекс // Стоматология. 1988. Т. 67. № 1. С. 28–29.
5. *Фёдоров Ю. А., Володкина В. В.* Определение гигиенического индекса полости рта // Тер. ортопед. стоматология. Вып. 1. Киев, 1971. С. 117.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 644–651

A. K. Iordanishvili, S. V. Soldatov, L. N. Soldatova, K. A. Zaborovsky, G. A. Ryzhak

THE STOMATOLOGIC STATUS OF PEOPLE OF ELDERLY AND SENILE AGE

Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru

This article presents the data of epidemiological inspection of 1000 persons of average, elderly and senile age. Prevalence and intensity of a current of the basic stomatologic diseases (caries, pathology of a paradont and a mucous membrane of an oral cavity, a temporal-mandibular joint and chewing muscles) have been studied. Indicators of need of people of various age groups in tooth prosthetics are established. Level of rendering the stomatologic help is defined to be insufficient in groups of people of elderly and senile age. Recommendations aimed at improvement of stomatologic help to people of elderly and senile age are made.

***Key words**: caries, parodontitis, parodontosis, geronto-stomatology, level of the stomatologic help, needs in prosthetics*

© Коллектив авторов, 2010
УДК 796:612.67

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 652–656

М. А. Бабаев[1], А. В. Лысенко[1], О. А. Петрова[1], С. В. Трофимова[2], О. М. Ивко[2]

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ

[1] Южный федеральный университет, 344082 Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 134; e-mail: rspu@pi.sfedu.ru;
[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

Изучено влияние профессиональной деятельности спортсменов на риск развития ускоренного старения. Несмотря на относительно небольшой удельный вес в структуре общей заболеваемости спортивных травм и профессиональных болезней в спорте (тем более что он признан профессиональной деятельностью), чрезвычайно актуальным является изучение их причин и поиск путей профилактики и реабилитации.

Ключевые слова: ускоренное старение, спортивная травма, профессиональные вредности

Сохранение здоровья и продление профессионального долголетия высококвалифицированных спортсменов является особенно актуальным для нашей страны сейчас, когда низкая продолжительность жизни россиян стала одной из важнейших проблем государства. Мужчины в нашей стране живут в среднем всего 58 лет, а женщины — 72 года [2]. По продолжительности жизни мы отстаем от европейских стран в среднем на 15 лет, а по прогнозам ООН численность населения России к 2020 г. может сократиться на 20 %. К причинам столь печальной статистики можно отнести тот факт, что более 70 % населения России испытывает хронический стресс.

Хронический стресс способствует истощению адаптационных резервов организма, развитию профессиональных заболеваний и ускоренного старения [5, 14]. Последнее характерно для представителей человеческой популяции, живущих в неблагоприятных природных условиях, при несбалансированном питании, психоэмоциональных и информационных перегрузках, действии вредных и опасных факторов производственной среды и производственного процесса [13]. Чрезмерная реакция на экстремальное воздействие в молодом возрасте (у чувствительных к стрессу индивидов) может стать причиной сокращения продолжительности жизни и старческой немощи на более поздних этапах онтогенеза [16].

Известно, что чрезмерные физические нагрузки приводят у представителей некоторых профессий (в том числе и у высококвалифицированных спортсменов) к развитию стресс-индуцированных заболеваний и ускоренного старения, ухудшению качества и снижению продолжительности жизни [12].

Основным неблагоприятным фактором при профессиональной спортивной деятельности является высокое физическое напряжение, которое в некоторые периоды тренировочного процесса равняется 6 500 ккал и более, что значительно превышает даже энергозатраты шахтеров. Среди других неблагоприятных факторов профессиональной спортивной деятельности (особенно в контактных видах спорта) — увеличенный риск травматизма, повышенное нервно-эмоциональное напряжение (особенно в соревновательном и предсоревновательном периодах), неблагоприятные метеофакторы, частая смена часовых поясов из-за проведения соревнований в разных областях страны и за рубежом [23].

Целью настоящей работы был анализ влияния неблагоприятных факторов профессиональной деятельности на качество жизни и причины ускоренного старения спортсменов.

Проблемы трудовых отношений и здоровья (в том числе профессиональных спортсменов) общество должно решать как правовыми и экономическими, так и нравственными способами на основе современных концепций ВОЗ, Международной организации труда (МОТ) и мирового опыта [8].

Трудовой кодекс РФ (Федеральный закон № 197-ФЗ от 30.12.2001 г.) признаёт существование института профессиональных спортсменов. Максимально полно трудовые обязанности спортсмена-профессионала регламентируются в индивидуальном трудовом договоре, правилах внутреннего трудового распорядка и локальном акте

«О статусе спортсмена». Кроме того, Федеральным законом № 80-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» от 13.01.1999 г. (п. 3 статья 24) предусмотрено, что деятельность спортсменов-профессионалов, помимо трудового законодательства РФ, регулируется также нормами, разработанными на основе уставов международных и российских физкультурно-спортивных организаций и утвержденными профессиональными физкультурно-спортивными объединениями по согласованию с общероссийскими федерациями по соответствующим видам спорта [15]. Тем не менее, до сих пор отсутствуют реально действующие организации по охране труда и предупреждению травматизма среди спортсменов.

Согласно «Руководству по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» (Р 2.2.1766-03 Минздрав России), критериями безопасных условий труда являются сохранение жизни, здоровья, функциональных способностей организма, продолжительности предстоящей жизни и здоровья будущих поколений. Качество здоровья и жизни отражается комплексом этих показателей, так как, помимо острых и хронических профзаболеваний (отравлений), возможна потеря жизни при остром воздействии, например летальный исход или внезапная смерть в результате спортивной травмы или стрессорных физических или нервно-эмоциональных перегрузок [22].

Именно поэтому общая заболеваемость среди профессиональных спортсменов на 4—9 % больше, чем среди людей, не занимающихся спортом, травматизм выше на 29 %, продолжительность жизни бывших спортсменов меньше на 19 %, чем у людей никогда не занимавшихся спортом. Большинство спортсменов, окончивших спортивную карьеру, как правило, страдают заболеваниями опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеоартроз и другие), гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, различными сенсорными нарушениями. По окончании спортивной карьеры здоровье большинства профессиональных спортсменов резко ухудшается, что обусловливает высокий процент инвалидности среди них [6]. Действительно, инвалидность, наступающая в результате профессиональных заболеваний из-за продолжительного действия вредных и опасных факторов профессиональной деятельности, часто проявляется после окончания трудовой деятельности [24].

Обычно бывших ведущих спортсменов делят на две группы в зависимости от режима двигательной деятельности после прекращения активной спортивной тренировки:

• регулярно продолжающие физическую тренировку, но уже в соответствии с возрастом, без стремления к достижению спортивного результата (1-я группа);

• резко прекратившие тренировки (2-я группа).

У спортсменов-ветеранов, продолжающих физические тренировки (1-я группа), реже, чем у людей, никогда не занимающихся спортом, обнаруживались признаки снижения сократительной способности миокарда, ухудшения его кровоснабжения, изменения аорты, нарушения ритма сердца, повышения содержания холестерина и липопротеинов [1, 7]. Таким образом, биологический возраст бывших спортсменов, ведущих активный образ жизни, по данным Л. А. Бутченко, на 10—15 лет меньше, чем у их сверстников [3, 11].

У бывших спортсменов, резко и полностью прекративших занятия физическими упражнениями (2-я группа), чаще и раньше наступали изменения сердца, сосудов и реактивности, которые принято считать возрастными [12].

