ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Успехи геронтологии

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Профилактика преждевременного старения

Патогенез и терапия ассоциированных с возрастом заболеваний

Клинические аспекты геронтологии

Медико-социальная помощь пожилым

Advances in Gerontology

2009 № 3
Том
Volume 22

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 22, № 3

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)	M.A. Paltsev	(Moscow)
M. Davidovich	(Beograd)	M. Passeri	(Parma)
M.I. Davydov	(Moscow)	R.J. Reiter	(San Antonio)
C. Francheschi	(Bologna)	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

St.PETERSBURG • 2009

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 22, № 3

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

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE с 2001 г.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2009. Т. 22. № 3. 146 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и фонда «Наука за увеличение продолжительности 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.

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 22.10.2009 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 18,25.

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

© Успехи геронтологии, 2009
© Геронтологическое общество, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Голубев А. Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. III. Теория и практика старения	387	*Golubev A. G.* The issue of feasibility of a general theory of aging. III. The theory and practice of aging
Трофимов А. В. Функциональная морфология старения	401	*Trofimov A. V.* Functional morphology of aging
Чалисова Н. И., Лесняк В. В., Балыкина Н. А., Уртьева С. А., Уртьева Т. А., Сухонос Ю. А., Жекалов А. Н. Влияние аминокислот и кардиогена на развитие органотипической культуры миокарда молодых и старых крыс	409	*Chalisova N. I., Lesnjak A. N., Balikina N. A., Urtjeva S. A., Urtjeva T. A., Sukhonos Yu. A., Zhekalov A. N.* The effect of the amino acids and cardiogen on the development of myocard tissue culture from young and old rats
Курилов И. Н. Морфологические особенности репаративного процесса эксцизионных ран кожи у старых животных при действии пептидных биорегуляторов	414	*Kurilov I. N.* Morphological features of reparative processes of rats skin excision wounds in old animals under peptides bioregulators influence
Анисимов С. В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: IV. Риски и перспективы	418	*Anisimov S. V.* Cell therapy for Parkinson's disease: IV. Risks and future trends
Божков А. И., Мензянова Н. Г. Калорийно-ограниченная диета индуцирует альтернативные пути метаболизма липидов для поддержания пролиферативных процессов в регенерирующей печени	440	*Bozhkov A. I., Menzyanova N. G.* Calorie restricted diet induces alternative pathways of lipid metabolism for support of proliferative processes in regenerating liver
Ляшко В. В., Козлов К. Л., Ельсиновский В. И., Жируев М. С., Боробов Ю. М. Диагностика и лечение острого восходящего варикотромбофлебита нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста	448	*Lyashko V. V., Kozlov K. L., Elsinovsky V. I., Zhiruev M. S., Borobov U. M.* Diagnosis and treatment of acute ascending lower limb varicophlebitis in geriatric population
Лютов Р. В. Диагностика рака желудка и его рецидива у больных разных возрастных групп в условиях многопрофильного лечебного учреждения	454	*Ljutov R. V.* Diagnosis of stomach cancer and its recurrences in patients of different age groups in a multifield hospital
Костылева В. В., Борц М. С., Николаева Е. Г., Белякова А. В., Рыжак Г. А. Геропротекторные свойства биоантиоксидантного комплекса женьшеня в радиационной модели преждевременного старения	459	*Kostyleva V. V., Borts M. S., Nikolaeva E. G., Belyakova A. V., Ryzhak G. A.* Geriatric properties of a bioantioxidant complex ginseng on model of the accelerated radioactive aging
Гиоев П. М., Кантемирова Р. К. Экспресс-диагностика заболеваний поясничного отдела позвоночника у лиц пожилого возраста	463	*Gioev P. M., Kantemirova R. K.* Express-diagnostic of clinical tendency of low-back pains in elderly patients

Семиголовский Н. Ю., Агасиян А. Л., Загребин А. Л., Дячук А. В., Козлов К. Л., Олексюк И. Б. Основные особенности и принципы медикаментозной терапии при коронарных интервенционных вмешательствах у больных старше 75 лет	467	*Semigolovskiy N. Yu., Agasijan A. L., Zagrebin A. L., Dyachuk A. V., Kozlov K. L., Oleksjuk I. B.* Main aspects and principles of pharmacotherapy during percutaneous coronary interventions in elderly subjects over 7 years of age
Игнатьев Е.И. Ангиоспастическая хроническая артериальная ишемия конечностей у больных пожилого и старческого возраста	477	*Ignatiev E. I.* Chronic angiospastic arterial ischemia of limbs of the patients of elderly and senile age
Жируев М. С., Козлов К. Л., Ельсиновский В. И., Ляшко В. В. Комплексное этапное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с венозными трофическими язвами нижних конечностей	483	*Zhiruev M. S., Kozlov K. L., Elsinovsky V. I., Lyashko V. V.* Complex management of lower extremity venous ulcers in elderly patients
Зезюлин П. Н. Интерлейкины при язвенной болезни в сочетании с неалкогольным жировым гепатитом в пожилом возрасте	488	*Zezjulin P. N.* Interleukins in elderly patients with ulcer diseases associated with non-alcoholic fat hepatitis
Ильницкий А. Н., Прощаев К. И., Зарадей И. И., Алтухов А. А., Аксёнов Д. В., Князькин И. В., Сафонов И. С. Клинические аспекты применения клофелина в послеоперационном периоде у пожилых пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией	491	*Ilnitski A. N., Prashchayeu K. I., Zaradej I. I., Altuchov A. A., Aksyonov D. V., Knyazkin I. V., Safonov I. S.* Clinical aspects of the using of clopheline in postoperative period in elderly patient with arterial hypertension
Заболотных И. И., Кантемирова Р. К., Чирицо М. М., Сугарова Ф. В., Гуляева С. А. Ограничения жизнедеятельности пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией	496	*Zabolotnyh I. I., Kantemirova R. K., Chiritso M. M., Sugarova F. V., Guljaeva S. A.* Restrictions of ability to live on patients of advanced age with arterial hypertension
Кочеткова Н. Г., Альтман Д. Ш., Теплова С. Н. Темп старения иммунной системы пациентов с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний	499	*Kochetkova N. G., Altman D. S., Teplova S. N.* Immune system aging rate in patients with early forms of chronic cerebrovascular diseases
Линькова Н. С., Костылев А. В., Костючек И. Н., Полякова В. О., Кветной И. М. Роль плацентарных макрофагов в патогенезе гестоза у женщин разных возрастных групп	503	*Linkova N. S., Kostylev A. V., Kostyuchek I. N., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.* A role of placental macrophages in gestosis pathogenesis in women of various age
Медведев Н. В., Горшунова Н. К. Прогностическая значимость факторов риска поражений органов-мишеней при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста	507	*Medvedev N. V., Gorshunova N. K.* Prognostic value of target organ's impairments risk factors caused by arterial hypertension in elderly patients
Лущаев А. Ю., Вишняков А. А., Козлов Б. И., Фролов Н. А. Использование биокомплексов в лечебно-профилактических и паллиативных мероприятиях при хронической обструктивной болезни легки	512	*Luschaev A. U., Vishnjakov A. A., Kozlov B. I., Frolov N. A.* Using biocomplexes in therapeutic-and-prophylactic and palliative measures in chronic obstructive lung disease

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)	516	*Kozlov L. V., Safarova G. L., Lisenenkov F. I., Mikhailova O. N.* Life expectancy at older ages and alternative approach to aging measurement (the case of St. Petersburg)
Москалёв А. А. О 13-м Конгрессе Международной ассоциации биомедицинских геронтологов «Общие механизмы старения, рака и возрастзависимых заболеваний»	522	*Moskalev A. A.* About 13th Congress of International Association of Biomedical Gerontology «Aging, cancer and age-related diseases; are there common mechanisms»

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на необходимость правильной подготовки графиков/диаграмм. Внедрение графиков/диаграмм в файл *.doc* (формат *Word*) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо. Как правило, авторские иллюстрации нуждаются в обработке. Поэтому внедрение должно быть выполнено как *Edit / Paste Special* с выбором опции «*Microsoft Excel Chart Object*» либо отдельно приложен файл *Excel* (если диаграмма не внедрена как *Microsoft Graph Chart*).

Не допускается и добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по декартовым осям, легенды, единиц измерений и т.д.) в файле *Word*: все они должны быть сделаны в *Excel* или *Graph*, т. е. там же, где и график/диаграмма.

Не следует удалять из файла *Excel* страницы с исходными данными, оставляя только картинку. В этом случае сотрудники издательства вынуждены полностью перенабирать данные (если на графиках проставлены значения).

Пожалуйста, используйте для графиков/диаграмм только белый фон. Использование цветных графиков пригодно для слайдов презентаций, но для журнала неприемлемо.

Тоновые иллюстрации с разрешением менее 100 dpi, вставленные в текст, могут служить только ориентиром их местоположения. Необходимое разрешение — 300 dpi (и выше). Иллюстрации должны быть сохранены в отдельных файлах *.tif* или *.bmp* (в крайнем случае — *.pdf* высокого разрешения).

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.

© А. Г. Голубев, 2009
УДК 577.7

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 387–400

А. Г. Голубев

ПРОБЛЕМЫ ОБСУЖДЕНИЯ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНОСТИ ПОДХОДОВ К ПОСТРОЕНИЮ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ III. ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА СТАРЕНИЯ

НИИ экспериментальной медицины РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; e-mail: lxglbv@rambler.ru

Анализ изменений демографических данных по смертности и продолжительности жизни в соответствии с полной моделью Гомпертца–Мэйкхема $\mu = C + \lambda \times e^{\gamma \times t}$ показывает, что в последние 100 лет увеличение продолжительности жизни происходило почти исключительно за счет снижения параметра *C*. Наблюдаемые изменения скорости демографического старения γ и исходной жизнеспособности, обратно пропорциональной $\ln\lambda$, в значительной степени могут быть артефактом, возникающим в связи с тем, что отражаемые в *C* изменения условий существования происходят в сроки, сопоставимые с продолжительностью жизни людей, тогда как для корректной декомпозиции изменений смертности по разным параметрам закона Гомпертца–Мэйкхема необходимы строго стационарные условия. То, что может остаться реального в изменениях этих параметров, при всей теоретической значимости этого остатка, скорее всего, будет ничтожным в количественном практическом плане. При сопоставлении этой ситуации с экспериментами на животных, демонстрирующими возможные способы увеличения продолжительности жизни, оказывается, что главные факторы снижения смертности и соответственного увеличения долголетия людей сводятся к следованию известным издревле и вполне общедоступным правилам здорового образа жизни, которое повышает шансы на то, что достигнутый возраст окажется примерно на 10 лет ближе к достоверно установленному рекорду — 122 года, но при этом, разумеется, никому ничего не гарантирует. Возможность реализации этого резерва ограничена не наукой, а обществом и личным сознанием каждого.

Ключевые слова: старение, смертность, продолжительность жизни, физическая активность, диета, алкоголь, старческое слабоумие

Все правила достойного поведения давным-давно известны, остановка за малым — за умением ими пользоваться.

Блез Паскаль (1623–1662)

1. Краткий курс новейшей истории смертности

Допустим, что обобщенный закон Гомпертца–Мэйкхема и параметаболическая теория старения, предложенные в [5, 6], подсказывают ответ на мучавший Блеза Паскаля вопрос: почему срок его жизни на Земле (?!) составляет сто лет, а не тысячу, хотя чисел бессчетное множество и нет причин предпочесть тому это и этому другое? Было бы даже обидно, если бы из ответа на этот вопрос следовало, что срок человеческой жизни ограничен по недоразумению, которое, наконец-то, рассеяно, так что совсем скоро конец наступит ограничению, а не тому, что оно ограничивает. Обижаться не на что. С учетом свойственных виду *Homo sapiens* параметров вымирания его последовательных поколений и ввиду отсутствия оснований ожидать, что биологические свойства людей могут измениться настолько, что это, оставляя их людьми, существенно скажется на этих параметрах, бессмертие достижимо не более, чем 100 % КПД у тепловой машины (даже в идеальном случае бесконечно низкой мощности). Тысяча лет жизни для человека возможна, с учетом указанных реалий, не более, чем КПД хотя бы на уровне 50 %, — полная фантастика. Расчет на массовое побитие рекорда Жанны Кальма (Jeanne Calment) по долголетию (122 года) столь же безоснователен, как на общедоступность рекорда Боба Бимона по прыжкам в длину (8 м 90 см). Как ни тренируйся, даже на 8 метров далеко не всякому дано прыгнуть. Что тогда дано?

Данностью является то, что для продолжительности жизни людей главными все еще остаются социально-экономические факторы. Это особенно

Рис. 1. Динамика ожидаемой продолжительности жизни мужчин в России и некоторых других странах во второй половине XX в.

заметно в условиях нестабильности, ярким примером которых является Россия (*рис. 1*).

Ожидаемая при рождении продолжительность жизни в России росла после окончания Великой Отечественной войны вплоть до середины 1960-х гг., когда она почти догнала достигнутую в других странах. Затем продолжительность жизни, продолжая расти в развитых странах, в России стала снижаться [39]. Это началось задолго до перестройки и может считаться проявлением скрытого, но нарастающего социально-экономического кризиса. Так продолжалось до середины 1980-х, когда «перестройка и ускорение» ознаменовались антиалкогольной кампанией. При всех ее издержках продолжительность жизни стала расти, но эту тенденцию сломал последующий крах всей социально-экономической системы. И всякий раз снижение продолжительности жизни в России, как, между прочим, и в других странах, оказавшихся в аналогичной ситуации (например, в Венгрии [24]), было связано с преобладающим ростом смертности мужчин в среднем возрасте, что объясняется стрессами

Рис. 2. Относительные изменения смертности мужчин разных возрастных групп в России

Рис. 3. Зависимость смертности от возраста в современной России и Швеции (по данным http://www.mortality.org)

из-за ломки привычного уклада жизни и трудностей сведения концов с концами, особенно болезненными для работоспособных мужчин (*рис. 2*). Все это делало динамику смертности все более отклоняющейся от закона Гомпертца—Мэйкхема, поскольку этот закон определяется не социальными, а биологическими факторами и соблюдается тем точнее, чем стабильней условия на протяжении жизни нескольких поколений (*рис. 3*).

К середине 1990-х гг. некоторая социально-экономическая нормализация в России отразилась в новом росте ожидаемой продолжительности жизни, но и он прекратился в 1998 г., когда случился дефолт, сопровождаемый новыми стрессами и новым взлетом смертности в среднем возрасте.

Тем временем, в более стабильных условиях, например в Швеции, зависимость смертности от возраста в возрастном периоде примерно от 25 до 80 лет весьма точно соответствовала закону Гомпертца—Мэйкхема (см. рис. 3), и ее анализ в соответствии с его полной формой как по периодам (*рис. 4*), так и по когортам, показывает, что в XX в. происходило почти монотонное снижение «фоновой» смертности $\boldsymbol{C}$, которое было прервано в 1918 г. пандемией гриппа, давшей острый локальный пик $\boldsymbol{C}$. Анализ проведен с использованием программы TableCurve2D (Systat Corp.) по материалам базы данных Human Mortality Database (http://www.mortality.org) для возрастного интервала 25—80 лет. Интересно, что при сравнении результатов, рассчитанных по разным возрастным периодам, этот пик минимален при расчете по периоду 40—80 лет, когда наблюдается наиболее точное соответствие «чистому» закону Гомпертца.

Достигнув минимума к 1950-м гг., оценки параметра $\boldsymbol{C}$ в Швеции начали помаленьку расти примерно до середины 1970-х гг., а затем снижаться, причем при расчете по возрастному периоду 40—80 лет этот локальный пик, наоборот, наиболее заметен, и поэтому его относительно сильная выраженность, как и относительная невыраженность в 1918 г., может быть отчасти артефактом расчетов.

Наряду со снижением $\boldsymbol{C}$, на всем исследованном периоде наблюдается снижение λ, которому с зеркальной точностью соответствует повышение γ. Эта точность в деталях с разрешением 1 год даже не подозрительна, а определенно слишком хороша, чтобы быть правдой. Самые резкие и опять же строго реципрокные изменения γ и λ приходятся на все тот же период около 1918 г., когда на самом деле следует ожидать изменений в первую очередь у $\boldsymbol{C}$. Возможно, что быстрые сдвиги условий

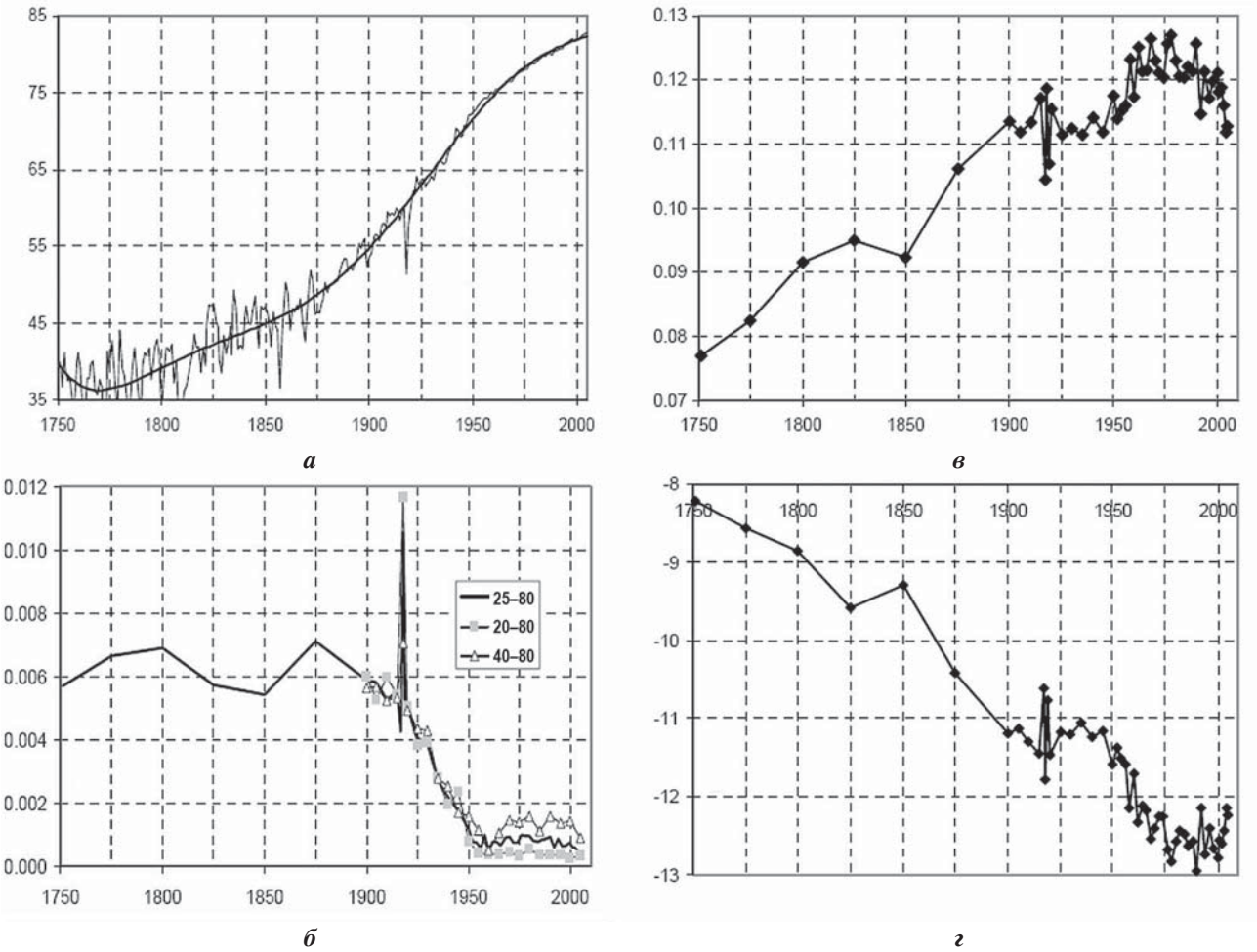


*Рис. 4. Исторические изменения параметров зависимости смертности от возраста у женщин в Швеции: а — ожидаемая продолжительность жизни (по годам и общая тенденция); б — независимая от возраста смертность (параметр **C**, см. гл. 2), рассчитанная по трем возрастным интервалам; в — демографическая скорость старения (γ); г — исходная (в возрасте 25 лет) зависимая от возраста смертность (λ). Источник данных: http://www.mortality.org*

в сроки, соизмеримые с длительностью существования исследуемых когорт, вызывают отклонения наблюдаемых показателей от соответствия закону Гомпертца—Мэйкхема подобно тому, как при быстрых изменения в таких совокупностях отдельных элементов, как газы, наблюдаются отклонения от следования классическим газовым законам, точно соблюдающимся лишь при равновесных, то есть бесконечно медленных процессах. Это не значит, что законы в принципе неверны, а значит только, что здесь требуется учет дополнительных факторов.

Как бы то ни было, но скорость старения, если и изменяется в последнее время, то не снижается, а повышается, но эти изменения едва ли отражают изменения в биологии людей. Скорее, они лежат в пределах нормы реакции, приводящей к более крепким организмам при улучшении условий развития, которое, несомненно, происходило за последние сто лет. Но за более высокую исходную жизнеспособность, похоже, приходится расплачиваться более высокой скоростью ее снижения. Объяснение этому соответствию так называемой корреляции Стрелера—Милдвана, или компенсационному эффекту смертности, предложено в [6].

В этой связи интересно, что в развитых странах наиболее заметное снижение ***C*** совпадает с беспрецедентным увеличением роста людей [17]. Такое совпадение, во-первых, ставит вопрос, насколько правомерно прямо переносить на людей те результаты, полученные на беспозвоночных и мышах, которые свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни при ограничении энергетической ценности питания и при других воздействиях, приводящих, наоборот, к уменьшению размеров [23]. Эта правомерность подвергается сомнениям и на других основаниях [34]. Справедливости ради,

надо отметить и существование аргументов против позитивного характера тенденции к увеличению размеров человеческого организма, даже вне связи с избыточным весом [37]. Вероятным путем к разрешению этих противоречий может быть проведение различения между генотипическими и фенотипическими детерминантами размера тела. Первые могут обусловливать отрицательную, а вторые — положительную корреляцию с продолжительностью жизни (с учетом смысла этого не очень ясного понятия [5]). Во-вторых, увеличение роста людей в последовательных когортах должно приводить к тому, что при анализе по периодам разные возрастные группы оказываются еще и разными по росту, и, коль скоро смертность зависит от роста, это может быть еще одним фактором отклонения реальной кинетики смертности от закона Гомпертца—Мэйкхема, который может строго соблюдаться только в популяциях с однородными возрастными группами, что невозможно при быстрых изменениях условий развития организмов.

Все вышесказанное касается смертности до ее выхода на плато. Существование этого плато может быть как следствием гетерогенности популяции, при которой в живых остаются преимущественно те, кто имеет больший запас прочности или подвергали его меньшим испытаниям, так и результатом реального снижения скорости старения в позднем возрасте (возможно еще, что и чистой математики) [42].

Еще одним явлением за пределами полномочий закона Гомпертца—Мэйкхема является возрастание рекордов продолжительности жизни (*рис. 5*).

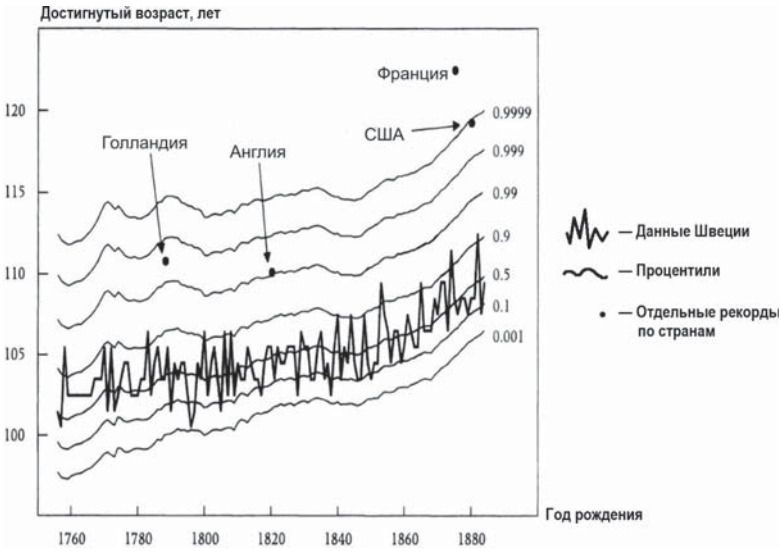


Рис. 5. Историческая динамика рекордов долголетия в зависимости от года рождения (модифицировано из [43])

Эта тенденция сохраняется по сей день, и конца ей пока не видно. Вклад в нее могут вносить как улучшение условий существования и медицинского обслуживания глубоких стариков, так и возрастание исходной численности когорт, к которым принадлежат долгожители [44].

2. Пилюли, уколы, заклинания и денежные жертвоприношения

И лучшие условия жизни, и, тем более, лучшее медицинское обслуживание должны иметь соответствующее финансовое обеспечение (*рис. 6*).

Сравнение годового уровня доходов на душу населения в разных странах показало, что его возрастание примерно на 1000 долларов соответствует увеличению среднего долголетия примерно на 1 год. Но, кроме увеличения доходов, требуется их рациональное распределение. На рис. 6 видно, что это распределение более рационально в Японии, чем в США. Хорошо изучена зависимость продолжительности жизни от такой статьи личных расходов, как курение сигарет. Из известных статистических данных следует, что в России к числу самых эффективных мер по увеличению здорового долголетия следовало бы отнести борьбу с курением и алкоголизмом. Ясно, однако, что это имеет мало отношения к общей теории старения.

Тем не менее, анализ данных по истории продолжительности жизни людей приводит к некоторым биогеронтологическим выводам.

Очевидно, что средняя продолжительность жизни возрастает всякий раз, когда медицинскими воздействиями, например назначением какого-либо препарата, предотвращается смерть от причин, которые привели бы к смерти в его отсутствие. То же относится и к максимальной продолжительности. Жизнь умершего двадцать лет назад в рекордном возрасте можно было бы продлить мерами, которые были разработаны уже позже. Но это не означает снижения скорости старения. Более мягкий вариант этой ситуации представляют собой случаи, когда медицинские меры замедляют скорость патологического процесса, например роста раковой опухоли или атеросклеротической бляшки, и, тем самым, увеличивают продолжительность жизни пациента. В сущности, то же самое имеет место, когда при наличии генетической предрасположенности, скажем, к ожирению или гипертонии

принимаются меры против ее реализации. Но при этом все менее очевидным становится ответ на вопрос: какие меры следует относить к числу противодействующих старению? Они называются геропротекторными [1], и ведется много споров о смысле этого слова и того, что называют еще «медициной против старения» — antiaging medicine [11, 30].

Продление последующей жизни и улучшение последующего здоровья достигается удачным применением любой медицинской меры по конкретным показаниям. Посему любую такую меру можно считать геропротекторной — тем более обосновано, чем менее специфичны показания к ее применению. В более полном смысле, геропротекторными являются воздействия, которые снижают смертность при их назначении любым особям в любом возрасте. В более ограниченном — геропротекторами можно считать меры, у которых показанием к применению является преклонный возраст без каких-либо существенных ограничений.

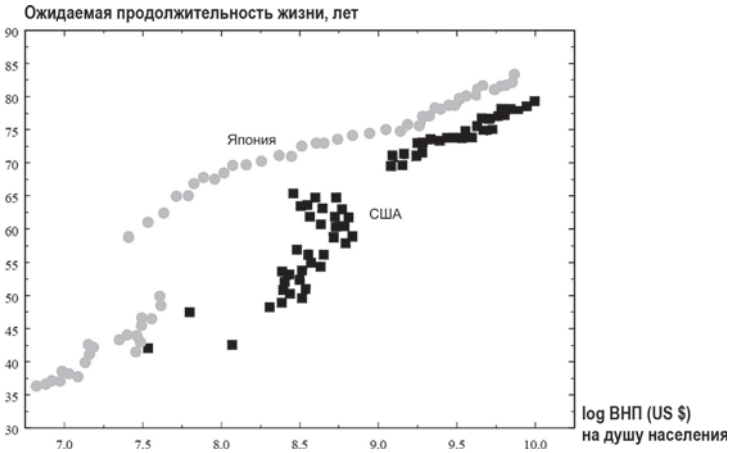


Рис. 6. Зависимость ожидаемой продолжительности от валового национального продукта в Японии и США (модифицировано из [31])

Ясно, что эффект воздействия в популяции, в целом, будет увеличиваться при уменьшении числа противопоказаний к этому воздействию, так что оно может сказываться на возможно большей части популяции. То же самое относится к простоте применения: у перорального препарата в реальной популяции общий эффект, скорее всего, будет более сильным, чем у препарата, даже более сильнодействующего, который необходимо вводить каждый день капельницей. Так круг воздействий, которые можно считать геропротекторными, резко ограничивается.

В ряде экспериментов (обзоры [1, 4]) продемонстрировано, что продолжительность жизни животных можно увеличить способами, которые, в принципе, применимы к людям. Но далеко не во всех таких экспериментах показано, что исследуемые воздействия способны менять скорость старения, определяемую по уравнению Гомпертца. Между тем, признание того, что закон Гомпертца—Мэйкхема является отражением геронтологической реальности, а не просто математическим фокусом, и использование этого закона для анализа геронтологических данных заставляет считать, что увеличение продолжительности жизни при действии исследуемого фактора, хотя и может свидетельствовать о возможности снижения скорости старения, не является доказательством такого эффекта. Кроме того, не любые воздействия, эффективные в продлении жизни экспериментальных животных конкретной линии, оказываются эффективными даже для животных другой линии того же вида, не говоря уже о других видах.

Вышесказанное приводит к минимальному набору критериев, которые позволяют считать, что меры, предлагаемые для продления жизни в удовлетворительном состоянии, действительно могут претендовать на то, чтобы быть таковыми в применении к людям. При всей тривиальности этих критериев стоит их перечислить, потому что они ограничивают реальные меры такого рода, известные на данный момент, числом три.

Эти меры не должны быть противопоказаны большинству населения независимо от возраста. Они должны быть общедоступными. Если есть статистические данные о снижении смертности в условиях применения этих мер у людей в общей популяции (для чего необходимо соблюдение двух вышеуказанных условий), то вопрос об их эффективности решается однозначно. Если такой статистики нет, предлагаемые меры должны надлежащим образом влиять на маркеры старения и продолжительности жизни у людей, и, непременно, относительно этих мер должны иметься данные, которые получены на нескольких линиях, а лучше — на разных видах животных, и позволяют исследовать кинетику их смертности. Все остальное — очковтирательство.

Таким образом, из числа общедоступных мер продления жизни остаются сбалансированная по незаменимым пищевым компонентам и по калориям диета, адекватная физическая активность и профилактические медосмотры с принятием адекватных действий по результатам. Может быть, сюда

можно отнести еще и соблюдение правил дорожного движения. Если расположить эти меры в порядке доступности, то на первой позиции оказывается физическая активность. Рассмотрим эту позицию подробней.

3. Бегом к долголетию

Саркопения

Чем старше мы становимся, тем медленнее ходим, меньше бегаем и еще меньше прыгаем. Это можно считать признаками солидности, но на самом деле это признаки серьезных негативных изменений в организме, которые способствуют снижению количества и качества мышц [40]. К числу этих изменений относится снижение продукции тестостерона и гормона роста. Кроме того, происходит ослабление стимуляции мышц из-за нарушений в нервно-мышечных комплексах, регуляция которых зависит от дофаминергических нейронов в отделе головного мозга, известном как «черная субстанция» (*substantia nigra*). Снижается также и мотивация к движению, во многом зависящая от эмоционального фона, который при старении становится все более депрессивным, опять же в немалой степени из-за ослабления дофаминергических функций [2].

Снижение мышечной массы получило название «*саркопения*» — в переводе с древнегреческого «маломясие». Это явление наблюдается при старении у любых организмов, включая беспозвоночных, например у *Caenorhabdites elegans*, причем от его степени зависит смертность этих нематод [45].

У людей снижение мышечной массы после 50 лет составляет 1—2 % в год даже у здоровых, физически активных лиц, причем снижается не только общая масса, но и соотношение клеточного и межклеточного вещества и быстрых и медленных волокон в мышцах. Все это, само по себе, является серьезным фактором ухудшения качества жизни. Кроме того, саркопения влечет за собой значительные метаболические нарушения.

Метаболический синдром

Хотя удельное содержание гликогена в мышцах ниже, чем в печени, масса мышц значительно больше, так что именно мышечный гликоген является основной формой запасания глюкозы в организме. Поэтому снижение массы и активности мышц вызывает ослабление толерантности к глюкозе и компенсаторные гормональные сдвиги, в том числе стимуляцию секреции инсулина, что способствует диабету II типа и росту жировой ткани.

Возрастное ожирение отличается от имеющего место при наследственной склонности к полноте. По мере старения растут, преимущественно, абдоминальные запасы жира, тогда как подкожная жировая прослойка становится тоньше. Мало того, результатом этого становятся диспропорции фигуры, которые устраивают далеко не всех. Абдоминальная жировая ткань оказалась весьма активной не только в метаболическом, но и гормональном отношении.

Рост абдоминальной жировой ткани сопровождается усилением продукции пептидных факторов, так называемых адипокинов, производимых клетками жировой ткани. К числу этих факторов относятся, в первую очередь, лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей (ФНО).

Способность жировой ткани к секреции провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ-6 приводит к тому, что последствия роста абдоминальных жировых запасов не ограничиваются гиперлипидемией и созданием метаболических условий, способствующих развитию атеросклероза. Еще одним результатом возрастного ожирения оказывается тотальная активация воспалительных процессов.

Комплекс метаболических изменений, развивающихся при старении и получивших название «метаболический синдром», характеризуется ожирением, дислипидемией, сниженной толерантностью к глюкозе и сопровождается гипертонией и хроническим генерализованным вялотекущим воспалением [21] (*рис.* 7).

Аналогичный синдром развивается при любом сдвиге баланса между потреблением и расходованием энергии в сторону потребления. Поскольку такой сдвиг вообще характерен для современного общества, метаболический синдром считается важным фактором снижения качества и продолжительности жизни в связи не только со старением, но и с перееданием и гипокинезией.

Эволюционные соображения

С какой стати ФНО и ИЛ-6, исходно идентифицированные как факторы регуляции иммунитета, синтезируются в жировой ткани?

Дело, видимо, в том, что, в эволюционном плане, иммуноциты, адипоциты и гепатоциты имеют общее происхождение, а у насекомых — даже общую локализацию: в жировом теле, содержащем гомологи печеночных, жировых и гематопоэтических клеток млекопитающих [21]. Даже по строению жировое тело, с одной стороны, и печень, жировая ткань и костный мозг, с другой, схожи в том,

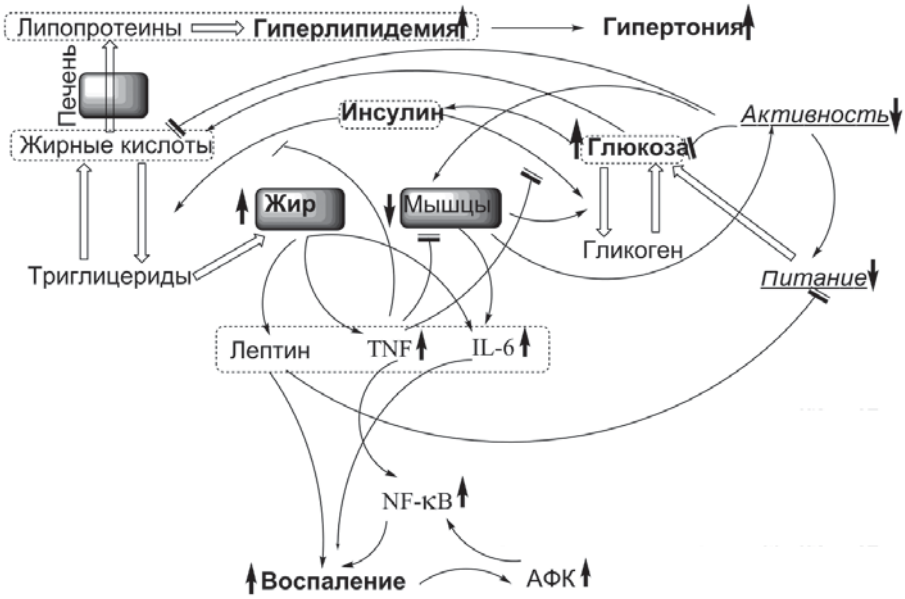


Рис. 7. Основные факторы развития метаболического синдрома. Пунктиром обведены уровни в крови; полые стрелки — перенос массы; линии — регуляторные влияния (→ стимуляция, ‖ подавление); жирным шрифтом выделены признаки метаболического синдрома (для диагноза достаточно комбинации любых трех из них); жирные короткие стрелки — возрастные изменения

что все они содержат в паренхиме метаболически активные клетки в тесном соседстве с лимфоидными (в печени это клетки Купфера, а в жировой ткани — макрофаги). У насекомых жировое тело является сенсором пищевых ресурсов и сигналов о наличии патогенных факторов и регулятором распределения метаболических ресурсов между накоплением, расходованием на самообслуживание (включая защиту от параметаболических реакций и репарацию вызываемых ими повреждений и т. д.) и на самосохранение (включая защиту от патогенных факторов) и расходованием на анаболические и репродуктивные функции. У млекопитающих эта функция оказалась разведенной по разным тканям — жировой, лимфоидной (включая диффузные лимфоидные клетки) и печеночной, координацию между которыми осуществляет нейроэндокринная система. Но все равно, стволовые клетки костного мозга и предшественники адипоцитов имеют общее эмбриональное происхождение, что отражается в сходных механизмах регуляции их функций, в которых принимают участие одни и те же транскрипционные факторы.

Вот уж правда, «ничто в биологии не имеет смысла иначе, чем в свете эволюции» (Т. Добжанский).

Что до распределения ресурсов организма, основной дилеммой здесь является самовоспроизведение и самосохранение. В свете эволюции приоритетной функцией является самовоспроизведение. Поэтому, когда пищевые ресурсы достаточны для эффективного размножения, их распределение оптимизируется в пользу максимизации роста организма и накопления запасов для вложения в потомство, даже если это происходит в ущерб защите от внешних опасностей и от внутренних процессов, приводящих к снижению последующей жизнеспособности (то есть, к старению). При недостаточности ресурсов для размножения выгодней перенаправить то, что имеется, на повышение шансов дожить до условий, которые могут обеспечить эффективное размножение, то есть на противодействие внешним причинам смерти и внутренним факторам, снижающим жизнеспособность.

Даже то соображение, что накопление ресурсов представляет собой один из способов пережить голодный период и, тем самым, опять же продлить жизнь, не нарушает эту логику, потому что накопленное должно использоваться в период голодания или вкладываться в потомство, чего не происходит у людей при постоянной доступности пищи и ограниченной рождаемости.

Вышесказанному соответствуют увеличение продолжительности жизни у нематод, дрозофил, мышей и крыс, получающих пищу, полноценную по составу, но с энергетической ценностью ниже той, которая достигается при отсутствии ограничений. Многочисленные эксперименты убедительно показали, что таким способом можно увеличить максимальную продолжительность жизни животных примерно на 1/3. Достоверные результаты получаются при снижении энергетической ценности питания уже до 90 % и вплоть до 60 % от неограниченного потребления [8].

Для обсуждения таких результатов привлекалась теория «интенсивности жизни» в ее современной интерпретации, основанной на свободнорадикальной теории старения. Предполагалось,

что ограничение энергетической ценности питания приводит к ограничению общего метаболического потока через организм и, соответственно, к снижению образования свободнорадикальных форм кислорода, которое сопровождает производство энергии, являющейся движущей силой этого потока. Действительно, содержание продуктов окислительной модификации белков и нуклеиновых кислот при ограничении энергетической ценности питания снижается и у *C. elegans*, и у лабораторных грызунов, но это является результатом не столько чисто количественных конкурентных отношений, сколько специальных регуляторных механизмов перераспределения резервов организма в пользу активации защитных, в частности антиоксидантных, систем [8].

Другая сторона ситуации

Эту связную картину, казалось бы, нарушает еще один известный способ снижения ресурсов, доступных для накопления, а именно — повышение их расходования физической активностью. Оно сопровождается усилением продукции свободных радикалов, как минимум, в органах, которые непосредственно в нем участвуют, то есть в скелетных мышцах и миокарде, а ведь свободные радикалы считаются одним из основных факторов старения. У нематод и дрозофил продолжительность жизни увеличивается как при ограничении питания, так и при снижении двигательной активности. В первом случае происходит активация антиоксидантных систем, во втором — снижение продукции свободных радикалов. Увеличение двигательной активности у таких организмов приводит к снижению продолжительности жизни.

Но в исследованиях крыс, мышей и человеческих популяций (см. ниже) показано, что повышение физической активности сверх той, которая необходима для поисков и потребления пищи, увеличивает продолжительность жизни, уменьшая не только риск сердечно-сосудистых расстройств, но и смертность от любых причин, в том числе раковых заболеваний.

Ярким подтверждение роли двигательной активности в поддержании метаболического баланса, способствующего увеличению продолжительности жизни, стали трансгенные мыши с повышенной экспрессией гена фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) в скелетных мышцах [16]. Этот фермент необходим для синтеза триглицеридов, и смысл его присутствия в мышцах, а не только в печени и жировой ткани, был непонятен. Для его выяснения и были созданы вышеуказанные трансгенные животные. Результаты оказались неожиданными. Повышение экспрессии PEPCK в мышцах увеличивает содержание триглицеридов в мышечных клетках. Благодаря этому дополнительному запасу энергии в мышцах трансгенные мыши способны к более длительной и высокой двигательной активности, чем исходная линия мышей, и такую активность они проявляют безо всякого принуждения. При этом они съедают в два раза больше пищи, чем мыши исходной линии, но содержание жировой ткани в теле у них снижено. Самое же главное — у них почти в два раза возрастает продолжительность жизни и способность к размножению. Но надо отметить, что едва ли эти преимущества могут реализоваться в естественных условиях обитания мышей, где доступность пищи ограничена. **Однако тем, кто располагает неограниченными пищевыми ресурсами, есть над чем задуматься.**

Продолжительность жизни грызунов в неволе можно увеличить, снабдив клетки «беличьим колесом», что дает животным возможность увеличить свою двигательную активность сверх необходимой для поедания пищи, **и, что интересно, они неизменно этим пользуются,** руководствуясь инстинктом, суть которого остается загадкой [38]. Но возрастная саркопения при этом все равно никуда не уходит. Преимуществом людей в этом отношении является возможность мотивации, основанной на способности к мышлению, которое подсказывает **целесообразность усиления физической активности даже вопреки снижению количества и качества мышц**. В этом смысле в более выгодном положении могут быть вовсе не те, кто был рекордсменом в молодости, а потом забросил спорт за невозможностью ставить рекорды и дальше, а те, у кого мотивация к спортивным занятиям со временем повышается.

Можно возразить, что полезные эффекты физической активности могут перекрываться повышением продукции активных форм кислорода, как у дрозофил. Исследования на людях и крысах действительно продемонстрировали такой эффект во время или сразу после интенсивных упражнений. Однако обогащение антиоксидантами диеты крыс, ведущих более активный образ жизни и живущих дольше, не оказывало дополнительного эффекта на зависимость дожития от возраста [19].

Возможно, что антиоксиданты даже, фактически, препятствуют развитию полезных эффектов физических нагрузок, которые включают трени-

ровку защитных биохимических механизмов (этот феномен известен как гормез). Действительно, показано, что у людей прием витаминов С и/или *Е* после упражнений уменьшает степень повышения экспрессии защитных белков теплового шока в лимфоцитах и в мышцах [22]. Надо отметить, что мета-анализ всей совокупности накопленных данных о влиянии форсированного приема антиоксидантов на смертность у людей не выявил никаких реальных положительных эффектов [10].

Далее, с целью связать концы с концами, можно выдвинуть множество предположений, подкрепленных массой частных экспериментов, но лучше обратиться к статистике.

Влияние питания на продолжительность жизни людей изучено в нескольких крупных популяционных исследованиях. Определенные выводы относительно эффектов не качества пищи (например, в смысле содержания антиоксидантов), а ее количества в таких исследования делать трудно. Дело в том, что у людей количество потребляемой пищи прямо связано с уровнем физической активности. Больше едят те, кто больше двигается, а двигательная активность у людей, как будет видно ниже, сама по себе снижает смертность. С другой стороны, чрезмерное увеличение потребления пищи сверх уровня, исключающего недоедание, при прочих равных условиях должно повышать смертность.

Одним из показателей адекватности соотношения потребления пищи и расходования энергии является индекс массы тела (ИМТ, масса/рост^2). С повышенной смертностью коррелируют отклонения от среднего ИМТ как в сторону повышения, так и в сторону понижения, а оптимум приходится на величину, которая примерно на 10 % выше среднего ИМТ [14]. Связь низкого ИМТ с повышенной смертностью связывают, главным образом, с курением, явным недоеданием и болезнями. Связь высокого ИМТ с повышенной смертностью можно объяснять перееданием и/или низкой подвижностью. Во всех случаях имеется еще и генетический аспект, и в попытках различить все эти факторы консенсус отнюдь не достигнут.

Определение связи между ограничением питания и долголетием у людей на основании статистики и эпидемиологии прямо, а не через ИМТ, осложняется тем, что ограниченное питание, как правило, связано с низким уровнем жизни, плохим качеством пищи, недостаточной физической активностью и низким уровнем медицинского обслуживания.

Едва ли не единственным исключением считается население острова Окинава, где нынешнее старшее поколение пережило период столь явной бедности, что она сказалась даже на росте, но это происходило в условиях традиционного уклада жизни, препятствующего гипокинезии и дефицитам по незаменимым компонентам пищи, и при уровне медицинского обслуживания, достаточном для предотвращения массовых инфекций. На Окинаве отмечается более высокий, чем где бы то ни было, процент лиц, достигших возраста 100 лет, но при этом самые старые жители Окинавы не старше самых старых в тех регионах, где вынужденного ограничения питания не было и нет [20].

Уровень физической активности у людей определяют по результатам опросов о стиле жизни в исследуемом контингенте, после чего в нем прослеживается смертность в течение возможно более долгого времени. Примером может быть исследование [32], в котором в 1962—1966 гг. у нескольких тысяч обитателей студенческого городка в Гарварде (США) собирали информацию о числе преодолеваемых за неделю лестничных пролетов и уличных кварталов и т. д., а также о спортивных занятиях в свободное время, на основании чего были сделаны оценки энергетических трат. В 1978 г. этот же контингент был обследован вновь и обнаружилось, что смертность определенно снижалась по мере увеличения энергетических трат от 500 до 3500 ккал в неделю, после чего степень этого эффекта начинала уменьшаться. По оценкам, расход (а значит и приход при соблюдении баланса) дополнительных 2000 ккал сверх 500 в неделю, в среднем, соответствует прибавке в два года жизни. Дальнейший анализ показал, что наибольшее положительное влияние на продолжительность жизни оказывают периодические сильные физические нагрузки.

Существенно, что у людей повышение физической активности сопровождается снижением смертности не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но также и от рака. Еще более определенной и сильной является отрицательная связь смертности от рака с уровнем физического развития, который оценивается по максимальной аэробной работоспособности и зависит не столько от общей физической активности, сколько от периодических интенсивных упражнений [29, 41]. Физические нагрузки являются фактором антириска также и для возрастных неврологических расстройств, в частности старческого слабоумия (болезни Альцгеймера), причем избыток массы тела в числе факторов риска БА не значится [26].

Таким образом, если учитывать обе стороны баланса расходов и потребления энергии, то будет, наверное, правильней именно расходы считать у людей, в отличие от дрозофил, ведущим фактором и не сдерживать эти расходы без особой нужды ограничением их пищевого обеспечения.

В целом же, выходит, что желающие продлить свою жизнь без лишних проблем для себя и окружающих имеют вполне реальное средство, не требующее специальных денежных вложений, препаратов, приборов и изощренных практик. Этим средством является **сочетание питания, сбалансированного по незаменимым пищевым компонентам, с повышенной физической активностью**.

В отличие от чего другого, **это** может применять всякий здесь и теперь; и даже те, кто уповает на защитные чудо-пилюли, или репаративные нанороботы, или разовую пересадку генов долголетия себе, или серийную пересадку своего мозга добровольцам, могут повысить свои шансы дожить до таких возможностей, буде они появятся в обозримом будущем.

Сделанный практический вывод из анализа реальных успехов геронтологии может показаться обескураживающим. Получается, что эти достижения всего лишь объясняют правила здорового долголетия, известные издревле, и, разве что еще, дополняют их количественными оценками. Но эти оценки важны, чтобы отличать реалии от фантазий и держаться подальше от шарлатанства и спекуляций на болезненную тему.

О количественной стороне эффективности традиционных правил можно судить по исследованию, в котором продолжительность жизни сравнивали в общей популяции США и у 34 192 адвентистов Седьмого дня [15]. Это религиозное течение проповедует, среди прочего, абсолютный отказ от курения и алкоголя, строгость в диете и образ жизни, способствующий высокой физической активности. Наблюдение велось 12 лет. Ожидаемая продолжительность жизни в 30 лет у адвентистов при сравнении с общей популяцией оказалась у мужчин больше на 7,3 года (95 % доверительный интервал 6,6—8,0 лет) и у женщин на 4,4 года (4,0—5,9 года).

4. Союз спорта и спирта

Если обратиться к факторам долголетия адвентистов, то здесь, с позиций науки, вроде бы ясно все, кроме алкоголя, потому что пример России со свойственным ее народу размахом не вполне показателен. Из эпидемиологических данных известно, что доза порядка 30 г в сутки, в пересчете на спирт, предохраняет от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что этанол является хорошим перехватчиком гидроксильных радикалов. (Вероятно, поэтому считается, что «водка хороша от стронция».) Это же свойство делает этанол антиоксидантом. Но, скорее всего, его антиатерогенные свойства связаны с усилением синтеза липопротеинов высокой плотности в печени.

Поскольку вывод о пользе умеренных доз спиртного многих шокирует, были предприняты многочисленные попытки его опровергнуть. В целом, вывод устоял, хотя и были получены важные уточнения.

В исследовании [33], которое проводили в Дании в течение 20 лет с участием 12 тыс. добровольцев, проверялось, как влияют на смертность уровни потребления алкоголя и физической активности (спирт и спорт). У лиц обоих полов без признаков сердечно-сосудистых заболеваний в исходном возрасте 20 лет и старше физическую активность в свободное время классифицировали по четырем категориям: отсутствие активности (только телевизор, чтение и т. п.); низкая активность (ходьба, велосипед, работа в саду, неутомительные упражнения 2—4 ч в неделю), умеренная и высокая активность (легкие упражнения более 4 ч в неделю и физическая активность до утомления не менее 2 ч в неделю). Потребление алкоголя измерялось в единицах «*drink*» (выпивка). 1 *Drink* = бутылка пива, стакан вина или рюмка водки. По числу «дринков» в неделю выделены группы непьющих (менее чем 1 *drink* в неделю), малопьющих (от 1 до 14) и пьющих (15 и больше). За 20 лет был зарегистрирован 5 901 случай смерти от любых причин, в том числе 1 242 — от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты по общей смертности с учетом поправок на курение, образование, семейное положение, наличие диабета и другие существенные факторы приведены на *рис. 8*.

Как видно, наиболее благополучной группой являются умеренно пьющие лица с высокой физической активностью. При низкой физической активности употребление алкоголя не дает никаких преимуществ, но и вред невелик даже при высоком уровне (вероятно, в Дании он все же не такой, как в России), и, более того, при достаточной физической активности смертность даже среди пьющих всяко ниже, чем среди неактивных непьющих.

Вышеописанные данные были стандартизированы по возрасту. Если учитывать возрастной фактор [28], то получается картина, показанная на *рис. 9*. Видно, что положительные эффекты алкоголя отсутствуют до 30 лет, перекрываются отрицательными в возрасте до 60 лет и начинают преобладать только после примерно 65 лет. Однако, поскольку именно на старшие возрастные группы приходится основная доля смертности, суммарный эффект алкоголя оказывается положительным.

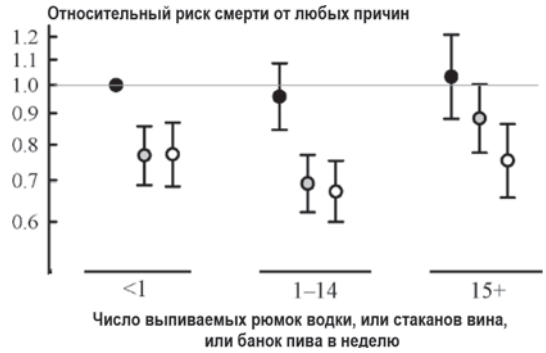


Рис. 8. Зависимость между риском смерти от всех причин и потреблением алкоголя при разных уровнях физической активности (черные кружки — низкая, серые — умеренная, белые — высокая; см. определения в тексте). «Усами» обозначены 95 % доверительные интервалы. Смертность среди непьющих неактивных лиц принята за 1 (по данным [33])

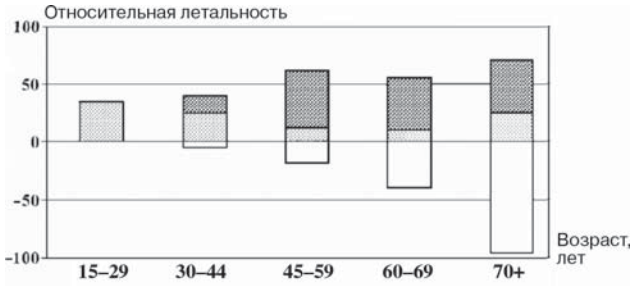


Рис. 9. Относительное число случаев смерти из-за травм (серый цвет), разных болезней (темный цвет) или сердечно-сосудистых заболеваний (белый цвет), вызванных (вверх от нулевой линии) или предотвращенных (вниз от линии) употреблением алкоголя в разных возрастных группах (модифицировано из [28])

5. Одержание победы духа над материей

Авторы датского исследования воздерживаются от того, чтобы рекомендовать непьющим отказ от абстиненции, потому что мало ли какие могут быть у нее причины, например религиозные.

В этой связи можно привести статистические данные, из которых следует, что вообще любая форма умеренной религиозности способствует долголетию, вероятно, сдерживая эксцессы и способствуя общему душевному равновесию [25] (*рис. 10*).

Предполагается даже [18], что именно осознание неизбежности старения привело к современным формам религии. По мере того, как с развитием цивилизации повышались шансы доживать до старости, становилось все яснее, что прижизненной наградой за соответствие нормам цивилизованности (которые сохраняются в эволюции социумов лишь постольку, поскольку способствуют сохранению их самих и их участников) не может быть ничего, кроме немощи и болезней. Так возникла идея награды посмертной, и вопрос о существовании души вне тела приобрел утилитарный аспект. Первобытные охотники верили, что в Поля Счастливой Охоты попадут души погибших на травле мамонта. Скандинавские воины обеспечивали своим душам место в Валгалле в обмен на жизнь, потерянную в боях с врагами своего рода. Христиане крещением спешат спасти души младенцев, которым случается умирать до совершения наималейшего греха, но некрещеными в рай попасть нельзя. То есть, состояние души вне тела считается зависящим от ее состояния на момент расставания с ним. Теперь допустим, что некий обладатель тела в заботах о душе вел жизнь настолько праведную, что избежал причин смерти, грозящих беспутникам, и дожил до... чего?

Известно, что частота случаев старческого слабоумия Альцгеймеровского типа растет по мере старения по экспоненте [12] (*рис. 11*). При этом, важнейшим фактором риска, как и для атеросклероза, и целого ряда других недугов старческого возраста, является генотип по аллельным формам аполипопротеина *E* [9]. Среди гомозигот по апо*E*4-варианту аполипопротеина *E* (2–3 % населения) к 85 годам почти все 100 % поражаются болезнью Альцгеймера. У гетерозигот апо*E*4/апо*E*3 (10–20 % населения) этот риск составляет около 80 %, а 100 % достигаются к возрасту 90 лет. И лишь в случае, если апо*E*4 нет вообще, появляются реальные шансы сохраниться к 85 годам не только в виде организма, но и личности, которые далее все равно снижаются. Дело же в том, что параметаболические взаимодействия разных форм аро*E* с β-амилоидным пептидом по-разному влияют на его склонность принимать конформацию, которая способствует амилоидогенезу (см. [3]). И получается, что, чем меньше роль внешних угроз жизни человека, тем большее значение для состояния его души при ее расставании с его телом приобретают биофизические особенности конкретной молекулы.

Рис. 10. Вероятности дожить до следующего возраста для 70-летних лиц в зависимости от их ответа на вопрос, важна ли для них принадлежность к какой-либо религиозной конфессии (модифицировано из [25])

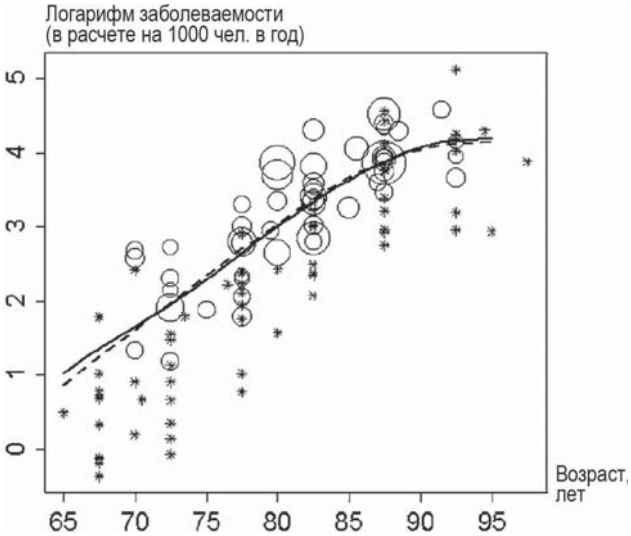


Рис. 11. Мета-анализ публикаций о числе диагностируемых случаев болезни Альцгеймера в зависимости от возраста. Размер кружков соответствует размерам выборок, малые выборки обозначены звездочками. Две линии регрессии построены с использованием двух методов сглаживания (адаптировано из [12])

Рис. 12. Струльдбруги

«...Достигнув восьмидесятилетнего возраста, который здесь (страна Лагнегг — А. Г.) считается пределом человеческой жизни, они, подобно смертным, превращаются в дряхлых стариков. Но, кроме всех недугов и слабостей, присущих вообще старости, над ними тяготеет мучительное сознание, что им суждено вечно влачить такое жалкое существование. ... Зависть и неудовлетворенные желания постоянно терзают их. Завидуют они, прежде всего, порокам юношей... Глядя на веселье молодости, они с горечью сознают, что для них совершенно отрезана возможность наслаждения... Струльдбруги, родившиеся в одном столетии, с трудом понимают язык людей, родившихся в другом. Прожив лет двести, они с большим трудом могут произнести несколько самых простых фраз. С этого времени им суждено чувствовать себя иностранцами в собственном отечестве... Постепенно они теряют память. Они неспособны развлекаться чтением: они забывают начало фразы, прежде чем дочитают ее до конца. Таким образом, они лишены единственного доступного им развлечения.... Я предпочел бы самую страшную казнь судьбе струльдбруга... Здешние законы о струльдбругах отличаются большой разумностью. Не будь этих законов, струльдбруги, побуждаемые старческой алчностью, постепенно захватили бы в собственность всю страну и присвоили бы себе гражданскую власть. А это, вследствие их полной неспособности к управлению, неизбежно привело бы государство к гибели.

Д. Свифт. Путешествия Лемюэля Гулливера (ч. 3, гл. 10)

О последствиях такого положения дел для тех, кто присоединился к большинству на небесах, можно судить по свидетельству знаменитого путешественника Л. Гулливера о «струльдбругах» (*рис. 12*).

Старческое слабоумие заставляет вспомнить о еще одном факторе долгой жизни без лишних проблем для себя и других. В исследовании 107 обитательниц женского монастыря в возрасте 75—96 лет были проанализированы на содержательность и синтаксическое богатство их автобиографии, написанные еще в молодости. Среди умерших в течение срока исследования 14 оказались с диагнозом БА. Все они были авторами текстов с самым бедным содержанием [36].

На связь не только физической, но и умственной активности и образования со здоровым долголети-

ем указывают многие эпидемиологические данные [7] (*рис. 13*). Показано, что от сенсорных впечатлений при развитии зависит содержание синапсов в мозгу взрослых животных [27]. Снижение этого содержания является одним из аспектов развития старческой деменции, и чем содержание больше, тем позже оно становится слишком низким. Это же содержание является одним из факторов умственного развития, отражаемого в известном коэффициенте *IQ*. Продемонстрирована отрицательная корреляция между *IQ* в молодости и последующей смертностью и, более того, показано, что высокий *IQ* сопряжен с меньшей вероятностью развития метаболического синдрома [13].

Из вышесказанного видно, что резерв здорового долголетия не исчерпан, но его реализацию ограничивает уже не наука, а общественное сознание и менталитет каждого отдельного члена общества. Вопросом личного выбора оказываются около 10 лет, могущих приблизить в приличном состоянии к максимальному документированному возрасту человека (122 года). При этом для разумного отношения к собственной жизни не обязательно быть адептом какой-либо религиозной доктрины. Если научное осознание соответствующих правил может подвигнуть на то, чтобы руководствоваться ими, то есть смысл не только в начальном образовании и уроках физкультуры, но также и в геронтологии, и в ее изучении.

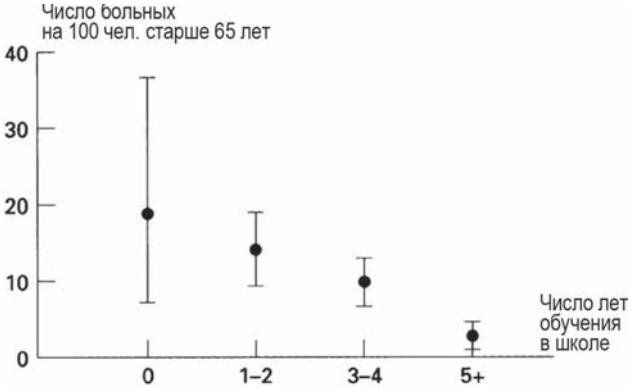


Рис. 13. Зависимость числа пациентов с болезнью Альцгеймера на 100 чел. старше 65 лет от длительности обучения в школе в детстве. Данные получены в сельской местности Италии, что снижает значение тех особенностей стиля жизни, которые могут играть роль в различиях между получившими разное образование в городе (адаптировано из [35])

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 55–73.

2. *Голубев А. Г.* Катехоламины, стероиды и старение в нервной и эндокринной системах // Успехи соврем. биол. 1989. Вып. 6. С. 64–75.

3. *Голубев А. Г.* Болезнь Альцгеймера, амилоидозы и старение // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 102–112.

4. *Голубев А. Г.* Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 57–76.

5. *Голубев А. Г.* Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. I. Обобщенный закон Гомпертца–Мэйкхема // Успехи геронтол. 2009. № 1. С. 60–73.

6. *Голубев А. Г.* Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. II. Параметаболическая теория старения // Успехи геронтол. 2009. № 2. С. 205–222.

7. *Alley D., Suthers K., Crimmins E.* Education and cognitive decline in older Americans. Results from the AHEAD sample // Res. Aging. 2007. Vol. 29. P. 73–94.

8. *Allison D. B., Miller R. A., Austad S. N.* et al. Genetic variability in responses to caloric restriction in animals and in regulation of metabolism and obesity in humans // J. Geront. Ser. A. 2001. Vol. 56A. P. 55–65.

9. *Ang L. S., Cruz R. P., Hendel A., Granville D. J.* Apolipoprotein E, an important player in longevity and age-related diseases // Exp. Geront. 2008. doi:10.1016/j.exger.2008.03.010.

10. *Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L.* et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // J.A.M.A. 2007. Vol. 297. P. 842–857.

11. *de Gray A. D.* The foreseeability of real antiaging medicine: focusing the debate // Exp. Geront. 2003. Vol. 38. P. 927–934.

12. *de la Fuente-Fernandez R.* Impact of neuroprotection on incidence of Alzheimer's disease // PLoS ONE. 2006. Vol.: e52. doi:10.1371/journal.pone.0000052.

13. *Deary I.* Why do intelligent people live longer? // Nature. 2008. Vol. 456. P. 175–176.

14. *Feinleib M.* Epidemiology of obesity in relation to health hazards // Ann. Int. Med. 1985. Vol. 103. P. 1019–1024.

15. *Fraser G. E., Shavlik D. J.* Ten years of life: Is it a matter of choice? // Arch. Int. Med. 2001. Vol. 161. P. 1645–1652.

16. *Hanson R. W., Hakimi P.* Born to run; the story of the PEPCK-Cmus mouse // Biochimie. 2008. Vol. 90. P. 838–842.

17. *Harris B.* Growing taller, living longer? Anthropometric history and the future of old age // Aging and Society. 1997. Vol. 17. P. 491–512.

18. *Holliday R.* Human ageing and the origins of religion // Biogerontology. 2001. Vol. 2. P. 73–77.

19. *Holloszy J. O.* Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet // Mech. Aging Dev. 1998. Vol. 100. P. 211–219.

20. *Holloszy J. O., Fontana L.* Caloric restriction in humans // Exp. Geront. 2007. Vol. 42. P. 709–712.

21. *Hotamisligil G. S.* Inflammation and metabolic disorders // Nature. 2006. Vol. 444. P. 860–867.

22. *Huang H. Y., Helzlsouer K. J., Appel L. J.* The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial // Cancer Epidem. Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. P. 647–652.

23. *Khazaeli A. A., Van Voorhies W., Curtsinger J. W.* The relationship between life span and adult body size is highly strain-specific in Drosophila melanogaster // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 377–385.

24. *Kopp M. S., Skrabski A. D., Szekely A.* et al. Socioeconomic determination of chronic stress // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1113. P. 325–338.

25. la Cour P., Avlund K., Schultz-Larsen K. Religion and survival in a secular group. A twenty year follow-up of 734 Danish adults born in 1914 // Soc. Sci. Med. 2006. Vol. 62. P.167–164.

26. Lange-Asschenfeldt C., Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: From vessels to neurons // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 499–504.

27. Markham J. A., Greenough W. T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse // Neuron Glia Biol. 2004. Vol. 1. P. 351–363.

28. Marmot M. G. Alcohol and coronary heart disease // Int. J. Epidem. 2001. Vol. 30. P. 724–729.

29. McTiernan A., Ulrich C., Slate S., Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms // Cancer Causes and Control. 1998. Vol. 9. P. 487–509.

30. Mehlman M. J., Binstock R. H., Juengst E. T. et al. Anti-aging medicine: Can consumers be better protected? // The Gerontologist. 2004. Vol. 44. P.304–310.

31. Oeppen J. Life Expectancy Convergence among Nations since 1820: Separating the Effects of Technology and Income // T. Bengtsson, ed.: Perspectives on Mortality Forecasting. III. The Linear Rise in Life Expectancy: History and Prospects. Social Insurance Studies No. 3. Swedish Social Insurance Agency, 2006. P. 55–83.

32. Paffenbarger R. S., Jr., Hyde R. T., Wing A. L. et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 538–545.

33. Pedersen J. Ø., Heitmann B. L., Schnohr P., Grønbæk M. The combined influence of leisure-time physical activity and weekly alcohol intake on fatal ischaemic heart disease and all-cause mortality // Europ. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 1–9.

34. Phelan J. P., Rose M. R. Why dietary restriction substantially increases longevity in animal models but won't in humans // Aging Res. Rev. 2005. Vol. 4. P. 339–350.

35. Prencipe M., Casini A.R., Ferretti C. et al. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1996. Vol. 60. P. 628–633.

36. Riley K. P., Snowdon D. A., Desrosiers M. F., Markesbery W. R. Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study // Neurobiol. Aging. 2005. Vol. 26. P. 341–347.

37. Samaras T. T. Should we be concerned over increasing body height and weight? // Exp. Geront. 2009. Vol. 44. P. 83–92.

38. Sherwin C. M. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation // Animal Behav. 1998. Vol. 56. P. 11–27.

39. Shkolnikov V. M., Andreev E. M., Leon D. A. et al. Mortality reversal in Russia: the story so far // Hygiea Int. 2004. Vol. 4. P. 29–80.

40. Thompson L. V. Age-related muscle dysfunction // Exp. Geront. 2008, doi:10.1016/j.exger.2008.05.003.

41. Thune I., Furberg A. S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific // Med. Sci. Sports Exerc. 2001. Vol. 33. P. S530–S550.

42. Wachter K. W. Hazard curves and life span prospects // Pop. Dev. Rev. 2003. Vol. 29. Suppl.: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. P. 270–291.

43. Wilmoth J. R., Robine J.-M. The world trend in maximum life span // Popul. Dev. Rev. 2003. Vol. 29, Suppl.: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. P. 239–257.

44. Wilmoth J. R., Deegan L. J., Lundstrom H., Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden, 1861–1999 // Science. 2000. Vol. 289. P. 2366–2368

45. Wolkow C. A. Identifying factors that promote functional aging in Caenorhabditis elegans // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. P. 1001–1006.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 387–400

A. G. Golubev

THE ISSUE OF FEASIBILITY OF A GENERAL THEORY OF AGING
III. THE THEORY AND PRACTICE OF AGING

Institute of Experimental Medicine, 12 ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg 197376, Russia;
e-mail: lxglbv@rambler.ru

An analysis of demographic data about human mortality and lifespan carried out according to the complete Gompertz–Makeham model $\mu=C+\lambda\times e^{\gamma\times t}$ shows that, over the last 100 years, lifespan expectation increased almost exclusively because the Makeham parameter *C* decreased. The often reported apparent changes in the demographic aging rate γ and in the initial vitality, which is proportional to $-\ln\lambda$, are likely to be largely an artifact of the attempts to decompose mortality data that are related to conditions that significantly change within the time scale comparable with human lifespan, whereas the correct decomposition is possible only for strictly homogenous populations under strictly stationary conditions. The comparison of this situation with animal experiments suggesting possible interferences that may decrease aging rate and/or increase lifespan reveals that the main factors of reduced mortality and increased lifespan in humans are limited to one's personal commitment to follow long-standing traditional recommendation for healthy life, which may help to bring one's lifespan about 10 ten years closer to the reliably recorded maximum of 122 years. The bottleneck for the realization of this reserve resides not in science but rather in public and individual mentality.

Key words: *aging, mortality, longevity, physical activity, diet, alcohol, senile dementia*

© А. В. Трофимов, 2009
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 401–408

А. В. Трофимов

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

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

В обзоре проанализированы результаты исследований по изучению механизмов возрастной инволюции, связанных с особенностями экспрессии сигнальных молекул, участвующих в регуляции межклеточных взаимодействий в разных органах и системах организма.

Ключевые слова: старение, тимус, пинеальная железа, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень, центральная нервная система, нейроиммуноэндокринные взаимодействия

Старение — сложный многоуровневый процесс, проявляющийся разными сложными морфофункциональными изменениями, приводящими, в конечном итоге, к гипоплазии клеток, тканей и органов с истощением и/или полным прекращением их функций. Старение сопровождается многочисленными морфологическими и функциональными изменениями, одни из которых являются заведомо патологическими, другие призваны обеспечивать компенсаторные механизмы. Основным эквивалентом старения является инволюция регуляторных систем — иммунной, эндокринной и нервной [41, 63]. Возрастные изменения в этих системах подчиняются общим законам старения организма, но имеют свои особенности, обусловленные структурно-функциональной спецификой каждого органа [2, 4, 22, 34].

Возрастная инволюция тимуса

Тимус достигает своих максимальных размеров к периоду полового созревания. Однако известно, что возрастная инволюция тимуса начинается с первого года жизни [53]. Уже в течение первых лет жизни человека ежегодно теряется по 3 % истинно тимической ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной. Максимальное замещение паренхимы тимуса жировой тканью происходит у людей в возрасте около 50 лет. По мнению ряда авторов, количество нежировой ткани в тимусе не меняется по достижению 30-летнего возраста [6, 43]. Инволюция тимуса проявляется нарушением правильного расположения эпителиальных клеток, исчезновением телец Гассаля, уменьшением общего количества лимфоцитов с накоплением макрофагов, содержащих разные включения и обломки клеток. Соответственно, снижается и продукция *Т*-лимфоцитов. Самая высокая продукция *Т*-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. Прогрессивно снижаются синтез и секреция пептидных гормонов тимуса, таких как тимозин, тимопоэтин и тимулин [48]. Известно, что снижение эндокринной активности тимуса играет ключевую роль в возрастных дисфункциях иммунной системы, поскольку заместительная терапия (введение гормонов) способна восстановить разные иммунные функции в старости [65]. Возрастная инволюция тимуса происходит не только у человека, но и у всех млекопитающих. Так, по данным K. M. Conolly, M. S. Bogdanffy (1993), у мышей к 24-месячному возрасту продукция *Т*-клеток составляет 0,7 % от уровня их продукции у новорожденных [37]. К этому возрасту у мышей происходит почти полная инволюция тимуса (данные электронной микроскопии) — наблюдается исчезновение органной архитектуры ткани, отмечается потеря клеточной целостности микроокружения с лизисом клеточных мембран и формированием большого и просветленного цитоплазматического слоя, захватывающего малочисленные остающиеся лимфоциты, выявляются многочисленные липидные включения. По мнению авторов, данные изменения клеток тимусной микросреды играют ключевую роль в возрастной дисфункции тимуса [27].

Морфологическая инволюция тимуса сопровождается нарушением секреторной активности этого ключевого органа иммунной системы, причем функциональная инволюция тимуса начинается еще раньше, чем регистрируется морфологически. Так, с 10-летнего возраста начинается постепенное снижение уровня α-тимозина и тимопоэтина в сыворотке крови человека, а с 20 лет — концентрации тимического сывороточного фактора, завершающееся полным его исчезновением к 50–60 годам. Падение уровня тимусных гормонов с возрастом оказывает выраженное влияние на развитие и функционирование *Т*- и *В*-лимфоцитов. Это

проявляется как в уменьшении общего количества *Т*-лимфоцитов, так и в развитии существенных изменений в функционировании и фенотипическом профиле *Т*-клеток [31, 53]. Снижение доли естественных *Т*-клеток и увеличение доли сопутствующих *Т*-клеток, обладающих иммунной памятью, являются наиболее существенными возрастными изменениями в популяции *Т*-клеток. Количество незрелых лимфоцитов *Т*-предшественников и активированных *Т*-лимфоцитов, несущих маркеры незрелого фенотипа тимуса, частично увеличивается с возрастом. Выявлено относительное увеличение цитотоксических супрессорных *Т*-клеток и уменьшение количества хелперов/индукторов *Т*-клеток [55].

Функциональные дефекты клеточно опосредованного иммунитета коррелируют с уменьшением популяции хелперо/индукторов. Клетки, полученные от старых людей или лабораторных животных, менее способны к ответу на аллогенные лимфоциты, фитогемагглютинин, конканавалин *А* и растворимый антиген. Лимфоциты более старых мышей обладают меньшей способностью вызывать реакции отторжения, чем те, которые получены от молодых особей тех же инбредных линий [48, 58]. Способность к пролиферации *Т*-клеток старых индивидуумов, как правило, снижена вне зависимости от стимуляции (антигенами, митогенами), и дефект касается как снижения числа клеток, отвечающих на стимуляцию, так и преждевременного истощения мощности клона отвечающих клеток. С возрастом подавляется ответ на многие интерлейкины, которые физиологически опосредуют модуляцию пролиферативной реакции. Этот феномен характерен не только в отношении *Т*-клеток, но также и для *NK*-клеток, которые менее чувствительны в старом возврате к действию интерлейкина-2 или интерферона. С возрастом гуморальной иммунитет (функция *В*-клеток) также снижается за счет изменения скорости продукции антител активированными *В*-клетками [12, 25, 53].

Из всех органов иммунной системы только для тимуса характерна возрастная инволюция. Костный мозг не претерпевает подобных возрастных изменений, если не считать накопления жировых отложений. Не наблюдается такой резкой возрастной инволюции ни селезенки, ни лимфоузлов. Дифференциация гранулоцитов и моноцитов с возрастом даже усиливается. Увеличивается с возрастом количество естественных киллеров — больших гранулярных лимфоцитов, дифференциация которых не связана с тимусом. В организме сохраняется воспроизводство всех остальных иммунокомпетентных клеток, однако они не являются долгоживущими и выполняют функции только эффекторов. Поэтому инволюция тимуса, оказывая влияние на общий гомеостаз организма, приводит к возрастному истощению иммунной, эндокринной систем, способствуя повышению заболеваемости злокачественными новообразованиями, снижению резистентности к инфекциям и более частому возникновению аутоиммунных нарушений с возрастом [15].

Возрастная инволюция тимуса напрямую зависит от функциональных нарушений в эндокринной системе и, в частности, от продукции гормонов эпифиза, гипофиза и надпочечников [15, 51]. Экспериментальные исследования показали, что удаление гипофиза приводит к быстрой атрофии тимуса, в то время как введение гормона роста прекращает данный патологический процесс. Возможными причинами иммунных расстройств при старении являются снижение с возрастом продукции гипофизом соматотропного гормона (*STH*), гиперреактивность гипоталамо-гипофизарной системы при реализации общего адаптационного синдрома; избыточная выработка глюкокортикоидов; подавляющее действие половых стероидов на иммунные реакции в целом; инволюция эпифиза и снижение продукции мелатонина [1—3].

Возрастная инволюция пинеальной железы

Инволюция пинеальной железы (ПЖ) сопровождается как структурными, так и функциональными изменениями. Масса ПЖ обратно пропорциональна степени половой активности, поэтому в пубертатном и постклимактерическом периоде ее масса выше, чем в период половой зрелости. С возрастом наблюдается уменьшение общего числа пинеалоцитов при сохранении объема железы. При морфологическом изучении структурных изменений ПЖ выявлено уменьшение компактности расположения ядер пинеалоцитов при увеличении объема, занимаемого цитоплазмой. Основные возрастные изменения пинеалоцитов характеризуются увеличением поверхности их ядер, что способствует увеличению поверхности соприкосновения оболочки ядра с цитоплазмой и, как следствие, усиления синтеза белка. Этот факт подтверждается наблюдениями о наличии двуядерных клеток с удвоенным содержанием ДНК у лиц старше 30 лет. С возрастом в цитоплазме пинеалоцитов увеличивается количество меланина и липофусцина. Накопление

меланина и липофусцина в процессе жизнедеятельности, а также распад последних приводит к тому, что после 60 лет пигментные клетки можно обнаружить в 60 % ПЖ. Необходимо отметить, что специфическое строение паренхимы ПЖ сохраняется до глубокой старости [26].

В зависимости от возраста различают три типа нормального строения ПЖ: целлюлярный, трабекулярный и альвеолярный.

Целлюлярный тип строения характерен для детей раннего возраста. ПЖ представлена сплошным полем пинеалоцитов. Для людей среднего возраста характерен трабекулярный тип. ПЖ пронизана перегородками стромы, не имеющими определенного направления. Для людей пожилого и старческого возраста характерен альвеолярный тип. Трабекулы при таком строении делят ПЖ на отдельные округлые или полигональные дольки, которые хорошо отграничены друг от друга кольцами стромы.

В зависимости от возраста претерпевает изменение внутриорганное распределение сосудов ПЖ. Уже на 3-м месяце внутриутробного периода наблюдается формирование сосудов. Вначале сосуды отделены от первичной паренхимы заметными прослойками первичной стромы, затем сосуды появляются непосредственно в участках паренхимы.

После рождения сосуды ПЖ располагаются непосредственно среди пинеалоцитов. С возрастом происходит нарастание ретикулиновой стромы вокруг сосудов, превращая строение ПЖ в трабекулярный тип. В пожилом возрасте сосуды густой сетью оплетают дольки паренхимы, формирую альвеолярное строение ПЖ. У людей старшей возрастной группы, у которых склерозирующие процессы в ПЖ идут за счет выростов фиброзных элементов каркаса соединительной ткани, кровообращение органа значительно хуже, чем у людей 40—45 лет. Ухудшение трофики ПЖ объясняется снижением объема внутриорганного сосудистого ложа в процессе инволюции органа [6].

Данные инволюционные морфологические изменения ПЖ приводят к функциональным нарушениям в работе органа. По мнению ряда авторов, происходит снижение функциональной активности ПЖ с возрастом. Основным гормоном ПЖ является мелатонин. При старении уровень ночной экскреции мелатонина с мочой снижается у всех млекопитающих за счет снижения его синтеза в ПЖ. Доказано, что мелатонин является одним из важнейших факторов регуляции жизненно важных функций организма. Поэтому уровень продукции мелатонина имеет принципиально важное значение для обеспечения всей жизнедеятельности организма. Секреция мелатонина имеет отчетливый циркадный ритм, который определяется, главным образом, супрессивным дозозависимым действием света на продукцию этого гормона [38, 50]. Кроме мелатонина, из эпифиза выделены серотонин, норадреналин, дофамин и другие биогенные амины [20]. О сахароснижающем действии экстрактов эпифиза известно еще с 30-х гг. Получены убедительные доказательства того, что снижать уровень глюкозы в крови способны только пептидные факторы эпифиза, тогда как мелатонин даже в высоких дозах не оказывает влияния на показатели углеводного обмена у эпифизэктомированных животных [23, 26].