Видимо, относительная гиподинамия, наступающая после длительного периода гиперфункции двигательного аппарата и обслуживающих его функциональных звеньев организма, на фоне свойственных возрасту эндокринных и ферментативных сдвигов быстро нарушает выработанный на протяжении многих лет уровень жизнедеятельности организма, ускоряя развитие возрастных процессов [7, 17].

Логично предположить, что занятия профессиональным спортом обусловливают возникновение «профессиональных заболеваний», связанных со спецификой того или иного вида спорта.

Профессиональным называют заболевание (согласно определению МОТ), развивающееся в результате воздействия факторов риска, обусловленных трудовой деятельностью [14].

Известно, что на возникновение профессиональных заболеваний влияют профессиональные риски, возникающие по следующим причинам [24]:

• отсутствие должного контроля со стороны служб охраны труда и руководства предприятия по созданию для работников требуемых гигиенических условий труда;

• наличие факторов, связанных с характером выполнения работы, таких как однотипные дви-

Неблагоприятные факторы, влияющие на ускоренное старение организма спортсменов

жения, вынужденная рабочая поза, воздействие на нервные клетки, чрезмерная физическая нагрузка, воздействующая на мышцы, сухожилия, опорно-двигательную систему.

Наибольшую часть среди разных спортивных травм борцов занимают травмы опорно-двигательного аппарата (около 50 %), сотрясения, ушибы головного мозга. В литературе имеется особенно много упоминаний о качестве жизни спортсменов, перенесших именно эти травмы [12, 20].

В отличие от массовой физической культуры, спорт, особенно спорт высших достижений, предъявляет повышенные требования к организму спортсмена [19]. Во время тренировок и, тем более, соревнований, когда спортсмен находится на грани имеющихся функциональных возможностей, могут происходить нарушения деятельности функциональных систем организма. Эта проблема становится все более актуальной в связи с постоянным увеличением физических и психических нагрузок в «большом спорте» [10].

На *рисунке* представлены данные о неблагоприятных факторах профессиональной спортивной деятельности [14, 19].

В связи с тем, что медицинское обеспечение спортсменов сборных команд по видам спорта осуществляется специализированными лечебно-профилактическими организациями разных ведомств, имеющими разный уровень оснащения медицинским оборудованием, степень подготовки медицинских кадров и систему организации контроля этой работы, углубленные медицинские обследования спортсменов проводятся нерегулярно, по разноплановым программам.

По данным Минздрава РФ, квалифицированное медицинское обследование проходят лишь 75–80 % списочного состава сборных команд, при этом около 10 % спортсменов не допускаются к тренировкам по состоянию здоровья, свыше 15 % — нуждаются в изменении тренировочного режима и только у 2,5 % элитных спортсменов функциональное состояние оценивается как хорошее. Хронические заболевания выявляют более чем у 50 % обследованных спортсменов.

В последние годы число борцов с отклонениями в здоровье и острая заболеваемость значительно увеличились, в связи с чем в коррекции тренировочного процесса нуждаются более 20 % высококвалифицированных спортсменов, что связано с коммерциализацией спорта, уменьшением удельного веса централизованной подготовки, ухудшением системы медицинского обеспечения и контроля [9].

Сама система спортивной подготовки в спорте высоких достижений, по мнению специалистов, у менее выносливых людей может вызвать патологию различных органов и систем [19]. Насущная необходимость изучения причин заболеваний лиц, занимавшихся спортом, определяется следующими обстоятельствами:

— увеличением количества желающих заниматься спортом профессионально;

— значительным повышением в настоящее время в спорте объема и интенсивности тренировочного процесса;

— хотя удельный вес заболеваний при занятиях профессиональным спортом невелик, тем не менее, с каждым годом их число растет.

Спортивные травмы составляют около 2–5 % от общего количества травм (бытовые, уличные и др.). Если учесть, что данный показатель относится лишь к тем, кто обратился в клинику или к врачу, то цифра реального травматизма становится большей: примерно каждый пятый спортсмен получает травмы разной тяжести [21].

Число травм рассчитывается на 1 000 занимающихся — это так называемый интенсивный показатель травматичности. Частота травм во время тренировок, соревнований и на учебно-

тренировочных сборах неодинакова. Во время соревнований интенсивный показатель в среднем равен 8,3, на тренировках — 2,1, а на учебно-тренировочных сборах — 2,0. По тяжести спортивные травмы делятся на три вида.

Тяжелые травмы — это травмы, вызывающие резко выраженные нарушения здоровья и приводящие к потере спортивной трудоспособности сроком свыше 30 дней. 8—10 % тяжелых травм заканчивается потерей общей и спортивной трудоспособности, то есть приводят к инвалидности.

Травмы средней тяжести — травмы с выраженным изменением в организме, приведшие к спортивной нетрудоспособности сроком от 10 до 30 дней.

Легкие травмы — не вызывающие значительных нарушений в организме и потери общей и спортивной работоспособности. Иногда выделяют очень легкие травмы (без потери спортивной трудоспособности) и очень тяжелые травмы (приводящие к спортивной инвалидности и смертельным исходам).

Кроме того, выделяют острые и хронические травмы. Острые травмы возникают в результате внезапного воздействия того или иного травмирующего фактора. Хронические травмы являются результатом многократного действия одного и того же травмирующего фактора на определенную область тела.

Существует еще один вид травм — микротравмы. Это повреждения, получаемые клетками тканей в результате однократного (или часто повторяющегося) воздействия, незначительно превышающего пределы физиологического сопротивления тканей и вызывающего нарушение их функций и структуры [4].

Травмы также различаются по видам (ушиб, растяжение, перелом и т. д.). При занятиях различными видами спортивной борьбы чаще всего встречаются ушибы, растяжения связок, переломы костей, сотрясения мозга [17].

Практически все авторы указывают [18], что сотрясение мозга является типичной острой неврологической травмой, при частом повторении которой возможны амнестические состояния (нарушения памяти или ее потеря). Симптомы могут возникнуть сразу или появиться через несколько дней, недель и даже месяцев. Повторяющиеся удары в область грудной клетки могут вызвать сердечную аритмию, которая, в свою очередь, может обусловить образование пристеночных тромбов и эмболических инсультов. Тяжесть неврологических нарушений непосредственно зависит от количества проведенных поединков [12].

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что, несмотря на относительно небольшой удельный вес в структуре общей заболеваемости спортивных травм и профессиональных болезней в спорте, чрезвычайно актуальным является изучение их причин и поиск путей профилактики и реабилитации.

До последнего времени вопросы ускоренного старения, заболеваемости, травматизма и инвалидизации в спорте освещались недостаточно. Тем не менее, профессиональный спорт, как и любой другой вид труда, должен быть соответствующим образом изучен и социально защищен.

Литература

1. *Баевский Р. М., Мотылянский Р. Е.* Ритмы сердца у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1986.

2. *Башкирёва А. С., Хавинсон В. Х.* Поддержание профессиональной работоспособности и профилактика ускоренного старения работающих на предприятиях энергетической отрасли // Вестн. Рос. ВМА (прилож. 2). 2008. № 3. С. 472–473.

3. *Бутченко Л. А., Большагин В. В., Королева И. М., Осокин М. В.* Медицинские вопросы физической культуры взрослых людей. СПб., 1994.

4. *Велитченко В. К.* Физкультура без травм. М., 1993.