Возрастная инволюция поджелудочной железы

При старении из-за снижения функциональных возможностей поджелудочной железы, падения уровня инсулина в крови и ослабления реакционной способности тканей нарушается инсулиновая обеспеченность организма, что может вызвать изменение регуляции углеводного и жирового обменов в разных тканях стареющего организма. Данные изменения происходят вследствие инволюционных изменений в самой железе. Так, по данным ряда авторов, происходит фиброзное перерождение органа. На фоне фиброзных изменений междольковых перегородок и признаков склероза стенок крупных сосудов выявляют морфологические признаки дистрофических изменений эпителия мелких выводных протоков и гипоплазии эпителия как экзокринной, так и эндокринной частей поджелудочной железы [22, 39]. Результаты экспериментальных исследований морфофункциональных изменений в условиях физиологического и ускоренного старения показали, что в ациноцитах поджелудочной железы старых крыс базофильная часть выглядит суженной, а ацидофильная расширена и заполнена эозинофильными зимогеновыми гранулами. Ядра экзокринного эпителия полиморфны — некоторые с признаками дистрофии, другие увеличены в размерах. Эпителий мелких протоков также имеет признаки умеренной дистрофии. Стенки междольковых сосудов частично склерозированы. Визуализируется локальное разрастание соединительной ткани и в междольковых перегородках. Отмечается гипоплазия островков Лангерганса, однако некоторые эндокринные клетки выглядят гипертрофированными. Отмечается снижение интенсивности иммуноокрашивания *B*-клеток на инсулин, особенно в цен-

тральных зонах островков Лангерганса. Снижение численной плотности *PCNA*-положительных ядер клеток способствует снижению уровня физиологической регенерации поджелудочной железы. Отмеченные изменения сопровождаются нарушением структурно-функциональной организации эндокринных клеток островкового аппарата поджелудочной железы [11, 21]. Большинство биологически активных пептидов регулируют функции поджелудочной железы. Интестинальные гормоны — холецистокинин, панкреозимин и секретин возбуждают внешнюю секрецию поджелудочной железы. В свою очередь, панкреатический сок является нормальным и необходимым условием изменения *pH* содержимого, обеспечивая процессы ферментативного гидролиза пищеварительных вещества, поступающих в кишку из желудка. Инволюционные изменения поджелудочной железы приводят к нарушениям ферментативной активности. С возрастом происходит уменьшение секреции амилазы, липазы и трипсиногена в меньшей степени, чем протеолитических и липолитических ферментов. По данным ряда авторов, изменения стимулированной секреции поджелудочной железы свидетельствуют об истощаемости секреторного аппарата с возрастом [16].

Нарушения обменных процессов в организме неразрывным образом связаны с возрастными нарушениями метаболизма во всем организме, в том числе в желудочно-кишечном тракте и печени [7, 30].

Возрастная инволюция желудочно-кишечного тракта

Инволюционные изменения желудочно-кишечного тракта проявляются замедлением пролиферации и созревания эпителия с развитием дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка и кишечника. При гистологическом исследовании данных изменений определяют уменьшение числа слизеобразующих клеток, выраженные изменения сосудов микроциркуляторного русла собственной пластинки слизистой оболочки, участки склероза и фиброза [18, 56]. С возрастом морфология слизистой оболочки тонкой кишки характеризуется уменьшением толщины самой слизистой, числа работающих энтероцитов, высоты и количества ворсинок, сглаживанием ее рельефа, уменьшением протяженности и поверхности эпителиального слоя, числа секреторных клеток на ворсинках и в криптах, уменьшением числа митозов, утолщением базальной мембраны энтероцита, реактивными и дистрофическими изменениями энтеральной нервной системы [10, 13, 14]. Такие значительные возрастные изменения в анатомии слизистой оболочки кишечника приводят к снижению активности большинства пристеночных энзимов в тонкой кишке [60, 62]. Известно, что активность α-амилазы в 75—80 лет в два раза ниже, чем в 30—50 лет. Аналогично, хотя и в меньшей степени, с возрастом снижается активность мальтазы, инвертазы и лактазы. Однако, по мнению Л. Н. Валенкевича и О. И. Яхонтовой (2001), с возрастом уровень инвертазы не изменяется. В связи со снижением активности большинства энзимов изменяются процессы всасывания в кишечнике. После 70 лет достоверно уменьшается всасывание глюкозы и фруктозы при относительно сохранном транспорте галактозы. Однако с 75-летнего возраста начинает снижаться всасывание *D*-ксилозы [16].

Еще в 70-е гг. прошлого века у лиц старшей возрастной группы были изучены изменения полостного гетерофазного пищеварения, связанного с флокулярными структурами, представляющими собой структуры жидкокристалического типа, на которых в норме сорбируются и активируются пищеварительные ферменты в полости двенадцатиперстной и тонкой кишки. Результаты исследований показали, что с возрастом процессы сорбции на фолликулах нарушаются в 80 % случаев, что приводит к нарушениям процесса переваривания и всасывания пищи у людей старше 70 лет. В основе этих инволюционных изменений лежат не только ферментативные и транспортные нарушения в кишечнике, но и нарушения моторики и микробиоценоза. Желудок человека отнюдь не является стерильным даже у новорожденного, когда его слизистая оболочка имеет нормальную гистологическую структуру. Существуют бактерии, проходящие через желудок транзитом и, вероятно, в обычных условиях не влияющие существенно на функции желудочно-кишечного тракта. Существуют непатогенные и патогенные микробы-сателлиты, способные к адгезии. Эти микробы патогенно действуют на желудок и двенадцатиперстную кишку при адгезии их к слизистой оболочке в местах со сниженной резистентностью и нарушенной цитопротекцией. Микроорганизмы после попадания в полость желудка, благодаря подвижности и ферментам, преодолевают слой слизи и закрепляются непосредственно под ним на поверхности эпителия клеток, а также под слоем слизи в желудочных ямках и в межклеточных пространствах. Структура и функции бикарбонатно-слизистого барьера в желудке

таковы, что самые разные бактерии способны размножаться в нем, а также изменять его функционирование. С возрастом количество разных бактерий увеличивается. Так, среднее число микроорганизмов в 1,0 мл взятого натощак кишечного содержимого у лиц старше 75 лет в два раза больше, чем у лиц 30–55 лет [8, 24]. К старости уменьшается доля молочнокислых и увеличивается доля гнилостных микроорганизмов, а также атипичных штаммов с патогенными и условно-патогенными свойствами на фоне значительного прироста общей биомассы, изменяются нормальные взаимоотношения полостной и мукозной компонентов микрофлоры.

Возрастная инволюция печени

Большое значение в поддержании гомеостаза организма имеет печень, которая играет важную роль в обмене белков, жиров, углеводов, желчеобразовании, желчевыделении и детоксикации. Печень является относительно медленно стареющим органом. Однако в процессе онтогенеза печень человека претерпевает ряд структурных изменений, часть из которых носит компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивает удовлетворительное функционирование органа в процессе старения. Уменьшение массы печени начинается после 50 лет, причем к 70 годам масса органа уменьшается, в среднем, на 150–200 г [17]. Отмечено уменьшение общего числа гепатоцитов: в 45–50 лет — приблизительно на 6 клеток в поле зрения, в 75–89 лет — на 3–4 клетки, а у лиц старше 90 лет — на 5 клеток в поле зрения. При гистологическом исследовании печени у лиц 60–89 лет преобладают гепатоциты нормальной величины, однако выявляются печеночные клетки меньшего и большего размеров. Однако у долгожителей (старше 90 лет) в гепатобиоптате преобладают гепатоциты уменьшенного размера и крупные двухядерные гепатоциты (возрастание измененных ядер, хромосомных аббераций). Выявлено, что гипертрофированные печеночные клетки содержат больше ДНК и белка, включая альбумин. Однако функции крупных «состарившихся» гепатоцитов не нарушаются. При старении изменяются размеры митохондрий. Также выявлено увеличение количества и размера лизосом, числа вторичных лизосом, количества включений липофусцина в гепатоцитах центральных долек с тенденцией к атрофии последних [5, 26].

При старении заметно уменьшается выделение с мочой и желчью метаболитов и ксенобиотиков из-за уменьшения интенсивности детоксикации. Существенную роль в детоксикационной функции печени играет система микросомального окисления. Если активность отдельных ферментов системы микросомального окисления не изменяется со временем, то способность их к индукции при старении замедляется параллельно с уменьшением интенсивности ответа. Накопление продукта окисления липидов — липофусцина происходит за счет снижения активности и уменьшения количества лизосомальных ферментов. Принято считать липофусцин «пигментом старения», который откладывается не только в атрофированных, но и обычных гепатоцитах с возрастом [9, 19].

Идиопатический сенильный хронический панкреатит был описан Ammann и Sulser в 1976 г. на основании достаточно высокой частоты патологических изменений в поджелудочной железе и ее протоковой системе в пожилом возрасте [42]. У людей старшей возрастной группы недостаточность кровообращения характеризуется существенными изменениями параметров гемодинамики, что не может не отразиться на изменении печеночного кровотока. При использовании допплеровского ультразвукового исследования с целью оценки портального кровотока получено снижение скоростных показателей. Так, у лиц старше 65 лет отмечено снижение данного показателя на 30–40 % по сравнению с молодыми [5]. В связи с этим, у лиц пожилого возраста образуются прямые пути оттока крови от междольковых и септальных разветвлений воротной вены в центральную вену. Внутри долей печени происходит разрастание соединительной ткани, утолщение и склероз прослоек соединительной ткани около триад. При этом стенки артерии, вен и желчных протоков утолщены, коллагенизированы. При морфологическом исследовании выявляют широкие синусоиды в перицентральной зоне, фиброз стенок сосудов, увеличение диаметра центральной вены, выраженное венозное полнокровием [17]. При проведении сканирующей электронной микроскопии и иммуногистохимических исследований в эксперименте на старых животных были выявлены следующие изменения в печени: псевдокапилляризация, дефенестрация (исчезновение пор), утолщение синусоидального эндотелия, перисинусоидальная экспрессия фактора Виллебранда, коллагена I и IV типов, а также накопление коллагена в пространстве Диссе [35, 40].

Структурные изменения в перисинусоидальном пространстве приводят к затруднению транспорта субстратов и гипоксии гепатоцитов.

Инволюционные морфологические изменения в печени приводят к функциональным нарушениям с возрастом, что отражается на показателях биохимических тестов [46, 59]. Так, с возрастом замедляется скорость метаболизма ксенобиотиков, снижается чувствительность тканей к эндогенному инсулину и глюкокортикоидам. К 80 годам в связи со снижением синтетической функции печени отмечается уменьшение на 10—20 % содержания альбумина, α-липопротеидов, активность псевдохолинэстеразы. Уровень α_2-, β-, γ-глобулинов повышается в результате накопления атипических белков фракций — парапротеинов и сывороточных антител. Полагают, что с возрастом замедляется метаболизм белка, а также происходит накопление «агрессивных» ферментов: глюкозо-6-фомсфатдегидрогеназы, НАДФ-редуктазы цитохрома *C*, катепсина *D*, супероксиддисмутазы и др. У лиц старше 75 лет повышается активность щелочной фосфатазы из-за снижения экскреторной функции печени и нарушения метаболизма костной ткани. В старческом возрасте имеют место также увеличение свободного холестерина и снижение его содержания у долгожителей при отсутствии достижения этого показателя у молодых. Гиперхолестеринемия пожилых обусловлена, прежде всего, нарушением его метаболизма в печени. При снижении экскреторной функции гепатоцитов наблюдается повышение содержания билирубина и увеличение конъюгированного билирубина у лиц старше 60 лет на 33,4—43 % [17, 28].

По мнению ряда авторов, снижение кровотока и нарушение ферментативной активности печени приводит к тому, что частота случаев острого панкреатита возрастает в 200 раз среди лиц 65 лет и старше [28, 49].

Возрастная инволюция центральной нервной системы

Первые проявления возрастных изменений в центральной нервной системе могут проявляться достаточно в молодом возрасте — после 30 лет. Они характеризуются уменьшением количества нервных клеток, снижением мозгового кровотока, что сопровождается уменьшением массы мозга и нарастанием величины свободного пространства между костями черепа и тканью мозга. По мнению ряда авторов, уменьшение количества нейронов не является определяющим фактором в обеспечении функции нервной системы [57]. Наиболее существенным является сохранение функциональных связей между нейронами, которые осуществляются благодаря нейротрансмиттерам, взаимодействующим со специфическими рецепторами. В эксперименте было доказано, что к расстройствам памяти приводят сначала изменения сигнальных каскадов на уровне клеточного ядра, а затем уже нарушения структурно-функциональных свойств синаптических мембран и их деградация [28]. С возрастом происходит снижение содержания серотоина, норадреналина, допамина в некоторых структурах мозга (*nucleus caudatus*, *putamen*). Снижение уровня данных гормонов также способствует нарушению памяти, замедлению скорости реакций, снижению переносимости обычных нагрузок.

Уменьшение данных показателей на одну треть приводит к развитию сенильной деменции. Данная патология встречается, по мнению ряда авторов, от 5 до 15 % у лиц в возрасте старше 65 лет. Причиной данной патологии в половине случаев является болезнь Альцгеймера. Деменция представляет собой полиэтиологический синдром и причиной развития данной патологии, как правило, становятся следующие заболевания — болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, смешанная деменция, алкогольная деменция, дисметаболическая энцефалопатия, травма головного мозга, опухоли головного мозга, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона, инфекционные заболевания центральной нервной системы. Таким образом, деменция (слабоумие) — широко используемый в настоящее время термин для обозначения состояний, характеризующихся, прежде всего, грубым нарушением памяти и других когнитивных функций [29].

Болезнь Альцгеймера характеризуется триадой морфологических признаков: наличие β-амилоидных бляшек (сенильных бляшек), спутанность нейрофибрилл и обширная деструкция нервной ткани, особенно в гиппокампе и коре головного мозга. Визуализировать атрофию височно-теменных отделов мозга и гиппокампа возможно при жизни больного при помощи магнитно-резонансной томографии.

В эксперименте на трансгенных мышах селективная гибель нейронов отмечалась только в тех отделах мозга, где были обнаружены амилоидные бляшки [33]. Кроме того, показано, что ключевой элемент болезни Альцгеймера — аккумуляция Aβ — разрушает внутринейронный кальциевый гомеостаз [61, 64]. По данным D. W. Dickon (1997), причиной сенильной деменции при болезни Альцгеймера является гибель нейронов в раз-

ных участках мозга и накопление внутри- и внеклеточных агрегатов филаментарных протеинов, которые приводят к повреждениям, называемым нейрофибриллярными «клубками» или сенильными бляшками, соответственно. Финальной стадией нейродегенеративных заболеваний является гибель нейронов путем апоптоза [54].

Инволюция центральной нервной системы приводит к снижению умственных способностей. Одна из гипотез основана на том, что главной причиной дегенерации нейронов являются происходящие при старении изменения регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}. Обнаружено, что в старых нейронах наблюдается ослабление функционирования молекулярных каскадов, регулирующих внутриклеточную концентрацию Ca^{2+}. Нарушение регуляции внутриклеточного Ca^{2+} является одной из основных причин гибели нейронов [45]. Таким образом, снижение умственных способностей происходит вследствие гибели нейронов и уменьшения числа клеток мозга.

В головном мозге содержится большая популяция клеток глии, которым отводится сейчас роль важных компонентов микроокружения мозга, учитывая их возможности регулировать интегративные функции нейронов, контролируя концентрации нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, влияя на синаптическую передачу [28, 29, 45, 47, 64]. При этом, внутринейронный кальциевый гомеостаз в значительной степени влияет на состояние клеток глии [26].

Таким образом, накопленные многочисленные данные убедительно свидетельствуют о том, что процессы старения, развивающиеся в разных органах и системах живого организма, нельзя сводить к элементарным дистрофическим процессам, связанным с дегенерацией клеток и тканей, а следует рассматривать с современных позиций активного участия многочисленных сигнальных молекул, регулирующих разные биологические функции, синтез и секреция которых нарушается в процессе онтогенеза [32, 36, 44, 52].

Литература

1. *Акмаев И. Г., Гриневич В. В.* От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131. № 1. С. 22–32.

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

3. *Анисимов В. Н., Рейтер Р.* Функция эпифиза при раке и старении // Вопр. онкол. 1990. Т. 36. № 3. С. 259–268.

4. *Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Опарина Т. И.* Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Рос. физиол. журн. 1999. № 4. С. 502–507.

5. *Болезни печени* и желчевыводящих путей: Рук. для врачей // Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2002.

6. *Быков В. Л.* Частная гистология человека СПб.: СОТИС, 1997.

7. *Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И.* Болезни органов пищеварения: Рук. для врачей. М., 2006.

8. *Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И.* Клиническая энтерология. СПб.: Наука, 2001.

9. *Васильков В. Г.* Роль нарушения антиоксидантного статуса в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных токсигенной и терминальной стадии острого перитонита // Анест. и реаниматол. 2001. № 6. С. 31–34.

10. *Гросман М.* Краткая история эндокринологии пищеварения. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы. М.: Медицина, 1981.

11. *Кветной И. М., Южаков В. В.* Апудоциты и тучные клетки желудочно-кишечного тракта: иммуногистохимическая и ультраструктурная идентификация // Арх. пат. 1987. Т. 49. № 7. С. 77–80.

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

13. *Климов М. Е., Крашенников С. В., Сандлер Е. А.* Взаимосвязь свободнорадикального окисления липидов и биологического возраста при старении у пациентов разного возраста в условиях коррекции антиоксидантами // В сб.: Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. 1997. С. 58–59.

14. *Климов П. К., Барашкова Г. М.* Физиология желудка: механизмы регуляции. Л.: Наука, 1991.

15. *Корнева Е. А., Шхинек Э. К.* Гормоны и иммунная система. Л.: Медицина, 1988.

16. *Костюченко Л. Н.* Парентерально-энтеральная коррекция белково-энергетической недостаточности в гериатрической практике // Трудный пациент. 2005. № 4. С. 35–37.

17. *Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю.* Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) // Клин. геронтол. 2007. № 1. С. 3–8.

18. *Логинов А. С., Звенигородская Л. А.* Особенности язвенной болезни у лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Тер. арх. 1998. № 2. С. 9–13.

19. *Практическая гериатрия* / Под ред. Л. Б. Лазебника. М.: Боргес, 2002.

20. *Розум В. М.* Эпифиз (шишковидное тело) и АПУД-система // Бюл. экспер. биол. 1990. Т. 110. № 11. С. 545–548.

21. *Рыжак А. П., Кветной И. М., Эмануэль В. Л.* Пептидергическая регуляция функции поджелудочной железы в экспериментальной модели ускоренного старения у крыс // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 2. С. 240–245.

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

23. *Чазов Е. И., Исаченков В. А.* Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1974.

24. *Шариков Ю. Н.* Влияние физических факторов на лимфатический дренаж в эксперименте // Санаторно-курортное лечение и отдых в Анапе. 2001. № 5. С. 65–66.

25. *Шурлыгина А. В., Ковшик И. Г., Вербицкая Л. В., Труфакин В. А.* Хронозависимое влияние введения ИЛ-2 на соотношение субпопуляций клеток тимуса и селезенки мышей // Иммунология. 2000. № 1. С. 21–24.

26. *Этинген Л. Е.* Нормальная морфология человека старческого возраста. М., 2003.

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

28. *Adachi M., Kawakatsu S., Hosoya T.* et al. Morphology of the inner structure of the hippocampal formation in Alzheimer

disease // Amer. J. Neuroradiol. 2003. Sep. 24. Vol. 8. P. 1575–1581.

29. Adams C. Alzheimer's disease research: a game of connect the dots // Gerontology. 1997. Vol. 43. № 1–2.: P. 8–19.

30. Banks P. A. Pancreatic disease in the elderly // Seminars Gastrointest. Dis. 1994. № 5. P. 189–196.

31. Berthiaume F., Aparicio C. L., Eungdamroung J., Yarmush M. L. Age- and disease-related decline in immune function: an opportunity for «thymus-boosting» therapies // Tissue Eng. 1999. Vol. 5. № 6. P. 499–512.

32. Brann D. W., Mahesh V. B. The aging reproductive neuroendocrine axis // Steroids. 2005. Vol. 70. P. 273–283.

33. Calhoun M. E., Wiederhold K. H., Abramowski D. et al. Neuron loss in APP transgenic mice // Nature. 1998. Vol. 395. P. 755–756.

34. Carey J., Judge D. S. Principles of biodemography with special reference to human longevity // Population: An English Selection. 2001. Vol. 13. № 1. P. 9–40.

35. Cogger V. C., Arias I. M., Warren A. et al. The response of fenestrations, actin, and caveolin-1 to vascular endothelial growth factor in SK Hep1 cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008. Vol. 295. № 1. P. 137–145.

36. Conlon J. M., Larhammar D. The evolution of neuroendocrine peptides // Gen. Comp. Endocr. 2005. Vol. 142. P. 53–59.

37. Connolly K. M., Bogdanffy M. S. Evaluation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as an endogenous marker of cell proliferation in rat liver: a dual-stain comparison with 5-bromo-2'-dwoxyuridine // J. Histochem. Cytochem.1993. Vol. 41. № 1. P. 1–6.

38. Czeisler C. A., Gooley J. J. Sleep and circadian rhythms in humans // Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2007. Vol. 72. P. 579–597.

39. Dickon D. W. The pathogenesis of senile plaques // J. Neuropath. Exp. Neurol. 1997. Vol. 56. P. 321–339.

40. Elvevold K., Smedsrød B., Martinez I. The liver sinusoidal endothelial cell: a cell type of controversial and confusing identity // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2008. Vol. 294. P. 391–400.

41. Fabris N., Mocchagiani E., Proviciali M. Plasticity of neuro-endocrine-thymus interactions during aging — a minireview // Cell. Mol. Biol. 1997. Vol. 43. № 4. P. 529–541.

42. Geokas M. C. The aging gastrointestinat tract, liver, and pancreas // Clin. Geriatr. Med. 1985. Vol. 1. P. 177–205.

43. Goya R. G., Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging // Gerontology. 1999. Vol. 45. P. 174–178.

44. Hall J. E. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women // Seminars Reprod. Med. 2007. Vol. 25. № 5. P. 344–351.

45. Jeitner T. M., Pinto J. T., Krasnikov B. F. et al. Transglutaminases and neurodegeneration // J. Neurochem. 2009. Vol. 109. Supp l. P. 160–166.

46. Laugier R. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: Pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly // Digestion. 1991. Vol. 50. P. 202–211.

47. Licinio J., Mastronardi C., Wong M. L. Pharmacogenomics of neuroimmune interactions in human psychiatric disorders // Exp. Physiol. 2007. Vol. 92. № 5. P. 807–811.

48. Linton P. J., Dorshkin K. Age-related changes in lymphocyte development and function // Nat. Immunol. 2004. Vol. 5. P. 133–139.

49. Martin S. P., Ulrich C. D. Pancreatic disease in the elderly // Clin. Geriatr. Med. 1999. Vol. 15. P. 579–605.

50. Petterborg L. J., Ewst D. A., Rudeen P. K., Ganjam V. K. Effect of testosterone replacement on the alteration of steroid metabolism in the hypothalamic-preoptic area of male hamster treated with melatonin. Steroids // Clin. Geriatr. Med. 1991. Vol. 56. P. 538–543.

51. Razia S., Maegawa Y., Tamotsu S., Oishi T. Histological changes in immune and endocrine organs of quail embryos: Exposure to estrogen and nonylphenol // Ecotoxicol. Environm. Saf. 2005. Vol. 21. P. 35–38.

52. Rehman H. U., Masson E. A. Neuroendocrinology of female aging // Gend. Med. 2005. Vol. 2. P. 41–56.

53. Ropke C. Thymic epithelial cell culture // Microsc. Res. Techn. 1997. Vol. 38. № 3. P. 276–286.

54. Sastry P. S., Rao K. S. Apoptosis and the nervous system // J. Neurochem. 2000. Vol. 74. P. 1–20.

55. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration // Exp. Physiol. 2007. Vol. 92. № 5. P. 13–17.

56. Schenk B., Kuipers E., Klikenberg-Knol E. C. Hypegastrinemia during long-term omeprazol therapy: influence of vagal nerve function, gastric emptying and Helicobacter pylori invasion // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. № 12. P. 605–612.

57. Smith R. G., Betancourt L., Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. P. 203–250.

58. Thomas D. W., Schauster J. L., Hoffman M. D., Wilner G. D. Nonrandom catabolism of proteins in the formation of antigenic peptide fragments // J. Immunol. 1985. Vol. 135. № 2. P. 1259–1263.

59. Veltas B. Aging of the digestive tract // Presse méd. 1992. Vol. 21. P. 713–717.

60. Vergnolle N. Neuroimmune signalling in the gut — mediators linked to disorders? // Neurogastroent. Motil. 2006. Vol. 18. № 7. P. 497–498.

61. Verkhratsky A., Toescu E. C. Calcium and neuronal aging // Trends Neurosci. 1998. Vol. 21. P. 2–7.

62. Wang J., Hauer-Jensen M. Neuroimmune interactions: potential target for mitigating or treating intestinal radiation injury // Brit. J. Radiol. 2007. Vol. 80. № 1. P. 41–48.

63. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // J. Neuroimmunol. 2006. Vol. 172. № 1–2. P. 38–58.

64. Wu Y. H., Swaab D. F. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease // J. Pineal Res. 2005. Vol. 38. P. 145–152.

65. Zatz M. M., Goldstein A. L. Enhancement of murine thymocyte cytotoxic T cell responses by thymosin // Immunopharmacology. 1983. Vol. 6. № 1. P. 65–74.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 401–408

A. V. Trofimov

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF AGING

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

The review provides the analysis of the research results in the field of the study of the mechanisms of aging involution, which are connected with the peculiar properties of the expression of signaling molecules participating in intercellular communications in the different organs and tissues.

***Key words**: aging, thymus, pineal gland, gastrointestinal tract, pancreas, liver, central nervous system, neuroimmunoendocrine communications*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 578.72.083:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 409–413

Н. И. Чалисова[1], В. В. Лесняк[2], Н. А. Балыкина[2], С. А. Уртьева[2], Т. А. Уртьева[2], Ю. А. Сухонос[3], А. Н. Жекалов[3]

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТ И КАРДИОГЕНА НА РАЗВИТИЕ ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ МИОКАРДА МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

[1] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chalisova@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibgu@medport.ru; [3] Военно-медицинская академия МО РФ, 194175 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 37; e-mail: centhure@rol.ru

В органотипической культуре исследовали влияние каждой из 20 кодируемых аминокислот и тетрапептида кардиогена в концентрациях 10^{-12} М на развитие процессов пролиферации и апоптоза в эксплантатах миокарда от молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс. Стимуляция клеточной пролиферации у молодых крыс происходила под влиянием 7 из 20 аминокислот, в то же время число стимулирующих аминокислот значительно снижалось (до 2) в культуре ткани миокарда от старых животных. Тетрапептид кардиоген оказывал выраженное стимулирующее пролиферацию действие как на эксплантаты от молодых, так и от старых животных. Иммуногистохимическое исследование эксплантатов выявило уменьшение площади экспрессии проапоптозного белка *p*53 при действии кардиогена. Это свидетельствует об ингибирующем влиянии кардиогена на процессы апоптоза в миокарде, что приводит к увеличению клеточной пролиферации.

Ключевые слова: органотипическая культура тканей, кардиоген, аминокислоты, старение

Поддержание биологической целостности организма на клеточном уровне регулируется сигналами, которые позволяют сохранять сложное равновесное состояние между двумя основными физиологическими процессами — пролиферацией и программированной клеточной гибелью (апоптозом). Функцию медиаторных межклеточных сигналов на пара- и аутокринном уровнях выполняют секреторные белки — цитокины, а также цитомедины — пептидные биорегуляторы, поддерживающие структурный и функциональный гомеостаз клеточных популяций, которые содержат и продуцируют этот фактор. На основании многочисленных экспериментальных и клинических данных стало известно, что пептидные биорегуляторы имеют большое значение в поддержании и координации различных функций организма [2, 5, 7, 13]. Эти пептиды, в свою очередь, гидролизуются до аминокислот, также обладающих, как показано в последнее время, регуляторными свойствами в отношении клеточной пролиферации и апоптоза [1, 4, 6, 9, 11].

Синтез пептидов позволяет получать пептиды с различными свойствами за короткий срок и без использования дорогостоящего сырья и длительных методов очистки. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН для получения синтетических пептидов был применен новый методический подход [5, 10]. После аминокислотного анализа комплекса полипептидных фракций какой-либо ткани млекопитающих отбирали по четыре аминокислоты, имеющиеся в соответствующих препаратах в наибольшем количестве. Для последующего синтеза выбрали базовую структуру пептидов — *X—Glu—Asp—Y*, где *X* и *Y* — наиболее часто встречающиеся в данной ткани аминокислоты. Такой подход позволил разработать технологию получения пептидных регуляторов функциональной активности различных тканей. Был синтезирован тетрапептид кардиоген (*Lys—Glu—Asp—Arg*) для тканей миокарда.

Наиболее адекватным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является органотипическое культивирование фрагментов тканей [3, 10, 12]. Изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности исследуемого вещества и являться основанием для поиска других его эффектов.

Целью настоящей работы было скрининговое исследование сравнительного действия 20 кодируемых аминокислот и тетрапептида кардиогена на развитие органотипической культуры миокарда молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводилось по описанной ранее методике [10, 12]. В экспериментах использовали 800 эксплантатов сердца 3-месячных и 24-месячных самцов крыс линии Wistar. Препарированные в стерильных условиях фрагменты сердца крыс разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм^3, которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). Использовали тетрапептид кардиоген (*Ala—Glu—Asp—Arg*), синтезированный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, и *L*-аминокислоты (фирма «Sigma» США) — глицин (*Gly*), аланин (*Ala*), аспарагин (*Asn*), гистидин (*His*), лизин (*Lys*), серин (*Ser*), глютамин (*Gln*), аргинин (*Arg*), пролин (*Pro*), аспарагиновая (*Asp*) и глутаминовая (*Glu*) кислоты, тирозин (*Tyr*), цистеин (*Cys*), валин (*Val*), треонин (*Thr*), метионин (*Met*), лейцин (*Leu*), изолейцин (*Ile*), фенилаланин (*Phe*), триптофан (*Trp*). Для выявления эффективных концентраций исследуемые препараты вводились в культуральную среду экспериментальных чашек Петри в различных концентрациях — от 10^{-11} до 10^{-14} М. Эффективной для всех исследованных аминокислот и тетрапептида была концентрация 10^{-12} М. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой концентрацией препаратов, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С в условиях постоянного поступления 5 % CO_2 и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определялся индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета ИП эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20—25 экспериментальных эксплантатов и 20—23 контрольных. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение принимали за 100 %.

Иммуногистохимическое выявление экспрессии проапоптозного белка *p53* проводили с использованием моноклональных антител к белку *p53* (1:75, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (*ABC-kit*), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra). Использовали одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере *pH* 7,6. Морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 4.0». В каждом случае анализировали, как минимум, 10 полей зрения при ув. 400 . Определяли площадь экспрессии *p53*, которая представляла отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей пощади клеток в поле зрения и выражалась в процентах. Этот параметр отражает интенсивность синтеза или накопления исследуемой сигнальной молекулы. Результаты обрабатывались с помощью компьютерной программы STATISTICA 5.0.

Результаты и обсуждение

В первые сутки культивирования происходило распластывание эксплантатов на коллагеновой подложке, выселение пролиферирующих и мигрирующих клеток, составляющих зону роста от края эксплантата. В структурной организации периферической зоны эксплантатов различных тканей выделяется, прежде всего, периферическая зона роста, а также капсула эксплантата, представленная одним—двумя слоями фибробластов, которая не образует сплошного пласта. Имеются обширные просветы в капсуле, через которые часть клеток мигрирует за пределы эксплантата и в процессе пролиферации образует зону роста. При культивировании фрагментов миокарда крыс зона ро-

ста состояла из мигрирующих миокардиоцитов с крупными центрально расположенными ядрами, а также из фибробластоподобных элементов. За счет этих клеток и формируется периферическая зона роста эксплантатов, при измерении которой определяется ИП. Через 3 сут, если в эксперименте имела место стимуляция развития зоны роста, ИП экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. В случаях угнетения развития зоны роста индекс площади эксплантатов понижался по сравнению с контрольными значениями.

Обнаружено, что статистически достоверная стимуляция развития эксплантатов у молодых крыс происходит при введении в культуральную среду аспарагина, гистидина, лизина, серина, аргинина, глутаминовой кислоты, изолейцина в концентрации 0,05 нг/мл, при этом ИП повышался (*таблица*) на 19±2; 31±5; 46±6; 18±2; 29±5; 39±6; 19±2 %, соответственно (n=22 в каждом эксперименте, p<0,05), по сравнению с контрольными эксплантатами (n=24). Недостоверное ингибирующее действие на рост эксплантатов сердца молодых крыс выявлено лишь при добавлении триптофана, при этом ИП снижался на 8±1 % (n=22, p<0,05) по сравнению с контрольными значениями. Остальные аминокислоты при добавлении в культуральную среду либо не оказывали действия на зону роста эксплантатов (ИП оставался на уровне контрольных значений), либо недостоверно стимулировали рост эксплантатов.

В культуре миокарда старых крыс наблюдалась другая картина. Статистически достоверная стимуляция зоны роста эксплантатов выявлялась лишь при добавлении лизина и аргинина. При добавлении этих аминокислот в культуральную среду ИП эксплантатов увеличивался на 21±2 и 24±3 %, соответственно (n=22 в каждом эксперименте, p<0,05), по сравнению с контрольными эксплантатами (n=23). Аспарагин, валин, фенилаланин, триптофан недостоверно ингибировали зону роста эксплантатов. Остальные аминокислоты либо недостоверно стимулировали рост эксплантатов миокарда крыс, либо не оказывали действия на зону роста (ИП оставался на уровне контрольных значений).

При добавлении кардиогена в культуральную среду ИП эксплантатов молодых крыс увеличивался на 27±5 % (n=23, p<0,05) по сравнению с контрольными эксплантатами (n=22). В эксплантатах миокарда старых крыс кардиоген также стимулировал клеточную пролиферацию, что приводило к увеличению ИП на 24±3 % (n=20, p<0,05) по сравнению с контрольными эксплантатами (n=23).

Влияние 20 аминокислот на развитие эксплантатов миокарда молодых и старых крыс

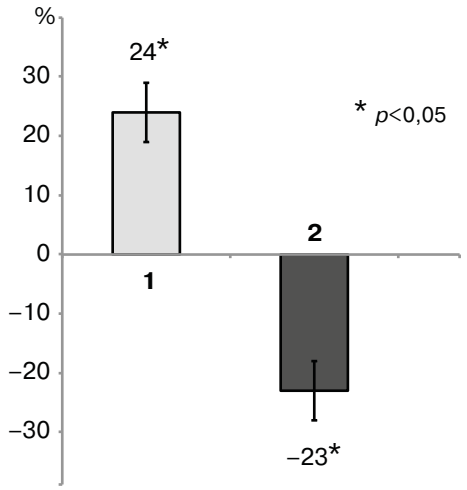
Аминокислота	Изменение индекса площади, %	
	молодые крысы	старые крысы
Gly	–	–
Ala	–	–
Asn	+19±2*	–9±1
His	+31±5*	–
Lys	+46±6*	+21±2*
Ser	+18±2*	–
Gln	–	+8±1
Arg	+29±5*	+18±3*
Pro	–	+6±0,5
Glu	+39±6*	+7±0,5
Asp	+6±0,5	–
Cys	+9±1	–
Tyr	–	+14±2
Val	–	–10±1
Thr	–	–
Met	–	–
Leu	+10±1	–
Ile	+19±2*	–
Phe	–	–9±1
Trp	–8±1	–8±1

* p<0,05 по сравнению с индексом площади в контрольной группе, «–» — уровень в контрольной группе

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии проапоптозного белка *p53* в зоне роста эксплантатов миокарда крыс при действии кардиогена выявлено достоверное уменьшение площади экспрессии *p53*. Это уменьшение находилось в отрицательной корреляции с увеличением зоны роста самого эксплантата под действием кардиогена, когда ИП эксплантата увеличивался на 24±3 % (n=23, p<0,05) по сравнению с контрольной группой (n=24), а площадь экспрессии белка *p53* статистически достоверно снижалась на 23±1 % (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (*рисунок*).

Выводы

Таким образом, впервые выявлено изолированное влияние как 20 кодируемых аминокислот, так и тетрапептида кардиогена на основные кле-



Изменение индекса площади (1) и площади экспрессии p53 (2) в эксплантатах миокарда крыс под действием кардиогена

Контроль — нулевая линия. По вертикали — изменение индекса площади и площади экспрессии p53 в %

точные процессы — пролиферацию и апоптоз в эксплантатах ткани миокарда крыс разного возраста. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при действии на эксплантаты сердца от старых крыс резко уменьшается (с 7 до 2) количество аминокислот, проявляющих стимулирующую активность в отношении клеток миокарда. У изолированных аминокислот, входящих в состав кардиогена, полностью утрачивается стимулирующая активность глутаминовой кислоты, — ИП эксплантатов уменьшается с 39 до 7 %, а также наполовину снижается стимулирующая активность аргинина, — ИП эксплантатов увеличивается лишь на 18 % вместо 29 % в эксплантатах от молодых животных. Однако сам пептид кардиоген (*Ala—Glu—Asp—Arg*) демонстрирует в эксплантатах миокарда от старых животных почти такую же стимулирующую активность, как и в эксплантатах от молодых крыс, — ИП увеличивается на 24 и 27 %, соответственно. Показано, что одновременно с увеличением ИП эксплантатов, то есть увеличением пролиферативной активности пептида, экспрессия проапоптозного белка *p53* снижалась на 23 %. Это отражает участие пептида кардиогена в двух активных клеточных процессах — пролиферации и программированной клеточной гибели (апоптозе). Уменьшение апоптоза в эксплантатах миокарда под влиянием кардиогена ведет к усилению клеточной пролиферации и регенерационных процессов.

Таким образом, несмотря на возможности аминокислотного пула модулировать процессы клеточной пролиферации и апоптоза в тканях миокарда, только тетрапептид кардиоген сохранял устойчивую, стимулирующую пролиферацию, активность в миокарде как от молодых, так и от старых животных. Сохранение активности тетрапептида, как полагают некоторые авторы, может быть связано с его комплементарным взаимодействием с сайт-специфическими блоками ДНК [8, 14]. По данным этих авторов, полярные взаимодействия тетрапептидов с двойной спиралью ДНК определяются электростатическими взаимодействиями карбоксильных групп тетрапептида с аминогруппами аденина и цитозина, а гидрофобные взаимодействия определяются боковыми группами пептида и метильными группами тимина.

Полученные данные об уменьшении числа аминокислот, активно воздействующих на пролиферационные процессы в миокарде от старых животных, наряду с тем, что у тканеспецифического пептида кардиогена сохраняется стимулирующая активность в отношении эксплантатов от старых животных, подтверждают необходимость пептидной регуляции основных клеточных процессов при старении. Это создает основу для использования пептидов в терапевтических целях, в том числе при болезнях, ассоциированных с возрастом.

Литература

1. *Белокрылов Г. А., Деревнина О. Н., Попова О. Я.* Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов // Бюл. экспер. биол. 1995. Т. 118. № 2. С. 509–512.

2. *Замятнин А. А.* Аминокислотный состав эндогенных физиологически активных олигопептидов // Докл. АН. 1987. Т. 292. № 5. С. 1261–1264.

3. *Калюнов В. Н.* Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1986.

4. *Кричевский А. И., Лукаш С. А., Шугалин В. И.* и др. Аминокислоты. Ростов-н/Д, 1983.

5. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека // Биохимия. 1981. Т. 20. № 9. С. 1652–1659.

6. *Новиков В. С., Булавина Д. В., Цыган В. Н.* Молекулярные механизмы инициации клеточной гибели // В кн.: Программированная клеточная гибель. СПб.: Наука, 1998. С. 30–35.

7. *Полякова В. О., Кветной И. М.* Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы. СПб.: Система, 2004.

8. *Хавинсон В. Х.* Итоги изучения и применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Тез. докл. Междунар. симпоз. «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». СПб.: Наука, 1996. С. 84–85.

9. *Чалисова Н. И., Комашня А. В.* Модулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидной ткани // Биоорган. химия. 2006. Т. 32. № 3. С. 293–299.

10. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Ноздрачев А. Д. Регулирующее действие аминокислот в органотипической культуре лимфоидных тканей с различной степенью зрелости // Докл. РАН. 2003. Т. 389. № 2. С. 117–119.

11. Чалисова Н. И., Пенниайнен В. А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиол. журн. 2002. Т. 88. № 5. С. 627–633.

12. Чалисова Н. И., Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Морозов В. Г. Роль пептидов тимуса в регуляции роста лимфоидной ткани у крыс разного возраста // Докл. РАН. 1999. Т. 369. № 5. С. 700–703.

13. Чернова А. А., Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х. Порядок и подвижность блоков при взаимодействии регуляторных пептидов с ДНК: Тез. докл. XI Рос. симпоз. по химии и биологии пептидов. СПб., 2005. С. 129.

14. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. Пептидная саморегуляция живых систем. СПб.: Наука, 2003.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 409–413

N. I. Chalisova[1], A. N. Lesnjak[2], N. A. Balikina[2], S. A. Urtjeva[2], T. A. Urtjeva[2], Yu. A. Sukhonos[3], A. N. Zhekalov[3]

THE EFFECT OF THE AMINO ACIDS AND CARDIOGEN ON THE DEVELOPMENT OF MYOCARD TISSUE CULTURE FROM YOUNG AND OLD RATS

[1] I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6, Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: ni_chalisova@mail.ru; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibgu@medport.ru; [3] Medical Military Academy, 37 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194175; e-mail: centhure@rol.ru

The effect of 20 amino acids and the synthetic tetrapeptide cardiogen in concentration 10^{-12} M was investigated in organotypic tissue culture on the cell proliferation and apoptosis development in myocard tissue explant in 3- and 24-months old rats. 7 of 20 amino acids stimulated the cell proliferation in the young rats. In the same time, only 2 amino acids were active in myocard culture from the old rats. The tetrapeptide cardiogen demonstrated the great stimulating effect on the proliferation both in tissues from young and old rats. The immunohistochemical study demonstrated a decrease of the *p*53 protein expression by cardiogen action. This fact can testify that cardiogen inhibits the apoptosis process in the myocard tissue.

Key words*: organotypic tissue culture, cardiogen, amino acids, aging*

© И. Н. Курилов, 2009
УДК 616.5-001-08-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 414–417

И. Н. Курилов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ЭКСЦИЗИОННЫХ РАН КОЖИ У СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

Челябинский государственный институт лазерной хирургии, 454118 Челябинск, пр. Победы, 287; e-mail: inkurilov@rambler.ru

Представлены данные об эффективности действия пептидного биорегулятора хондролюкса на процесс заживления эксцизионных ран у старых животных. Проведено сравнительное исследование двух групп животных — контрольной (процесс заживления раны протекает только с повторением перевязок) и подопытной (с момента повреждения и до полного заживления раны производится аппликация пептидного биорегулятора хондролюкса). Результаты исследования свидетельствуют о репаративных свойствах хондролюкса, выражающихся в ускорении заживления ран у старых животных и образовании мягкого эластичного рубца.

Ключевые слова: эксцизионные раны, старые животные, пептидный биорегулятор хрящевой ткани

Старение, в большинстве случаев, связывают с нарушением адаптивных и гомеостатических механизмов, сопровождаемым высокой чувствительностью к внешним и внутренним стрессам. Это, в свою очередь, увеличивает вероятность развития разных заболеваний [3]. В процессе старения в организме значительно снижается интенсивность синтетических процессов, что отражается на качестве и скорости течения репаративных процессов [1], в частности на восстановлении дефектов кожи после травматических повреждений [2].

В пожилом возрасте повышается риск возникновения осложнений при травматических повреждениях костей и мягких тканей [4], что обусловлено как сопутствующей соматической патологией [5] , так и общим снижением адаптационных механизмов в условиях возрастной перестройки нейроиммуноэндокринных связей. Приведенные выше факты определяют актуальность исследований по стимуляции репаративных процессов в стареющем организме.

Цель исследования — изучение эффективности воздействия пептидного биорегулятора хондролюкса на процесс заживления эксцизионных ран у старых животных.

Материалы и методы

Исследования проведены на 20 беспородных кроликах обоего пола в возрасте 5 лет с массой тела 4,5—5 кг. Всем животным был выполнен линейный разрез кожи длиной 2 см в области спины. Кролики методом рандомизации были разделены на две равные группы (по 10 кроликов в каждой): контрольную — процесс заживления раны протекал только с повторением перевязок и подопытную — с момента повреждения и до полного заживления раны производили аппликации пептидного биорегулятора хондролюкса, представляющего собой экстракт из хрящевой ткани молодых телят.

Динамику заживления ран оценивали на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки от момента нанесения повреждения по следующим показателям: макроскопические показатели — размер раны, наличие и выраженность грануляционной ткани, наличие рубца с определением его размеров; микроскопические показатели — состояние сосудов в дне раневого дефекта; зрелость грануляционной ткани; наличие эпителизации; наличие рубца.

Для гистологического исследования были взяты биоптаты из дна и краевых отделов раневого дефекта, а также рубцовая ткань. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мк окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты и обсуждение

Морфологическая характеристика репаративного процесса эксцизионных ран кожи

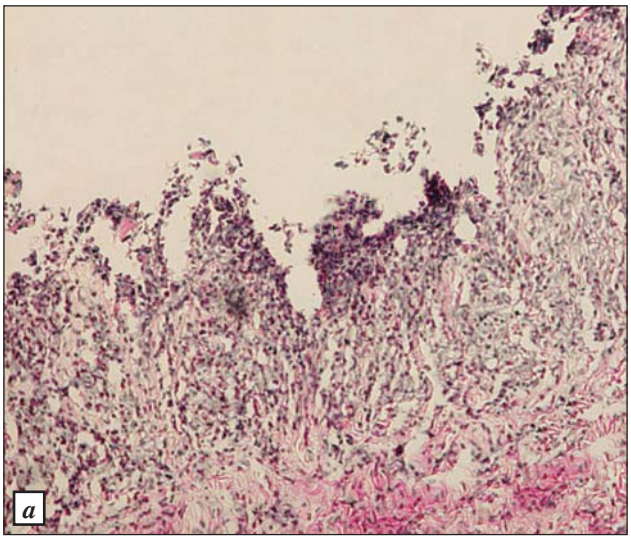
На 7-е сутки от момента нанесения повреждения эксцизионная рана на коже кролика контрольной группы представляла собой дефект кожи диаметром до 1,7 см. Дном раны являлась фасция,

инъецированная сосудами. Грануляции и эпителий отсутствовали.

В гистологических препаратах определялись участки кожи с тонким роговым слоем. На участке, занимающем несколько полей зрения, определялся полнослойный дефект кожи, распространяющийся до фасции. Дефект выполнен незрелой грануляционной тканью с большим количеством клеточных элементов, новообразованных соединительнотканных волокон и сосудов. В клеточном составе преобладали молодые формы фибробластов, формирующие тяжи и пучки, во всех полях зрения. Встречались мелкие очаги нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации с примесью умеренного количества макрофагов (*рис. 1, а*). В перифокальных зонах со стороны эпидермального пласта отмечали явления пролиферации клеток базального слоя с явлениями миграции на поверхность незрелой грануляционной ткани.

На 14-е и 21-е сутки на месте раны определялся грубый рубец диаметром до 1,5–1,8 см, возвышающийся над поверхностью кожи на 1,5 мм. В центре располагался дефект до 2 мм диаметром, выполненный грануляциями. В гистологических препаратах определялись фрагменты кожи с тонким роговым слоем. На участке, занимающем несколько полей зрения, определялся незрелый эпителизированный рубец. В эпидермисе наблюдали пролиферацию клеток базального слоя, клетки всех слоев увеличены в размерах, с крупными светлыми округлыми ядрами, в цитоплазме выявляли базофильные гранулы. Сосочки дермы практически не выражены. Соединительнотканная основа рубцовой ткани представлена пластом незрелой грануляционной ткани, в клеточном составе которой присутствовало большое количество юных фибробластов, мелкие диффузно рассеянные очаги лимфоидно-клеточной инфильтрации и очаги макрофагальной инфильтрации. Определялись новообразованные сосуды разного калибра с дифференцированными стенками (см. рис. 1, *б*). Нежные коллагеновые волокна в виде рыхлых пучков ориентированы параллельно поверхности кожи. В перифокальной зоне выражены явления акантоза с формированием эпидермальных кист, заполненных бесформенными базофильными массами.

На 28-е сутки на месте раны определялся соединительнотканный рубец диаметром до 1,6 см, который возвышался над поверхностью кожи на 1,2 мм. В гистологических препаратах были представлены фрагменты кожи с тонким роговым слоем. По краю препаратов определялся эпителизированный соединительнотканный рубец с умеренным количеством клеточных элементов и новообразованных сосудов и большим количеством соединительнотканных волокон, сложенных в компактные малоизвитые пучки, ориентированные параллельно поверхности кожи (*рис. 2*). В клеточном составе



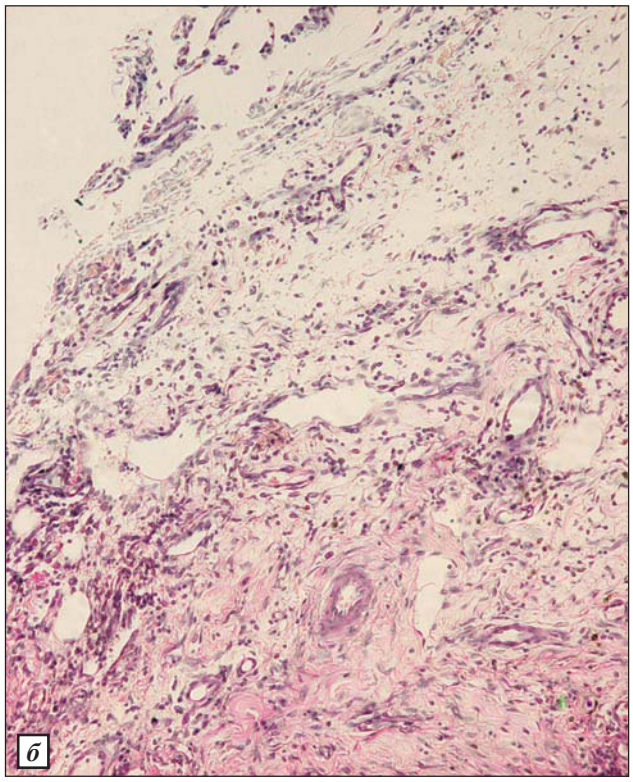


Рис. 1. Кожная рана у животных контрольной группы на 7-е (а) и 14-е (б) сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100

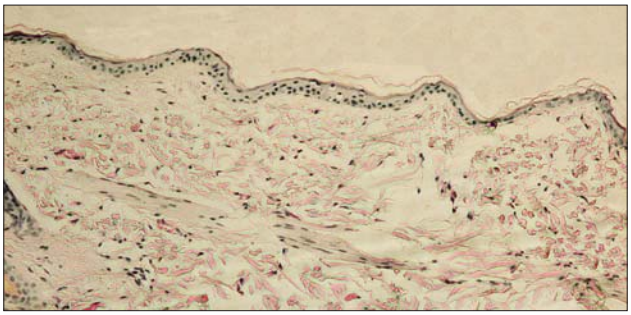


Рис. 2. Кожная рана у животных контрольной группы на 28-е сутки.
Окраска по Ван-Гизону. Ув. ×100

новообразованной соединительной ткани преобладают зрелые формы фибробластов и фиброциты.

Влияние пептидного биорегулятора хрящевой ткани — хондролюкса — на заживление эксцизионной раны у старых животных

На 7-е сутки эксцизионная рана на коже кролика, как и в контрольной группе, представляла собой дефект кожи до 1,5 см диаметром, рана с подрытыми краями. Дном раны служила фасция. Грануляции с краев до 1 мм, эпителизация отсутствует.

В микропрепаратах определялись фрагменты кожи с тонким роговым слоем. На участке, занимающем несколько полей зрения, определялся дефект эпидермиса, поверхностных и глубоких слоев дермы, вплоть до мышечного слоя. В дне дефекта ткани обнаруживается разрастание молодой грануляционной ткани, богатой клеточными элементами, среди которых отмечено преобладание фибробластов, на этом фоне прослеживаются очаги нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации. Новообразованные соединительнотканные волокна формируют своеобразную «сеть» с хаотичным переплетением волокон, выявляются новые сосуды с дифференцирующимися стенками (*рис. 3, а*).

В перифокальных зонах в эпидермальном пласте выявляли умеренные явления акантоза и нарушения стратификации, по краю дефекта ткани — пролиферация клеток базального слоя эпидермиса.

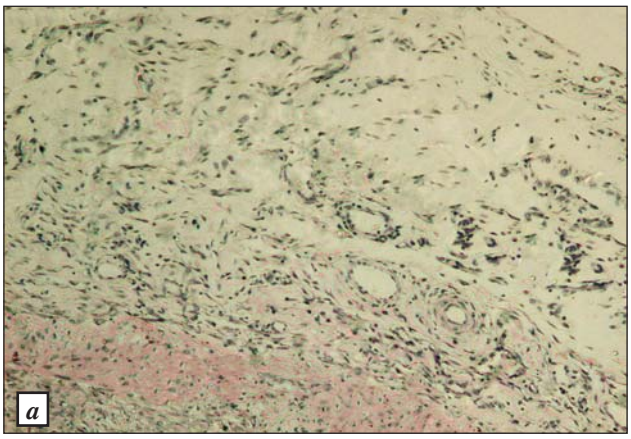
Уже на 14-е и 21-е сутки наблюдения на месте раны обнаруживался мягкий эластичный гладкий рубец до 1,7 см диаметром. В области рубца наблюдался рост шерсти. На 14-е сутки в центре рубца располагалась гранулирующая рана до 1 мм диаметром. На 21-е сутки в области рубца наблюдался рост шерсти.

В микропрепаратах были представлены фрагменты кожи с тонким роговым слоем. На участке, занимающем несколько полей зрения, определялся эпителизированный рубец с умеренным количеством зрелых фибробластов и новообразованных сосудов и компактно упакованными соединительнотканными волокнами, сложенными в пучки, ориентированные параллельно поверхности кожи (см. рис. 3, *б*).

Выводы

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что в контрольной группе старых животных завершение репаративных процессов происходит спустя 4 нед от момента нанесения эксцизионной раны. Образование *de novo* коллагеновых волокон и ангиогенез отмечали на 14-е сутки наблюдения, образование соединительнотканного рубца — на 28-е сутки.

Установлено, что пептидный биорегулятор на основе экстракта из хрящевой ткани — хондро-



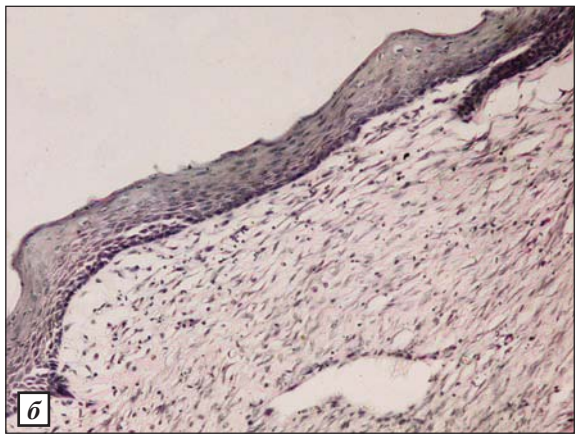


Рис. 3. Кожная рана у животных подопытной группы на 7-е (а) и 14-е сутки (б) при аппликации хондролюкса.
Окраска по Ван-Гизону. Ув. ×100

люкс — повышает скорость и улучшает качество заживления эксцизионных ран кожи у экспериментальных животных. Зачатки грануляций под слоем поврежденной ткани у животных подопытной группы появились на неделю раньше, чем в контрольной группе, — уже на 7-е сутки наблюдения. У кроликов подопытной группы отмечено заживление эксцизионной раны путем эпителизации с формированием мягкого, гладкого, эластичного рубца.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что пептидный биорегулятор хондролюкс, созданный на основе экстракта из хрящевой ткани телят, обладает выраженными репаративными свойствами и способствует ускорению заживления эксцизионных ран кожи у старых животных.

Литература

1. *Auger F. A., Lacroix D., Germain L.* Skin substitutes and wound healing // Skin Pharmacol. Physiol. 2009. № 22 (2). P. 94–102.
2. *Botabaev B. K.* Effect of osteoinductors on osseous tissue reparation in aging // Adv. Geront. 2007. № 20 (4). P. 106–108.
3. *Grimley Evans J.* 21st Century: Review: Aging and medicine // J. Int. Med. 2000. № 247 (2). P. 159–67.
4. *Ichikawa J., Amano R., Haro H.* et al. Fatigue fracture of the bilateral femoral neck in the elderly // Orthopedics. 2008. № 31 (11). P. 29–34.
5. *Khan L. A., Bradnock T. J., Scott C., Robinson C. M.* Fractures of the clavicle // J. Bone Joint Surg. Amer. 2009. № 91 (2). P. 447–460.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 414–417

I. N. Kurilov

MORPHOLOGICAL FEATURES OF REPARATIVE PROCESSES OF RAT SKIN EXCISION WOUNDS IN OLD ANIMALS UNDER PEPTIDES BIOREGULATORS INFLUENCE

Chelyabinsk State Institute of Laser Surgery, 287 pr. Pobedy, Cheliabinsk 454119, Russia;
e-mail: inkurilov@rambler.ru

The data on the effects of peptide bioregulator chondrolux on the healing of excision wounds in older animals have been studied. A comparative study of two groups of animals was carried out — the control group (the process of healing wounds has only repeated dressings) and the experimental group (since the injury and until the complete healing of wounds the applique of peptide bioregulator chondrolux was made). The results show reparative properties of chondrolux in terms of both the acceleration of wound healing in older animals and development of soft elastic scar.

***Key words**: excision wounds, old animals, peptide bioregulator of cartilaginous*

© С. В. Анисимов, 2009
УДК 616.858-085

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 418–439

С. В. Анисимов

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: IV. РИСКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ*

Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, пр. Тихорецкий, 4; ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий», 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; e-mail: askold5@front.ru

Согласно современным представлениям, моторная симптоматика при болезни Паркинсона обусловлена, преимущественно, гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции головного мозга. В течение последних десятилетий были разработаны и испытаны многочисленные схемы клеточной терапии, основанные на трансплантации донорских клеток (выделенных из эмбриональных и взрослых тканей), использовании мезенхимных, нейральных и эмбриональных стволовых клеток человека. Несмотря на прогресс, достигнутый в данной области, широкому применению основанных на клеточной терапии подходов в лечении болезни Паркинсона препятствует ряд важных факторов. Среди них выделяют как этические, так и технологические факторы, а также риски, связанные с аспектами безопасности клеточной терапии. В предлагаемом вниманию читателей обзоре, публикуемом в четырех частях (Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани; II. Применение соматических стволовых клеток; III. Применение неонатальных, фетальных и эмбриональных стволовых клеток; IV. Риски и перспективы), предпринята попытка представить сбалансированный, реалистичный взгляд на современное состояние применения клеточной терапии (в том числе стволовых клеток) для лечения болезни Паркинсона. В обзоре рассмотрены особенности индивидуальных типов клеток, технология дифференциации и техника трансплантаций, а также ключевые аспекты безопасности клеточной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, клеточная терапия, стволовые клетки

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — это начинающееся обычно в пожилом возрасте прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, патогенез которого был подробно рассмотрен в первой части обзора [1]. В отличие от большинства других заболеваний (в том числе нейродегенеративных), значительная часть характерной для БП симптоматики обусловлена поражением единственного типа клеток, локализованных в конкретной анатомической структуре (крупных дофаминергических нейронов компактной части черного вещества головного мозга (*substantia nigra pars compacta*); субпопуляция дофаминергических нейронов A9)). Соответственно, возможность возместить потерю единственного типа клеток — то есть заместительная клеточная терапия — является весьма привлекательной стратегией при тяжелых формах паркинсонизма (и в первую очередь — БП на поздних стадиях). Потенциал заместительной клеточной терапии паркинсонизма и БП был доказан в ходе работ, основанных на трансплантации в структуры головного мозга больных донорских клеток разных типов. Наиболее эффективными оказались подходы, основанные на применении клеток, выделенных из вентральной части мезенцефалона (среднего мозга) человеческих эмбрионов. Однако этические и логистические трудности в значительной степени ограничивают использование этого типа клеточного материала. При этом, использование в терапии БП большинства других типов клеток донорского происхождения (например, клеток мозгового вещества надпочечников или сонного гломуса) было признано малоперспективным [1]. Как уже обсуждалось, весьма актуальным становится, таким образом, получение альтернативного источника дофаминергических нейронов (или их предшественников). Такой источник должен обладать способностью воспроизводить эти клетки в большом объеме и в пригодной для трансплантации форме, что позволит освободиться от необходимости использования значительных объемов человеческого абортивного материала.

Способность к самовоспроизведению и способность дифференцировать в клетки разных типов (в том числе нейроны) являются важнейшими свойствами стволовых клеток (СК). В определенной степени, эти же свойства присущи и коммитированным (то есть определившим направление своей дифференциации) прогениторным клеткам (клеткам-предшественникам), еще не утерявшим способность к ограниченной пролиферации.

* Работа поддержана государственным контрактом Министерства образования и науки Российской Федерации № 05.512.11.2219.

Значительный интерес представляет теоретическая возможность практического применения нейральных стволовых клеток (НСК) и пролиферирующих нейральных прогениторных клеток (НПК), — в том числе и в формате восстановительной клеточной терапии [2]. Многообещающие практические результаты были получены в экспериментах, основанных на применении стволовых клеток костного мозга (СККМ), в первую очередь мезенхимных (стромальных) стволовых клеток (МСК), являющихся (в отличие от НСК) весьма доступным клеточным ресурсом. В перспективе, большой потенциал имеет возможное применение идуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК).

Альтернативными этим типам клеток являются стволовые и прогениторные клетки фетального и эмбрионального происхождения, обладающие, в частности, значительно более выраженной пролиферативной активностью и пластичностью. Свойства этих типов СК (в первую очередь, эмбриональных стволовых клеток ЭСК) в приложении к их потенциалу в терапии БП обсуждались в третьей части обзора [3].

Риски и перспективы

Онкологические риски

Онкологические риски являются, вероятно, наиболее значимыми рисками клеточной терапии в целом. К ним относят риск развития опухолей (злокачественных и доброкачественных) у реципиентов трансплантатов, а также риск так называемого «перерастания трансплантата» (то есть относительно ограниченной пролиферации донорских клеток в сайте трансплантации). Сложность данной проблемы в том, что механизм развития опухолей у реципиентов трансплантаций может быть различным. Активно пролиферирующие СК донорского происхождения могут подвергнуться злокачественному перерождению, став причиной развития опухоли *de novo*. Более того, исходно находящиеся в составе клеточного материала злокачественно перерожденные СК могут «угнездиться» в тканях реципиента (обычный вариант — приживление донорских СККМ в костном мозгу реципиента), начав активное, неконтролируемое воспроизводство. Классическим в этом отношении является пример гемобластозов (лейкозов), где могут действовать оба этих механизма: развитие лейкоза *de novo* в результате персистирующего действия бластогенных факторов и/или воздействия новых факторов, и трансмиссия исходно бластогенно трансформированных СК донорского происхождения (см. анализ в [62]; см. также [132]). Вариантом второго механизма является генетическая предрасположенность донора к бластогенной трансформации СК. Наиболее иллюстративными в этом отношении являются описанные клинические случаи развития лейкоза у донора и реципиента трансплантации СК синхронно [74] и отсрочено [25]. В целом, группу развившихся подобным образом заболеваний принято называть лейкозами донорских клеток: описаны варианты развития из донорских СК острого миелобластного (миелоидного) лейкоза (в том числе миелодиспластического синдрома), хронического миелобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и лимфом (см. обзор [67]), в том числе в весьма отдаленном периоде после трансплантации СК. Всего в литературе описано около 50 случаев развития лейкозов донорских клеток у реципиентов трансплантации СККМ (первый случай описан P. J. Fialkow et al., 1971 [66]; см. также репрезентативные описания клинических случаев [36, 54, 75]), стволовых клеток периферической крови (СКПК) (первый случай описан B. Hertenstein et al., 2005 [84]; см. также [43, 116]) и СК пуповинной крови (первые случаи описаны C. J. Fraser et al., 2005; T. Matsunaga et al., 2005 [70, 110]; см. также [16, 78, 114]). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лейкозы донорских клеток являются чрезвычайно редким осложнением трансплантации СК (0,13 %, согласно данным [84]), однако в одной из работ указывается на частоту до 5 % [32]. В любом случае, подобный риск необходимо учитывать при использовании СККМ, СКПК и СК пуповинной крови в качестве субстрата клеточной терапии БП. Обращает на себя внимание различие в частоте сообщений о развитии лейкозов донорских клеток после трансплантации СК разных типов, даже с учетом значимой разницы в длительности их применения в клинической практике (СККМ — с 1968 г., СК пуповинной крови — с 1988 г., СКПК — с 1989 г.). С этой точки зрения, СКПК могут быть более предпочтительным субстратом клеточной терапии по сравнению с СККМ и СК пуповинной крови. Необходимо также упомянуть о риске развития иммунобластных лимфом (иммунобластных сарком) у реципиентов трансплантаций СККМ и СКПК, инфицированных вирусом Эпстайна—Ба́рра (EBV) на фоне иммуносупрессорной терапии (первый случай описан T. C. Gossett et al., 1979 [76]; см. также [134]).

Кроме того, известны казуистические случаи возникновения прочих (негематологических) онко-

логических заболеваний у реципиентов трансплантации органов или СК. Иллюстративными примерами являются в этом случае сообщения о развитии мелкоклеточного (овсяноклеточного) рака лёгкого [29], аденокарциномы поджелудочной железы [73], саркомы Капоши [21, 68] у больных, получивших пересадку почки, и мультиформной глиобластомы у больной, получившей пересадку печени, взятой посмертно от страдавшего глиобластомой донора [69]. В литературе также обнаружены указания на то, что последний случай не является единственным даже в одной этой клинике. Этот и несколько других клинических случаев (см., например, [57]) заставляют обратить на себя пристальное внимание (рекомендуем [80]). Развитие онкологических осложнений трансплантации СК (в частности, СКПК и СККМ) может иметь сходный механизм, основанный не на злокачественной трансформации собственно СК (до или после трансплантации), а на пролиферации злокачественных клеток, контаминировавших трансплантационный материал. Как известно, метастазирование раковых опухолей может осуществляться с током крови, метастазы недиагностированных первичных опухолей определенных локализаций могут локализоваться в костях. Сообщалось о том, что негематологические опухоли донорского происхождения могут развиться после трансплантации СК — например аденокарцинома легких, плоскоклеточный рак гортани, глиобластома [18, 56], саркома Капоши [18, 55, 82, 120]. Развитие таких опухолей может быть обусловлено привнесением клеток метастазов злокачественных опухолей в составе трансплантата и/или другими механизмами (см. [18]). Так, для саркомы Капоши возможным механизмом развития опухоли у реципиента трансплантации СК может быть вирусное заражение донорских клеток и/или иммуносупрессорная терапия (см. [146]).

Важнейший механизм развития опухолей у реципиента прямо связан с природой СК и обусловлен сочетанием плюрипотентности/мультипотентности с высокой пролиферативной активностью. Тератома (от греч. *teras*, *terat[os]* — чудовище, уродство) — это доброкачественная опухоль, возникающая в результате нарушений эмбрионального развития тканей и способная содержать клетки двух—трех зародышевых листков с включением их дифференцированных дериватов. Развитие подобной опухоли является результатом неуправляемой дифференциации СК; в экспериментальной практике развитие тератомы у реципиентов используют как доказательство плюрипотентности исследуемых клеток (рекомендуем весьма полный обзор [28]; см. также [83]). Соответственно, в случае, когда не потерявшие подобных свойств СК (а именно ЭСК, обладающие высшим уровнем пластичности среди всех типов СК) окажутся в составе трансплантата, тератома может развиться в сайте/сайтах трансплантации. В современной литературе обнаруживаются многочисленные свидетельства формирования тератомы в сайтах трансплантации ЭСК и их производных, в том числе в анатомических структурах головного мозга [27, 33, 64, 136, 147]. Именно это является одной из причин отказа от попыток трансплантации недифференцированных плюрипотентных СК в надежде на то, что микроокружение в сайте трансплантации способно будет эффективно стимулировать и направлять их дифференциацию (см. [118]). Следует, однако, отметить, что в ряде случаев трансплантация недифференцированных ЭСК в органы-мишени не вызывает развития тератомы [19, 115, 157], что может объясняться разным уровнем иммунного ответа реципиентов как функции свойств сайта трансплантации, числа введенных клеток, схемы иммуносупрессорной терапии и пр. [40, 61, 64, 118]. Наша собственная экспериментальная работа [33] убедительно доказала, что недостаточный уровень дифференциации ЭСК связан с риском развития тератомы, достигающим в определенных условиях 100 %. Особенно это важно в случае, когда трансплантация сопровождается иммуносупрессорной терапией, призванной предотвратить отторжение пересаженных клеток, и когда она осуществляется в орган, являющийся «иммунологически привилегированным», — в частности в головной мозг. Показательно, что в ходе описанного эксперимента тератома развивалась в головном мозгу модельных животных после трансплантации не недифференцированных ЭСК, а гетерогенной популяции клеток, содержащей, в том числе, дофаминергические нейроны, — то есть трансплантации продуктов направленной дифференциации чЭСК *in vitro*, проводившейся в течение весьма продолжительного периода времени.

Практическое осуществление селекции клеток на дифференцированные и недифференцированные в непосредственно предшествующий трансплантации период вызывает в настоящее время затруднения. Между тем, контаминации трансплантационного материала резидуальными (остаточными) плюрипотентными СК может быть достаточно для развития тератомы. Для случая трансплантации в структуры головного мозга за этим практически

неизбежно следует гибель реципиента. При этом, развитие тератомы является не единственным вариантом того пути, по которому может направиться бесконтрольная пролиферация СК в организме реципиента. Утратившие свойства плюрипотентности, но все еще обладающие высокой пролиферативной активностью клетки, не контролируемые жесткой генетической программой и попавшие в новое окружение, могут продолжать активно пролиферировать. В данном случае, в сайте трансплантации может развиться опухоль, не являющая тератомой (в наших экспериментах наблюдалось развитие опухоли, гистологически сходной со шванномой (также невринома, неврилеммома)). Данный вариант развития опухоли может наблюдаться при трансплантации коммитированных производных ЭСК либо СК других типов (с меньшим уровнем пластичности). Наконец, относительно доброкачественным исходом трансплантации является в этом отношении так называемое «перерастание трансплантата», обусловленное относительно ограниченной пролиферацией донорских клеток в сайте трансплантации ([33, 92, 131]; см. также [47]). Тем не менее, даже ограниченная пролиферация клеток донорского происхождения в сайте/сайтах трансплантации может привести к развитию значимых осложнений, вызванных компрессией анатомических структур головного мозга, нарушением микроциркуляции и избыточностью синтеза дофамина с развитием «индуцированных трансплантатом дискинезий» (см. [1]).

Учитывая описанные выше значимые риски, типы СК и прогениторных клеток с умеренным уровнем пластичности и невысоким пролиферативным потенциалом являются более безопасным субстратом клеточной терапии БП, по сравнению с ЭСК. Учитывая прочие параметры (способность клеток пережить трансплантационную процедуру, возможность их эффективной экспансии *in vitro* и т. д.), наиболее адекватным субстратом клеточной терапии БП могут быть коммитированные в отношении дифференциации в дофаминергические нейроны постмитотические НПК, являющиеся производными эмбриональных стволовых клеток человека (чЭСК) [23]. В предшествующей части данного обзора [3] были также обобщены наиболее перспективные технологии, которые могут обеспечить эффективную селекцию клеток, не способных привести к развитию онкологических осложнений трансплантации. Среди них можно упомянуть использование факторов, способных селективно вызывать апоптоз в пролиферирующих клетках [24, 46], высокопроизводительный сортинг клеток (позитивный или негативный) по известным маркерам [72, 123], а также манипуляции с геномом донорских клеток, призванные повысить эффективность последнего подхода [17, 48, 63] или вызывать клеточную гибель под воздействием определенного внешнего фактора [79, 90, 135]. Увеличение длительности дифференциации СК *in vitro* до этапа трансплантации [33, 41] может быть в этом отношении значительно менее выгодным.

Риск развития ксенозоонозов

Заболевания, способные в обычных условиях передаваться от животных к людям, известны как зоонозы (от греч. *zoion* — животное и *nosos* — болезнь). Известны бактериальные, вирусные, паразитарные и микотические (грибковые) зоонозы, весьма разнящиеся по целому ряду показателей, — в первую очередь по распространенности и эпидемиологическим характеристикам. Совместный Центр по ветеринарным исследованиям и обучению ВОЗ (*WHO Centre VPH*) выделяет до 146 зоонозов. В частности, к последним относят и ряд особо опасных инфекций, таких как чума и сибирская язва. Хотя зоонозы известны тысячи лет (к примеру, эхинококкоз был описан еще Гиппократом), понятие «ксенозооноза» (от греч. *xeno* — чужой, чуждый) является сравнительно новым в медицинской науке. Под ксенозоонозом в настоящее время понимают заболевание, возникающее в результате пересадки органа животного человеку (ксенотрансплантации). Ксенотрансплантаты (иногда также употребляют термин «гетеротрансплантаты») постепенно входят в арсенал современной медицины, превращаясь из экзотического, противоречивого метода в метод, нашедший ограниченное, но реальное применение в отдельных направлениях трансплантологии: в хирургии глаза для склеропластики при прогрессирующей миопии, в восстановительной стоматологии, в операциях по восстановлению связочного аппарата и кардиохирургии.

Несомненные успехи в задействованных областях медицины (таких как собственно хирургия и иммунология) позволяют надеяться на расширение объема применения ксенотрансплантатов. Однако ксенотрансплантология связана с двумя отдельными группами проблем, включая этические и проблемы медицинской безопасности. Действительно, даже при самом строгом контроле риск развития у реципиентов ксенозоонозов отличен от нулевого. Особенно опасными в отношении последних считаются вирусные инфекции: сложно предсказать, как поведут себя гены вирусов болезней животных,

встроенные в ДНК их клеток, оказавшись в человеческом организме. Существует теоретическая вероятность того, что попавшие в человеческий организм внутри живых клеток ксенотрансплантата вирусы даже видоспецифических вирусных заболеваний животных (то есть не-зоонозов) смогут мутировать, адаптируясь к организму человека, и окажутся способны инфицировать уже клетки человека, вызвав развитие совершенно нового для людей заболевания, — возможно, способного передаваться от человека-реципиента трансплантата к другим людям. В первой части обзора уже обсуждалось, что для повышения эффективности трансплантации чужеродных клеток может быть предпринята их генетическая модификация (см. [100, 161]). Однако этические и прочие риски, связанные с созданием генетических химер, заставляют в настоящее время строго соблюдать мораторий в отношении использования таких конструкций (и ксенотрансплантатов в целом) у человека. В некоторых странах такой подход закреплен и законами, хотя законодательная база многих стран является в этом отношении весьма незрелой. Так, в США в настоящее время разрешены экспериментальные клинические исследования с пересадкой людям ксенотрансплантатов, полученных от свиней и приматов, а в Великобритании — только от свиней.

Отношение ксенозоонозов к принципам клеточной терапии и СК является сложным, многоплановым вопросом. В первую очередь, в некоторых случаях собственно СК ксеногенного происхождения могут быть пересажены человеку по конкретным показаниям. Значительный интерес представляет сообщение о пересадке больному СПИД стволовых клеток костного мозга бабуина, произведенной в 1995 г. в США [112]. Ксенотрансплантация была призвана восстановить иммунную систему больного тяжелой формой СПИД; притом ожидалось, что это будет обеспечено резистентностью бабуинов (как и многих других нечеловекообразных обезьян) к вирусу иммунодефицита человека *HIV*-1. Спустя 8 лет после трансплантации исследователи были вынуждены констатировать, что некоторое улучшение состояния больного (была отмечена заметная прибавка массы тела и исчезновение многих хронических симптомов, восстановление чувств вкуса и запаха) было лишь транзиторным. Положительный эффект наблюдался в течение 11 мес, после чего исчез, — но в течение еще целых трех лет после трансплантации у больного не было отмечено вторичных инфекций. В то же время, в отдаленной перспективе ксенотрансплантация не привела к ожидаемым результатам: восемью годами позже состояние больного оставалось тяжелым. Следует отметить, что данный клинический эксперимент имел весьма сильные стороны. В первую очередь, обращает на себя внимание особая осторожность, с которой врачи подошли к риску возникновения ксенозоонозов у реципиента, — ведь в его состоянии любая новая инфекция могла стать для больного смертельной. Обезьяна-донор (родившаяся в лаборатории в США) была тщательнейшим образом обследована на наличие у нее клинических и лабораторных признаков целого ряда зоонозных инфекций, включая вирусные (в том числе многие герпес-вирусные, ретровирусные и филовирусные), паразитарные (включая токсоплазмоз и бабезиоз), туберкулез и т. д. Тесты на отдельные микроорганизмы и вирусы, в том числе видоспецифичные, производили многократно, и последние 3 мес перед забором СК обезьяна провела в строгом карантине. Такой подход закономерно привел к тому, что у данного больного ксенотрансплантация не сопровождалась клиническим развитием ксенозоонозных инфекций.

Выше уже упоминалось, что латентные вирусы бабуинов и свиней в норме являются видоспецифичными, однако попадание их в организм человека, иммунитет которого ослаблен инфекцией или иммуносупрессорной терапией, может привести к проявлению заболевания и у них. Известны клинические случаи возникновения у людей не человеческих вирусных заболеваний (в первую очередь, вызываемых разными видами вирусов герпеса), передавшихся от обезьян (африканских зеленых мартышек). Потенциально смертельными для человека могут стать вирусы других видов обезьян и других видов животных — в том числе свиней (рекомендуем обзор [111]). Среди них известны болезнь Ауески (псевдобешенство), вызываемая специфичными для обезьян вирусами, цитомегаловирусная инфекция, заболевания, вызываемые обезьяньим пенистым вирусом (*SFV*) и эндогенными ретровирусами бабуинов (*BaEV*) и свиней (*PERV*). То обстоятельство, что эти и некоторые другие вирусные инфекции иногда (к счастью, весьма редко) наблюдаются у человека, указывает на необходимость осуществления строжайшего контроля в исследованиях, проводящихся над животными, — и особенно в клиническом применении клеток и тканей животных у человека. Следует также отметить и тот факт, что отнюдь не все заболевания животных хорошо изучены или даже известны. Именно из-за этого диагностика некото-

рых заболеваний или наличия латентных инфекций у животного-потенциального донора на этапе подготовки к трансплантации может быть затруднена.

Следует отметить, что проблема безопасности ксенотрансплантологии уже перестала быть чисто теоретической. Так, два первых пациента, которым пересадили печень бабуина (второму были также пересажены клетки костного мозга, взятые от этого же животного-донора) в Питтсбургском институте трансплантологии (США) в 1992–1993 гг. и которые скончались вскоре после этих процедур, оказались инфицированными сразу двумя специфичными для обезьян вирусами, включая *SFV* и *BaEV*, — причем обнаружено это было только посмертно [13]. Известно и об обнаружении генов эндогенных ретровирусов свиньи (*PERV*) и антител к этому вирусу в клетках большой группы реципиентов выполненных в нескольких странах пересадок органов и клеток, взятых у свиней, — хотя в данном случае клинически заболевание не проявлялось [121]. Показательно и то, что в ряде случаев не велся даже учет пациентов, подвергающихся некоторым видам ксенотрансплантационной терапии.

Помимо того, что ксенозоонозные инфекции могут быть переданы реципиентам-людям «напрямую» со СК животных (что, разумеется, является чрезвычайно редкой ситуацией), существуют и опосредованные механизмы, способные привести к передаче патогенных микроорганизмов и вирусов реципиентам уже человеческих СК. Так, общепринятым методом культивирования ЭСК *in vitro* в течение долгого времени являлась их пролиферация на подложке из «питающих» (фидерных) клеток, в качестве которых использовали мышиные эмбриональные фибробласты (*рис. 1, а*). При этом, механическая диссоциация СК является основным методом, позволяющим нарабатывать значительные объемы чЭСК при культивировании *in vitro*. Аналогично, диссоциация практически неизбежна на этапах подготовки клеточного материала (производных СК) для фактической трансплантации. В процессе отделения СК от подложки питающих клеток некоторое количество последних может контаминировать трансплантационный материал. Согласно имеющимся данным, доля питающих клеток может составлять до 0,1% от общего числа диссоциированных клеток, что является значимой величиной. И если пролиферация питающих клеток эффективно и необратимо подавляется γ-иррадиацией или обработкой антимитотическими препаратами (митомицином С), то их селекция оказывается в этом случае трудноосуществима.

Большой резонанс получила опубликованная в 2005 г. статья, в которой сообщалось, что культивируемые на мышиных питающих клетках СК человека начинают использовать некоторые неспецифические для человека химические субстанции, продуцируемые последними, метаболически замещая ими свои собственные [109]. Более того, данный эффект наблюдался и в течение некоторого времени после изоляции СК человека от источников ксеногенных субстратов. Авторы заключили, что подобный эффект может привести к развитию иммунологических реакций на чужеродные антигены в теле реципиента, которые происходят несмотря на то, что сами клетки являются человеческими, — и с точки зрения собственных антиге-

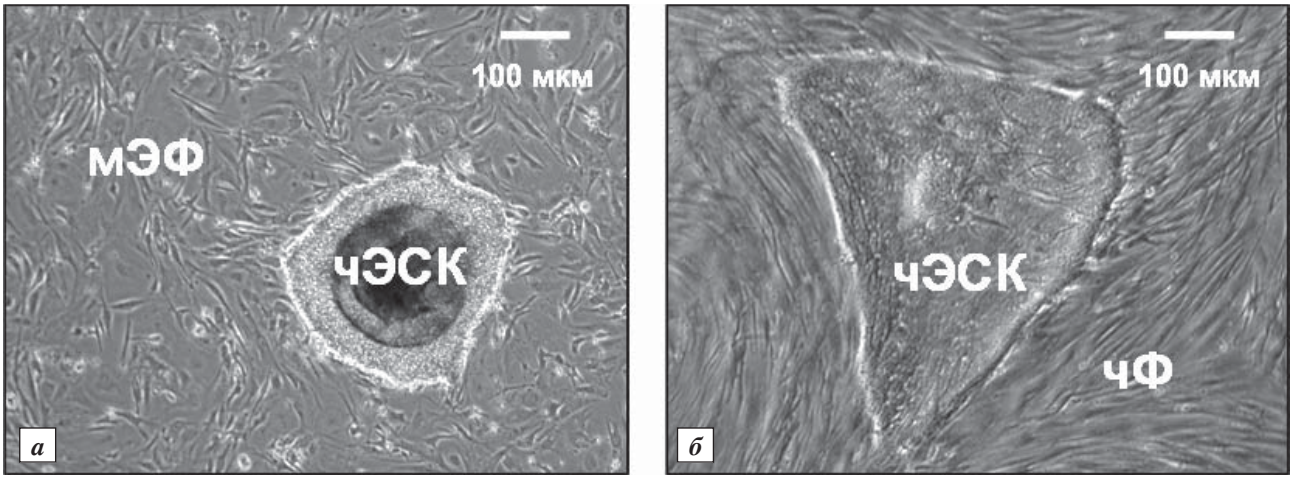


Рис. 1. Характерные колонии недифференцированных эмбриональных стволовых клеток человека (чЭСК) линии SA002, культивируемых (а) совместно с мышиными эмбриональными фибробластами (мЭФ) или (б) фибробластами крайней плоти человека (чФ). Шкала = 100 мкм

нов могут быть полностью совместимы с иммунной системой реципиента. Циркулирующие в крови человека антитела к чужеродным антигенам будут в таком случае бороться с имеющими человеческое происхождение пересаженными клетками, затрудняя достижение терапевтического эффекта. Одним из важнейших выводов, сделанных авторами данного исследования, было то, что, с точки зрения безопасности, все работы с СК человека должны быть начаты заново с использований линий СК, *никогда* не контактировавших с клетками животных [109].