5. *Гаек М., Мулицка И.* Профессиональные заболевания в аспекте социальной политики государства // Безопасность жизнедеятельности. 2006. № 6. С. 38–40.

6. *Граевская Н. Д., Лазарева И. А.* Состояние здоровья ветеранов спорта // Вестн. спорт. медицины России. 1994. № 1–2. С. 38–41.

7. *Граевская Н. Д., Долматова Т. И.* Спортивная медицина: Курс лекций и практические занятия (учеб. пособие для студентов вузов). М.: Сов. спорт, 2004.

8. *Денисов Э. И.* Охрана здоровья и безопасность работников: правовые, этические и организационные проблемы // Безопасность жизнедеятельности. 2006. № 2. С. 8–15.

9. *Дубровский В. И.* Спортивная медицина (учеб. для ВУЗов). М.: ВЛАДОС, 2005.

10. *Епифанов В. А.* Медицинская реабилитация. М.: Медпресс, 2005.

11. *Журавлёва А. И., Граевская Н. Д.* Спортивная медицина и лечебная физкультура. М.: Медицина, 1993.

12. *Ивко О. М.* Влияние спортивного травматизма на качество жизни ветеранов спорта в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. канд. биол. наук. СПб., 2007.

13. *Измеров Н. Ф., Каспаров А. А.* Медицина труда. Введение в специальность (пособие для постдипломной подготовки врачей). М.: Медицина, 2002.

14. *Измеров Н. Ф., Кириллов А. А.* Гигиена труда. М.: Медицина, 2008.

15. *Коган О. С.* Проблемы профессионального спорта. Правовой аспект // Теория и практика физ. культуры. 2002. № 8. С. 34–38.

16. *Лысенко А. В., Арутюнян А. В., Козина Л. С.* Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: Изд-во ВМА, 2005.

17. *Макарова Г. А.* Общие и частные проблемы спортивной медицины. Краснодар, 1992.

18. *Макарова Г. А.* Спортивная медицина (учеб. для вузов). М.: Сов. спорт, 2004.

19. *Макарова Г. А., Локтев С. А.* Медицинский справочник тренера. М.: Сов. спорт, 2006.

20. *Михайлова О. М.* Валеологическое обоснование роли стопы как рессорного аппарата // В сб.: Актуальные вопросы спортивной медицины и лечебной физкультуры: Тез. докл. науч.-практич. конф. Ленинград, 1991. С. 29.

21. *Ренстрём П. А.* Спортивные травмы. Клиническая практика предупреждения и лечения. М.: Терра-Спорт, 2004.

22. *Ретнев В. М.* Профессиональные болезни и меры по их предупреждению. СПб., 2007.

23. *Солодков А. С., Сологуб Е. Б.* Физиология человека: общая, спортивная, возрастная. М.: Терра-Спорт, 2001.

24. *Шварцбург Л. Э., Рябов С. А., Иванова Н. А.* Аттестация учебных и рабочих мест в образовательных учреждениях // Безопасность жизнедеятельности (прилож.). 2006. № 6. С. 2–24.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 652–656

M. A. Babaev[1], A. V. Lysenko[1], O. A. Petrova[1], S. V. Trofimova[2], O. M. Ivko[2]

PECULIARITIES OF THE PROFESSIONAL SPORT OCCUPATION AND RISK OF DEVELOPING ACCELERATED AGING

[1] Southern Federal University, 134 Bolshaya Sadovaya ul., Rostov-on-Don 344082;
e-mail: rspu@pi.sfedu.ru; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS,
3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

A study of professional occupational activity of the sportsmen and its effect on the risk of developing accelerated aging was conducted. Despite relatively small proportion of sport injuries and occupational diseases in the structure of morbidity (though sports are acknowledged as an occupation) it is a question of vital importance to study reasons for these injuries and diseases, and ways for their prevention and follow-up rehabilitation.

Key words: *accelerated aging, sport injury, occupational hazards*

© А. Л. Арьев, Т. С. Рябова, 2010
УДК 616.61-053

Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 657–664

А. Л. Арьев[1], Т. С. Рябова[2]

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *IGA*-НЕФРОПАТИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

[1] Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] Больница святого великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, Северный пр., 1

В работе проанализированы данные световой микроскопии 87 больных от 19 до 65 лет с первичной *IgA*-нефропатией, подтвержденной прижизненной пункционной биопсией почки. В ходе исследования проведен анализ возрастных особенностей морфологических изменений и их корреляционных зависимостей с возрастом и между собой. Показано, что выраженность глобального и сегментарного склероза не зависит от возраста пациента с *IgA*-нефропатией. Достоверно показано, что выраженность склеротических процессов (как сегментарного, так и глобального склероза) зависит от морфологических изменений только у пациентов от 31 до 45 лет. В этой же группе выявлена зависимость выраженности гипертрофии артерий и артериол почечной ткани от других морфологических изменений. Таким образом, по данным световой микроскопии, наиболее значимые изменения выявлены у пациентов с *IgA*-нефропатией в возрасте от 31 до 45 лет.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, морфологические изменения, возраст

IgA-гломерулопатия (*IgA*-нефропатия) — гломерулонефрит, который впервые описан в 1968 г. Morbus Berger и назван его именем [8]. *IgA*-нефропатия, или болезнь Берже, характеризуется очаговостью и сегментарностью поражения клубочков при условии диффузного отложения депозитов легких цепей (ϰ и λ-легкие цепи), *IgA*, а также иногда и *IgG* в клубочках [1].

Эта форма гломерулонефрита на сегодня является самой часто встречающейся в мире [9]. Частота *IgA*-нефропатии является превалирующей во всех этнических группах, однако в Японии и Корее эта доля наиболее высока. Так, 50 % первичных гломерулонефритов и 40 % из всех заболеваний, приводящих к терминальной почечной недостаточности, — это *IgA*-нефропатия. В США и Западной Европе эти показатели 10 и 30 %, соответственно [13]. В России *IgA*-нефропатия выявляется у 66,7 % всех больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, или у 52 % от всех форм заболевания [1]. Хотя считается, что частота выявления *IgA*-нефропатии отражает различия в структуре здравоохранения и готовности нефрологов выполнять диагностические биопсии. С другой стороны, имеется мнение о предрасположенности к развитию *IgA*-нефропатии на генетическом уровне [9]. Об этом впервые стали говорить с середины 70-х гг., когда заболевание было выявлено у двух братьев, идентичных по *HLA*-системе. После этого стал разрабатываться банк данных семей, где была диагностирована *IgA*-нефропатия. Учитывая различие этнических групп, было сделано предположение о генетической составляющей в генезе заболевания. Первоначально были исследованы 30 семей, где выявлялась *IgA*-нефропатия, 24 из них проживали в Италии. В ходе работы был выявлен локус семейной *IgA*-нефропатии, названный «*IGAN*1» и локализованный в 6*q*22–23 хромосоме [14]. Это послужило началом исследований роли генетического фактора при развитии *IgA*-нефропатии, и сегодня появились данные об ассоциации генотипа с развитием данного заболевания:

- гены тяжелых цепей *IgA-H*α;
- гены рецепторов *Fc*α*RI* и *ρIgR*;
- гены цитокинов: *IL*-1β, *IL*-1*RA*, *TNF*-α;
- гена АПФ — I/*D*.

Также следует отметить существовавшее длительное время мнение, что болезнь Берже является прерогативой детского возраста, однако в последнее время она все чаще выявляется у взрослых пациентов. Так, в работе H. S. Lee и соавт. были обследованы пациенты от 3 до 67 лет с *IgA*-нефропатией [17]. Следует заметить, что в этой работе не было найдено достоверных зависимостей между возрастом и тяжестью повреждения почечной ткани.

Целью данной работы явилось изучение морфологических особенностей по данным световой микроскопии и их взаимосвязь с возрастом у больных с *IgA*-нефропатией.

Материалы и методы

В исследование были включены 87 больных от 19 до 65 лет (53 мужчины и 34 женщины) с *IgA*-нефропатией (*IgA*-нефропатия при геморрагическом васкулите, или болезни Шенлейна—Геноха, в исследование не включалась). Диагноз был подтвержден путем прижизненной пункционной биопсии почек. Длительность заболевания на момент биопсии составляла от 1 до 3 лет.

В ходе исследования больные были разделены на три возрастные группы: 1-я — 19 пациентов от 19 до 30 лет (средний возраст 22,61±2,87 года); 2-я — 44 пациента от 31 до 45 лет (средний возраст 38,10±4,45 года); 3-я — 24 пациента от 46 до 65 лет (средний возраст 52,46±4,08 года).

В ходе работы изучали данные световой микроскопии. Оценивали следующие показатели:

• выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков (%);

• размеры клубочка (оценивался качественно); в дальнейшей работе нами проведен морфометрический анализ, что будет опубликовано позже;

• наличие полулуний;

• расширение и клеточность мезангиального матрикса;

• наличие атрофии канальцев, острого повреждения эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и уплощения клеток;

• изменения в интерстициальной ткани (наличие отека, лимфогистиоцитарной инфильтрации, фиброза);

• выраженность гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы Statistica (версия 6). Групповые результаты представляли в виде средней ± стандартная ошибка от средней (*M*±Standard Error). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На момент проведения биопсии и установления морфологической формы гломерулонефрита выраженность глобального склероза клубочков у пациентов в общей группе составляла 12,091±2,119 %, сегментарного склероза — 13,153±2,373 %. При рассмотрении этих показателей в разных возрастных группах достоверных различий выявлено не было. Однако отмечалась тенденция к увеличению выраженности сегментарного склероза у пациентов старших возрастных групп: 1-я группа — 9,303±3,831; 2-я — 15,034±4,044; 3-я — 13,725±4,236 (*табл. 1*).

При анализе данных световой микроскопии на момент установления диагноза у больных имелись следующие изменения:

— увеличение размера клубочка было выявлено у подавляющего числа больных; при этом незначительное увеличение выявлено у 28,5 % больных, умеренное — у 35,7 % и значительное увеличение — у 33,3 % больных; только 2,5 % пациентов имели нормальные размеры клубочка;

— расширение мезангиального матрикса определялось у 81 % больных, 19 % — не имели расширения;

— острое повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и уплощения клеток было выявлено у 55 % больных, 45 % пациентов не имели острого повреждения эпителия канальцев;

— атрофия канальцев определялась у 86,5 % больных; неповрежденные канальцы были выявлены у 13,5 %;

— фиброз интерстициальной ткани был выявлен у большинства обследованных больных; отсутствие фиброза определялось только у 13,5 % больных; незначительно выраженный фиброз был выявлен у 56,7 % больных, умеренно выраженный — у 24,3 %, и, наконец, выраженный фиброз — у 5,5 % больных;

— гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани была выявлена у подавляющего числа больных; при этом неизмененные артерии и артериолы втсречались у 6,25 % больных; незначительно выраженная гипертрофия встречалась у 31,25 % больных, умеренно выраженная —

Таблица 1

Выраженность глобального и сегментарного склероза у больных с *IgA*-нефропатией в разных возрастных группах, %

Склероз клубочков	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Глобальный	12,091±2,119	12,548±5,591	11,862±2,995	12,000±4,237
Сегментарный	13,153±2,373	9,303±3,831	15,034±4,044	13,725±4,236

у 27,1 % и выраженная гипертрофия — у 35,45 больных.

Далее мы проанализировали выраженность морфологических изменений в зависимости от возраста. Полученные результаты представлены в *табл. 2*.

Из представленной таблицы видно, что клубочек имеет наибольшие размеры в 1-й группе, в то время как в старшей возрастной группе этот показатель практически неизменен или незначительно увеличен. Однако достоверных отличий здесь найдено не было. Наиболее выраженный фиброз интерстициальной ткани был обнаружен в старшей возрастной группе; следует отметить, что в этой группе вообще не было пациентов без фиброза.

Рассматривая выраженность гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани, достоверных различий между группами найдено не было. Отмечалась тенденция к наименьшей выраженности гипертрофии у пациентов молодого возраста и незначительное увеличение выраженности этих изменений у более старших лиц.

При дальнейшем анализе оказалось, что расширение мезангиального матрикса присутствует у 100 % больных с *IgA*-нефропатией, острое повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и уплощения клеток отсутствует у 75 % молодых пациентов и, наоборот, присутствует у пациентов старших возрастных групп (60 %). Атрофия канальцев была в 100 % случаев у пациентов 3-й возрастной группы (*рисунок*).

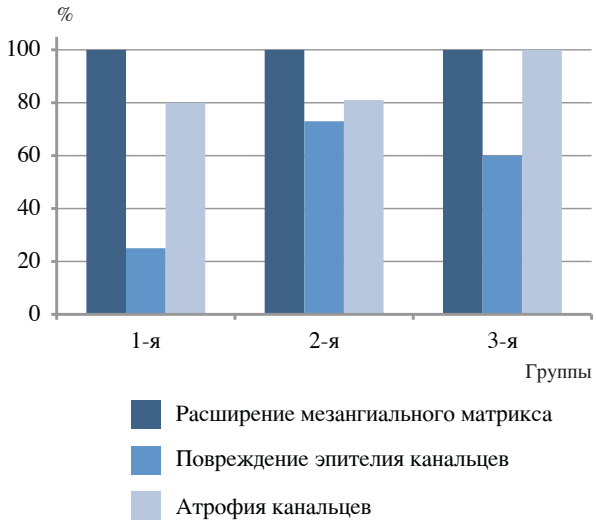
Далее были изучены корреляционные взаимосвязи возраста и морфологических изменений по данным световой микроскопии. Оказалось, что достоверно зависят от возраста только размер клубочка, расширение мезангиального матрикса и выраженность глобального склероза (*табл. 3*).