Одним из путей решения этой проблемы является использование альтернативных типов питающих клеток, имеющих человеческое происхождение (приоритет M. Richards et al., 2002 [128]; см. также [14, 88]). Наиболее широко распространенным являются фибробласты крайней плоти человека (см. рис. 1, *б*), так как обрезание (иссечение крайней плоти полового члена) практикуют как в ряде этнических/религиозных групп (евреи, мусульмане, большинство мальчиков, рожденных в США), так и по чисто медицинским показаниям (фимоз). Это делает распространяемые рядом биомедицинских компаний культуры фибробластов крайней плоти новорожденных достаточно доступными. Применяют также клетки эндометрия взрослых, клетки паренхимы молочной железы взрослых, клетки эпителия маточных труб взрослых, фибробласты кожи взрослых и эмбриональные фибробласты (см. [129]); интересно, что сходные свойства проявляют также стромальные клетки взрослых [45]. Хотя не все линии чЭСК оказались способными к успешной пролиферации на человеческих питающих клетках, многие из них оказались в этом отношении достаточно «универсальными» после соответствующих адаптаций протокола (см. рис. 1, а, б). С другой стороны, невозможно гарантировать, что уже существующие линии СК не контактировали с мышиными фибробластами в ходе предшествовавших (в том числе и отдаленных) этапов культивирования.

Чрезвычайно интересной является исследовательская работа, в которой было показано, что чЭСК возможно культивировать на питающих клетках, полученных из самих чЭСК [160]. В определенных условиях чЭСК способны дифференцировать в стабильные клеточные линии фибробластов, способных не только активно делиться, но и удовлетворять потребность чЭСК в питательной поддержке при ко-культивировании (совместном культивировании). Альтернативным путем решения может быть и культивирование чЭСК в «бесфидерных» условиях, — то есть без поддержки питающих клеток. В попытках добиться успешной пролиферации СК в таких условиях исследования ведутся сразу в нескольких направлениях. В первом случае, для этого применяют так называемую «приспособленную среду», то есть питательную среду, уже использованную для поддержания жизнедеятельности питающих клеток, культивируемых отдельно. Однако, хотя подобный подход позволяет избежать непосредственного контакта клеток человека с чужеродными клетками, «приспособленная среда» оказывается насыщенной секретируемыми ими веществами, — что обеспечивает желаемый эффект, но несет при этом соответствующие риски, описанные выше. Хотя бесфидерное культивирование СК не может, таким образом, быть достигнуто описанным путем, в ряде подходов просматривается несомненный прогресс. Так, в патентной заявке, датированной июлем 2005 г. (*US Patent Application 20050148070*), как и в обосновывающей их приоритет научной публикации [101], авторы сообщают, в частности, следующее: «Подложка из питающих фибробластов, ранее требовавшаяся для поддержания существования культур стволовых клеток, становится ненужной при добавлении достаточного объема фактора роста фибробластов». Применяя чрезвычайно высокие концентрации основного фактора роста фибробластов (*bFGF, FGF-2*), авторы сумели добиться длительной пролиферации чЭСК в бесфидерных условиях с эффективностью, близкой к наблюдаемой при экспериментах с использованием «приспособленной среды». При этом даже после >150 пассажей чЭСК сохраняли способность вызывать развитие тератомы при пересадке подопытным животным и демонстрировали экспрессию маркеров, присущих недифференцированным чЭСК ([101]; см. также [105, 153]). В другом случае использовали комбинацию *bFGF* и ингибитора остеоиндуктивного фактора (костного морфогенетического белка) 4 (*BMP4*) белка ноггина [152, 159]. Следует, однако, отметить, что вариабельность свойств отдельных линий чЭСК приводит к тому, что для некоторых из них подобный подход оказывается неприменимым: даже высокие (⩾100 нг/мл) концентрации *bFGF* в питательной среде оказываются неспособными заместить питающие клетки. Кроме того, важным фактором оказывается и весьма высокая цена *bFGF*, достигающая 1200 и более долларов США за 0,1 г.

Принципиально иным подходом к «бесфидерному» культивированию СК являются попытки применить особые материалы, в том числе имитирующие физико-химические свойства биологических поверхностей. Классическим в этом отношении материалом является «Матригель» (*Matrigel*), в состав которого входят гемоглобин, ламинин, коллаген IV типа и протеогликаны (см. [137, 138]). Однако и сам «Матригель» также является ксеногенным фактором, поскольку представляет собой растворимый экстракт базальной мембраны ткани саркомы мышей (опухоли Engelbreth-Holm-Swarm (*EHS*)), — с соответствующей сложностью стандартизации его химического состава. Применяют и сочетанные подходы, основанные на использовании нескольких описанных выше принципов [15, 103, 158]. Таким образом, научный поиск в этом направлении не может считаться завершенным: альтернативные пути решения могут стать в ряде случаев или необходимыми, или просто более удобными [26].

Проблема аналогичного рода проявляется и в ситуации, когда клетки животных используют как фактор, обеспечивающий направленную дифференциацию СК. Классическим в этом отношении примером является ко-культивирование чЭСК со стромальными клетками мыши для достижения высокоэффективной дифференциации СК в дофаминергические нейроны [91]. Как уже подробно рассматривалось выше, данный метод, основанный на до сих пор не объясненном механизме, широко используют в эксперименте (см. [3]). Но по причинам, описанным выше, применение его в клинической практике допущено быть не может. Показательно, что даже в случае, когда СК человека не контактируют с клетками животных, существует риск того, что они подвергнутся воздействию имеющих животное происхождение факторов. На этапе выделения внутренней клеточной массы бластоцист в попытках получения линий чЭСК из ее клеток необходимая «иммунохирургическая» технология может быть основана (в ряде протоколов) в том числе и на ферментах, имеющих животное происхождение.

Одним из важнейших компонентов питательных сред, используемых в культивировании клеток *in vitro*, на последующих этапах является сыворотка. Исключением не являются и СК: фетальную бычью сыворотку (*FBS*, *FCS* — она же известна под названием «эмбриональная телячья сыворотка», или «сыворотка плодов коровы») широко используют в протоколах пролиферации и дифференциации СК человека, — как и в пролиферации питающих клеток. Фетальная бычья сыворотка (как и прочие аналогичные сыворотки) является сложнейшей смесью натуральных питательных факторов, обеспечивающей выживание и рост клеток *in vitro*, и может быть расценена как наиболее концентрированный ксеногенный фактор из всех, с какими контактируют СК человека при культивировании. Воспринимая чужеродные вещества из питательной среды, содержащей животную сыворотку, человеческие клетки могут замещать ими свои собственные [109] аналогично тому, как если бы они воспринимали их при непосредственном ко-культивировании с чужеродными клетками. Применение таких клеток для трансплантации будет означать, что реципиент-человек подвергнется опосредованному воздействию ксеногенных факторов. И хотя, с точки зрения инфекционной безопасности, применение сертифицированных и стерилизованных животных сывороток в культивировании СК не несет в норме значительного риска, избежать ни его, ни связанных с применением натуральных сывороток иммунологических осложнений полностью все же нельзя.

В течение последних 5—6 лет производятся упорные попытки разработать протоколы, позволяющие избежать необходимости применения животной сыворотки. В частности, на некоторых этапах культивирования СК человека используют так называемые «заменители сыворотки», представляющие собой стандартизованные смеси растворов аминокислот и других питательных веществ [15, 87, 89]. К сожалению, во многих случаях эти вещества также не являются синтетическими, и хотя контроль качества и безопасности применения таких заменителей значительно упрощается, определенный риск, несомненно, сохраняется и при их использовании вместо фетальной бычьей сыворотки (см., например, [153]). Другим (и чрезвычайно многообещающим) подходом является применение в работе со СК не животной, а человеческой сыворотки, получаемой от доноров. Современные технологии позволяют получать до 250 мл богатой факторами роста сыворотки от одного здорового взрослого донора [145]. Меры обеспечения инфекционной безопасности сыворотки крови при этом полностью совпадают с таковыми для крови и ее препаратов и не представляют собой значительных трудностей. Более того, чрезвычайно важной является теоретическая возможность использования аутологичной (собственной) сыворотки или сыворотки, полученной от близких родственников, для

работы с ними. Согласно имеющимся сведениям, при культивировании чЭСК как «заменители сыворотки», так и человеческая сыворотка уступают по своим свойствам фетальной бычьей сыворотке [124], однако в ряде случаев сообщалось о возможности успешного использования человеческой сыворотки для экспансии чЭСК. Интересны результаты работы, в ходе которой чЭСК культивировались в бесфидерных условиях в содержащей человеческую сыворотку питательной среде, приспособленной с использованием фибробластоподобных клеток, являющихся производными чЭСК, — без снижения пролиферативного потенциала и уровня пластичности [141, 142].

Весьма многообещающими являются подходы к проблеме ксеногенных материалов в стволовых клеточных технологиях, основанные на замещении их синтетическими, неорганическими материалами. Так, в 2004 г. было продемонстрировано, что «иммунохирургический» метод выделения внутренней клеточной массы из бластоцист на первом этапе получения линий чЭСК из ее клеток может быть заменен не только на принципиально новый подход, основанный на обработке бластоцист проназой (смесью эндо- и экзопротеиназ, обладающей высокой ферментативной активностью по отношению к белкам), но и на селекции бластоцист, спонтанно «вылупившихся» из блестящей оболочки (*zona pellucida* — также известной как «блестящая зона») [81] или выделенных механически (в том числе с использованием лазера), см. [94]. Кроме того, даже уже хорошо отработанный «иммунохирургический» метод может быть адаптирован для применения раствора Тайрода (солевого раствора, способного растворять блестящую оболочку бластоцист).

Наконец, некоторый риск несет в себе даже просто покрытие используемых для работы с клетками пластиковых поверхностей субстанциями животного происхождения. Поверхность плашек, используемых для культивирования стволовых и питающих клеток, обрабатывают ламинином, поли-*L*-лизином, фибронектином, желатином, коллагеном или некоторыми другими веществами или их смесями (например, поли-*DL*-орнитином/ламинином или поли-*L*-лизином/фибронектином). Такую обработку осуществляют обычно для повышения адгезивности пластиковой поверхности, реже с целью избежать необходимости кокультивирования чЭСК с питающими клетками. В частности, описана технология бесфидерного культивирования ЭСК, основанная на использовании пластиковых поверхностей, обработанных ламинином-10 (ламинином-511) [59]. Во многих случаях биомедицинская промышленность предоставляет выбор нескольких типов соответствующего реагента. Ламинин, например, может быть получен из плаценты человека или из ткани саркомы мыши (уже упоминавшейся выше опухоли *EHS*); фибронектин — из фибробластов крайней плоти новорожденных, а также из сыворотки крови человека, крупного рогатого скота либо мышей. В случае, когда СК человека являются объектом изучения, большее значение имеет цена субстрата, в то время как для их практического применения в клинике важнейшую роль играет именно происхождение реагента, определяющее ксеногенную безопасность на данном этапе. Достижения современной химической промышленности позволяют надеяться и на то, что в течение ближайших лет удастся получить синтетические материалы, не нуждающиеся в дополнительной обработке натуральными субстанциями для достижения необходимых адгезивных свойств.

В дополнение к этому следует также отметить, что большую роль в обеспечении эффективной пролиферации и дифференциации СК *in vitro* играют многообразные факторы роста (например такие, как факторы роста фибробластов *FGF*-2 (*bFGF*), *FGF*-8 и *FGF*-20). Предполагается, что некоторые из этих факторов могут быть также использованы для улучшения выживаемости производных СК в ходе трансплантации. Однако в ряде случаев они также имеют животное происхождение и могут быть расценены как еще один источник потенциальной передачи человеку-реципиенту ксеногенного материала. Аналогично ситуации, рассмотренной выше, в настоящее время биомедицинская промышленность обычно предоставляет выбор нескольких форм таких факторов, в том числе рекомбинантного человеческого, полученного с использованием технологии генетической инженерии. Так, например, доступен и широко применяется человеческий рекомбинантный основной фактор роста фибробластов (*rhbFGF*), важнейший фактор *in vitro* пролиферации чЭСК [44].

В заключение данного раздела следует отметить, что только строгий государственный контроль и профессионализм персонала, задействованного в работе со СК на *всех* этапах, может обеспечить приемлемый уровень безопасности в отношении риска развития ксенозоонозов и осложнений, связанных с контаминацией клеток ксеногенными материалами. В идеале, в клинической практике

должны использоваться лишь линии СК человека, никогда не вступавшие в контакт с любыми продуктами ксеногенного происхождения (клетками животных, животной сывороткой, ферментами, ростовыми факторами и прочими субстанциями животного происхождения) см., например, [96, 106, 138, 150].

Иммунологические риски

В предшествовавших частях обзора уже упоминалось, что, хотя головной мозг считается «иммунологически привилегированной» тканью, неадекватность иммуносупрессорной терапии, проводимой при трансплантации клеточного материала, может привести к развитию иммунной реакции разной степени выраженности, в том числе отторжению трансплантата [65]. Именно этот фактор, как предполагается, мог сыграть важнейшую роль в неуспехе крупнейших клинических испытаний клеточной терапии БП, поскольку, согласно их протоколам, иммуносупрессивная терапия или не проводилась вовсе [71], или проводилась в течение ограниченного времени [119] (см. обзор [104]).

История иммунологических аспектов трансплантологии насчитывает уже не одно десятилетие. Фактически, иммунологические аспекты трансплантации СК и клеток, полученных в результате их дифференциации *in vitro*, не слишком отличаются между собой, — в том числе и по своей значимости для исхода лечения. Как известно, разные типы СК обладают разным уровнем иммуногенности; аналогично, иммуногенность меняется в ходе процесса дифференциации. Крайним в этом отношении является вариант аутотрансплантации. Соответственно, наиболее выгодными с этой точки зрения являлись бы подходы, основанные на использовании аутологичных СК или их производных. Именно этот принцип лежит в основе создания банков СК пуповинной крови во многих странах (включая Россию): предполагается, что с прогрессом биомедицинских технологий этот невосполнимый клеточный ресурс начнет играть реальную роль в клеточной терапии. Этот путь является настолько многообещающим, что объективные трудности, стоящие на пути практического применения собственных СК больного (то есть аутотрансплантация соматических стволовых клеток или иПСК), должны стать объектом концентрированных, направленных усилий научного сообщества. Успех в данной области позволил бы «обойти» требования к многолетней (а фактически — пожизненной) иммуносупрессии в посттрансплантационном периоде применения донорского клеточного материала эмбрионального/фетального происхождения и клеток-производных чЭСК — со всеми значимыми последствиями таковой. Все же на сегодняшний момент сравнительные результаты исследований возможности дифференциации ЭСК и соматических клеток показывают, что чЭСК могут играть более значимую роль в практическом применении СК терапии БП. В результате, проведение действенной иммуносупрессии становится одной из важнейших задач в посттрансплантационном периоде и даже непосредственно перед трансплантацией: лишь это (в сочетании с действием многих других факторов) может обеспечить приемлемый уровень выживаемости донорских клеток в структурах головного мозга, являющихся сайтами трансплантации.

Сложность очерченной выше задачи обусловлена наличием у применяемых для иммуносупресии препаратов широкого ряда побочных эффектов. Так, применение глюкокортикоидов связано с риском развития инфекций, сахарного диабета, подавления функции надпочечников, развития пептических язв, артериальной гипертензии, остеопороза, миопатий, осложнений со стороны психической сферы (психозы, снижение интеллекта) и т. д. Особую значимость снижение глюкокортикоидными препаратами противоинфекционного иммунитета приобретает в отношении риска развития у реципиента заболеваний, клинически не проявляющихся у доноров; как вариант — не проявляющихся у реципиента до начала иммуносупрессорной терапии. Так, например, вирус Эпстайна—Ба́рра может пожизненно персистировать в организме, лишь у немногих людей вызывая субклинические нарушения или латентную инфекцию в виде так называемого «синдрома хронической усталости». Еще реже встречается вирусная *EBV*-инфекция, проявляющаяся в виде инфекционного мононуклеоза или развития опухолей типа карциномы и *B*-клеточной лимфомы. В то же время, на фоне эффективной иммуносупрессорной терапии (или у больных СПИД и прочими иммунодефицитными состояниями) тот же самый вирус может со значительной частотой вызывать энцефалит и интерстициальную пневмонию. Аналогично, саркома Капоши — сосудистая опухоль, вызываемая вирусом герпеса человека типа 8 (*HHV*-8, он же *KSHV*), мало распространена (за исключением некоторых регионов Африки) и характеризуется обычно медленным и безболезненным течением, поскольку иммунитет здорового человека способен активно противостоять этому слабовирулентному вирусу. Однако у лиц, получающих иммуносупрес-

сорную терапию по поводу трансплантации органов или СК, и у больных СПИД саркома Капоши встречается весьма часто и имеет агрессивное течение (см. [35, 107]). Еще одним примером является такое редкое у человека (также за исключением больных СПИД) паразитарное заболевание, как бабезиоз (пироплазмоз).

Лишь внедрение в широкую практику циклоспорина А и отработка многокомпонентных схем иммуносупрессорной терапии позволили обеспечить необходимую степень подавления трансплантационного иммунитета без тяжелых побочных эффектов и глубокого снижения противоинфекционного иммунитета. Однако циклоспорин *А* весьма нефро- и нейротоксичен и его применение связано с риском развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений (включая гипергликемию, гиперкалиемию, гипермагниемию и гиперурицемию), гирсутизма, гиперплазии десен и т.д. Передозировка циклоспорина *А* способна также привести к развитию инфаркта печени и селезенки (*собственные данные автора*). Важным фактором, определяющим эффективность терапии, становится, в частности, возможность контролировать уровень циклоспорина *А* в крови, что позволяет корректировать избранную схему его назначения. В то же время, нефротоксичность циклоспорина не коррелирует с его содержанием в крови, что затрудняет подбор дозировки препарата. Тем не менее, следует отметить, что, несмотря на побочные эффекты основных применяемых препаратов (таких как циклоспорин *А* и бетапред), современные схемы иммуносупрессорной терапии уже способны обеспечить сравнительно приемлемые результаты: иммуносупрессия может проводиться в течение многих лет, обеспечивая не только проявление, но и сохранение терапевтического эффекта клеточной трансплантации. В наших собственных работах было убедительно показано, что даже такие легко контролируемые факторы, как диета и питьевой режим, способны заметно повлиять на устойчивость лабораторных животных к иммуносупрессорной терапии [33].

Отдельным важным аспектом иммунологических рисков клеточной терапии является риск развития у реципиента приобретенных аутоиммунных заболеваний, инициированных пролиферирующими иммунными клетками. Обращают на себя внимание трудности в дифференциальной диагностике иммунологической реакции, вызываемой пролиферацией в организме реципиента СК с имеющей сложный патогенез реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ; см. [126]). К настоящему времени получены свидетельства того, что клеточная терапия (в первую очередь, терапия СККМ) может стать причиной развития у реципиента широкого спектра аутоиммунных заболеваний (см. [117]), включая генерализованную миастению [139], атопию (атопический дерматит) [22], тиреотоксикоз [12, 95, 148], сахарный диабет I типа (СДI) [99], саркоидоз [85], целиакию [20] и аутоиммунную тромбоцитопению [113]. Интересен единственный в своем роде случай развития значимой иммунологической реакции реципиента (без клинического проявления заболевания) после трансплантации костного мозга от донора, больного системной красной волчанкой [143]. Этот пример хорошо иллюстрирует саму возможность развития разнообразных и клинически значимых «непрямых» последствий клеточной терапии.

В заключение данного раздела мне бы хотелось дополнительно упомянуть и о высокой стоимости иммуносупрессорной терапии: в современных условиях этот фактор имеет большое значение.

Хирургические риски

В современной литературе наблюдается относительно бедное освещение такого важного аспекта клеточной терапии БП, как риски, связанные с проведением хирургической процедуры — то есть введения клеточного материала в анатомические структуры головного мозга, являющиеся мишенями клеточной терапии. В то же время, значительный опыт (в том числе в отношении анализа рисков развития осложнений процедуры) накоплен в области стимуляции глубоких структур головного мозга [156]. В целом, процедура введения электрода в структуры головного мозга имеет много общего с процедурой введения канюли, через которую можно осуществлять трансплантацию клеточного материала. В первом случае, помимо специфических осложнений, связанных с имплантацией электрода и высокочастотной электростимуляцией (см. [122, 149]), значимыми являются осложнения, связанные с побочными эффектами местной и общей анестезии (см., например, [93]), наложения стереотаксической рамки (инфекции скальпа), кровотечения из скальпа и сосудов, расположенных на поверхности головного мозга, и — особенно — кровотечения из глубинных структур головного мозга, являющихся мишенями помещения электрода (при экстраполяции — канюли); по некоторым данным, это угрожающее осложнение наблюдается в 0,5—2 % случаев. Такое кровотечение может привести к развитию инсульта (с проявлениями значимой не-

врологической симптоматики, в том числе необратимыми) и к гибели пациента; в отдельных случаях приходится производить повторное хирургическое вмешательство. Есть упоминания о том, что процедура может вызвать нарушение циркуляции спинномозговой жидкости с развитием головных болей и менингита. Риск развития раневой инфекции составляет 3–6 % даже на фоне антибиотикотерапии; особое значение имеют инвазивные инфекции, развитие которых может привести к летальному исходу (см. [125]). Следует напомнить, что иммуносупрессорная терапия (необходимая в большинстве вариантов проведения клеточной терапии) в значительной степени увеличивает риск развития инфекционных осложнений хирургических операций, в большинстве случаев, показанных людям с исходным снижением уровня иммунитета (в том числе возрастным). Погрешности хирургической техники, в том числе нарушение технологии стереотаксической хирургии, могут привести к введению клеточного материала в структуры головного мозга, не являющиеся мишенями, став причиной развития разнообразной неврологической симптоматики.

Прочие хирургические риски могут включать развитие эмболии легочной артерии и аспирационной пневмонии. В ряде случаев развитие значимых осложнений процедуры способно привести к летальному исходу (см. [149]). Как и в любых других случаях, риски, связанные с проведением хирургического вмешательства, значительно возрастают у лиц старше 70 лет и пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеющих повышенное артериальное давление; кроме того, риск развития кровотечения считается более высоким у мужчин, страдающих БП [133, 151]. В целом, риски, связанные с проведением хирургической процедуры, ни в коем случае нельзя недооценивать.

Генетические риски

Еще одним важным фактором, без упоминания которого невозможно говорить о практическом применении СК в клинической медицине, является риск возникновения у реципиента заболеваний, имеющих наследственную природу. С одной стороны, трансплантация СК является высокоэффективным методом радикального лечения определенных видов наследственной патологии: СККМ и, особенно, гемопоэтические стволовые клетки с успехом применяют в лечении наследственных заболеваний системы крови (например, талассемии и серповидно-клеточной анемии), метаболопатий (например, адренолейкодистрофии (меланокожная лейкодистрофия, болезнь Аддисона–Шильдера)), иммунодефицитов (например, отдельных типов тяжелых комбинированных иммунодефицитов), см. обзор [140]. Однако теоретически пролиферация донорских СК, несущих дефектный генетический материал, может стать причиной развития у реципиента трансплантации разнообразных «приобретенных наследственных заболеваний». «Угнездившись» в теле реципиента и начав выполнять свою терапевтическую функцию, такие клетки способны начать воспроизводство дефектных же клеток. Более того, в настоящее время обсуждается возможность существования феномена «горизонтального переноса» генетического материала (ДНК и мРНК) от донора реципиенту [155]. Генетические риски особенно значимы для подходов, основанных на трансплантации СК пуповинной крови, поскольку возможные наследственные заболевания донора могут быть еще не выявлены к моменту трансплантации. Необходимо учитывать и то обстоятельство, что близкородственные доноры (всегда предпочтительные для трансплантаций) могут являться носителями той же мутации, что и больной. Меньшее значение имеет риск повышения предрасположенности реципиентов к развитию приобретенных заболеваний, обусловленный пролиферацией донорских клеток несущих определенные аллели единичных нуклеотидных полиморфизмов (или их комбинации).

Однако любые попытки снизить риск развития наследственных заболеваний у реципиентов трансплантации СК наталкиваются на обвинения в попытках проводить этически малоприемлемую политику евгеники. Показательно, что большинство членов Комитета советников по модификаторам биологического ответа, относящегося к Национальному агентству США по контролю продовольствия и лекарств (*FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee*), поддержали в 2000 г. требование о скрининге доноров СК на наличие мутаций определенных генов, способных увеличить риск развития некоторых заболеваний у реципиентов. В то же время, консенсуса в том, какие именно мутации являются наиболее важными в этом отношении, Комитету достичь не удалось. Произошедшее весьма убедительно свидетельствует в пользу представления о сложности связанных с применением СК проблем, часть которых прямо относится к евгенике. Во многих странах существуют законы и установленные правила, направленные на предотвращение неравенства, основанного на евгенике. К сожалению, подобный бла-

городный принцип в ряде случаев может привести к последствиям, прямо влияющим на возможности медицины. Выбор подходящей политики, балансирующей на узкой, этически приемлемой границе между аморальностью евгеники и защитой реципиента от потенциального риска развития тяжелых заболеваний в результате терапии СК или их производными, является, таким образом, чрезвычайно сложным (см. [10]).

Еще одним фактором генетического риска являются изменения генома линий СК даже на ранних пассажах, и особенно при продолжительном культивировании. Первые свидетельства о существовании этого фактора [52, 60] были в дальнейшем подтверждены результатами многочисленных независимых исследований генома разных линий СК человека и животных, включая ЭСК [5, 77, 81, 86, 108, 144, 154] и МСК [4, 6]. Следует отметить, что ряд работ демонстрирует иные результаты. Согласно некоторым данным, генотип СК может сохранять стабильность и при продолжительном культивировании [34, 37, 38, 128] либо проявлять лишь минимальные изменения уровня экспрессии отдельных генов [130]. В любом случае, высокая пролиферативная активность и особенности биологических свойств СК являются предпосылками к нестабильности их генома (см. весьма полный обзор [9]). Возможно, характерные генетические нарушения являются в разной степени присущими разным типам и линиям СК (см., например, [42]). Этот фактор заставляет обращать пристальное внимание на генетический статус конкретных культур линий СК, планируемых к практическому использованию в клинических целях.

Этические факторы

Этические факторы представляют собой, вероятно, наиболее противоречивый аспект клеточной терапии. Показательно, что не только СК, но клеточная терапия в целом является мишенью нападок определенных радикальных религиозных и общественных организаций. В отдельных случаях религиозные представления пациента и/или его родственников могут вступать в противоречие с клиническими показаниями даже к переливанию крови и ее производных. Использование эмбриональных и фетальных клеток человеческого происхождения в исследовательских и, особенно, клинических целях вызывает законное опасение и не является приемлемым для значительной доли населения, в том числе для кандидатов на лечение БП и паркинсонизма с использованием уже отработанных подходов (основанных на трансплантации клеток, выделенных из абортивного материала). Более того, и само понятие терапевтического аборта является весьма противоречивым объектом; так, терапевтический аборт запрещен в нескольких европейских странах.

В рамках данного обзора этические факторы, имеющие отношение к клеточной терапии в целом и к терапии БП в частности, не могут быть рассмотрены и проанализированы со сколько-нибудь удовлетворительной полнотой. Более того, любая попытка провести подобный анализ может считаться избыточной после непревзойденных по полноте освещения проблемы и глубине проведенного анализа специализированных трудов *Laurie Zoloth* [162, 163] и *Gerard J. Boer* [30, 31]. Вкратце, основными этическими факторами, рассматриваемыми в контексте применения СК для проведения клеточной терапии, являются: 1) статус бластоцисты и эмбриона, и 2) искусственное оплодотворение и предоставление эмбриона для исследований. Сложность и многоплановость этих вопросов колоссальна: показательно, что сложившиеся представления об онтологическом и моральном статусе эмбриона в значительной степени различаются для разных социальных, этнических и религиозных групп, что находит подтверждение в разнообразии используемых мер по государственному регулированию любых работ с человеческими эмбрионами (*табл. 1*). Как видно, эти различия значимы даже в небольшой выборке; для многих государств политика в отношении работ со СК и/или человеческими эмбрионами в настоящее время не определена. Следует указать, что единственным вопросом, по которому наблюдается относительное единодушие международного сообщества, — это вопрос репродуктивного клонирования (непосредственно относящийся к области применения СК). Большинство европейских государств приняли Конвенцию о правах человека в биомедицине (Овьедо, Испания, 4 апреля 1997 г.) и Протокол о запрете репродуктивного клонирования человека (документы ратифицированы не во всех случаях). Однако при этом не наблюдается какой-либо тенденции к «гармонизации» законодательного регулирования использования человеческих эмбрионов даже в пределах Европы [39]. При этом, такие документы, как рекомендации Международного общества изучения стволовых клеток (*ISSCR*) по проведению исследований чЭСК (см. [53]; первая версия документа датирована 21 декабря 2006 г.) не являются, разумеется, обязательными для исполнения. Нельзя не упомянуть и датированное

9 августа 2001 г. знаменитое решение президента США о запрете на государственное финансирование в США исследований чЭСК — за исключением работ, проводящихся с использованием уже существующих линий чЭСК (общее число которых составило, в конечном итоге, около 60; см. данные регистра http://stemcells.nih.gov/research/registry/), удовлетворяющих некоторым дополнительным критериям (см. http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-02-006.html). Не вызывает сомнений, что это противоречивое решение (отмененное вновь избранным президентом США лишь 9 марта 2009 г.) на годы задержало развитие области клеточных технологий в целом.

Этические факторы, имеющие отношение к клеточной терапии, не ограничиваются перечисленными выше. Например, нельзя упускать из виду этические аспекты самой концепции клеточной терапии в ее приложении к отдаленным последствиям регенеративной медицины в целом и ее влияния на старение и исход заболеваний. Отечественному читателю рекомендуем труд, в котором весьма качественно и в доступной форме освещены ключевые морально-этические проблемы, встающие при использовании клеточного материала человеческого происхождения (в том числе эмбрионального), см. [7, 8, 11].

Сравнительный анализ разных типов стволовых и прогениторных клеток как субстрата клеточной терапии

Критический анализ достигнутых к настоящему времени результатов позволяет заключить, что ни один известный тип стволовых и прогениторных клеток не может считаться «идеальным» субстратом клеточной терапии БП (заместительной либо восстановительной). Такой «идеальный» тип клеток должен удовлетворять следующим основным требованиям: 1) быть легко доступным; 2) при невозможности получения большого объема ис-

Таблица 1

Законодательное регулирование работы со стволовыми клетками человека в некоторых государствах Европы

Государство	Наличие запрета на репродуктивное клонирование	Разрешено проведение работ			Надзорные органы		Состав национального комитета
		со стволовыми клетками	с человеческими эмбрионами	с абортивным материалом	министерство	национальный комитет	
Великобритания	Да	Да	Да (эмбрионы не старше 14 дней)	Да	Департамент здравоохранения	Управление по оплодотворению и эмбриологии человека (HFEA); Комиссия по генетике человека (HGC)*	21 член (½ медики и ученые, ½ граждане); 22 члена (председатель HFEA, ученые, юристы, медики, специалисты по этике, работники индустрии, 1 журналист, 1 представитель Национального совета потребителей)
Германия	Да	Не определено (соматические и фетальные СК), нет (эмбриональные СК)	Нет	Не определено	Федера_ тивное министерство здравоохранения	Центральная комиссия по этике исследований стволовых клеток*	18 членов (биологи, медики, теологи, специалисты по этике)
Греция	Нет	Не определено	Не определено	Не определено	развития и здравоохранения	Нет	–
Испания	Да	Не определено	Нет	Да	здравоохранения	Национальный комитет по лечению бесплодия человека*	22 члена (ученые, юристы, психологи, представители общества, члены Департамента здравоохранения)
Италия	Да	Да	Нет	Да	здравоохранения	Национальный комитет по биоэтике*	Медики, фармакологи, ученые, юристы, специалисты по этике, представители обществ по защите прав больных

Окончание табл. 1

Государство	Наличие запрета на репродуктивное клонирование	Разрешено проведение работ			Надзорные органы		Состав национального комитета
		со стволовыми клетками	с человеческими эмбрионами	с абортивным материалом	министерство	национальный комитет	
Нидерланды	Да	Да	Да (для «излишних» эмбрионов)	Да	социального обеспечения и спорта	Центральный комитет по исследованиям, производимым на людях*	Юристы, врачи, медсёстры, методологи, фармакологи, физиологи, специалисты по этике; 3 советника по исследованиям, производимым над эмбрионами
Турция	Нет	Не определено	Не определено	Не определено	здравоохранения	Центральный комитет по этике*	20 членов (3 фармаколога, 3 врача, 1 химик-фармаколог, 1 фармаколог-технолог, 1 токсиколог, 1 фармацевт, 1 дантист, 4 врача-специалиста, 4 представителя Министерства здравоохранения, 1 юрист), председатель – советник министра здравоохранения
Финляндия	Да	Да	Да	Да	социальной защиты и здравоохранения	Подкомитет по этике медицинских исследований Национальной коллегии советников по медицинской этике*	10 членов (6 врачей, 2 юриста, 1 специалист по этике, 1 представитель от общественных организаций больных), председатель — юрист
Франция	Да	Да (соматические и фетальные СК), нет (ЭСК)	Нет	Да	труда и социальной защиты	Национальный консультативный комитет по биоэтике в медицине и биологии *	39 членов (5 философов и теологов, 15 ученых и врачей, 19 граждан, компетентных в области биоэтики)
Швейцария	Да	Нет	Да	Нет	Федеральный офис народного здравоохранения; Федеральный офис юстиции	Национальный комитет по этике *	18–25 членов (специалисты по этике, медики, ученые, юристы, граждане)
Швеция	Да	Не определено	Да (эмбрионы не старше 14 дней)	Да	здравоохранения и социальных дел; образования	Не существует*	–

* Помимо Национального комитета(ов) (или в случае отсутствия такового), существуют также местные и/или региональные комитеты по этике

Примечание. Адаптировано из документа Европейского научного фонда (European Science Foundation, ESF), представленного на I Конференции программы развития средств работы в области стволовых клеток (EuroSTELLS), Совместных европейских научных проектов (EUROCORES), Венеция, Италия, 19–21 марта 2006 г. Часть официальных названий надзорных органов и учреждений приведена в упрощенном виде

ходного клеточного материала — быть пригодным для эффективной экспансии *in vitro* без потери своих пролиферативных свойств; 3) быть способным оказывать значимый функциональный эффект (прямо или опосредованно); 4) быть максимально безопасным в применении. Кроме того, нельзя недооценивать важность снижения затрат, связанных с применением клеток конкретного типа. Так, например, протоколы *in vitro* дифференциации ЭСК в дофаминергические нейроны, основанные на последовательном обогащении питательной среды факторами разных типов, способны обеспечить получение относительно высокого числа функциональных дофаминергических нейронов. В то же

время, все такие протоколы являются весьма сложными технически, продолжительными и чрезвычайно дорогостоящими — в том числе, именно из-за их большой продолжительности (иногда свыше 50 сут). Последний фактор обусловливает также высокую вариабельность получаемых результатов и «нестабильность» протокола: его результаты могут быть потеряны на любом из этапов из-за контаминации среды, технической ошибки, сбоя режима работы инкубатора и т. п.

Как обсуждалось во второй и третьей частях обзора [2, 3], для каждого из типов стволовых и прогениторных клеток характерен собственный комплекс свойств, определяющих как теоретическую, так и практическую возможность применения таких клеток в терапии БП (см. также [102]). Так, например, ЭСК могут быть эффективно культивированы *in vitro* в течение длительного времени, но при этом не являются легко доступным материалом. МСК костного мозга относительно легко доступны, но возможности их экспансии *in vitro* ограничены, а протоколы направленной дифференциации в функциональные дофаминергические нейроны отработаны в значительно меньшей степени; в то же время, большие перспективы имеет их применение в формате восстановительной клеточной терапии. Прочие типы стволовых и прогениторных клеток обычно доступны в еще меньшей степени, их пластичность и пролиферативный потенциал, в целом, не высок. В *табл. 2* представлено сравнение по ряду ключевых параметров важнейших кандидатных типов клеток, а именно ЭСК, ССКМ, СК пуповинной крови, НСК и иПСК, в приложении к возможности их применения в терапии БП.

Следует указать, что вводные этой таблицы являются, в значительной мере, упрощением. Так, например, существуют разночтения в оценке уровня иммуногенности эмбриональных СК; степень риска развития ксенозоонозов у реципиентов прямо зависит от используемых протоколов получения первичных линий ЭСК, их культивирования и дифференциации *in vitro* и т. д. Ранее уже отмечалось, что СККМ и СК пуповинной крови являются весьма гетерогенными и содержат значительное число индивидуальных типов СК и клеток со сходными свойствами [2, 49, 58, 97, 98, 127]; в табл. 2 приведены характеристики МСК, как считающегося наиболее перспективным типом СККМ. Тем не менее, таблица позволяет сравнить ключевые свойства разнообразных типов СК в интересах оценки их потенциала в терапии БП (см. также рис. 2). Большинство свойств СК прямо определяется их биологической природой. Как ясно, лишь в отдельных случаях модификации существующих протоколов (основанные, в том числе, на применении новых материалов) способны приблизить значения по соответствующим параметрам к требуемым. Примерами такого подхода являются

Таблица 2

Важнейшие типы стволовых клеток, теоретически применимых в терапии болезни Паркинсона

Показатель	Эмбриональные стволовые клетки	Стволовые клетки костного мозга	Стволовые клетки пуповинной крови	Нейральные стволовые клетки	Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
Доступность исходного клеточного материала	Низкая	Высокая	Умеренная	Чрезвычайно низкая	Высокая
Возможность использования аутологичных клеток	Практически отсутствует	Существует	Существует, но малореальная	Практически отсутствует	Существует
Этические препятствия	Выражены	Отсутствуют	Практически отсутствуют	Выражены	Практически отсутствуют
Получение линий клеток	Чрезвычайно сложно	Относительно просто	Относительно просто	Чрезвычайно сложно	Сложно
Пролиферативный потенциал	Чрезвычайно высокий	Умеренный	Высокий	Низкий	Высокий
Эффективность экспансии клеточного материала	Высокая	Умеренная	Умеренная / высокая	Низкая	Высокая
Пластичность	Высочайшая	Высокая	Высокая	Низкая	Высокая
Иммуногенность	Низкая	Умеренная (для аутологичных клеток отсутствует)	Умеренная (для аутологичных клеток отсутствует)	Умеренная	Низкая (для аутологичных клеток отсутствует)

Окончание табл. 2

Показатель	Эмбриональные стволовые клетки	Стволовые клетки костного мозга	Стволовые клетки пуповинной крови	Нейральные стволовые клетки	Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
Направленная дифференциация в функциональные дофаминергические нейроны	Возможна и эффективна	Возможна	Возможна	Возможна	Отрабатывается
Риск развития у реципиентов патологии генетической природы	Существует	Существует (для аутологичных клеток отсутствует)	Существует (для аутологичных клеток отсутствует)	Отсутствует	Существует (для аутологичных клеток отсутствует)
Риск развития ксенозоонозов у реципиентов	Существует	Практически отсутствует	Практически отсутствует	Практически отсутствует	Практически отсутствует
Риск онкологических осложнений трансплантации	Выражен (тератома, нетератомные опухоли)	Существует (лейкозы)	Существует (лейкозы)	Отсутствует	Существует
Риск развития у реципиентов инфекционных заболеваний	Существует	Существует	Существует	Существует	Существует
Риск развития у реципиентов аутоиммунных заболеваний	Существует	Вероятно, существует (для аутологичных клеток отсутствует)	Существует	Вероятно, существует	Вероятно, существует (для аутологичных клеток отсутствует)
Разрешены к применению в терапии БП на территории РФ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

многочисленные модификации протоколов экспансии и дифференциации ЭСК in vitro с целью повышения их эффективности [50, 51], снижения экспозиции к потенциально ксеногенным факторам [14, 88] и так далее. Примером принципиально иного, радикального подхода, позволяющего в значительной степени решить сразу несколько практических проблем, является создание иПСК. В то же время, нельзя не отметить, что «искусственное» происхождение иПСК, основанное на генетической модификации соматических клеток, в сочетании с их высоким пролиферативным потенциалом (сходным с присущим собственно ЭСК) заставляет соблюдать чрезвычайную осторожность в отношении оценки возможности их практического применения. Таким образом, тщательное и комплексное изучение биологических свойств этих типов СК и их производных является абсолютно необходимым этапом отработки действующего протокола клеточной терапии БП.