Как видно из представленной таблицы, получена достоверная обратная корреляционная зависимость между возрастом и размером клубочка в 1-й возрастной группе ($\tau = -0{,}507$, $p=0{,}029$), в

Таблица 2

Выраженность морфологических изменений в разных возрастных группах у больных с *IgA*-нефропатией (по данным световой микроскопии), %

Группа	Изменения			
	нет	незначительно выраженные	умеренно выраженные	выраженные
Размер клубочка				
1-я	13	13	27	47
2-я	10	30	40	20
3-я	39	26	18	17
Фиброз интерстициальной ткани				
1-я	20	50	20	10
2-я	18	59	18	5
3-я	0	60	40	0
Гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол				
1-я	0	54	23	23
2-я	15	25	25	35
3-я	0	20	33	47



Морфологические изменения в разных возрастных группах больных с IgA-нефропатией

Таблица 3

Зависимость (τ) выраженности морфологических изменений в биопсийной пробе ткани почки от возраста больного с *IgA*-нефропатией

Морфологические изменения	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Размер клубочка	0,216 *p*=0,043	–0,507 *p*=0,029	–	0,529 *p*=0,011
Глобальный склероз клубочка	–	–	0,363 *p*=0,024	–
Расширение мезангиального матрикса	0,248 *p*=0,030	–	–	–

Таблица 4

Зависимость (τ) размера клубочка от других морфологических изменений в биопсийной пробе ткани почки больного с *IgA*-нефропатией

Морфологические изменения	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Раширение мезангиального матрикса	0,356 *p*=0,002	–	0,535 *p*=0,021	0,565 *p*=0,007
Гиперклеточность мезангиального матрикса	0,263 *p*=0,021	–	–	0,566 *p*=0,010
Гипертрофия артерий и артериол	0,340 *p*=0,001	0,684 *p*=0,003	–	–
Фиброз интерстициальной ткани	–	0,634 *p*=0,027	–	–

то время как в 3-й группе эта зависимость прямая (τ=0,529, ρ=0,011). Таким образом, чем младше пациент, тем размер клубочка больше, а чем старше — тем он меньше. Зависимость глобального склероза от возраста была достоверна только во 2-й группе (τ=0,363, ρ=0,024), а расширение мезангиального матрикса независимо от возраста больного; достоверная корреляционная зависимость получена только в общей группе больных с *IgA*-нефропатией (τ=0,248, ρ=0,030).

Также была выявлена достоверная зависимость между возрастом больных и выраженностью гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол в биопсийной ткани больного: чем старше пациент, тем более выражена гипертрофия мышечного слоя (τ=0,205, ρ=0,039).

При изучении зависимости морфологических изменений оказалось, что размер клубочка определяется наличием расширения мезангиального матрикса, его клеточностью, выраженностью гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани, а также изменениями в интерстициальной ткани (*табл. 4*).

Как видно из таблицы, изменения мезангиального матрикса (его расширение и клеточность) зависят от возраста у больных 2-й и 3-й возрастных групп (τ=0,565, ρ=0,007 и τ=0,566, ρ=0,010, соответственно), то есть у пациентов более старшего возраста. В то же время, такие показатели, как гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани и фиброз интерстициальной ткани, достоверно зависели от возраста у более мо-

Таблица 5

Зависимость (τ) выраженности склеротических процессов клубочка от других морфологических изменений в биопсийной пробе ткани почки больного с *IgA*-нефропатией

Морфологические изменения	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Глобальный склероз				
Гипертрофия артерий и артериол	0,257 *p*=0,009	–	0,416 *p*=0,010	–
Инфильтрация интерстициальной ткани	0,480 *p*=0,007	–	0,629 *p*=0,046	–
Фиброз интерстициальной ткани	0,235 *p*=0,040	–	–	–
Сегментарный склероз				
Наличие полулуний	0,236 *p*=0,029	–	–	–
Расширение мезангиального матрикса	0,351 *p*=0,002	–	–	–
Гипертрофия артерий и артериол	0,269 *p*=0,007	–	0,432 *p*=0,007	–
Инфильтрация интерстициальной ткани	0,471 *p*=0,010	–	0,694 *p*=0,028	–
Фиброз интерстициальной ткани	0,240 *p*=0,038	–	0,473 *p*=0,008	–

лодых пациентов (τ=0,684, p=0,003 и τ=0,634, p=0,027, соответственно).

Также были выявлены достоверные зависимости между выраженностью как глобального, так и сегментарного склероза с разными морфологическими изменениями, которые представлены в *табл. 5*. Достоверные корреляционные зависимости были нами получены в общей и во 2-й возрастной группах.

Из представленной таблицы следует, что выраженность глобального склероза клубочков зависит от гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани (τ=0,257, p=0,009) и изменений в интерстициальной ткани, таких как лимфогистиоцитарная инфильтрация и фиброз (τ=0,480, p=0,007 и τ=0,235, p=0,040, соответственно). Следует отметить, что достоверные корреляционные зависимости были выявлены в общей и во 2-й возрастной группах.

Выраженность сегментарного склероза также определяется гипертрофией мышечного слоя артерий и артериол (τ=0,269, p=0,007) и изменениями в интерстициальной ткани (лимфогистиоцитарная инфильтрация, τ=0,471, p=0,010 и фиброз интерстициальной ткани, τ=0,240, p=0,038). Эта зависимость также была достоверной во 2-й возрастной группе. В общей группе получена достоверная зависимость выраженности сегментарного склероза от полулуний (τ=0,236, p=0,029) и расширения мезангиального матрикса (τ=0,351, p=0,002).

Расширение и клеточность мезангиального матрикса были достоверно взаимосвязаны с атрофией канальцев (τ=0,332, p=0,014 и τ=0,313, p=0,010, соответственно). При анализе этих показателей в разных возрастных группах достоверных зависимостей выявлено не было.

При изучении зависимостей выраженности гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани были получены данные, которые представлены в *табл. 6*.

Оказалось, что выраженность гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани достоверно зависит от изменений в интерстициальной ткани: наличия ее отека (τ=0,558, p=0,004); лимфогистиоцитарной инфильтрации (τ=0,536, p=0,002) и фиброза интерстициальной ткани (τ=0,352, p=0,002). Если говорить о возрастных особенностях, то данные корреляционные зависимости были нами получены не только в общей, но и во 2-й группе пациентов.

Морфологические изменения при *IgA*-нефропатии до сих пор вызывают интерес у специалистов при изучении патогенетических механизмов развития данного заболевания. Наличие депозитов *IgA* в мезангиальном матриксе является определяющей чертой данного заболевания, они могут быть диффузными или глобальными, даже при условии наличия фокальных или сегментарных изменений по результатам световой микроскопии. Среди наиболее распространенных изменений по данным световой микроскопии, в первую очередь, следует отметить изменения мезангиального матрикса — его гиперклеточность. Даже при минимальных изменениях, по данным световой микроскопии, у больных с *IgA*-нефропатией определяется расширение и/или гиперклеточность мезангиального матрикса. При этом прогрессирование заболевания имеет непосредственную связь с расширением мезангиального матрикса [6, 7]. В нашем исследовании показано, что гиперклеточность и расширение мезангиального матрикса встречались в 100 % случаев у больных с *IgA*-нефропатией. Наличие полулуний может сочетаться с диффузной мезангиальной пролиферацией, при этом наличие сегментарного склероза необязательно. Изменения интерстициальной ткани не отличаются от таковых при других формах пролиферативного гломерулонефрита.

В настоящее время разработана морфологическая классификация *IgA*-нефропатии. Известны две подобные классификации (хотя имеются попытки их улучшить) [15, 17]. Обе основаны на

Таблица 6

Зависимость (τ) выраженности гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани от морфологических изменений у больных с *IgA*-нефропатией (по данным световой микроскопии)

Морфологические изменения	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Отек интерстициальной ткани	0,558 p=0,004	–	0,571 p=0,032	–
Инфильтрация интерстициальной ткани	0,536 p=0,002	–	–	–
Фиброз интерстициальной ткани	0,352 p=0,002	–	0,374 p=0,036	–

выраженности пролиферации мезангиального матрикса и гломерулярного склероза. В исследовании H. S. Lee и соавт. [17] были проанализированы истории болезней пациентов с *IgA*-нефропатией, выявленных с 1984 по 1998 г. В ходе работы выявлены прогностически неблагоприятные факторы течения *IgA*-нефропатии. Наряду с лабораторными показателями, такими как протеинурия и клубочковая фильтрация, было показано, что степень гломерулярного повреждения (по классификации H. S. Lee) является предиктором неблагоприятного течения и прогноза заболевания, то есть V степень является наиболее неблагоприятной и характеризуется наличием полулуний, а также глобального и сегментарного склероза >75 % клубочков. Следует отметить, что наличие полулуний и сегментарный склероз уже давно рассматриваются в качестве наиболее серьезных маркеров поражения клубочка, связанных с активным некрозом и/или прогрессированием заболевания [10, 12].

В нашей работе выявлена достоверная зависимость между наличием полулуний и выраженностью сегментарного склероза. Также показано, что выраженность склеротических процессов определяется наличием расширения мезангиального матрикса, то есть его пролиферацией, изменениями в интерстициальной ткани канальцев (лимфогистиоцитарная инфильтрация и фиброз) и гипертрофией мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани. Обращает на себя внимание, что эти данные получены во 2-й возрастной группе пациентов. Следует отметить, что пролиферацию мезангиального матрикса, в силу субъективности ее оценки, некоторые авторы предлагают не относить к прогностическим факторам [15]. Кроме того, гиперклеточность мезангиального матрикса может быть обратимой [21] и не обязательно являться предиктором плохого прогноза [19]. Однако существуют исследования, в которых роль пролиферации мезангиального матрикса признается достаточно существенной для прогнозирования течения заболевания [17]. Мезангиальные клетки вырабатывают цитокины и факторы роста, которые действуют аутокринным/парокринным путем. Их повреждение уменьшает продукцию защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса [4]. Основным механизмом развития пролиферации является поражение системы лимфопоэза, нарушение межклеточного взаимодействия мононуклеаров в инфильтрате и клетками нефрона.

Общим механизмом для развития любого повреждения нефрона является, прежде всего, появление и накопление клеточного инфильтрата [20]. Мононуклеары и макрофаги принимают активное участие в формировании полулуний, периваскулярных повреждений [2, 3, 5]. При первичном повреждении ткани нефрона происходит миграция лимфоцитов и макрофагов как в гломерулярную зону, так и в интерстициальное пространство.

Известно, что в метаболическом отношении канальцы являются высоко активной частью нефрона. По мере выраженности дистрофических изменений интерстициальной ткани существенно меняется и состав лимфоидной инфильтрации. Внутри одной морфологической формы происходит изменение мононуклеарной инфильтрации по мере прогрессирования дистрофии эпителия канальцев. В работе И. А. Ракитянской [1] показано, что степень выраженности дистрофии эпителия канальцев зависит от присутствия одних и тех же мононуклеаров, но изменение содержания этих лимфоцитов в сторону уменьшения или увеличения влияет на скорость развития дистрофических изменений в интерстициальном пространстве. Так, например, наличие в составе инфильтрата ранних клеток фенотипа *CD*1a, а также TdT^{+}клеток у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом указывает на потенциальную возможность этих клеток принять участие в процессах физиологической регенерации, то есть на способность приобретать морфогенетическую активность в отношении интерстициальных и эпителиальных клеток. Присутствие в большом количестве в составе инфильтрата клеток фенотипа *CD*25 и *CD*71 способствует более быстрому развитию деструктивных поражений интерстициальной ткани, суб- и атрофии эпителия канальцев. То есть, можно предположить, что резерв трофической и морфообразовательной функций лимфоцитов с этими маркерами недостаточен для поддержания не только процесса репаративной регенерации интерстициальной ткани, но и его замедления.

С возрастом, наряду с уменьшением числа действующих клубочков, отмечается увеличение количества и доли клубочков в состоянии склерозирования, оцениваемое приблизительно в 10 % у пациента старше 40 лет. Вместе с тем, надо учитывать индивидуальные факторы, способствующие процессу склерозирования клубочков. Последнее является неспецифическим морфологическим изменением на целый ряд повреждающих факторов, в том числе на ишемию, иммунные расстройства [18].

В нашей работе не было получено достоверных различий в частоте встречаемости процессов склерозирования в разных возрастных группах, хотя отмечалась тенденция к повышению выявления доли сегментарного склероза у пациентов старших возрастных групп. Вместе с тем, выявлена достоверная корреляционная зависимость между возрастом больного и размером клубочка: чем младше пациент, тем меньше размер клубочка, а чем старше больной, тем клубочек больше. При этом показано, что размер клубочка определяется выраженностью пролиферации и клеточности мезангиального матрикса во 2-й и 3-й возрастных группах, гипертрофией мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани и фиброзом интерстициальной ткани в 1-й группе пациентов. Во 2-й возрастной группе выявлена зависимость гипертрофии почечных сосудов от изменений в интерстициальной ткани. Гипертрофия и атеросклероз почечных артерий и артериол у больных с *IgA*-нефропатией встречается достаточно часто. По данным F. Ferrario и соавт. [11], эти изменения представлены приблизительно у 50 % больных. В нашей работе была выявлена достоверная зависимость между возрастом больного и выраженностью гипертрофии мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани. Скорее всего, это связано с появлением внутриклубочковой и впоследствии — системной гипертензии, а, как известно, с возрастом доля больных с артериальной гипертензией увеличивается [16]. Появление внутриклубочковой гипертензии, в свою очередь, сопровождается увеличением размеров клубочка и, таким образом, замыкается порочный круг в развитии и прогрессировании заболевания.

Заключение

В работе не выявлено достоверных различий в выраженности частоты встречаемости процессов склерозирования в разных возрастных группах. Показана достоверная корреляционная зависимость между возрастом больного и размером клубочка: чем младше пациент, тем меньше размер клубочка, а чем старше больной, тем клубочек больше.

Не выявлено выраженной связи морфологических изменений от возраста больного, так как они присутствуют в каждой из трех возрастных групп. Изменения мезангиального матрикса (его гиперклеточность и расширение) влияют на размер клубочка в старших возрастных группах. Гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол почечной ткани оказывает влияние на размер клубочка у пациентов средней возрастной группы. Самым важным, на наш взгляд, является то, что выраженность склеротических процессов (как сегментарного, так и глобального склероза) зависит от морфологических изменений только во 2-й возрастной группе — 31–45 лет. В этой же группе выявлена зависимость выраженности гипертрофии артерий и артериол почечной ткани от других морфологических изменений. Таким образом, наиболее значимые изменения, по данным световой микроскопии, выявлены у пациентов с *IgA*-нефропатией от 31 до 45 лет, что ранее нами было показано при изучении клинико-морфологических особенностей течения мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита.