Заключение

В заключительной части обзора предпринята попытка сравнить основные типы клеток, способных служить субстратом клеточной терапии БП (в формате заместительной или восстановительной клеточной терапии), и очертить наиболее важные аспекты клеточной терапии в данном приложении (*рис. 2*). Не вызывает сомнений значимость разнообразных рисков, связанных с применением большинства типов клеток, в том числе СК, включая хирургические, иммунологические, генетические и прочие риски. Тем не менее, прогресс в данной области бесспорен, обусловленный как накоплением научным сообществом фундаментальных знаний в области биологии СК разных типов, так и появлением новых видов материалов (фармакологических препаратов, культуральных сред, ростовых факторов и т. п.), способных упростить протоколы выделения, экспансии и направленной дифференциации СК *in vitro*. Все это вместе взятое позволяет надеяться, что клеточная терапия тяжелых форм паркинсонизма (и в первую очередь БП на поздних стадиях) достигнет уровня широкого внедрения в клиническую практику уже в течение ближайшего десятилетия. Разумеется, это может быть основано лишь на сбалансированной, реалистичной оценке существующих рисков и ожидаемой степени клинического улучшения в сочетании с тщательным отбором кандидатов на проведение

Рис. 2. Основные этапы клеточной терапии, основанной на применении стволовых клеток (СК). Сплошная стрелка указывает на этапы протоколов заместительной клеточной терапии, пунктирные — на то, что для некоторых типов клеток (СК костного мозга (СККМ), нейральные СК (НСК), индуцированные плюрипотентные СК (иПСК), СК пуповинной крови) не являются обязательными этапы экспансии и направленной дифференциации в дофаминергические нейроны in vitro, необходимые для эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), — при применении в формате восстановительной клеточной терапии. Кроме того, при использовании СК аутологичного происхождения не требуется проведение иммуносупрессорной терапии в посттрансплантационном периоде

трансплантационных процедур по формируемой системе критериев.

Литература

1. *Анисимов С. В.* Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани // Успехи геронтол. 2008. Т. 21 № 4. С. 575–592.

2. *Анисимов С. В.* Клеточная терапия болезни Паркинсона: II. Применение соматических стволовых клеток // Успехи геронтол. 2009. Т. 22 № 1. С. 150–166.

3. *Анисимов С. В.* Клеточная терапия болезни Паркинсона: III. Применение неонатальных, фетальных и эмбриональных стволовых клеток // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 296–315.

4. *Бочков Н. П., Воронина Е. С., Косякова Н. В. и др.* Хромосомная изменчивость мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 143 (1). С. 122–126.

5. *Глазко Т. Т., Межевикина Л. М., Бойко А. А., Фесенко Е. Е.* «Цепная» кариотипическая эволюция эмбриональных стволовых клеток линии R1 in vitro // Цитология. 2005. Т. 47 (8). С. 679–685.

6. *Гринчук Т. М., Иванцов К. М., Алексеенко Л. Л. и др.* Характеристика культуры мезенхимных стволовых клеток мыши, экспрессирующих GFP // Цитология. 2008. Т. 50 (12). С. 1030–1035.

7. *Иванюшкин А. Я.* Морально-этические проблемы искусственного аборта // В кн.: Введение в биоэтику: Учеб. пос. / Под ред. Б. Г. Юдина, П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.

8. *Иванюшкин А. Я.* Новые репродуктивные технологии: этико-правовые проблемы // В кн.: Введение в биоэтику: Учеб. пос. / Под ред. Б. Г. Юдина, П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.

9. *Никольский Н. Н., Габай И. А., Сомова Н. В.* Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы // Цитология. 2007. Т. 49 (7). С. 529–537.

10. *Тищенко П. Д.* Медицинская генетика и этика // В кн.: Введение в биоэтику: Учеб. пос. / Под ред. Б. Г. Юдина, П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.

11. *Тищенко П. Д.* Моральные проблемы трансплантологии // В кн.: Введение в биоэтику: Учеб. пос. / Под ред. Б. Г. Юдина, П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.

12. *Aldouri M. A., Ruggier R., Epstein O., Prentice H. G.* Adoptive transfer of hyperthyroidism and autoimmune thyroiditis following allogeneic bone marrow transplantation chronic myeloid leukaemia // Brit. J. Haemat. 1990. Vol. 74 (1). P. 118–119.

13. *Allan J. S., Broussard S. R., Michaels M. G. et al.* Amplification of simian retroviral sequences from human recipients of baboon liver transplants // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 1998. Vol. 14 (10). P. 821–824.

14. *Amit M., Margulets V., Segev H. et al.* Human feeder layers for human embryonic stem cells // Biol. Reprod. 2003. Vol. 68 (6). P. 2150–2156.

15. *Amit M., Shariki C., Margulets V., Itskovitz-Eldor J.* Feeder layer- and serum-free culture of human embryonic stem cells // Biol. Reprod. 2004. Vol. 70 (3). P. 837–845.

16. *Ando T., Yujiri T., Mitani N. et al.* Donor cell-derived acute myeloid leukemia after unrelated umbilical cord blood transplantation // Leukemia. 2006. Vol. 20 (4). P. 744–745.

17. *Aubert J., Stavridis M. P., Tweedie S. et al.* Screening for mammalian neural genes via fluorescence-activated cell sorter purification of neural precursors from Sox1-gfp knock-in mice // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100 (Suppl. 1). P. 11836–11841.

18. *Avital I., Moreira A. L., Klimstra D. S. et al.* Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplantation // Stem Cells. 2007. Vol. 25 (11). P. 2903–2909.

19. *Baier P. C., Schindehütte J., Thinyane K. et al.* Behavioral changes in unilaterally 6-hydroxy-dopamine lesioned rats after transplantation of differentiated mouse embryonic stem cells without morphological integration // Stem Cells. 2004. Vol. 22 (3). P. 396–404.

20. *Bargetzi M., Schönberger A., Tichelli A. et al.* Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 20 (7). P. 607–609.

21. *Barozzi P., Luppi M., Facchetti F. et al.* Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors // Nat. Med. 2003. Vol. 9 (5). P. 554–561.

22. Bellou A., Kanny G., Fremont S., Moneret-Vautrin D. A. Transfer of atopy following bone marrow transplantation // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997. Vol. 78 (5). P. 513–516.

23. Ben-Hur T., Idelson M., Khaner H. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats // Stem Cells. 2004. Vol. 22 (7). P. 1246–1255.

24. Bieberich E., Silva J., Wang G. et al. Selective apoptosis of pluripotent mouse and human stem cells by novel ceramide analogues prevents teratoma formation and enriches for neural precursors in ES cell-derived neural transplants // J. Cell Biol. 2004. Vol. 167 (4). P. 723–734.

25. Bielorai B., Deeg H. J., Weintraub M. et al. B-cell lymphoma developing in the donor 9 years after donor-origin acute myeloid leukemia post bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 2003. Vol. 31 (10). P. 931–934.

26. Bigdeli N., Andersson M., Strehl R. et al. Adaptation of human embryonic stem cells to feeder-free and matrix-free culture conditions directly on plastic surfaces // J. Biotechnol. 2008. Vol. 133 (1). P. 146–153.

27. Björklund L. M., Sanchez-Pernaute R., Chung S. et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99 (4). P. 2344–2349.

28. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic stem cells // Adv. Cancer Res. 2008. Vol. 100. P. 133–158.

29. Bodvarsson S., Burlingham W., Kusaka S. et al. Donor-derived small cell lung carcinoma in a kidney transplant recipient // Cancer. 2001. Vol. 92 (9). P. 2429–2434.

30. Boer G. J. Restorative Therapies for Parkinson's Disease: Ethical Issues // In: Brundin P., Olanow C.W., eds. Restorative Therapies in Parkinson's Disease. New York, USA: Springer US, 2006. P. 12–49.

31. Boer G. J. Ethical issues in neurografting of human embryonic cells // Theor. Med. Bioeth. 1999. Vol. 20 (5). P. 461–475.

32. Boyd C. N., Ramberg R. C., Thomas E. D. The incidence of recurrence of leukemia in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation // Leuk. Res. 1982. Vol. 6 (6). P. 833–837.

33. Brederlau A., Correia A. S., Anisimov S. V. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of in vitro differentiation on graft survival and teratoma formation // Stem Cells. 2006. Vol. 24 (6). P. 1433–1440.

34. Brimble S. N., Zeng X., Weiler D. A. et al. Karyotypic stability, genotyping, differentiation, feeder-free maintenance, and gene expression sampling in three human embryonic stem cell lines derived prior to August 9, 2001 // Stem Cells Dev. 2004. Vol. 13 (6). P. 585–597.

35. Bruno B., Sorasio R., Barozzi P. et al. Kaposi's sarcoma triggered by endogenous HHV-8 reactivation after non-myeloablative allogeneic haematopoietic transplantation // Europ. J. Haematol. 2006. Vol. 76 (4). P. 342–347.

36. Brunstein C. G., Hirsch B. A., Hammerschmidt D. et al. Leukemia in donor cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // Bone Marrow Transplant. 2002. Vol. 29 (12). P. 999–1003.

37. Buzzard J. J., Gough N. M., Crook J. M., Colman A. Karyotype of human ES cell during extended culture // Nat. Biotechnol. 2004. Vol. 22 (4). P. 381–382.

38. Caisander G., Park H., Frej K. et al. Chromosomal integrity maintained in five human embryonic stem cell lines prolonged in vitro culture // Chromosome Res. 2005. Vol. 14 (2). P. 131–137.

39. Campbell A., Nycum G. Harmonizing the international regulation of embryonic stem cell research: possibilities, promises and potential pitfalls // Med. Law Int. 2005. Vol. 7 (2). P. 113–148.

40. Cao F., van der Bogt K. E., Sadrzadeh A. et al. Spatial and temporal kinetics of teratoma formation from murine embryonic stem cell transplantation // Stem Cells Dev. 2007. Vol. 16 (6). P. 883–891.

41. Caspi O., Huber I., Kehat I. et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 50 (19). P. 1884–1893.

42. Catalina P., Montes R., Ligero G. et al. Human ESCs predisposition to karyotypic instability: Is a matter of culture adaptation or differential vulnerability among hESC lines due to inherent properties? // Molec. Cancer. 2008. Vol. 7. 76.

43. Cetin Z., Tezcan G., Karauzum S. B. et al. Donor cell-derived acute myeloblastic leukemia after allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia // J. pediat. Haemat. Oncol. 2006. Vol. 28 (11). P. 763–767.

44. Chen X. J., Sun F. Y., Xie Q. L. et al. Cloning and high level nonfusion expression of recombinant human basic fibroblast growth factor in Escherichia coli // Acta Pharmacol. Sin. 2002. Vol. 23 (9). P. 782–786.

45. Cheng L., Hammond H., Ye Z. et al. Human adult marrow cells support prolonged expansion of human embryonic stem cells in culture // Stem Cells. 2003. Vol. 21 (2). P. 131–142.

46. Choo A. B., Tan H. L., Ang S. N. et al. Selection against undifferentiated human embryonic stem cells by a cytotoxic antibody recognizing podocalyxin-like protein-1 // Stem Cells. 2008. Vol. 26 (6). P. 1454–1463.

47. Christophersen N. S., Brundin P. Large stem cell grafts could lead to erroneous interpretations of behavioral results? // Nat. Med. 2007. Vol. 13 (2). P. 118.

48. Chung S., Shin B. S., Hedlund E. et al. Genetic selection of sox1GFP-expressing neural precursors removes residual tumorigenic pluripotent stem cells and attenuates tumor formation after transplantation // J. Neurochem. 2006. Vol. 97 (5). P. 1467–1480.

49. Colter D. C., Class R., DiGirolamo C. M., Prockop D. J. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97 (7). P. 3213–3218.

50. Correia A. S., Anisimov S. V., Li J. Y., Brundin P. Growth factors and feeder cells promote differentiation of human embryonic stem cells into dopaminergic neurons: a novel role for fibroblast growth factor-20 // Front. Neurosci. 2008. Vol. 2 (1). P. 26–34.

51. Correia A. S., Anisimov S. V., Roybon L. et al. Fibroblast growth factor-20 increases the yield of midbrain dopaminergic neurons derived from human embryonic stem cells // Front. Neuroanat. 2007. Vol. 1 (4). P. 1–9.

52. Cowan C. A., Klimanskaya I., McMahon J. et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 350 (13). P. 1353–1356.

53. Daley G. Q., Ahrlund Richter L., Auerbach J. M. et al. Ethics. The ISSCR guidelines for human embryonic stem cell research // Science. 2007. Vol. 315 (5812). P. 603–604.

54. Daly A. S., Kamel-Reid S., Lipton J. H. et al. Acute leukemia of donor origin arising after stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia // Leuk. Res. 2004. Vol. 28 (10). P. 1107–1111.

55. de Medeiros B. C., Rezuke W. N., Ricci A. et al. Kaposi's sarcoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia // Acta Haemat. 2000. Vol. 104 (2-3). P. 115–118.

56. Deeg H. J., Sanders J., Martin P. et al. Secondary malignancies after marrow transplantation // Exp. Haemat. 1984. Vol. 12 (8). P. 660–666.

57. Detry O., De Roover A., de Leval L. et al. Transmission of an undiagnosed sarcoma to recipients of kidney and liver grafts procured in a non-heart beating donor // Liver Transpl. 2005. Vol. 11 (6). P. 696–699.

58. D'Ippolito G., Diabira S., Howard G. A. et al. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential // J. Cell Sci. 2004. Vol. 117 (14). P. 2971–2981.

59. Domogatskaya A., Rodin S., Boutaud A., Tryggvason K. Laminin-511 but not -332, -111, or -411 enables mouse embryonic stem cell self-renewal in vitro // Stem Cells. 2008. Vol. 26 (11). P. 2800–2809.

60. Draper J. S., Smith K., Gokhale P. et al. Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells // Nat. Biotechnol. 2004. Vol. 22 (1). P. 53–54.

61. Dressel R., Schindehütte J., Kuhlmann T. et al. The tumorigenicity of mouse embryonic stem cells and in vitro differentiated neuronal cells is controlled by the recipients' immune response // PLoS One. 2008. Vol. 3 (7). e2622.

62. Elfenbein G. J., Brogaonkar D. S., Bias W. B. et al. Cytogenetic evidence for recurrence of acute myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation in donor hematopoietic cells // Blood. 1978. Vol. 52 (3). P. 627–636.

63. Ense at-Waser R., Santana A., Vicente-Salar N. et al. Isolation and characterization of residual undifferentiated mouse embryonic stem cells from embryoid body cultures by fluorescence tracking // In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. 2006. Vol. 42 (5–6). P. 115–123.

64. Erdö F., Bührle C., Blunk J. et al. Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003. Vol. 23 (7). P. 780–785.

65. Fairchild P. J., Robertson N. J., Minger S. L., Waldmann H. Embryonic stem cells: protecting pluripotency from alloreactivity // Curr. Opin. Immunol. 2007. Vol. 19 (5). P. 596–602.

66. Fialkow P. J., Thomas E. D., Bryant J. I., Neiman P. E. Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo // Lancet. 1971. Vol. 1 (7693). P. 251–255.

67. Flynn C. M., Kaufman D. S. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche // Blood. 2007. Vol. 109 (7). P. 2688–2692.

68. Franc s C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. Vol. 13 (11). P. 2768–2773.

69. Frank S., Müller J., Bonk C. et al. Transmission of glioblastoma multiforme through liver transplantation // Lancet. 1998. Vol. 352 (9121). P. 31.

70. Fraser C. J., Hirsch B. A., Dayton V. et al. First report of donor cell derived acute leukemia as a complication of umbilical cord blood transplantation // Blood. 2005. Vol. 106 (13). P. 4377–4380.

71. Freed C. R., Greene P. E., Breeze R. E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease // New Engl. J. Med. 2001. Vol. 344 (10). P. 710–719.

72. Fukuda H., Takahashi J., Watanabe K. et al. Fluorescence-activated cell sorting-based purification of embryonic stem cell-derived neural precursors averts tumor formation after transplantation // Stem Cells. 2006. Vol. 24 (3). P. 763–771.

73. Gerstenkorn C., Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient // Clin. Transplant. 2003. Vol. 17 (5). P. 473–476.

74. Glasser L., Meloni-Ehrig A., Greaves W. et al. Synchronous development of acute myeloid leukemia in recipient and donor after allogeneic bone marrow transplantation: report of a case with comments on donor evaluation // Transfusion. 2009. Vol. 49 (3). Vol. 555–562.

75. Gopcsa L., Barta A., Banyai A. et al. Acute myeloid leukaemia of donor cell origin developing 5 years after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia // Bone Marrow Transplant. 2002. Vol. 29 (5). P. 449–452.

76. Gossett T. C., Gale R. P., Fleischman H. et al. Immunoblastic sarcoma in donor cells after bone-marrow transplantation // New Engl. J. Med. 1979. Vol. 300 (16). P. 904–907.

77. Guo J., Jauch A., Heidi H. G. et al. Multicolor karyotype analyses of mouse embryonic stem cells // In Vitro Cell Develop. Biol. Anim. 2005. Vol. 41 (8–9). P. 278–283.

78. Hamaki T., Kajiwara K., Kami M. et al. Donor cell-derived acute monoblastic leukemia involving MLL gene translocation in an adult patient who received umbilical cord blood transplantation // Bone Marrow Transplant. 2008. Vol. 41 (1). P. 91–92.

79. Hara A., Aoki H., Taguchi A. et al. Neuron-like differentiation and selective ablation of undifferentiated embryonic stem cells containing suicide gene with Oct-4 promoter // Stem Cells Dev. 2008. Vol. 17 (4). P. 619–627.

80. Healey P. J., Davis C. L. Transmission of tumours by transplantation // Lancet. 1998. Vol. 352 (9121). P. 2–3.

81. Heins N., Englund M. C., Sjoblom C. et al. Derivation, characterization, and differentiation of human embryonic stem cells // Stem Cells. 2004. Vol. 22 (3). P. 367–376.

82. Helg C., Adatto M., Salomon D. et al. Kaposi's sarcoma following allogeneic bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1994. Vol. 14 (6). P. 999–1001.

83. Hentze H., Soong P. L., Wang S. T. et al. Teratoma formation by human embryonic stem cells: Evaluation of essential parameters for future safety studies // Stem Cell Res. 2009. Vol. 2 (3). P. 198–210.

84. Hertenstein B., Hambach L., Bacigalupo A. et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation--a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Haematologica. 2005. Vol. 90 (7). P. 969–975.

85. Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1994. Vol. 14 (1). P. 161–164.

86. Hoffman L. M., Hall L., Batten J. L. et al. X-inactivation status varies in human embryonic stem cell lines // Stem Cells. 2005. Vol. 23 (10). P. 1468–1478.

87. Horii T., Nagao Y., Tokunaga T., Imai H. Serum-free culture of murine primordial germ cells and embryonic germ cells // Theriogenology. 2003. Vol. 59 (5-6). P. 1257–1264.

88. Hovatta O., Mikkola M., Gertow K. et al. A culture system using human foreskin fibroblasts as feeder cells allows production of human embryonic stem cells // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18 (7). P. 1404–1409.

89. Inzunza J., Gertow K., Stromberg M. A. et al. Derivation of human embryonic stem cell lines in serum replacement medium using postnatal human fibroblasts as feeder cells // Stem Cells. 2005. Vol. 23 (4). P. 544–549.

90. Jung J., Hackett N. R., Pergolizzi R. G. et al. Ablation of tumor-derived stem cells transplanted to the central nervous system by genetic modification of embryonic stem cells with a suicide gene // Hum. Gene Ther. 2007. Vol. 18 (12). P. 1182–1192.

91. Kawasaki H., Mizuseki K., Nishikawa S. et al. Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity // Neuron. 2000. Vol. 28 (1). P. 31–40.

92. Keene C. D., Chang R. C., Leverenz J. B. et al. A patient with Huntington's disease and long-surviving fetal neural transplants that developed mass lesions // Acta neuropathol. 2009. Vol. 117 (3). P. 329–338.

93. Khatib R., Ebrahim Z., Rezai A. et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2008. Vol. 20 (1). P. 36–40.

94. Kim H. S., Oh S. K., Park Y. B. et al. Methods for derivation of human embryonic stem cells // Stem Cells. 2005. Vol. 23 (9). P. 1228–1233.

95. Kishimoto Y., Yamamoto Y., Ito T. et al. Transfer of autoimmune thyroiditis and resolution of palmoplantar pustular psoriasis following allogeneic bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 19 (10). P. 1041–1043.

96. Klimanskaya I., Chung Y., Meisner L. et al. Human embryonic stem cells derived without feeder cells // Lancet. 2005. Vol. 365 (9471). P. 1636–1641.

97. Kögler G., Sensken S., Airey J. A. et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential // J. exp. Med. 2004. Vol. 200 (2). P. 123–135.

98. Kucia M., Reca R., Campbell F. R. et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow // Leukemia. 2006. Vol. 20 (5). P. 857–869.

99. Lampeter E. F., McCann S. R., Kolb H. Transfer of diabetes type 1 by bone marrow transplantation // Lancet. 1998. Vol. 351 (9102). P. 568–569.

100. Langford G. A., Yannoutsos N., Cozzi E. et al. Production of pigs transgenic for human decay accelerating factor // Transplant. Proc. 1994. Vol. 26 (30). P. 1400–1401.

101. Levenstein M. E., Ludwig T. E., Xu R. H. et al. Basic *FGF* support of human embryonic stem cell self-renewal // Stem Cells. 2006. Vol. 24 (3). P. 568–574.

102. Levy Y. S., Stroomza M., Melamed E., Offen D. Embryonic and adult stem cells as a source for cell therapy in Parkinson's disease // J. molec. Neurosci. 2004. Vol. 24 (3). P. 353–386.

103. Li Y., Powell S., Brunette E. et al. Expansion of human embryonic stem cells in defined serum-free medium devoid of animal-derived products // Biotechn. Bioeng. 2005. Vol. 91 (6). P. 688–698.

104. Lindvall O., Björklund A. Cell therapy in Parkinson's disease // NeuroRx. 2004. Vol. 1 (4). P. 382–393.

105. Ludwig T. E., Bergendahl V., Levenstein M. E. et al. Feeder-independent culture of human embryonic stem cells // Nat. Methods. 2006. Vol. 3 (8). P. 637–646.

106. Ludwig T. E., Levenstein M. E., Jones J. M. et al. Derivation of human embryonic stem cells in defined conditions // Nat. Biotechn. 2006. Vol. 24 (2). P. 185–187.

107. Luppi M., Barozzi P., Schulz T. F. et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 343 (19). P. 1378–1385.

108. Maitra A., Arking D. E., Shivapurkar N. et al. Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells // Nat. Genet. 2005. Vol. 37 (10). P. 1099–1103.

109. Martin M. J., Muotri A., Gage F., Varki A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid // Nat. Med. 2005. Vol. 11 (2). P. 228–232.

110. Matsunaga T., Murase K., Yoshida M. et al. Donor cell derived acute myeloid leukemia after allogeneic cord blood transplantation in a patient with adult T-cell lymphoma // Amer. J. Haemat. 2005. Vol. 79 (4). P. 294–298.

111. Michaels M. G. Infectious concerns of cross-species transplantation: xenozoonoses // Wld J. Surg. 1997. Vol. 21 (9). P. 968–974.

112. Michaels M. G., Kaufman C., Volberding P. A. et al. Baboon bone-marrow xenotransplant in a patient with advanced HIV disease: case report and 8-year follow-up // Transplantation. 2004. Vol. 78 (11). P. 1582–1589.

113. Minchinton R. M., Waters A. H., Kendra J., Barrett A. J. Autoimmune thrombocytopenia acquired from an allogeneic bone marrow graft // Lancet. 1982. Vol. 2 (8299). P. 627–629.

114. Mitsui H., Nakazawa T., Tanimura A. et al. Donor cell-derived chronic myeloproliferative disease with t(7;11)(p15;p15) after cord blood transplantation in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // Int. J. Haemat. 2007. Vol. 86 (2). P. 192–195.

115. Moriya K., Yoshikawa M., Ouji Y. et al. Embryonic stem cells reduce liver fibrosis in CCl4-treated mice // Int. J. Exp. Pathol. 2008. Vol. 89 (6). P. 401–409.

116. Murata M., Ishikawa Y., Ohashi H. et al. Donor cell leukemia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review // Int. J. Haemat. 2008. Vol. 88 (1). P. 111–115.

117. Niederwieser D., Gentilini C., Hegenbart U. et al. Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? // Bone Marrow Transplant. 2004. Vol. 34 (8). P. 657–665.

118. Nussbaum J., Minami E., Laflamme M. A. et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response // FASEB J. 2007. Vol. 21 (7). P. 1345–1357.

119. Olanow C. W., Goetz C. G., Kordower J. H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease // Ann. Neurol. 2003. Vol. 54 (3). P. 403–414.

120. Palencia S. I., Rodr guez-Peralto J. L., Castaño E. et al. Kaposi's sarcoma after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation // Int. J. Dermat. 2003. Vol. 42 (8). P. 647–649.

121. Paradis K., Langford G., Long Z. et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue // Science. 1999. Vol. 285 (5431). P. 1236–1241.

122. Pollak P., Krack P. Deep-brain stimulation for movement disorders // In: Jankovic J. J., Tolosa E., eds. Parkinson's disease & movement disorders. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 653–691.

123. Pruszak J., Sonntag K. C., Aung M. H. et al. Markers and methods for cell sorting of human embryonic stem cell-derived neural cell populations // Stem Cells. 2007. Vol. 25 (9). P. 2257–2268.

124. Rajala K., Hakala H., Panula S. et al. Testing of nine different xeno-free culture media for human embryonic stem cell cultures // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22 (5). P. 1231–1238.

125. Raman T., Marik P. E. Fungal infections in bone marrow transplant recipients // Expert Opin. Pharmacother. 2006. Vol. 7 (3). P. 307–315.

126. Reddy P., Arora M., Guimond M., Mackall C. L. GVHD: a continuing barrier to the safety of allogeneic transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2008. Vol. 15 (1 Suppl). P. 162–168.

127. Reyes M., Lund T., Lenvik T. et al. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells // Blood. 2001. Vol. 98 (9). P. 2615–2625.

128. Richards M., Fong C. Y., Chan W. K. et al. Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells // Nat. Biotechn. 2002. Vol. 20 (9). P. 933–936.

129. Richards M., Tan S., Fong C. Y. et al. Comparative evaluation of various human feeders for prolonged undifferentiated growth of human embryonic stem cells // Stem Cells. 2003. Vol. 21 (5). P. 546–556.

130. Rosler E., Fisk G. J., Ares X. et al. Long-term culture of human embryonic stem cells in feeder-free conditions // Develop. Dyn. 2004. Vol. 229 (2). P. 259–274.

131. Roy N. S., Cleren C., Singh S. K. et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes // Nat. Med. 2006. Vol. 12 (11). P. 1259–1268.

132. Sala-Torra O., Hanna C., Loken M. R. et al. Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2006. Vol. 12 (5). P. 511–517.

133. Sansur C. A., Frysinger R. C., Pouratian N. et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement // J. Neurosurg. 2007. Vol. 107 (5). P. 998–1003.

134. Schubach W. H., Hackman R., Neiman P. E. et al. A monoclonal immunoblastic sarcoma in donor cells bearing Epstein-Barr virus genomes following allogeneic marrow grafting for acute lymphoblastic leukemia // Blood. 1982. Vol. 60 (1). P. 180–187.

135. Schuldiner M., Itskovitz-Eldor J., Benvenisty N. Selective ablation of human embryonic stem cells expressing a «suicide» gene // Stem Cells. 2003. Vol. 21 (3). P. 257–265.

136. Schulz T. C., Noggle S. A., Palmarini G. M. et al. Differentiation of human embryonic stem cells to dopaminergic neurons in serum-free suspension culture // Stem Cells. 2004. Vol. 22 (7). P. 1218–1238.

137. Sjögren-Jansson E., Zetterström M., Moya K. et al. Large-scale propagation of four undifferentiated human embryonic stem cell lines in a feeder-free culture system // Dev. Dyn. 2005. Vol. 233 (4). P. 1304–1314.

138. Skottman H., Dilber M. S., Hovatta O. The derivation of clinical-grade human embryonic stem cell lines // FEBS Let. 2006. Vol. 580 (12). P. 2875–2878.

139. Smith C. I., Aarli J. A., Bieberfeld P. et al. Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation. Evidence for a donor origin // New Engl. J. Med. 1983. Vol. 309 (25). P. 1565–1568.

140. Steward C. G., Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders // Arch. Dis. Childh. 2005. Vol. 90 (12). P. 1259–1263.

141. Stojkovic P., Lako M., Przyborski S. et al. Human-serum matrix supports undifferentiated growth of human embryonic stem cells // Stem Cells. 2005. Vol. 23. (7). P. 895–902.

142. Stojkovic P., Lako M., Stewart R. et al. An autogeneic feeder cell system that efficiently supports growth of undifferentiated human embryonic stem cells // Stem Cells. 2005. Vol. 23 (3). P. 306–314.

143. Sturfelt G., Lenhoff S., Sallerfors B. et al. Transplantation with allogenic bone marrow from a donor with systemic lupus erythematosus (SLE): successful outcome in the recipient and induction of an SLE flare in the donor // Ann. Rheum. Dis. 1996. Vol. 55 (9). P. 638–641.

144. Suemori H., Yasuchika K., Hasegawa K. et al. Efficient establishment of human embryonic stem cell lines and long-term maintenance with stable karyotype by enzymatic bulk passage // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006. Vol. 34 (3). P. 926–932.

145. Tallheden T., van der Lee J., Brantsing C. et al. Human serum for culture of articular chondrocytes // Cell Transplant. 2005. Vol. 14 (7). P. 469–479.

146. Tamariz-Martel R., Maldonado M. S., Carrillo R. et al. Kaposi's sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation in a child // Haematologica. 2000. Vol. 85 (8). P. 884–885.

147. Thinyane K., Baier P. C., Schindehutte J. et al. Fate of pre-differentiated mouse embryonic stem cells transplanted in unilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats: histological characterization of the grafted cells // Brain Res. 2005. Vol. 1045 (1–2). P. 80–87.

148. Thomson J. A., Wilson R. M., Franklin I. M. Transmission of thyrotoxicosis of autoimmune type by sibling allogeneic bone marrow transplant // Europ. J. Endocr. 1995. Vol. 133 (5). P. 564–566.

149. Umemura A., Jaggi J. L., Hurtig H. I. et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients // J. Neurosurg. 2003. Vol. 98 (4). P. 779–784.

150. Unger C., Skottman H., Blomberg P. et al. Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines // Hum. Molec. Genet. 2008. Vol. 17 (R1). R48–53.

151. Vesper J., Haak S., Ostertag C., Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients — analysis of outcome and complications // BMC Neurol. 2007. Vol. 7. 7.

152. Wang G., Zhang H., Zhao Y. et al. Noggin and *bFGF* cooperate to maintain the pluripotency of human embryonic stem cells in the absence of feeder layers // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 330 (3). P. 934–942.

153. Wang L., Li L., Menendez P. et al. Human embryonic stem cells maintained in the absence of mouse embryonic fibroblasts or conditioned media are capable of hematopoietic development // Blood. 2005. Vol. 105 (12). P. 4598–4603.

154. Ware C. B., Nelson A. M., Blau C. A. A comparison of NIH-approved human ESC lines // Stem Cells. 2006. Vol. 24 (12). P. 2677–2684.

155. Waterhouse M., Themeli M., Metaxas Y. et al. Horizontal DNA and mRNA transfer between donor and recipient cells after allogeneic hematopoietic cell transplantation? // Front Biosci. 2009. Vol. 14. P. 2704–2713.

156. Weaver F. M., Follett K., Stern M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial // J.A.M.A. 2009. Vol. 301 (1). P. 63–73.

157. Xie C. Q., Zhang J., Xiao Y. et al. Transplantation of human undifferentiated embryonic stem cells into a myocardial infarction rat model // Stem Cells Dev. 2007. Vol. 16 (1). P. 25–29.

158. Xu C., Inokuma M. S., Denham J. et al. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells // Nat. Biotechn. 2001. Vol. 19 (10). P. 971–974.

159. Xu R. H., Peck R. M., Li D. S. et al. Basic *FGF* and suppression of BMP signaling sustain undifferentiated proliferation of human ES cells // Nat. Methods. 2005. Vol. 2 (3). P. 185–190.

160. Yoo S. J., Yoon B. S., Kim J. M. et al. Efficient culture system for human embryonic stem cells using autologous human embryonic stem cell-derived feeder cells // Exp. Molec. Med. 2005. Vol. 37 (5). P. 399–407.

161. Zhou C. Y., McInnes E., Copeman L. et al. Transgenic pigs expressing human CD59, in combination with human membrane cofactor protein and human decay-accelerating factor // Xenotransplantation. 2005. Vol. 12 (2). P. 142–148.

162. Zoloth L. Immortal cells, moral selves: the ethical considerations of human stem cell research // In: Nucez K. B. T., Garibay L. C., eds. C lulas troncales. Aspectos cient ficos-filos ficos y jur dicos. Mexico City, Mexico: Universidad Nacional Aut noma de M xico, 2006. P. 25–54.

163. Zoloth L. The ethics of human stem cell research: immortal cells, mortal selves // In: R. P. Lanza, J. Gearhart, B. Hogan, eds. Essentials of stem cell biology. San Diego, USA: Academic Press, 2006. P. 479–488.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 418–439

S. V. Anisimov

CELL THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE: IV. RISKS AND FUTURE TRENDS

Institute of Cytology RAS, 4 Tikhoretskiy pr., St. Petersburg 194064, Russia & V. A. Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology, 2 ul.Akkuratova, St. Petersburg 197341, Russia; e-mail: askold5@front.ru

Motor dysfunctions in Parkinson's disease are believed to be primarily due to the degeneration of dopaminergic neurons located in the substantia nigra pars compacta. Numerous cell replacement therapy approaches have been developed and tested, including these based on donor cell transplantation (embryonic and adult tissue-derived), adult mesenchymal stem cells (hMSCs)-, neural stem cells (hNSCs)- and finally human embryonic stem cells (hESCs)-based. Despite the progress achieved, numerous difficulties prevent wider practical application of stem cell-based therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease. Among the latter, ethical, safety and technical issues stand out. Current series of reviews (Cell therapy for Parkinson's disease: I. Embryonic and adult donor tissue-based applications; II. Adult stem cell-based applications; III. Neonatal, fetal and embryonic stem cell-based applications; IV. Risks and future trends) aims providing a balanced and updated view on various issues associated with cell types (including stem cells) in regards to their potential in the treatment of Parkinson's disease. Essential features of the individual cell subtypes, principles of available cell handling protocols, transplantation, and safety issues are discussed extensively.

***Key words**: Parkinson's disease, cell therapy, stem cells*

© A. I. Bozhkov, N. G. Menzyanova, 2009
УДК 615.874:616.36

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 440–447

A. I. Bozhkov, N. G. Menzyanova

CALORIE RESTRICTED DIET INDUCES ALTERNATIVE PATHWAYS OF LIPID METABOLISM FOR SUPPORT OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN REGENERATING LIVER

Kharkov Karazin National University, Institute of Biology, 4 Svobody pl., Kharkov 61077, Ukraine; e-mail: menage@inbox.ru

This study deals with quality and quantity lipid composition of blood serum and liver, DNA synthesis activity (incorporation of H^3-thymidine) in liver in 24 h after partial hepatectomy (PH) in 22-month-old Wistar rats, maintained for 21 months on calorie restricted diet (CRD) and on standard diet *ad libitum* (SD). The contain of lipids in blood serum and activity of RA-label incorporation (^{14}*C-Na*-acetate) in serum lipids in 24 h after PH were the same in CRD-fed and SD-fed animals. Quantitative and qualitative composition of lipids in microsomes of regenerating liver also was the same for both groups of rats. In regenerating liver of CRD-fed animals lipid contain in cytosol was 1,8-fold more, but pool of lipid droplets (LD) was 1,5-fold less than in regenerating liver of SD-fed animals. Activity of RA-label incorporation in lipids of microsomes, cytosol and LD pool of regenerating liver of CRD-fed animals was significantly higher, than in SD-fed ones. Activity of RA-label incorporation in lipid fractions and its distribution among cytosol lipids and LD pool lipids differed significantly between SD- and CRD-fed animals. Activity of DNA synthesis in regenerating liver of 22-month-old animals on CRD and SD was the same. It is supposed that calorie restriction induces alternative pathways of lipid metabolism to support proliferation processes in liver after PH.

Key words: calorie restricted diet, partial hepatectomy, regenerating liver, lipids, DNA synthesis

Introduction

Calorie restriction increases lifespan of laboratory animals [11, 16]. On the one hand, experimental lifespan increase can be related to «retardation» of development and to «delaying» of realization of ontogenesis of calorie restricted animals. On the other hand, conversion of animals on calorie restriction is accompanied with death of some experimental animals. This implies calorie restriction-dependent selection of animals with epigenotype «increased lifespan» [2]. It is possible that under calorie restriction both presumptions are realized. Study of calorie restriction-dependent mechanisms of lifespan increase will allow better to understand the consistent patterns of regulation of ontogenesis, to estimate the possibilities of more application of calorie restriction in experimental gerontology.

One of the central problems of prolongation of life is life quality — ability to adapt different environmental conditions on late stages of ontogenesis. Study of adaptive strategies on late stages of ontogenesis can make an essential contribution to understanding of lifespan increase mechanisms under calorie restriction. Calorie restriction is known to induce the «reprogramming» of metabolism [10, 13, 14, 18, 19]. This evidence suggests that calorie restricted animals have considerably changed adaptation strategies to different environmental factors.

Regenerating liver is an applicable model to study the adaptive processes under calorie restriction. Semi-synchronous hepatocyte proliferation and steatosis are the key events in liver after partial hepatectomy (PH) [6, 7, 15]. Dynamics of steatosis in regenerating liver coincides with dynamics of DNA synthesis activity [3]. It is possible that development of PH-related steatosis is caused not only by abrupt increase of necessarily in energy substrates and plastic material for membrane structures but by involvement of lipids to regulation of proliferation.

Long-term calorie restriction of animals causes considerable decrease of fat deposits. This can influence significantly the progression of steatosis in liver after PH and as a result can form the specific strategy of regeneration under calorie restriction. In this relation we determine the DNA synthesis activity, contain and synthesis activity of lipids in three intracellular lipid pools in regenerating liver (lipid droplets, cytosol lipids, lipids of microsomal membranes) in 22-month-old animals maintained on a calorie restriction diet (CRD) and on standard diet *ad libitum* (SD).

Materials and methods

Animals

The 22-month-old male Wistar rats maintained for 21 months on standard diet ad libitum (SD) and on calo-

rie restricted diet (CRD) were used in the experiments. They were kept at 24 °C on a cycle of 12 h light/12 h darkness. Partial hepatectomy (PH) was conducted by Higgins-Anderson method excising $^2/_3$ of liver under general ether anaesthesia. The animals were killed through decapitation in 24 h after PH. Radioactive (RA) labels — H^3-thymidine (1 mBq/100 g) and C^{14}-sodium acetate (4 mBq/100 g) («Isotop», Russia) were injected intraperitoneally 45 min before decapitation. After decapitation the blood was collected to obtain serum.

Separation of subcellular fractions from liver homogenate

All the procedures of separation of subcellular fractions were conducted at t=4 °C. The liver was perfused with 0,25M sucrose and was homogenized in 0,25M sucrose containing 0,05M KCl; 0,05M $MgCl_2$; 0,25M tris-HCl, pH 7,6. Subcellular fractions (nuclei, microsomes, cytosol) were isolated as described in [3, 5]. Lipid droplets (LD) were isolated by flotation. Post-mitochondrial fraction of liver homogenate was centrifuged at 105000 g, 90 min. After centrifugation lipid slick (fraction of LD) was collected off the surface of supernatant. LD were suspended in 0,25M sucrose, centrifuged under the same conditions. From the isolated LD lipids were extracted.

Cytosol fraction after LD isolation was used for lipid extraction. This lipid pool was named by cytosol lipids.

The lipids were extracted according to the Bligh and Dyer [1] and separated by TLC method as described [17]. DNA was hydrolysed in 5 % $HClO_4$ (T=95 °C, 20 min). Protein content in subcellular fraction was determined by Lowry. Radioactivity of DNA hydrolisates and lipid fractions were determined by liquid scintillation counter «Beckman» (USA) [17].

Results

Activity of proliferation in regenerating liver (24 h after PH)

Activity of DNA synthesis was estimated by H^3-thymidine incorporation in 24 h after PH when the first peak of it is notable in regenerating liver. It was found that activity of DNA synthesis was the same in animals fed on SD and CRD (*tabl. 1*). There were no significant differences in pool of precursors also (see tabl. 1).

Obtained data suggest that PH-induced proliferation in 22-month-old animals fed on CRD for 21 months was the same as in 22-month-old animals fed on SD.

It is worth mentioning that calorie-restricted 22-month-old animals weighed 68 % less than SD-fed 22-month-old animals (*tabl. 2*). Related liver weight of calorie restricted rats was by 1,6 times less than this one of SD-fed animals (2,8 and 4,6 % of body weight, accordingly). Decrease of relative liver weight under long-term calorie restriction (during 21 months) did not affect its regeneration activity after PH — activity of liver cell proliferation was the same for CRD and SD-fed rats.