Литература

1. *Рябов С. И., Ракитянская И. А.* Нефрология. СПб.: Спецлит, 2000. С. 113–118.
2. *Рябов С. И., Ракитянская И. А.* Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом: Сообщение 2. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Нефрология. 1998. Т .2. № 2. С. 7–12.
3. *Рябов С. И., Ракитянская И. А.* Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом: Сообщение 1 // Нефрология. 1997. Т. 1. № 2. С. 45–53.
4. *Тареева И. Е.* Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх. 1996. Т. 69. № 6. С. 96.
5. *Alexopoulos E., Leontsini M., Papadimitrion M.* Relationship between interstitial infiltrates and steroid responsiveness of proteinuria in membranous nephropathy // Nephrology, Dialysis, Transplant. 1994. Vol. 9. № 6. P. 623–630.
6. *Allen A. C., Barratt J., Feehally J.* Immunoglobulin A nephropathy // In: Immunologic Renal Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 931–947.
7. *Barratt J., Feehally J.* IgA Nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2088–2097.
8. *Basta-Jovanović G.* IgA nephropathy // Srp. Arh. Celok. Lek. 2004. Jan.–Feb. Vol. 132. № 1–2. P. 41–43.
9. *D'Amico G.* The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy // Quart. J. Med. 2001. Vol. 64. P. 709–727.
10. *D'Amico G.* Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors // Amer. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 36. P. 227–237.
11. *Ferrario F., Rastaldi M.P., Napodano P.* Morphological features in IgA nephropathy // Ann. Med. Interne (Paris). 1999. Vol. 150. № 2. P. 108–116.
12. *Freese P., Norden G., Nyberg G.* Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy // Nephron. 1998. Vol. 79. P. 420–425.
13. *Galla J.* IgA nephropathy // Kidney Int. 1995. Vol. 47. P. 377–387.
14. *Gharavi A.G., Yan Y., Scolari F. et al.* IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23 // Nat. Genet. 2000. Vol. 26. P. 354–357.
15. *Haas M.* Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases // Amer. J. Kidney Dis. 1997. Jun. Vol. 29. № 6. P. 829–842.
16. *Hajjar I., Kotchen T.* Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // J.A.M.A. 2003. Vol. 290. № 2. P. 199–206.

17. Lee H. S., Lee M. S., Lee S. M. et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 2. P. 342–348.

18. Martin J. E., Sheaff M. T. Renal aging // J. Path. 2007. Vol. 211. P. 198–205.

19. Radford M. G. Jr., Donadio J. V. Jr., Bergstralh E. J., Grande J. P. Predicting renal outcome in IgA nephropathy // J. Amer. Soc. Nephrol. 1997. Vol. 8. P. 199–207.

20. Ryabov S. I., Rakitiyanskaya I. A. The proliferation of glomerular cells in patients with mesangio-prolifertive glomerunephritis: First international congress on immunointervention in nephrology. Roma, Italy, April 30–May 2, 1998. P. 212.

21. Wyatt R. J., Emancipator S. N., Kon V. et al. IgA nephropathy databank: development of a system for management of renal biopsy acquired data // Amer. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 29. P. 817–828.

Adv. gerontol. 2010. Vol. 23, № 4. P. 657–664

A. L. Ariev[1], T. S. Ryabova[2]

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF *IGA*-NEPHROPATHY IN AGE ASPECT

[1] St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] Hospital of Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354

We analyzed data from light microscopy, 87 patients with primary *IgA*-nephropathy (aged 19 to 65 years) confirmed intravital puncture biopsy of the kidney. The study analyzed the age characteristics of morphological changes and their correlation with age and relationships between them. It is shown that the severity of global and segmental sclerosis does not depend on age of the patient with *IgA*-nephropathy. It is authentically shown that the severity of sclerotic processes (both segmental and global sclerosis) depends on the morphological changes only in patients aged 31 to 45 years. In this same group we identified the dependence of expression of hypertrophy of arteries and arterioles of kidney tissue from other morphological changes. Thus, the most significant changes according to light microscopy were found in *IgA*-nephropathy patients aged 31 to 45 years.

Key words*: IgA-nephropathy, morphological changes, age*

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2010 Г. (Т. 23, № 1–4)

Абраменко Ю. В. 4, 593–598*
Агаркова И. А. 3, 357–363
Азин А. Л. 2, 263–268; 3, 469–475
Аксёнов Д. В. 2, 204–207
Алексеева Л. И. 2, 304–313
Алиджанова Х. Г. 4, 611–620
Алишев Н. В. 1, 49–55
Алтухов А. А. 2, 204–207
Амбросова П. 2, 243–248
Анисимов В. Н. 2, 163–167; 3, 430–441
Антонюк-Щеглова И. А. 4, 539–542
Артемьева О. В. 4, 611–620
Архипова Л. В. 1, 76–80
Архипова Н. С. 4, 606–610
Арьев А. Л. 2, 263–268, 269–273; 3, 349–356, 401–408, 469–475; 4, 579–587, 606–610, 657–664
Асфандияров Ф. Р. 1, 90–92
Афанасьев С. А. 1, 59–63

Бабаев М. А. 4, 652–656
Бабанов С. А. 3, 357–363; 4, 630–635
Баранов В. С. 3, 329–338
Баранова Е. В. 3, 329–338
Башкирёва А. С. 1, 30–39
Белый В. А. 2, 221–227
Беньковская Г. В. 3, 442–446
Бирюкова Т. А. 1, 115–118
Бойко А. Г. 1, 21–29
Болотов И. Н. 3, 382–391
Бондаренко Е. В. 4, 539–542
Боровкова Т. А. 1, 131–135; 3, 409–420
Борц М. С. 1, 86–89
Ботабаев Б. К. 1, 136–140
Булгакова С. В. 2, 257–262
Бунина А. А. 2, 228–232
Бурмистров Д. А. 3, 488–495
Бутакова С. С. 1, 93–97; 2, 213–220; 3, 364–370

Варавина Л. Ю. 1, 149–153
Вайсерман А. М. 4, 588–592
Васильева Л. В. 2, 281–284; 3, 453–458
Вебер П. 2, 243–248
Вёрткин А. Л. 2, 304–313
Войтенко В. П. 4, 588–592

Гайлис П. В. 3, 357–363
Гладышев Г. П. 2, 175–178
Глотов О. С. 3, 329–338
Голубева Е. Ю. 1, 110–114; 4, 509–517
Горанский А. И. 1, 125–130
Горбунов А. В. 4, 636–643
Гордеева А. В. 1, 21–29
Горшунова Н. К. 4, 570–578
Григорьева Л. В. 4, 606–610
Гузова А. В. 1, 110–114
Гусельникова Е. А. 1, 71–75

Данилова Р. И. 4, 509–517
Денисенко Ю. В. 4, 557–563
Джогерст Дж.Дж. 2, 249–256
Драбкин Б. А. 1, 49–55
Дубикайтис Т. А. 2, 249–256
Дубских А. О. 1, 141–148
Дурнова А. О. 2, 208–212

Евстратова Л. В. 2, 263–268; 3, 469–475; 4, 579–587
Емельянова А. С. 4, 509–517

Жекалов А. Н. 2, 228–232
Жернакова Н. И. 2, 204–207
Жулёв Н. М. 4, 579–587

Забежинский М. А. 3, 430–441
Заборовский К. А. 4, 644–651
Загорская Н. Г. 3, 424–426
Зайцев А. А. 4, 518–526
Зарадей И. И. 2, 204–207
Захарова Н. О. 2, 285–292

Иванов С. В. 4, 536–538
Иванов С.Д. 1, 81–85
Ивко О. М. 4, 652–656
Ильницкий А. Н. 1, 149–153; 2, 204–207
Иорданишвили А. К. 4, 644–651
Ищук В. А. 3, 476–482