Lipid composition and RA-label incorporation in lipids of blood serum

Total lipids contain and activity of RA-label incorporation in total lipids of blood serum of CRD and SD-fed animals in 24 h after PH did not differ (*tabl. 3*). Analysis of serum lipid composition and determination of radioactivity of some lipid fractions revealed certain differences between CRD and SD-fed animals (*fig. 1*). Thus, in calorie-restricted animals in 24 h after PH contain of triacylglycerols (TG) in blood serum was 1,6-fold less than in SD-fed animals. It is possible that for CRD-fed animals it was related to decrease of fat deposits, where TG is the main form

Table 1

Activity of DNA synthesis and RA of pool of precursors in regenerating liver of 22-month-old animals on CRD and SD in 24 h after PH

Diet	DNA synthesis, cpm/mg	Pool of precursors, cpm/mg
SD	12000±2000	6000±700
CRD	16000±1500	5800±650

Remark. Activity of DNA synthesis was estimated by H^3-thymidine incorporation

Table 2

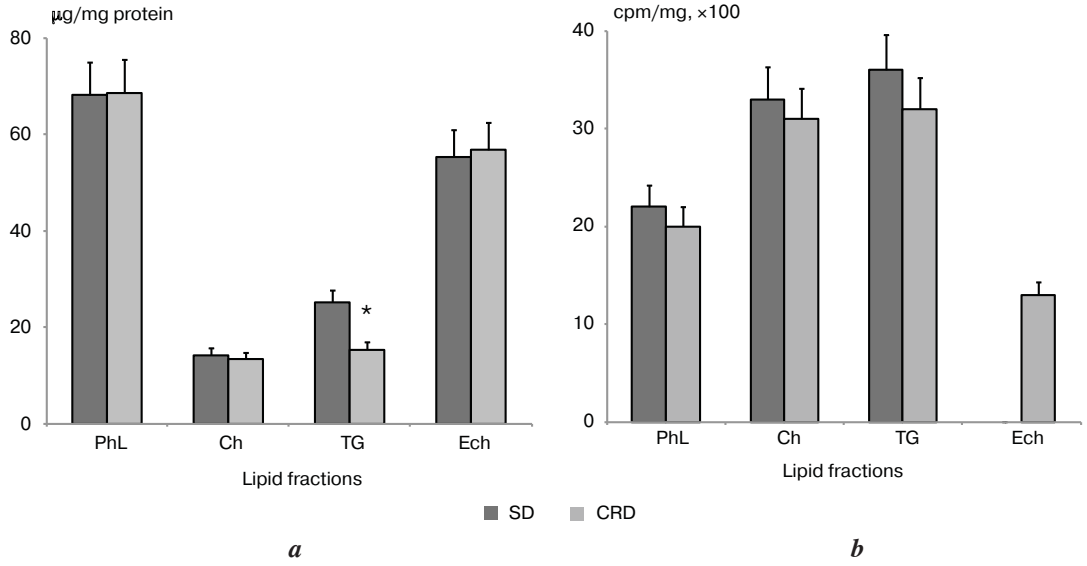
Body weight and relative liver weight (% of body weight) of 22-month-old animals under SD and CRD

Diet	Body weight, g	Relative liver weight, %
SD	354,33±10,92	4,60±0,51
CRD	114,60±3,06*	2,80±0,30*

Table 3

Contain of total lipids and RA of total lipids in blood serum of 22-month-old animals on CRD and SD in 24 h after PH

Diet	Total lipids, μg lipids/mg protein	RA, cpm/mg lipids
SD	21,61±1,19	3000±200
CRD	23,71±0,88	2600±360



PhL — phospholipids, Ch — cholesterol, TG — triacylglycerides, Ech — cholesterol esters

Fig. 1. Contain of lipid fractions (μg lipid/mg protein) (a) and RA of lipid fractions (cpm/mg, ×100) (b) in blood serum of 22-months-old rats on SD and CRD (24 h after PH)
*Fig. 1—4: * p<0,05 CRD-fed rats vs. SD-fed rats*

of lipid storage. But activity of RA-label incorporation into TG was the same for both groups of animals. This suggests that activity of TG synthesis de novo, at least, activity of synthesis of serum TG pool in old animals on SD and CRD in 24 h after PH was the same.

Contain of cholesterol esters (ECh) in blood serum of SD-fed and CRD-fed animals did not differ, but RA-label incorporated only into ECh of CRD-fed animals (see fig. 1). This evidence suggests that ECh of serum in SD-fed animals descended from deposited pools, in CRD-fed animals synthesized de novo cholesterol (Ch) and fatty acids took part in formation of serum ECh pool.

Contain of phospholipids (PhL) and Ch and activity of RA-label incorporation into these blood serum fractions in 24 h after PH did not differ in animals of both groups.

Revealed differences in serum pool of lipids in CRD-fed and SD-fed animals, perhaps, related to induction of alternative metabolic cycles after PH in calorie restricted animals.

Lipid composition and RA-label incorporation in LD pool of regenerating liver

Features of quantitative and qualitative lipid and protein composition, activity of RA-label incorporation in lipids and proteins of LD suggest that LD is specific functional lipid pool in regenerating liver. This lipid pool does not depend on activity of lipid synthesis in liver and form at the expense of transport of lipids from lipid deposits in regenerating liver [4, 12].

Taking into account that fat deposits decrease considerably in calorie restricted animals, it was interesting to determine features of formation of LD pool in period of first peak of DNA synthesis in regenerating liver of these animals (24 h after PH).

It was found that PH in CRD-fed animals induced formation of LD pool. At that LD pool in CRD-fed

Table 4

Contain of total lipids and RA of total lipids in LD pool, cytosol fraction and microsomes of regenerating liver of 22-month-old animals on CRD and SD in 24 h after PH

Fractions	SD		CRD	
	Total lipids, μg lipids/mg protein	RA, cpm/mg lipids	Total lipids, μg lipids/mg protein	RA, cpm/mg lipids
LD	807,47±110,25	1900±100	543,34±81,23*	4800±700*
Cytosol	42,83±2,77	1500±100	78,42±6,28*	2100±300*
Microsomes	443,86±32,54	3900±300	434,48±40,21	6500±500*

* $p<0,05$ CRD-fed rats vs. SD-fed rats

animals was only by 1,5 times less than in SD-fed animals (*tabl. 4*). But activity of RA-label incorporation in LD pool of regenerating liver in calorie restricted animals was 2,5-fold higher in comparison with SD-fed animals (see tabl. 4). Therefore LD pool in calorie restricted animals was forming to a great extent at the expense of transport in regenerating liver of synthesized de novo lipids and in SD-fed animals it was forming at the expense of transport in liver of deposited lipids (low activity of RA-label incorporation).

At the same time, activity of RA-label incorporation and its distribution between lipid fractions of LD differed considerably in CRD- and SD-fed animals (*fig. 2*). Revealed particularities of RA-label incorporation suggest that in CRD-fed animals PhL taking part in formation of LD were synthesized *de novo*, but in SD-fed animals deposited PhL took part in formation of LD (RA-label did not incorporate). Ch involving into LD composition was mobilized from deposited pools: both in CRD-fed animals and in SD-fed animals RA-label did not incorporate in Ch. Radioactivity of ECh fraction in CRD-fed animals was 1,7-fold less than in SD-fed animals. CRD- and SD-fed animals did not differ considerably in ECh contain in LD (see fig. 2). In this relation one may assume that in calorie restricted animals activity of synthesis *de novo* of ECh taking part in formation of LD was lower than in SD-fed ones.

Activity of RA-label incorporation in TG of LD pool in calorie restricted animals was higher than in SD-fed ones. Perhaps, this is caused by higher TG catabolism rate in calorie restricted animals [18].

Percentage of lipid fractions in LD pool of regenerating liver in SD-fed and CRD-fed animals differed only in Ch contain: in CRD-fed animals Ch percentage was by 1,4 times less (see fig. 2).

Thus, under conditions of long-term calorie restriction alternative variant of LD pool formation in regenerating liver was realized.

Cytosol lipids composition and RA-label incorporation in cytosol lipids of regenerating liver

In 24 h after PH lipid contain in cytosol of regenerating liver of CRD-fed animals was by 1,8 times more than in SD-fed animals (see tabl. 4). At this, activity of RA-label incorporation in cytosol lipids in this group was by 1,4 times higher in comparison with SD-fed animals. This evidence suggests that in 24 h after PH activity of lipid synthesis de novo in liver was considerably higher in calorie restricted animals. As a result lipid content in cytosol increased in these animals.

Determination of cytosol lipid composition of regenerating liver in both groups of animals discovered essential differences in Ch and ECh fractions (*fig. 3*). In this way in cytosol of liver of calorie restricted animals Ch and ECh contains were by 5,0 and 2,8 times more, accordingly, than in SD-fed animals. Differences in TG and PhL contains were less notable.

Incorporation activity and distribution of RA-label between lipids fractions of cytosol in both groups of animals differed considerably (see fig. 3). In SD-fed

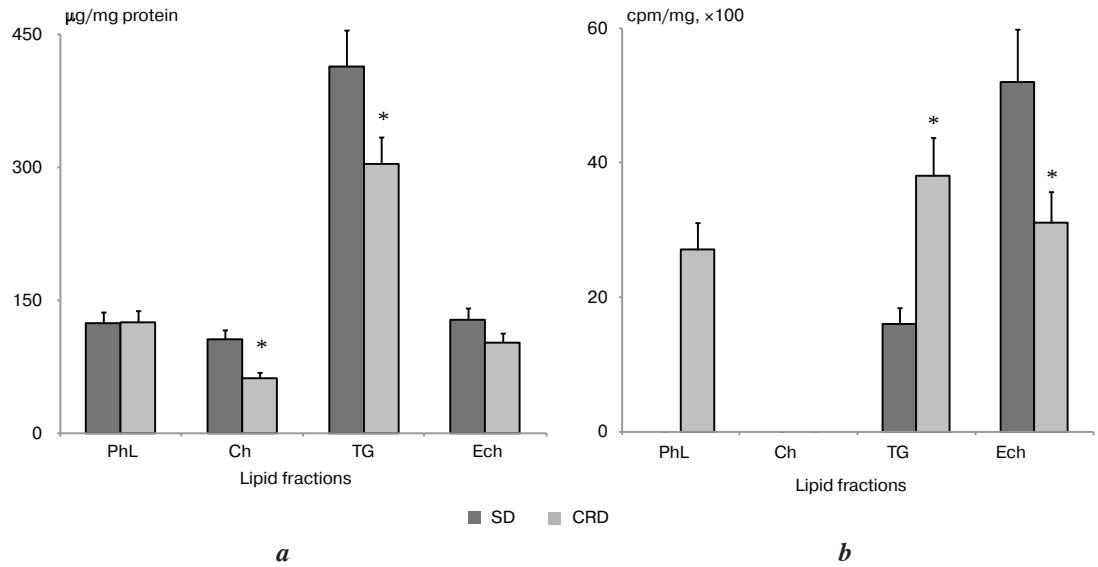


Fig. 2. Contain of lipid fractions (µg/mg protein) (a) and RA of lipid fractions (cpm/mg, ×100) (b) in LD pool of regenerating liver of 22-months-old rats on SD and CRD (24 h after PH)

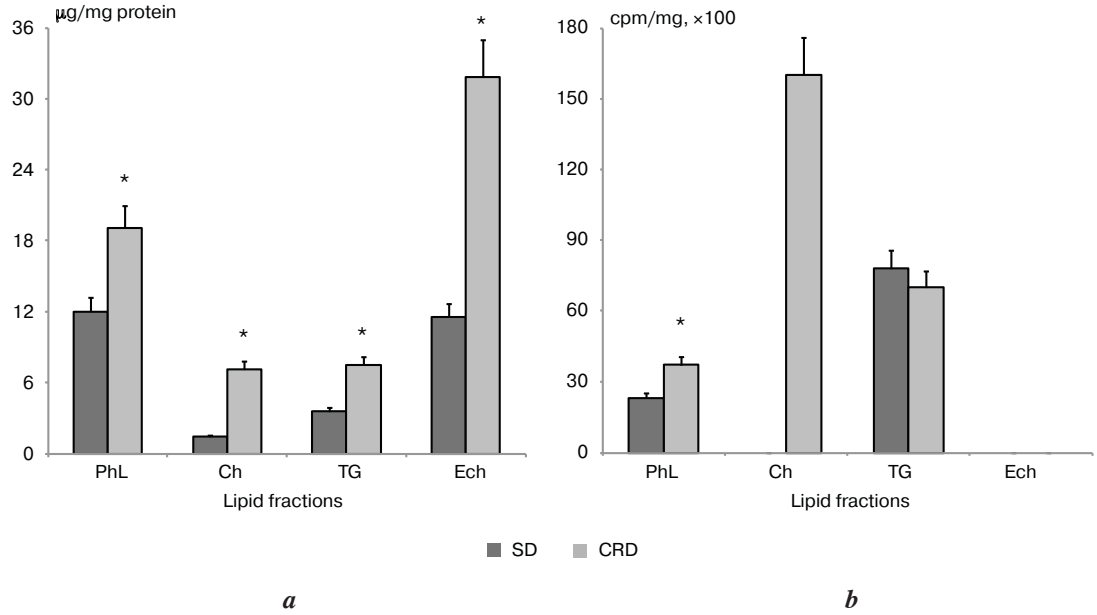


Fig. 3. Contain of lipid fractions (µg lipid/mg protein) (a) and RA of lipid fractions (cpm/mg, ×100) (b) in cytosol of regenerating liver of 22-months-old rats on SD and CRD (24 h after PH)

animals RA-label did not incorporate either in Ch, or in ECh, that suggests the low level of synthesis *de novo* of these lipids in liver after PH.

In calorie restricted animals the highest activity of RA-label incorporation was noted for Ch (see fig. 3). This suggests that high Ch contain in cytosol of regenerating liver in calorie restricted animals was caused by high activity of Ch synthesis de novo in liver. RA-label did not incorporate in cytosol ECh of liver in calorie restricted animals. Perhaps, that in these animals considerable increase of ECh in cytosol was not related to activation of synthesis de novo but to mobilization out of deposited pools.

Microsomal lipids composition and RA-label incorporation in microsomal lipids of regenerating liver

Long-term calorie restriction did not affect quantitative and qualitative lipid composition in microsomal membranes in regenerating liver (in comparison with SD-fed animals), *fig. 4*, see tabl. 4. But at the same time for calorie restricted animals the index of membrane microviscosity (Ch/PhL) decreased (0,065 and 0,088, accordingly, for CRD and SD).

In calorie restricted animals activity of RA-label incorporation in total membrane lipid pool and in certain lipid fractions was higher than in SD-fed ones (see tabl. 4, fig. 4). Thus activity of RA-label incorporation in PhL, Ch and TG was 1,4, 3,0 and 2,5 times higher, accordingly, than in SD-fed animals (see fig. 4). This evidence suggests that lipid metabolism rate (especially, of Ch and TG fractions) in microsomal membranes of regenerating liver in 22-month-old animals under CRD was considerably higher than in animals under SD.

Summarizing data on RA-label distribution among lipids of cytosol and of microsomal membranes one may note that the induction of synthesis on neutral lipids (Ch and TG) in regenerating liver was notable to a greater extent in calorie restricted animals than in SD-fed animals.

Discussion

Obtained data suggest that DNA synthesis activity in regenerating liver in 24 h after PH was the same both in animals long-term calorie restricted and in animals under SD. In studies Chou et al. [8] and Cuenca et al. [9] it was shown that long-term calorie restriction increases DNA synthesis activity and moves hepatocellular wave of proliferation in liver after PH to earlier period (DNA synthesis peak in calorie restricted animals was noted 6 h earlier than in animals under SD). This can explain the lack of differences in DNA synthesis activity in 24 h after PH between CRD- and SD-groups in our experiments.

On the other hand, the lack of differences in DNA synthesis in CRD- and SD-fed animals could be related to particularities of experiments. Thus, Cuenca et al. [9] studied the mice BALB/c. Animals maintained on 40 % of calorie restriction (60 % of *ad libitum* food consumption). Calorie restricted animals

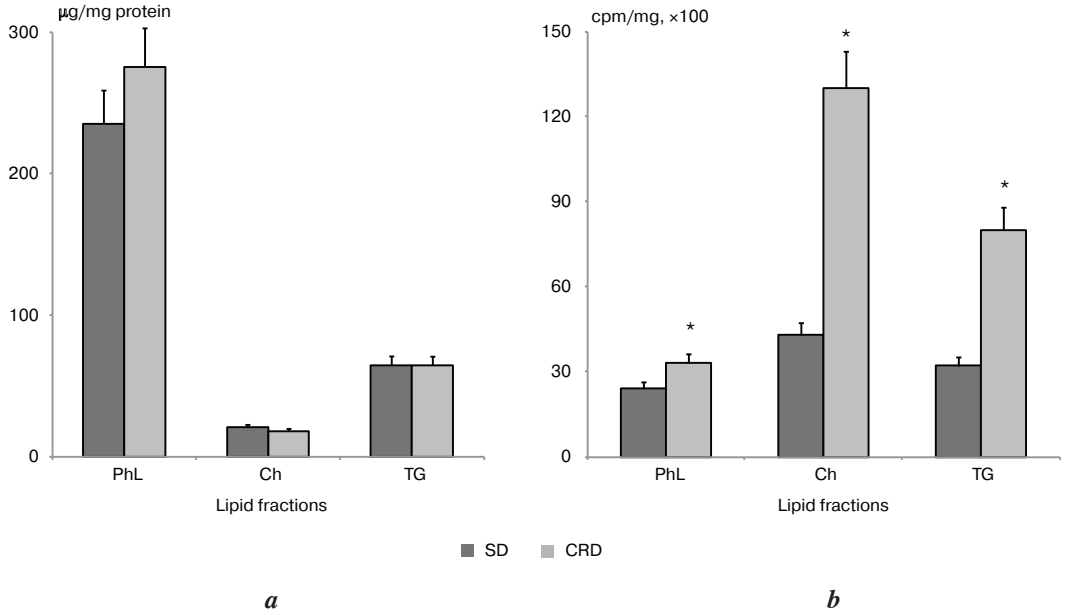


Fig. 4. Contain of lipid fractions (μg/mg protein) (a) and RA of lipid fractions (cpm/mg, ×100) (b) in microsomes of regenerating liver of 22-months-old rats on SD and CRD (24 h after PH)

weighed 36 % less than animals maintained on *ad libitum* food, but liver-to-body weight ratios were similar. In our experiments Wistar rats maintained on 65 % of calorie restriction (35 % of *ad libitum* food consumption). These animals weighed 68 % less than SD-fed rats, at the same time their liver-to-body weight ratio was 1,6-fold less than in SD-fed animals. Thus, our experiments were conducted with animals maintained for a long time (21 months) under conditions of more rigid calorie restriction. But even under such conditions activity of PH-induced proliferation was similar both in CRD-fed animals and SD-fed animals.

PH-induced cell proliferation in liver of old calorie restricted animals as of old SD-fed animals accompanied by increase of LD pool. Despite of considerable decrease of fat deposits in CR animals, LD pool in regenerating liver was only by 1,5 times less than in SD-fed animals. It is worth mentioning that LD pool formation in calorie restricted animals was realized at the expense of transport in liver of lipids mainly synthesized de novo. But in SD-fed animals it happens mainly at the expense of transport of deposited lipids. Thus one might say that under CR and SD feeding two alternative pathways of development of steatosis in liver after PH are realized. At the same time it is worth mentioning that calorie restriction did not affect essentially the lipid percentage of LD pool in regenerating liver.

Activity of lipid synthesis (activity of RA-label incorporation in membrane lipids, in cytosol lipids) in regenerating liver of CR animals was higher than of SD-fed animals. At that, calorie restriction activated at a greater extent synthesis of neutral lipids (TG, Ch) in liver after PH.

Comparative analysis of quantitative composition of LD and cytosol lipids, activity of RA-label incorporation and its distribution among lipid fractions in LD and cytosol lipids in CR- and SD-fed animals also confirmed data obtained earlier on structural and functional independence of these two lipid pools of liver [4, 12].

Conclusions

As an illustration of revealed features of lipid metabolism of regenerating liver of CR and SD-fed animals the petal diagrams of quantitative and qualitative ratios lipid fractions of LD, cytosol and microsome membranes, petal diagrams of activity of RA-label incorporation in lipid fractions of LD, cytosol and microsome membranes were drawn (*fig. 5*). Analyzing these petal diagrams one may note that specific patterns of variability of RA-label incorporation in LD, lipids of microsomal membranes and cytosol lipids were formed. Thus, after PH in CR animals RA-label was noted to incorporate the most actively in Ch, and in SD-fed animals — in TG (see fig. 5, c, d). But at the same time the overall pattern of variability of qualitative ratios of lipid fraction contents in different intracellular pools of regenerating liver were the same for CR and SD-fed animals (see fig. 5, a, b).

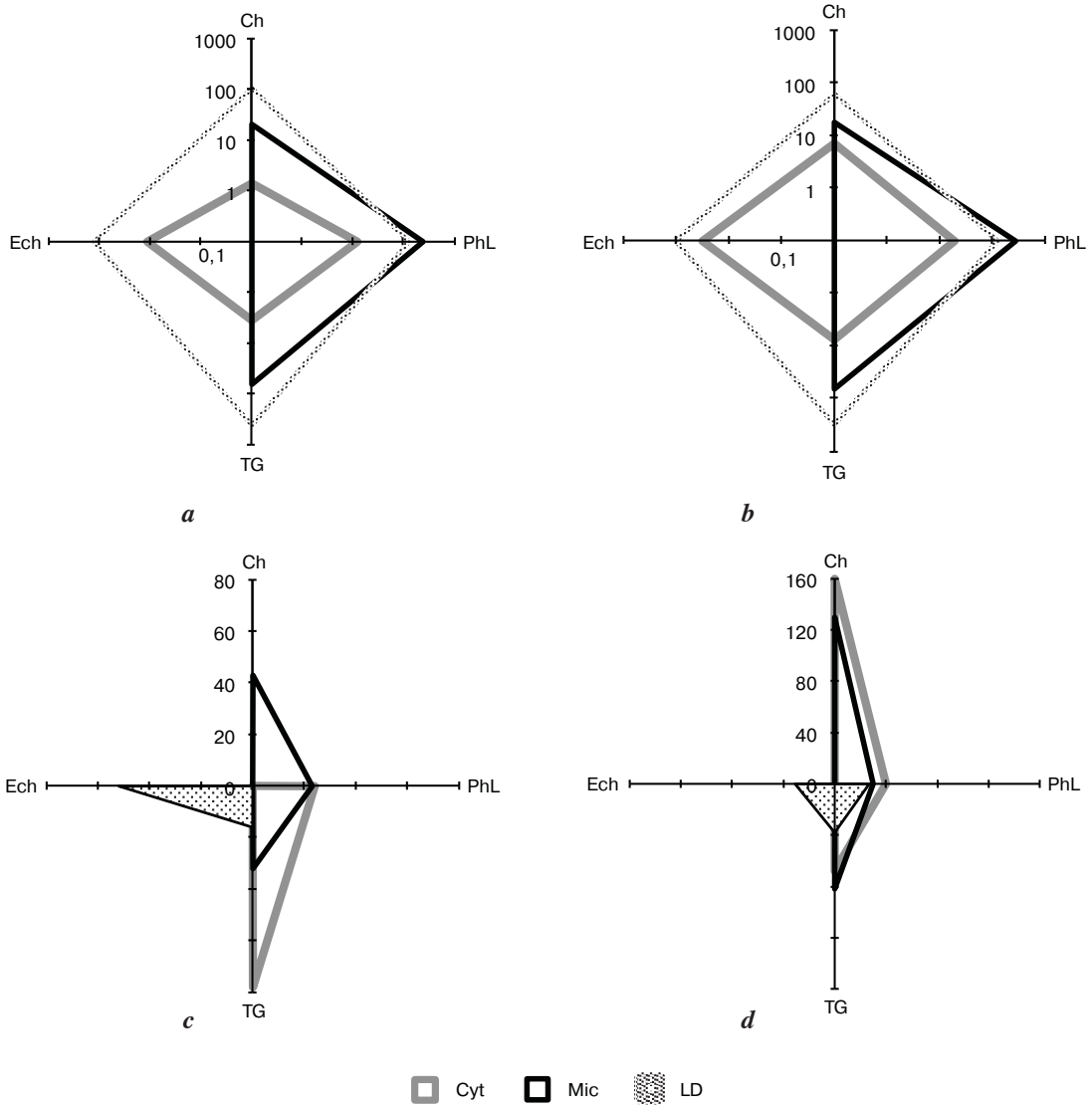


Fig. 5. Content of lipid fraction (μg/mg protein) (a, b) and radioactivity of lipid fraction (cpm/mg lipids) (c, d) in cytosol (Cyt), microsomes (Mic) and LD pool of regenerating liver (24 h after PH) of 22-months-old rats on SD (a, c) and CRD (b, d)

One may assume that long-term calorie restriction did not affect considerably the «qualitative» features of steatosis of regenerating liver, but strategy of progression of PH-related steatosis in CR and SD-fed animals differs significantly.

References

1. *Bligh E. G., Dyer W. J.* A rapid method of total lipid extraction and purification // Canad. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol. 37. № 8. P. 911–917.

2. *Bozhkov A. I.* A low-calories diet as a model of life span expansion and study of mechanisms of aging // Adv. Geront. 2001. Vol. 8. P. 89–99 (Russian).

3. *Bozhkov A. I., Dlubovskaia V. L.* Accumulation of lipids in hepatocyte cytosol after local hyperthermia and partial hepatectomy // Biokhimiia. 1995. Vol. 60. № 11. P. 1816–1824 (Russian).

4. *Bozhkov A. I., Menzyanova N. G.* Intracellular lipoproteins and lipid complexes of liver cell cytosol — two flows of lipid metabolism in cells of regenerating liver // Ukrainian Biochem. J. 2002. Vol. 4. P. 61.

5. *Bozhkov A. I., Shentseva E. A., Shevtsova M. Ia.* et al. The effect of a chalone-containing fraction on passage of the S-phase of the cell cycle in regenerating liver // Biokhimiia. 1995. Vol. 60. № 4. P. 610–617 (Russian).

6. *Brenner D. A.* Signal transduction during liver regeneration // J. Gastroent. 1998. Suppl. S93–S95.

7. *Canbay A., Bechmann L., Gerken G.* Lipid metabolism in the liver // Z. Gastroent. 2007. Vol. 45. № 1. P. 35–41.

8. *Chou M. W., Shaddock J. G., Kong J.* et al. Effect of dietary restriction on partial hepatectomy-induced liver regeneration of aged F344 rats // Cancer Lett. 1995. Vol. 91. № 2. P. 191–197.

9. *Cuenca A. G., Cress W. D., Good R. A.* et al. Calorie restriction influences cell cycle protein expression and DNA synthesis during liver regeneration // Exp. Biol. Med. 2001. Vol. 226. № 11. P. 1061–1067.

10. *Hagopian K., Ramsey J. J., Weindruch R.* Enzymes of glycerol and glyceraldehyde metabolism in mouse liver: effects

of caloric restriction and age on activities // Biosci. Rep. 2008. Vol. 28. № 2. P. 107–115.

11. Kirkwood T. B., Shanley D. P. Food restriction, evolution and aging // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. № 9. P. 1011–1016.

12. Menzyanova N. G. Effects of garlic lipids on lipid content and lipid synthesis in regenerating liver of rats // VII Ukrainian Biochemical symposium (Kiev), 1997. P. 12–13.

13. Mulligan J. D., Stewart A. M., Saupe K. W. Downregulation of plasma insulin levels and hepatic PPARgamma expression during the first week of caloric restriction in mice // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. № 3. P. 146–153.

14. Niemann B., Silber R. E., Rohrbach S. Age-specific effects of short- and long-term caloric restriction on the expression of adiponectin and adiponectin receptors: Influence of intensity of food restriction // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. № 7. P. 706–713.

15. Selzner M., Clavien P. A. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: disruption at two different levels in the regeneration pathway // Hepatology. 2000. Vol. 31. № 1. P. 35–42.

16. Sohal R. S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging // Science. 1996. Vol. 273. P. 59–63.

17. Sukach A. N., Bozhkov A. I., Menzianova N. G. et al. Isolation of two fractions of hepatocytes and characterization of their lipid composition // Ukr. Biokhim. Zh. 1997. Vol. 69. № 4. P. 53–60 (Russian).

18. Wang Z., Masternak M. M., Al-Regaiey K. A., Bartke A. Adipocytokines and the regulation of lipid metabolism in growth hormone transgenic and calorie-restricted mice // Endocrinology. 2007. Vol. 148. № 6. P. 2845–2853.

19. Zhu M., de Cabo R., Lane M. A., Ingram D. K. Caloric restriction modulates early events in insulin signaling in liver and skeletal muscle of rat // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1019. P. 448–452.

Успехи геронтол. 2009. Т. 22, № 3. С. 440–447

А. И. Божков, Н. Г. Мензянова

КАЛОРИЙНО-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА ИНДУЦИРУЕТ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Институт биологии, 61077 Харьков, пл. Свободы, 4, Украина; e-mail: menage@inbox.ru

Изучали количественный и качественный состав липидов сыворотки крови и печени, активность синтеза ДНК (включение H^3-тимидина) в печени через 24 ч после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) у 22-месячных самцов крыс Wistar, которых в течение 21 мес содержали на стандартной диете *ad libitum* (СД) и калорийно-ограниченной диете (КОД).

Содержание липидов в сыворотке крови и активность включения радиоактивной (РА) метки (^{14}C-*Na*-ацетат) в сывороточные липиды через 24 ч после ЧГЭ было одинаковым для животных на СД и КОД.

Количественный и качественный состав липидов микросом регенерирующей печени также достоверно не отличался для двух групп животных. В регенерирующей печени животных на КОД содержание липидов в цитозоле было в 1,8 раза больше, но пул липидных капель (ЛК) был в 1,5 раза меньше, чем в регенерирующей печени животных на СД.

Активность включения РА-метки в липиды микросом, цитозоля и пул ЛК регенерирующей печени животных на КОД была значительно выше, чем у животных на СД. Характер распределения РА-метки среди липидов цитозоля и пула ЛК существенно различался у животных на СД и КОД.

Активность синтеза ДНК в регенерирующей печени 22-месячных животных на КОД и СД была одинаковой. Предполагается, что КОД индуцирует альтернативные пути метаболизма липидов для поддержания пролиферативных процессов в печени после ЧГЭ.

***Ключевые слова**: КОД, частичная гепатэктомия, регенерирующая печень, липиды, синтез ДНК*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.14-002-07-08-053.9:617.58

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 448–453

В. В. Ляшко[1, 2], К. Л. Козлов[1, 2], В. И. Ельсиновский[1], М. С. Жируев[1, 2], Ю. М. Боробов[1]

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВОСХОДЯЩЕГО ВАРИКОТРОМБОФЛЕБИТА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1] Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Центральная поликлиника, Центр амбулаторной хирургии, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 49; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: v_lyashko@mail.ru

Острый варикотромбофлебит нижних конечностей, как правило, считается безопасным заболеванием. Несмотря на это, восходящая форма острого варикотромбофлебита, при которой проксимальная часть тромба распространяется в глубокую венозную систему, может вызывать опасные для жизни осложнения — тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Частота острого восходящего варикотромбофлебита (ОВВТ) нижних конечностей и связанных с ним тромбоэмболических осложнений значительно увеличиваются с возрастом. Трудность диагностики ОВВТ у пожилых обусловлена атипичностью, сглаженностью клинических проявлений и неадекватной оценкой пациентами симптомов заболевания.

Ключевые слова: восходящий варикотромбофлебит, дуплексное сканирование, гериатрия, хирургическая тактика

Острый тромбофлебит нижних конечностей — наиболее частое неотложное сосудистое заболевание, заболеваемость которым составляет 3–11 % в основной популяции [6, 12, 21, 22]. У 85–95 % больных патологический процесс поражает варикозно-расширенные вены [13, 16]. В современной литературе эту форму тромбофлебита обозначают термином «острый варикотромбофлебит» [6, 17, 20]. При распространении тромбоза из подкожных вен через сафенофеморальное или сафенопоплитеальное соустье (СФС, СПС) и перфорантные вены в глубокую венозную систему заболевание может осложняться тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). По данным разных авторов, частота ТГВ при остром варикотромбофлебите нижних конечностей составляет 23–36 % [9, 10, 14, 16]. Согласно последним данным, частота клинически проявляющейся ТЭЛА, диагноз которой подтвержден сцинтиграфией легких, у больных острым варикотромбофлебитом составляет 2–13 % (в среднем 5,4 %) [11, 19]. Наиболее опасной формой острого варикотромбофлебита является восходящая (ОВВТ), когда тромботический процесс распространяется по стволам подкожных вен в проксимальном направлении; при этом частота ТЭЛА возрастает до 49 % [6, 11]. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ОВВТ, ТГВ, ТЭЛА) значительно увеличивается с возрастом, что связано с высокой частотой распространения декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности (ХВН) у гериатрических пациентов [3, 7, 18]. Распространенность ОВВТ у пожилых часто недооценивают, так как во многих случаях симптомы заболевания слабо выражены, и пациент не всегда адекватно оценивает свое состояние [12, 22]. Тромбоз глубоких вен и рецидивирующая ТЭЛА, осложняющие течение ОВВТ у гериатрических больных, нередко скрываются под маской сопутствующих хронических заболеваний [1, 4, 5]. В настоящее время, несмотря на значительный прогресс в развитии хирургии и флебологии, отсутствует единое мнение специалистов по вопросам тактики лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ОВВТ нижних конечностей. Существующие консервативные методы лечения не всегда приемлемы у этой категории пациентов. Обязательная компрессионная терапия с трудом выполнима или пожилой пациент плохо ее переносит. Противовоспалительная терапия, как правило, эффективно купирует симптомы тромбофлебита, но не предотвращает развитие осложнений и рецидивов заболевания. Антикоагулянтная терапия, рассматриваемая специалистами как альтернатива хирургическому лечению в профилактике ТЭЛА у пожилых пациентов, как правило, сложно контролируется и сопряжена с высоким риском геморрагических осложнений [8, 17]. Единый подход к хирургическому лечению ОВВТ у пациентов пожилого и старческого возраста в настоящее время также отсутствует. Определение объема операции и выбор анестезиологического пособия в гериатрической

хирургии являются сложной задачей, что связано с высоким операционно-анестезиологическим риском этой категории пациентов [2, 3, 7]. Применение радикальной флебэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста ограничивают большой объем и высокая травматичность вмешательства, необходимость использования эндотрахеального наркоза. Хирурги чаще склоняются к выполнению паллиативной операции — кросс-эктомии, ссылаясь на возраст пациента и сопутствующие хронические заболевания. Кросс-эктомия эффективно предотвращает развитие тромбоза и ТЭЛА при ОВВТ [6, 15]. Но при этом, оставленные тромбированные вены поддерживают воспаление, что значительно удлиняет сроки консервативного лечения в поликлинических условиях, нередко до нескольких месяцев. При этом сохраняется риск развития ТГВ и рецидивирующего течения варикотромбофлебита. В случаях реканализации тромбированных варикозных вен пожилые пациенты отказываются от их удаления хирургическим путем. Все это усложняет социальную реабилитацию и снижает привычный уровень качества жизни пожилых пациентов. Таким образом, в настоящее время существуют объективные предпосылки к изучению хирургической тактики, операционно-анестезиологических особенностей и определению мер послеоперационной реабилитации и профилактики рецидивов заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста с ОВВТ нижних конечностей.

Материалы и методы

За период с 2001 по 2007 г. в Центре амбулаторной хирургии ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» прооперированы 103 гериатрических пациента по поводу ОВВТ. Пожилых пациентов было 89, старческого возраста — 14. Средний возраст пациентов составил 68,3 года; из них женщин — 68 (66 %), мужчин — 35 (34 %).

В наше исследование не были включены пациенты с ОВВТ, развившимся на фоне онкологических заболеваний и тромбофилий. Наличие, локализацию и протяженность тромбоза оценивали с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен нижних конечностей (Logic Book XP, General Electric Co). По типу поражения при ОВВТ пациенты распределены в соответствии с классификацией F. Verrel et al. (1998) [20]. При I типе ОВВТ тромбоз не достигал остиальных клапанов большой подкожной вены (БПВ) и малой подкожной вены (МПВ) и не распространялся на глубокие вены, при II типе проксимальная часть тромбоза достигала соответствующих остиальных клапанов, при III типе тромбоз распространялся на глубокую венозную систему через СФС или СПС.

Больные с IV типом восходящего варикотромбофлебита, у которых тромбоз распространился на глубокие вены через перфоранты, в исследование не вошли. Эта группа пациентов получила стандартное консервативное лечение, назначаемое при ТГВ. Объем операции определяли в зависимости от состояния пациента, тяжести сопутствующей патологии, выраженности локальных признаков воспаления в зоне тромбированных варикозных вен.

В лечении гериатрических пациентов использовали современные принципы и методики миниинвазивной хирургии варикозных вен и амбулаторной анестезиологии. Для выполнения кросс-эктомии обнажение СФС осуществляли паховым или надпаховым доступом. Стриппинг ствола подкожной вены выполняли с использованием малотравматичной методики перфорирующего инвагинационного стриппинга (PIN-стриппинга) металлическим стриппером Oesch. Для удаления тромбированных и нетромбированных варикозных вен применяли крючковую технику мини-флебэктомии. При выраженном воспалении в области тромбированных вен и отсутствии возможности малотравматичного выполнения стриппинга и мини-флебэктомии производили пункционную тромбэктомию. При этом через проколы кожи и тромбированной варикозной вены удаляли тромботические массы путем выдавливания. Применение пункционной тромбэктомии позволяло быстро купировать болевой синдром и местное воспаление, поддерживаемое наличием тромбов. Анестезиологическое обеспечение операций включало, преимущественно, методики местной анестезии в сочетании с атаралгезией. При этом, в последнее время мы использовали тумесцентную паравазальную анестезию, выполняемую под контролем ультразвукового исследования. После операции большинство больных находились в течение 1–2 сут в досуточном стационаре Центра амбулаторной хирургии или в стационаре КБ № 122. После выписки дальнейшее амбулаторное наблюдение осуществляли врачи Центра. Всем пациентам выполняли контрольное УЗДС вен нижних конечностей через неделю, 1, 3 и 6 мес после хирургического лечения.

Результаты и обсуждение

ОВВТ большой подкожной вены имели 93 пациента пожилого и старческого возраста. В 9 случаях выявлен ОВВТ передней добавочной вены (ПДВ), в 6 — МПВ. У двух пациентов ОВВТ большой подкожной вены явился причиной сегментарной ТЭЛА на догоспитальном этапе. Показанием к экстренному хирургическому лечению являлся прогрессирующий эмболоопасный характер тромбоза подкожных венозных магистралей, при этом проксимальная часть тромба находилась, как правило, не ниже 10 см от соустья с глубокой венозной системой и нередко имела флотирующий характер. Хирургическая тактика зависела от локализации и распространенности тромбоза, выраженности воспалительных явлений в области тромбированных вен и от общего состояния пациента. Объем операции и вид анестезии определяли индивидуально после обследования пациента и выполнения УЗДС вен нижних конечностей.

При невысоком анестезиолого-операционном риске и отсутствии выраженных местных воспалительных изменений в проекции тромбированных вен объем операции включал кросс-эктомию, инвагинационный стриппинг, мини-флебэктомию и перевязку перфорантных вен. При высоком риске хирургического вмешательства или плотном инфильтрате в зоне варикотромбофлебита объем операции уменьшался до кросс-эктомии и пункционной тромбэктомии. В этих случаях после купирования воспаления и реканализации тромбированных подкожных вен дальнейшую тактику лечения определяли по клиническим данным и результатам контрольного УЗДС вен нижних конечностей. Как правило, для устранения реканализованных варикозных вен амбулаторно использовали пенную эхосклеротерапию.

Среди оперированных пациентов преобладали пациенты с I типом ОВВТ — 77 (74,8 %). Из них 66 имели поражение БПВ, у 4 пациентов тромботический процесс локализовался в МПВ, у 7 — в ПДВ. II тип ОВВТ диагностирован у 21 (20,4 %) пациента. В БПВ процесс локализовался у 18 , в МПВ — у 1, в ПДВ — у 2 пациентов. Группа с III типом ОВВТ включала 5 (4,8 %) больных. У 4 из них выявлен варикотромбофлебит БПВ, при этом в трех случаях флотирующий тромб обнаружен в общей бедренной вене, и в одном — в наружной подвздошной вене. У одного пациента ОВВТ малой подкожной вены распространился на подколенную вену (*табл. 1*).

Таблица 1

Распределение пациентов по типу и локализации ОВВТ, *n*=103

Тип ОВВТ по F. Verrel et al. (1998)	Локализация ОВВТ			Абс. число (%)
	БПВ	МПВ	ПДВ	
I	66	4	7	77 (74,8 %)
II	18	1	2	21 (20,4 %)
III	4	1	–	5 (4,8 %)

Все пациенты имели сопутствующие заболевания. Чаще всего выявляли ишемическую болезнь сердца — в 84 (81,5 %) случаях, артериальную гипертензию — в 75 (72,8 %) и цереброваскулярную болезнь — в 53 (51,4 %) случаях (*табл. 2*). Большинство клинико-эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что в пожилом и старческом возрасте происходит «наложение» болезней: после 60 лет у каждого человека наблюдается 4—6 заболеваний, а с каждым последующим десятилетием их число увеличивается [2, 4, 5, 7].