Калинина И. И. 1, 64–67
Калужский А.Д. 1, 40–48
Карманов А. П. 2, 221–227
Кауров Б. А. 4, 611–620
Кафаров Э. С. 1, 90–92
Кветной И. М. 1, 68–70, 71–75; 3, 371–374; 4, 543–546, 547–553
Кирилина В. М. 1, 125–160
Кирилловских О. Н. 1, 141–148
Климович М. А. 3, 427–429
Ковалёв Д. Н. 2, 179–185
Кованько Е. Г. 1, 81–85
Козина Л. С. 2, 263–268; 3, 469–475
Козлов Б. И. 3, 483–487
Козлов М. В. 3, 427–429
Козлова Е. В. 1, 98–103
Колосова Н. Г. 2, 233–242
Коляда А. К. 4, 588–592
Кондратьева Д. С. 1, 59–63
Кондурцев В. А. 2, 285–292
Коновалов С. С. 1, 71–75
Концевая Е. А. 2, 228–232; 3, 447–452
Коркушко О. В. 3, 476–482
Косарев В. В. 4, 630–635
Костоглодов Ю. К. 4, 536–538
Костылева В. В. 1, 86–89
Костючек И. Н. 3, 371–374
Котельников Г. П. 2, 257–262
Кочева Л. С. 2, 221–227
Кубесова Х. 2, 243–248
Куликов А. В. 1, 76–80
Куренков А. В. 1, 119–124; 3, 464–468
Куценко К. Ю. 4, 588–592

Лабас Ю. А. 1, 21–29
Лахин Д. И. 2, 281–284; 3, 453–458
Леонова И. С. 1, 98–103
Линькова Н. С. 4, 543–546, 547–553
Лучихина Л. В. 2, 304–313
Лущаев А. Ю. 3, 483–487
Лысенко А. В. 4, 652–656

Мажитова М. В. 3, 396–400
Макрушин А. В. 1, 56–58; 3, 346–348
Махнёва А. В; 3, 459–463
Махров А. А. 3, 382–391
Медведев Д. С. 1, 149–153; 2, 204–207
Медведев И. Н. 3, 421–423
Мелузинова Х. 2, 243–248
Мендель О. И. 2, 304–313
Мехова Л. В. 4, 588–592
Минина Т. А. 1, 64–67
Михальский А. И. 2, 163–167
Москалёв А. А. 1, 9–20; 2, 221–227; 3, 496–499
Муралёва Н. А. 2, 233–242
Мустафина О.Е. 3, 339–345
Мустафина Р. Ш. 3, 339–345
Мякотных В. С. 1, 131–135; 3, 409–420; 4, 599–605

Насибуллин Т. Р. 3, 339–345
Наумов А. В. 2, 304–313
Никишина Н. А. 3, 421–423
Николаева Е. Г. 1, 86–89
Новосёлова Е. Г. 1, 76–80
Новосельцев В. Н. 2, 163–167, 186–195
Новосельцева Ж. А. 2, 186–195
Ноздрачёв А.Д. 1, 93–97; 2, 213–220; 3, 364–370

Овсянникова Н. А. 2, 263–268; 3, 469–475; 4, 579–587
Осокина Ю. Ю. 4, 636–643
Островский А. Н. 3, 375–381

* Номер журнала, страницы

Падалко В. И. 1, 98–103
Пальченко Н. А. 2, 208–212
Пасюкова Е. Г. 4, 518–526
Паук В. В. 3, 339–345
Перелыгин К. В. 1, 149–153
Перчаткин В. А. 1, 59–63
Петров С. Б. 1, 119–124; 3, 464–468
Петрова О. А. 4, 652–656
Печникова А. А. 2, 221–227
Пименов Л. Т. 1, 115–118
Пинхасов Б. Б. 4, 564–569
Писарук А. В. 4, 527–535, 588–592
Пискунова Т. С. 3, 430–441
Полкарова В. 2, 243–248
Полякова В. О. 1, 68–70, 71–75; 2, 208–212; 4, 543–546, 547–553
Попов И. Ю. 2, 179–185; 3, 375–381
Попова Е. К. 4, 606–610
Попович И. Г. 3, 430–441
Прокопенко Н. А. 2, 196–203
Прощаев К. И. 1, 149–153; 2, 204–207; 3, 371–374
Путрова О.Д. 1, 59–63
Пятин В. Ф. 2, 257–262

Разыграев А. В. 3, 392–395
Ракитянская И. А. 2, 269–273; 3, 401–408
Репин А. Н. 1, 59–63
Робакидзе Н. С. 3, 371–374
Романюха А. А. 2, 163–167
Рощина Н. В. 4, 518–526
Рукавишникова С. А. 1, 104–109; 2, 301–303, 314–318
Рыбина О. Ю. 4, 518–526
Рыжак Г. А. 1, 86–89; 3, 447–452; 4, 644–651
Рябов С. И. 2, 269–273
Рябова Т. С. 2, 269–273; 3, 349–356, 401–408; 4, 657–664

Садовой М. А. 2, 233–242
Сафонов И. С. 2, 204–207
Свиридкина Л. П. 3, 459–463
Севостьянова Н. Н. 4, 543–546, 547–553
Сейкова П. 2, 243–248
Селезнёв А. В. 2, 285–292
Селятицкая В. Г. 4, 564–569
Серна М. 2, 243–248
Скосырева Г. А. 4, 564–569
Смирнов А. В. 2, 228–232; 3, 447–452
Смирнова Г. Н. 1, 76–80
Совенко Г. Н. 2, 204–207
Солдатов С. В. 4, 644–651
Солдатова Л. Н. 4, 644–651
Соловьёв А. Г. 1, 110–114
Суворова И. А. 2, 293–300
Сухих Г. Т. 1, 76–80

Темникова Е. А. 4, 624–629
Тёплый Д. Л. 3, 396–400
Терёшина Е. В. 4, 570–578
Топорова С. Г. 3, 459–463
Тризно Н. Н. 3, 396–400
Трофимов А. В. 4, 543–546, 547–553
Трофимова С. В. 2, 314–318; 4, 652–656
Трубицын А. Г. 2, 168–174
Туктарова И. А. 3, 339–345
Тындык М. Л. 3, 430–441

Украинцева Д. Н. 4, 570–578
Уртьева С. А. 2, 228–232
Уртьева Т. А. 2, 228–232

Фёдорова О. И. 2, 285–292
Фигурин И. С. 1, 104–109
Фролов Н. А. 3, 483–487
Фролова Е. В. 2, 249–256

Халангот Н.Д. 4, 588–592
Хейфец О. В. 1, 68–70
Хлыстова З. С. 1, 64–67
Хрустова Н. В. 3, 427–429

Чалисова Н. И. 2, 228–232; 3, 447–452
Чистяков В. А. 4, 557–563
Чурсин С. А. 1, 131–135

Шамуилова М. М. 2, 304–313
Шапошников М. В. 3, 496–499
Шатило В. Б. 3, 476–482; 4, 539–542
Шевченко О. Г. 3, 424–426
Шершевер А. С. 1, 141–148
Широлапов И. В. 2, 257–262
Шишкина Л. Н. 3, 424–426, 427–429
Шишова Н. В. 1, 76–80
Шмелёва С. П. 1, 64–67
Шорин Ю. П. 4, 564–569
Шпрах В. В. 2, 293–300
Шпурова Н. А. 1, 76–80
Шубик В. М. 1, 49–55

Щукина О. Б. 3, 371–374

Юрова М. Н. 3, 430–441

Яковлев А. А. 1, 104–109; 2, 314–318
Яковлев В. В. 2, 274–280
Яковлев Н. А. 4, 593–598
Ямшанов В. А. 1, 81–85; 4, 554–556
Яшин А. И. 2, 163–167

Davidović M. 4, 621–623
Despotović N. 4, 621–623
Erceg P. 4, 621–623

Miloševič D. P. 4, 621–623