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний у гериатрических пациентов с ОВВТ, *n*=103

Сопутствующие заболевания	Пожилые пациенты, *n*=89	Престарелые пациенты, *n*=14	Абс. число (%)
Артериальная гипертензия	63	12	75 (72,8)
Ишемическая болезнь сердца	70	14	84 (81,5)
Цереброваскулярная болезнь	42	11	53 (51,4)
Сахарный диабет	18	4	22 (21,3)
Мерцательная аритмия	17	4	21 (20,3)
Хронические обструктивные заболевания легких	16	6	22 (21,3)
Язвенная болезнь	12	2	14 (13,5)
Ожирение	10	3	13 (12,6)

В нашем исследовании среднее количество сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов составило 4,2, у престарелых — 5,3. От количества сопутствующих заболеваний и степени их выраженности напрямую зависело общее состояние гериатрического пациента, что определяло, в конечном итоге, объем операции и вид анестезиологического пособия.

Всего по поводу ОВВТ выполнено 105 операций у 103 больных (*табл. 3*). У 13 (14,2 %) пациентов выполнена только кросс-эктомия. У двух пациентов с ОВВТ с одной стороны и локальным варикотромбофлебитом в бассейне БПВ контралатеральной конечности кросс-эктомия выполнена билатерально. В 4 (3,9 %) случаях кросс-эктомия дополнена пункционной тромбэктомией. У 57 (55,3 %) пациентов объем операции дополнительно к кросс-эктомии включал инвагинационный стриппинг ствола подкожной вены, выполняемый в пределах бедра с использованием металлического стриппера Oesch. В 16 (15,6 %) случаях при выраженной воспалительной инфильтрации в области варикотромбофлебита голени операция дополнена пункционной тромбэктомией, у 32 (31,5 %) пациентов местные условия позволили выполнить радикальную флебэктомию. При прогрессировании тромбоза на область СФС и СПС у 21 (20,4 %) пациента выполнена тромбэктомия соустий. К тромбэктомии глубоких вен прибегли в 5 (4,8 %) случаях.

В условиях местной анестезии выполнено 99 операций, 82 из них — с добавлением атаралгезии. Местная анестезия, в зависимости от объема вмешательства, включала инфильтрацию тканей в зоне удаляемых вен и проводниковую анестезию бедренного и запирательного нервов. В последнее время при появлении в нашем арсенале портативного ультразвукового сканера предпочтение отдавали тумесцентной анестезии. При этом, под ультразвуковым контролем вводили анестезирующий раствор в околовенозное пространство. Добавление адреналина в раствор для анестезии способствовало гемостатическому эффекту после выполнения инвагинационного стриппинга. Эндотрахеальный наркозом использован у 6 пациентов. Длительность хирургического вмешательства, как правило, составляла не более 60 мин. Среднее пребывание в клинике составило 2,1 койко-дня, при этом большая часть пациентов находилась после операции под наблюдением персонала в досуточном стационаре Центра амбулаторной хирургии. В двух случаях послеоперационное течение осложнилось лимфореей из паховой раны, которую удалось купировать консервативными мерами. У одной пациентки 63 лет на 7-е сутки после выполнения кросс-эктомии и стриппинга по поводу ОВВТ большой подкожной вены I типа развилась фатальная ТЭЛА. На аутопсии источником ТЭЛА явился эмбологенный тромбоз бедренно-подколенного сегмента глубоких вен контралатеральной конечности.

Таблица 3

Характеристика выполненных вмешательств

Вид операции	Абс. число (%)
Кросс-эктомия	15 (14,3 %)
Кросс-эктомия, пункционная тромбэктомия	4 (3,8 %)
Кросс-эктомия, стриппинг	9 (8,5 %)
Кросс-эктомия, стриппинг, пункционная тромбэктомия	16 (15,2 %)
Радикальная флебэктомия	32 (30,4 %)
Кросс-эктомия, иссечение тромбированной ПДВ	3 (2,9 %)
Тромбэктомия СФС, кросс-эктомия	14 (13,5 %)
Тромбэктомия СПС, кросс-эктомия	1 (0,9)
Тромбэктомия СФС, кросс-эктомия, стриппинг	3 (2,8 %)
Тромбэктомия СФС, кросс-эктомия, стриппинг, пункционная тромбэктомия	3 (2,8 %)
Тромбэктомия подколенной вены, кросс-эктомия	1 (0,9)
Тромбэктомия бедренной вены, кросс-эктомия	3 (2,8 %)
Тромбэктомия подвздошной вены, кросс-эктомия, стриппинг	1 (0,9)
Всего	105

Основными принципами послеоперационного ведения пациентов пожилого и старческого возраста были ранняя двигательная активизация с быстрым возвращением к привычному образу жизни. Компрессионная терапия с использованием медицинского трикотажа при отсутствии противопоказаний являлась обязательным компонентом лечения. Для местной терапии применяли гели, содержащие гепарин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Медикаментозная терапия включала НПВП, при этом предпочтение отдавали нимесулиду как имеющему менее выраженный побочный эффект на желудочно-кишечный тракт. При сопутствующей ХВН в комплексной терапии использовали препараты диосмина. Антикоагулянтную терапию проводили в группе пациентов, оперированных по поводу

III типа ОВВТ, применяя профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Выводы

Для пациентов пожилого и старческого возраста характерна трудность диагностики ОВВТ нижних конечностей. Клинические симптомы заболевания слабо выражены и «маскируются» полиморбидным фоном, а также пожилой пациент не всегда адекватно оценивает свое состояние. Несвоевременная диагностика и нерадикальное лечение ОВВТ нижних конечностей у гериатрических пациентов приводят к рецидивирующему течению заболевания, а также к увеличению смертности и инвалидизации при развитии тромбоэмболических осложнений. Наиболее достоверным методом диагностики заболевания является УЗДС вен нижних конечностей. Консервативное лечение направлено на купирование местных симптомов заболевания. Для профилактики ТГВ и ТЭЛА у пациентов пожилого и старческого возраста с острым восходящим варикотромбофлебитом нижних конечностей при отсутствии высокого операционно-анестезиологического риска предпочтение нужно отдавать хирургическому лечению. Возраст пациента не должен является противопоказанием к операции. Объем вмешательства и вид анестезиологического пособия у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо определять индивидуально, с учетом общего состояния, выраженности сопутствующей патологии, распространенности ОВВТ, наличия или отсутствия плотного воспалительного инфильтрата в области пораженных вен. В гериатрической хирургии ОВВТ предпочтение следует отдавать безопасным вмешательствам и методикам сочетанной анестезии. Операция должна быть краткосрочной и малотравматичной. Основным вмешательством, эффективно предотвращающим прогрессирование ОВВТ и развитие ТЭЛА у гериатрических пациентов, является кросс-эктомия. При распространении тромбоза на СФС, СПС и глубокие вены необходимо выполнить тромбэктомию. Радикальное вмешательство с устранением тромбированных и нетромбированных варикозных вен возможно в случаях невысокого анестезиолого-операционного риска и при отсутствии выраженных воспалительных изменений в зоне варикотромбофлебита. Прогресс хирургии и анестезиологии открывает новые возможности хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ОВВТ нижних конечностей.

Литература

1. *Батагов С. Я.* Больной пожилого и старческого возраста: особенности клинических проявлений и течения заболеваний, принципы терапии // Новые СПб врачеб. вед. 2004. Т. 1. № 27. С. 22–27.

2. *Завьялов В. М.* Хирургические заболевания пожилого возраста: Рук. по геронтологии / Под ред. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 473–476.

3. *Золотухин И. А., Богачев В. Ю.* Особенности диагностики и лечения ХВН у пожилых пациентов // В кн.: Справочник поликлинического врача. М., 2001. № 1. С. 78–80.

4. *Практическая гериатрия*: Рук. для врачей / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева. Самара: Самар. Дом печати, 1995.

5. *Справочник по диагностике* и лечению заболеваний у пожилых / Под ред. Л. И. Дворецкого, Л. Б. Лабезника. М.: ООО «Изд-во Новая волна»: ЗАО «Издательский дом ОНИКС», 2000.

6. *Флебология*: Рук. для врачей / Под ред. В. С. Савельева. М.: Медицина, 2001.

7. *Хирургические болезни* в гериатрии: Рук-во. / Под ред. Б. С. Брискина. М.: Бином, 2006.

8. *Ascher E., Lorensen E., Pollina R. M., Gennaro M.* Preliminary results of a nonoperative approach to saphenofemoral junction thrombophlebitis // J. Vasc. Surg. 1995. Vol. 22. P. 616–621.

9. *Barrellier M. T.* Thromboses veineuses des members inferrieurs // Actual. Vasc. Int. 1993. Vol. 17. P. 7–9.

10. *Bilancini S., Lucchi M.* Les Thromboses veineuses superficielles sont-elles polymorphs? // Phlebologie. 1999. Vol. 52. P. 41–43.

11. *Bosson J. L., Poorcene J. A., Poensin D.* et al. Proximal thrombosis of vena saphena magna: A study of 73 patients // In: Abstract book, 16th World Congress of the International Union of Angiology. Paris, 1992, September 13–18. P. 349.

12. *Coon W. W., Willis P. W. III, Keller J. B.* Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study // Circulation. 1973. Vol. 48. P. 839–846.

13. *Husni E. A., Williams M.* Superficial thrombophlebitis of lower limb // Surgery. 1982. Vol. 91. № 1. P. 70–74.

14. *Jorgensen G. O., Hamel K. C., Morgan A. M., Hunt J. M.* The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs // J. Vasc. Surg. 1993. Vol. 18. P. 70–73.

15. *Lohr J. M., McDevitt D. T., Lutter K. S.* et al. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction // Amer. J. Surg. 1992. Vol. 164. № 9. P. 269–275.

16. *Lutter K. S., Kerr T. M., Roedersheimer R. A.* et al. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning // Surgery. 1991. Vol. 110. P. 42–46.

17. *Quiroli A.* Varicothrombophlebitis of the lower limbs. Medical or surgical therapy? // Minerva chir. 1977. Oct. 31. Vol. 32(20). P. 1291–1296.

18. *Rosendaal F. R.* Thrombosis in young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis // Thromb. Haemost. 1997. Vol. 78. P. 1–6.

19. *Verlato F., Zucchetta P., Prandoni P.* et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh // J. Vasc. Surg. 1999. Vol. 30. P. 1113–1115.

20. *Verrel F., Steckmeier B., Parzhuber A.* et al. Ascending varicose vein phlebitis — classification and therapy // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. 1998. Vol. 115. P. 1237–1239.

21. Vitti M. J., Barnes R. W. Nonoperative treatment of acute superficial thrombophlebitis and deep femoral venous thrombosis // In: Current therapy in vascular surgery / Eds. C. B. Ernst., J. C. Stanley et al. St.Louis: Mosby, 1995. P. 888–889.

22. Widmer L. K., Stahellin H. B., Nissen C., da Silva A. Venen-, Arterien-krankheiten, koronare Herkrankheit bei Berufstatigen: Prospektive-epidemiologische Untersuchung. Basler studie I–III, 1959–1978. Bern, Swizerland, Huber, 1981.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 448–453

V. V. Lyashko[1, 2], K. L. Kozlov[1, 2], V. I. Elsinovsky[1], M. S. Zhiruev[1, 2], U. M. Borobov[1]

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ASCENDING LOWER LIMB VARICOPHLEBITIS IN GERIATRIC POPULATION

[1] L. G. Sokolov Clinical hospital № 122, Federal Biomedical Agency of Russian Federation, 49 pr. Lunacharskogo, St. Petersburg 194291; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St.Petersburg 197110; e-mail: v_lyashko@mail.ru

Acute lower limb varicophlebitis is generally considered as a nonhazardous condition. In spite of that notion, acute ascending varicophlebitis (AAVP) involving proximal part of saphenous trunks with propagation of thrombus into deep veins may cause life-threatening complications — deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Difficulties in AAVP diagnosis in elderly individuals account for untypical insidious clinical presentation and inadequate interpretation of symptoms by patient. Duplex scanning of lower limb veins is one of the most valuable diagnostic tools that influence the management of patients with AAVP. Elderly age is not a contraindication for surgery in patients with AAVP. Ligation of SFJ (SPJ) constitutes the main operative step, preventing progression of thrombosis and PE. In the absence of marked local inflammation at the site of thrombosed veins, varicosities may be removed simultaneously using minimally invasive techniques —perforating inversion saphenous stripping and hook phlebectomy. Further management of elderly patients with thrombosed vein recanalization is specified according to clinical findings and duplex scanning of the veins.

***Key words**: ascending varicophlebitis, duplex scanning, geriatrics, surgical management*

© Р. В. Лютов, 2009
УДК 616.33-006.6-07-053

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 454–458

Р. В. Лютов

ДИАГНОСТИКА РАКА ЖЕЛУДКА И ЕГО РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

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

Ранняя диагностика рака желудка и его рецидива у больных разных возрастных групп — одна из нерешенных проблем гериатрии, абдоминальной хирургии, онкологии. Целью нашего исследования явилась разработка наиболее оптимальной программы обследования больного, поступившего в многопрофильное лечебное учреждение с подозрением на наличие у него рака желудка или его рецидива. Предложен диагностический алгоритм, позволяющий оптимизировать диагностику основного заболевания и сопутствующей патологии, провести предоперационную подготовку, включающую адекватное лечение соматических заболеваний, разработать максимально эффективную лечебную программу.

Ключевые слова: диагностика, алгоритм, рак желудка, рецидив рака желудка, пожилой больной

Своевременная диагностика рака желудка и его рецидива — одна из сложных проблем абдоминальной хирургии, онкологии и гериатрии. Данное положение определяется, на наш взгляд, следующими обстоятельствами: поздней диагностикой на амбулаторном этапе; поздним поступлением больных в стационар; скрытой клинической картиной заболевания; отсутствием высокоинформативных лабораторных тестов. В связи с этим оперативные вмешательства выполняют в условиях значительного распространения опухолевого процесса. Более 70 % злокачественных опухолей желудка выявляют в генерализованной стадии. Во время профилактических осмотров выявляют только около 3 % злокачественных новообразований желудка [1–4]. Большую часть больных раком желудка и его рецидивом составляют пациенты пожилого и старческого возраста. Таким образом, оптимизация диагностического алгоритма при выявлении указанной патологии является актуальной проблемой геронтологии и гериатрии.

Основу работы составило изучение историй болезни и собственных наблюдений 600 больных, находившихся на обследовании и лечении по поводу рака желудка и его рецидива в отделениях абдоминальной и неотложной хирургии, гастроэнтерологии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ; 442-го Окружного военного клинического госпиталя им. З. П. Соловьева ЛенВО МО РФ; 26-й Городской больницы Санкт-Петербурга — базы кафедры торакальной хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Материалы и методы

Возраст больных варьировал от 17 до 92 лет и в среднем составил 62,1±1 год у мужчин и 64,2±1 год у женщин. Максимальный возраст мужчин составил 92 года, минимальный — 17 лет, у женщин — 91 и 47 лет, соответственно. Полученные результаты исследования подтвердили тот факт, что раком желудка и его рецидивом чаще заболевают люди пожилого и среднего возраста.

При поступлении в госпиталь больных подвергали всестороннему клиническому обследованию уже в приемном отделении, которое основывалось на данных анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторных, инструментальных и лучевых методах исследования.

Причиной госпитализации у 472 (78,6 %) больных был рак желудка, у 74 (12,3 %) — рецидив рака желудка, у 19 (3,2 %) — язвенная болезнь, у 11 (1,9 %) — опухоль надпочечника, у 4 (0,7 %) больных — опухоль толстой кишки и яичников.

По экстренным показаниям поступили 258 (51,6 %) больных. В результате обследования у 81 (16,2 %) пациента выявили желудочно-кишечное кровотечение, у 86 (17,2 %) диагностировали острую кишечную непроходимость, у 60 (12 %) — асцит-перитонит, у 30 (6 %) — острый панкреатит; 13 (2,6 %) пациентов госпитализировали с острым холециститом, 12 (2,4 %) — с механической желтухой.

Поскольку наиболее частым и опасным для жизни больного, особенно в пожилом и старческом возрасте, осложнением рака желудка и его рецидива было желудочно-кишечное кровотечение, ведущим моментом диагностики считали выполнение фиброгастродуоденоскопии. Наряду с ректороманоскопией, фиброколоноскопией, ирригоскопией, цистоскопией, гастроскопия позволяла выявить первичные опухоли желудочно-кишечного тракта, исключить или подтвердить прорастание (сдавление) опухолью (метастазами) органов брюшной полости.

В комплекс диагностических мер входили регистрация ЭКГ, измерение показателей гемодинамики, определение основных биохимических параметров крови (АЛТ, АСТ, глюкозы, общего белка, билирубина, креатинина, электролитов, амилазы и др.), общего анализа крови и мочи, коагулограммы, подсчет лейкоцитарного индекса.

Поступившим пациентам выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковые исследования, рентгеноскопию желудка, энтерографию, сцинтиографию костей скелета, компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Далее больные поступали в профильные отделения, где с помощью разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма определяли дальнейшую программу обследования, по результатам которого планировали лечебные меры (*рисунок*).

Обязательным компонентом предлагаемого нами обследования являлось определение концентрации онкомаркеров в сыворотке крови: карбогидратного антигена — СА-19-9, раково-эмбрионального антигена — РЭА, по концентрации которых можно было судить о степени активности опухолевого процесса.

Метод лапароскопического и торакоскопического исследования позволял провести дифференциальную диагностику рака желудка с другими заболеваниями, уточнить его стадию, получить морфологический материал для цитологических и гистологических исследований. При этом удаляли асцитическую жидкость (при ее наличии) и дренировали брюшную полость для профилактики накопления асцитической жидкости и (по показаниям) для проведения предоперационной внутрибрюшинной химиотерапии.

Проводили микробиологическое, гистологическое и цитологическое исследования пульпы брыжеечных, забрюшинных, паховых лимфатических узлов, опухолевой ткани из органов брюшной полости, а также асцитической жидкости.

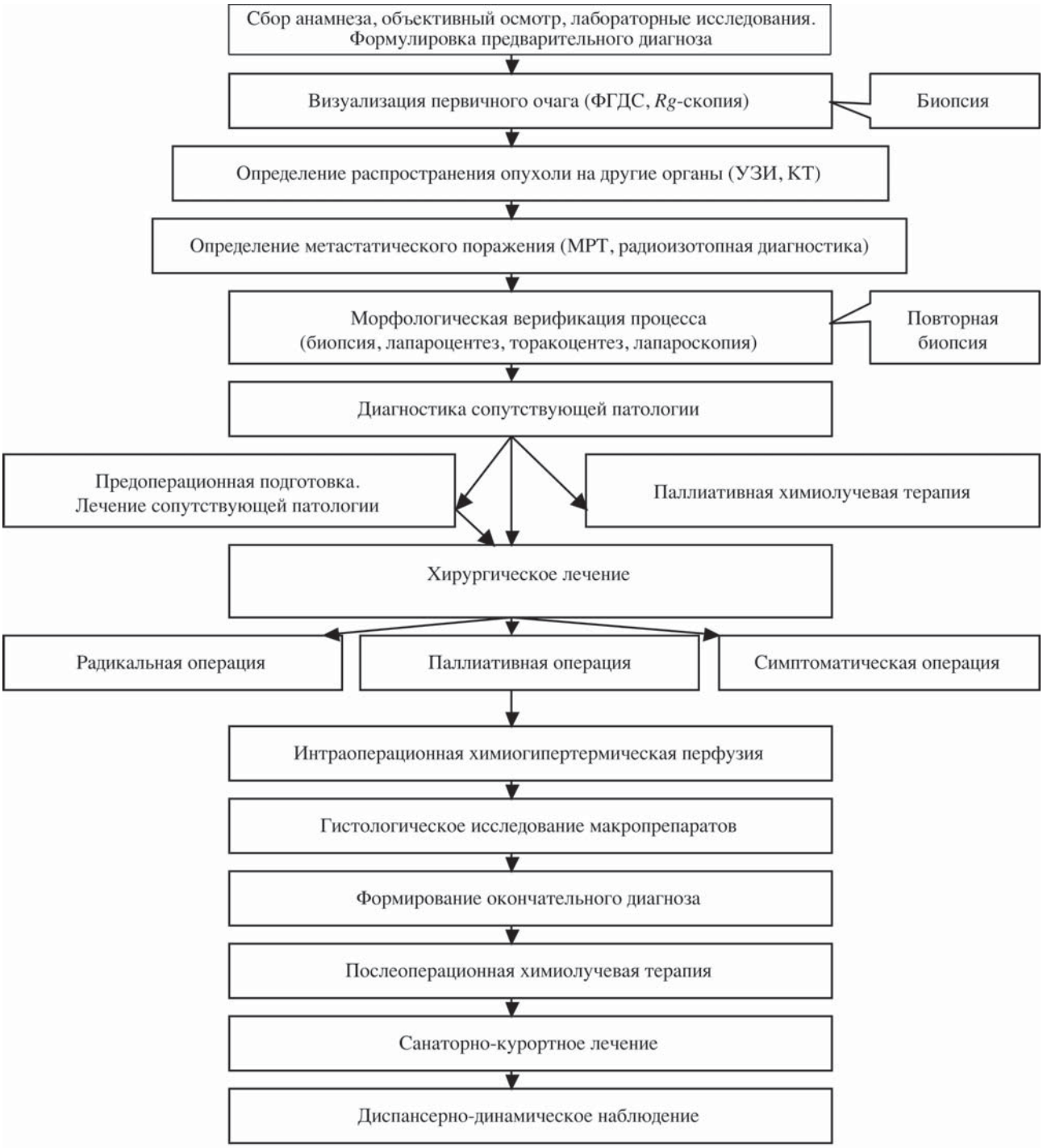
Результаты и обсуждение

На основании результатов клинического обследования по предложенному нами алгоритму, интраоперационной диагностики, гистологического изучения операционного материала и данных патологоанатомического исследования умерших, I стадию рака желудка диагностировали у 98 (16,3 %) больных, II стадию — у 82 (13,7 %), III стадию — у 135 (22,5 %), IV стадию — у 285 (47,5 %). Таким образом, больные в генерализованной стадии процесса составили 70 %.

Следует отметить, что у больных пожилого и старческого возраста чаще всего встречалась сочетанная патология; при этом в патологический процесс вовлекались другие органы брюшной полости (поджелудочная железа, селезенка, печень, кишечник и его брыжейка и др.). Помимо этого, у больных старших возрастных групп наблюдали сложные клинические синдромы, обусловленные сопутствующей патологией (язвенная, мочекаменная, желчнокаменная болезни и др.).

Предложенный диагностический алгоритм позволил выявить метастатическое поражение у 201 (56,3 %) больного раком желудка и его рецидива, в том числе у 68 (33,8 %) и у 30 (14,9 %) больных пожилого и старческого возраста, соответственно. Установили, что наиболее часто при генерализованной стадии рака желудка и его рецидива метастазами поражается печень (у 52 (14,5 %) больных), брюшина (у 33 (9,2 %) больных), тонкая кишка и ее брыжейка (у 24 (6,7 %) больных), парааортальные лимфатические узлы (у 22 (6,2 %) больных), ретропанкреатические лимфатические узлы (у 16 (4,5 %) больных), диафрагма (у 10 (2,8 %) больных), яичники (у 7 (1,9 %) больных), легкие, толстая кишка и ее брыжейка, забрюшинные лимфатические узлы (у 5 (1,4 %) больных). В 4 (1,1 %) случаях выявили поражение надпочечников и лимфатических узлов средостения, в 8 (1,6 %) — периферических лимфатических узлов (подмышечной области, мягких тканей пояснично-крестцовой области, надключичных, паховых).

Проведенные морфологические исследования показали, что наиболее частым гистологическим типом рака желудка и его рецидива была аденокарцинома — у 497 (99,4 %) больных. Из них низкодифференцированную аденокарциному выявили у 213 (42,6 %), умеренно-дифференцированную —



Алгоритм обследования и лечения больного раком желудка и его рецидивом в условиях многопрофильного лечебного учреждения

у 122 (24,4 %), высокодифференцированную — у 91 (18,2 %), перстневидноклеточный рак — у 71 (14,2 %) пациента. На долю анаплазированного рака пришлось 0,6 %.

Помимо основного заболевания, у больных отметили высокий уровень сопутствующей соматической патологии. Среди сопутствующих заболеваний превалировала ишемическая болезнь сердца — у 38,2 % и гипертоническая болезнь — у 41 % больных.

Среди патологии органов желудочно-кишечного тракта чаще всего отмечали язвенную болезнь (26,4 %) и хронический атрофический колит (25,8 %). Заболеваниями органов внутренней секреции (сахарный диабет, гипо/гипертиреоз) страдали 19,8 % больных, органов дыхания (брон-

хиальная астма, хронический бронхит) — 12 %, мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) — 8,6 %, центральной нервной системы — 7,2 %, системными заболеваниями — 2 % больных.

Первично-множественное синхронное развитие опухолевого поражения желудка было выявлено у 15 (2,76 %) больных. При этом локализация опухолевого поражения в толстой кишке была диагностирована у 6 (40 %) больных (в слепой — у 3 (20 %) больных, в сигмовидной — у 1 (6,7 %), в прямой — у 2 (13,3 %)), в поджелудочной железе — у 2 (13,3 %), во внутрипеченочных желчных протоках — у 3 (20 %) и в мочевом пузыре, нижней губе, предстательной железе, надпочечнике по — 1 (6,7 %) больному, соответственно.

Комплексное обследование больных в условиях специализированного лечебного учреждения позволило не только диагностировать рак желудка и его рецидив, но и получить данные о характере опухоли, ее локализации, распространении, оценить состояние окружающих органов, возможность выполнения и объем хирургического вмешательства (*таблица*).

Продолжительность предоперационной подготовки зависела от тяжести состояния больного, сопутствующих заболеваний, проявлений печеночно-почечной недостаточности, водно-электролитных нарушений и выраженности эндогенной интоксикации и не зависела от возраста пациента.

После установления стадии и распространенности злокачественного процесса 415 (83 %) больных были прооперированы. У 27 (5,4 %) больных провели комбинированное лечение, которое включало операцию с последующей химиотерапией или лучевой терапией. У 12 (2,4 %) больных провели комплексное лечение, которое включало не только хирургическое вмешательство с химиотерапией, но и лучевую терапию. Терапевтические методы лечения — химиотерапия или лучевая терапия — были применены у 46 (9,2 %) больных.

По экстренным и срочным показаниям прооперировали 63 (13,9 %) больных. Целью операции было устранение развившихся осложнений, по возможности — удаление первичного опухолевого

Объем проведенных исследований у больных раком желудка и его рецидивом в зависимости от возраста, *n*=600

Объем исследований	Возраст										Итого	
	молодой		зрелый		пожилой		старческий		долгожители			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Рентгенография брюшной полости	22	3,7	137	22,8	331	55,2	107	17,8	3	0,5	600	100
Рентгенография грудной полости	22	3,7	137	22,8	331	55,2	107	17,8	3	0,5	600	100
Рентгеноскопия желудка	22	3,7	137	22,8	331	55,2	107	17,8	3	0,5	600	100
Энтерография	2	0,3	38	6,3	126	21,0	76	12,7	1	0,2	243	40,5
Выделительная урография	–	–	8	1,3	36	6,0	23	3,8	–	–	67	11,1
Фиброгастродуоденоскопия	17	2,8	123	20,5	286	47,7	81	13,5	1	0,2	508	84,6
Ректороманоскопия	18	3,0	107	17,8	281	46,8	87	14,5	3	0,5	496	82,6
Колоноскопия	10	1,7	90	15,0	128	21,3	10	1,7	–	–	238	39,7
Ирригоскопия	12	2,0	88	14,7	130	21,7	10	1,7	–	–	240	40,1
Цистоскопия	–	–	7	1,2	29	4,8	20	3,3	–	–	56	9,3
УЗИ	22	3,7	137	22,8	331	55,2	107	17,8	3	0,5	600	100
Компьютерная томография	2	0,3	26	4,3	56	9,4	20	3,3	–	–	104	17,3
Лапароцентез	–	–	–	–	18	3,0	20	3,3	–	–	38	6,3
Торакоцентез	–	–	–	–	2	0,3	–	–	–	–	2	0,3
Лапароскопия	9	1,5	68	11,3	148	24,7	39	6,5	–	–	264	44,0
Онкомаркеры	10	1,7	103	17,2	277	46,1	69	11,5	–	–	459	76,5
Всего	168		1206		2841		883		17		5115	

очага. 391 (86,1%) человека оперировали в плановом порядке, и объем хирургического вмешательства у этих больных зависел от распространенности опухолевого процесса, тяжести сопутствующей патологии и общего состояния.

В послеоперационном периоде у всех больных продолжали комплексную интенсивную терапию, направленную на борьбу с эндогенной интоксикацией и ее последствиями, на восстановление функции печени и почек, моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, профилактику легочных, тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений, ликвидацию водно-электролитных нарушений.

Выводы

Основываясь на вышеизложенном, можно заключить, что лечение больных с подозрением на наличие у них рака желудка или его рецидива должно осуществляться в условиях крупных многопрофильных лечебных учреждений, обладающих полноценным арсеналом лабораторного и инструментального оснащения, высококлассными специалистами, что позволяет в полном объеме оказать необходимую медицинскую специализированную помощь не только по поводу основного заболевания, но и по поводу сопутствующей патологии.

Разработанный алгоритм позволяет в кратчайшие сроки обследовать больного с целью выявления основного заболевания и сопутствующей патологии; назначить адекватное лечение соматических заболеваний; подготовить больного к операции (возможно, комбинированной) и провести максимально эффективную лечебную программу. Как показали результаты исследования, количество проводимых исследований больным раком желудка и его рецидивом зависит не от возраста пациента, а от наличия сопутствующей патологии.

Выполнение данного алгоритма исключает необходимость повторных госпитализаций, снижает сроки пребывания больных в стационаре, а поэтому имеет экономический эффект, что делает его выполнение не только целесообразным, но и преимущественным.

Литература

1. *Думанский Ю. В.* Непосредственные результаты хирургического лечения рака культи желудка // Клин. хир. 1993. № 3. С. 20–26.

2. *Костюк И. П.* Рак резецированного желудка // В сб.: Матер. III съезда онкологов стран СНГ. М., 2004. С. 46–50.

3. *Daly J. M., Hennessy T. P. J., Reynolds J. V., Sasako M.* Surgical Management of the Gastric Cancer: The Japanese Experience // In: Management of Upper Gastrointestinal Cancer. 2002. P. 106–122.

4. *Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 454–458

R. V. Ljutov

DIAGNOSIS OF STOMACH CANCER AND ITS RECURRENCES IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS IN A MULTIFIELD HOSPITAL

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: galina@gerontology.ru

Early diagnosis of stomach cancer and its recurrences in patients of different age groups is one of the urgent problems in geriatrics, abdominal surgery and oncology. The purpose of our investigation consists in the development of the optimal examination scheme of the patient admitted to a multifield hospital with stomach cancer or its relapse under diagnosis. There has been suggested a diagnostic algorithm, permitting optimization of major disease and concomitant pathology detection, carrying out preoperative preparation, including adequate treatment of somatic diseases, development of most effective medicinal programme.

***Key words**: diagnosis, algorithm, stomach cancer, recurrence, aged patient*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С.459 –462

В. В. Костылева[1], М. С. Борц[2], Е. Г. Николаева[2], А. В. Белякова[2], Г. А. Рыжак[1]

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА БИОАНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕНЬШЕНЯ В РАДИАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: valerianka85@mail.ru; [2] Химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита»; Санкт-Петербург, ул. Фурштатская, 19, пом. 35-Н

В работе положено начало изучению геропротекторных свойств биоантиоксидантного комплекса «Неовитин®», полученного из биомассы женьшеня, на радиационной модели ускоренного старения. Препарат применяли у лабораторных животных до облучения — с целью изучения его профилактического действия и после облучения — для выявления терапевтического действия. Эффективность препарата оценивали по показателю выживаемости животных в экспериментальной модели после облучения. Доказано увеличение продолжительности жизни подопытных животных в результате использования препарата как для профилактики развития лучевого поражения, так и в качестве терапевтического средства.

Ключевые слова: биоантиоксидантный комплекс женьшеня, старение, продление жизни, радиация

Ионизирующее излучение — сильнейший повреждающий фактор, косвенное (непрямое) действие которого связано с ионизацией (радиолизом) воды. Ионизация воды в клетках живого организма приводит к существенному повышению уровня свободных радикалов, обладающих высокой реакционной способностью [14]. В последующих каталитических реакциях окисления молекул белка накопление перекисных соединений оказывает повреждающее действие на клетки, повышая проницаемость клеточных мембран и вызывая другие негативные изменения. Таким образом, основываясь на теории свободнорадикального старения Н. М. Эмануэля и D. Harman [7, 16], предположивших, что возрастные изменения в клетках обусловлены накоплением в них повреждений, вызываемых свободными радикалами, можно сделать вывод, что изменения организма при естественном старении похожи на изменения при действии ионизирующей радиации [10, 12]. В литературе имеются многочисленные данные о том, что возникновение и развитие широкого спектра заболеваний сопровождается именно активацией свободнорадикальных реакций, в частности — перекисного окисления липидов (цепное окисление полиненасыщенных жирных кислот) [2, 3], повреждающих клетки организма, что, в конечном итоге, приводит к проявлению признаков старения [9]. Применение защищающих агентов, например антиоксидантов, способно если не остановить, то хотя бы замедлить этот процесс [1]. В последнее время серьезное внимание уделяют синтетическим и природным биоантиоксидантам, обладающим нейтрализующим действием на активные формы кислорода. Результаты исследований, а также данные клинической практики позволяют сделать вывод о перспективности использования антиоксидантов растительного происхождения [13].

Цель данной работы — изучение потенциальных геропротекторных свойств биоантиоксидантного комплекса (БАК) «Неовитин®», полученного из биомассы женьшеня (культуры *Panax ginseng* C. A. Meyer), в экспериментальной радиационной модели ускоренного старения [6, 8, 10, 11].

Материалы и методы

Биоантиоксидантный комплекс «Неовитин®» получен методом водно-спиртовой экстракции биомассы женьшеня, выращенной биотехнологическим путем, и представляет собой 40 % спиртовой раствор, в 488 мл которого содержится 1,0 г активной субстанции БАК.

Процесс ускоренного старения лабораторных животных моделировали, подвергая их рентгеновскому облучению [6, 9] с помощью стационарного рентгеновского аппарата РУМ-17 (напряжение 200 кВ; сила тока 15 мА; фильтры 0,5 мм *Cu* + 1,0 мм *Al*; фокусное расстояние 50 см; мощность дозы 0,77 Гр/мин).

Для определения радиозащитного действия БАК проведены две серии экспериментов: 1) однократное внутрибрюшинное введение препарата

БАК за 30 мин до общего облучения животных; 2) пероральное многократное введение БАК в двух вариантах: профилактическое введение на протяжении двух недель до облучения и введение в лечебных целях уже облученным животным в течение двух недель после облучения.

В первой серии экспериментов использовали 60 белых беспородных мышей с массой тела 20–23 г разводки Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института (ЦНИРРИ) МЗ РФ. Животные были подвергнуты тотальному однократному рентгеновскому облучению в дозе 7,0 Гр, после чего разделены на три группы:

1-я — животные, подвергшиеся облучению, но не получавшие БАК (контрольная группа);

2-я — животные, подвергшиеся облучению и получившие препарат в дозе 200 мг/кг;

3-я — животные, подвергшиеся облучению и получившие препарат в дозе 500 мг/кг.

Животные контрольной группы за 30 мин до облучения получали внутрибрюшинно по 0,2 мл физиологического раствора, подопытным мышам (2-я и 3-я группы) в те же сроки вводили внутрибрюшинно однократно в указанных выше дозах БАК, лиофильно высушенный и непосредственно перед опытом растворенный в физиологическом растворе до соответствующей концентрации. Радиопротекторный эффект исследуемого препарата оценивали по критерию выживаемости мышей на протяжении 30-суточного наблюдения.

Во второй серии экспериментов использовали 85 белых беспородных крыс с массой тела 180–200 г разводки ЦНИРРИ МЗ РФ. Животные были подвергнуты общему рентгеновскому облучению в дозе 5,5 Гр и разделены на пять групп:

I — животные, подвергшиеся облучению, но не получавшие БАК (контрольная группа, 36 особей);

II — животные, подвергшиеся облучению и получавшие перорально БАК в профилактических целях: 2 нед до облучения в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела животного (9 крыс);

III, IV и V — животные, подвергшиеся облучению и получавшие БАК перорально в течение 2 нед после облучения в дозах: 0,2 мл (20 крыс); 0,1 мл и 0,05 мл (по 10 крыс) спиртового раствора БАК на 100 г массы тела животного, соответственно.

Препарат в виде 40 % спиртового раствора добавляли к питьевой воде.

Основным критерием радиопротекторного действия препарата являлась выживаемость облученных животных, в качестве дополнительного критерия проводили подсчет количества лейкоцитов в периферической крови контрольных крыс и животных, получавших БАК в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела в течение двух недель после облучения [4, 5].

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов, проведенных на белых беспородных мышах, исследовали радиопротекторную активность лиофильно высушенной формы БАК «Неовитин®». В условиях эксперимента тотальное облучение мышей в дозе 7,0 Гр вызвало гибель 80 % животных контрольной группы в результате развития у них костно-мозгового синдрома острой лучевой болезни, в основе которого лежит повреждение системы кроветворения [14]. В то же время, при внутрибрюшинном введении БАК в дозе 500 мг/кг выживаемость подопытных животных составила 70 % ($p<0,05$). Вместе с тем, использование препарата в дозе 200 мг/кг оказалось малоэффективным (выявлено недостоверное увеличение продолжительности жизни мышей), и показатель гибели мышей оказался близким к показателю в контрольной группе (*табл. 1*).

Таблица 1

Радиопротекторное действие БАК «Неовитин®» при однократном внутрибрюшинном введении облученным мышам

Группа	Число мышей в группе	Выживаемость мышей (наблюдение в течение 30 дней), %	Средняя продолжительность жизни погибших мышей, сут
1-я (контрольная)	20	20	11,5
2-я (БАК в дозе 200 мг/кг)	20	25	12,5
3-я (БАК в дозе 500 мг/кг)	20	70*	15,3

* $p<0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе

Во второй серии экспериментов, проведенных на белых беспородных крысах, которым БАК давали с питьевой водой, потребляемой животными круглосуточно, была изучена эффективность препарата в трех разных дозировках. Результаты эксперимента показали, что тотальное рентгеновское облучение крыс в дозе 5,5 Гр обусловило гибель почти половины животных (45,7 %) контрольной группы на протяжении 30 сут наблюдения. Это сви-

детельствует о развитии у облученных крыс острой лучевой болезни, при которой животные погибают в течение первого месяца из-за недостаточности процессов кроветворения [14]. Из *табл. 2* видно, что двухнедельное профилактическое пероральное введение животным изучаемого препарата в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела животного оказало отчетливое, статистически достоверное радиопротекторное действие, о чем можно судить по увеличению выживаемости крыс до 77,8 % против 45,7 % в контрольной группе ($p<0,05$).

Выраженный радиопротекторный эффект отмечался и в экспериментах, в которых БАК назначали в лечебных целях уже облученным крысам. Статистически достоверное увеличение количества выживших животных, получавших препарат, отмечено в случае применения БАК во всех исследуемых дозах (см. табл. 2). Таким образом, следует отметить, что «Неовитин®» оказывает сравнимое по выраженности противолучевое действие в диапазоне доз от 0,05 до 0,2 мл на 100 г массы тела животного.

Таблица 2

Влияние перорального применения БАК «Неовитин®» на выживаемость облученных крыс

Группа	Число крыс в группе	Число выживших крыс	30-дневная выживаемость крыс, %
I (контрольная)	35	16	45,7
II (БАК до облучения в дозе 0,2 мл на 100 г)	9	7	77,8*
III (БАК после облучения в дозе 0,2 мл на 100 г)	20	14	70,0*
IV (БАК после облучения в дозе 0,1 мл на 100 г)	10	8	80,0*
V (БАК после облучения в дозе 0,05 мл на 100 г)	10	7	70,0*

* $p<0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе

Результаты гематологического исследования (*табл. 3*) демонстрируют способность БАК «Неовитин®» нормализовать нарушенные при облучении показатели кроветворной функции у животных. На основе этих данных можно предположить, что стимуляция препаратом лейкопоэтической функции облученных животных является одной из причин повышения их выживаемости. К 40-м суткам «Неовитин®» полностью восстанавливал количество лейкоцитов в крови подопытных животных, в то время как в контрольной группе это восстановление произошло только на 88 %. Эти данные помогают частично объяснить радиопротекторные свойства изучаемого препарата.

Выводы

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что БАК из биомассы женьшеня «Неовитин®» увеличивает выживаемость лабораторных животных, облученных смертельными дозами рентгеновского излучения. Препарат обладает выраженным радиопротекторным действием, которое наблюдается при пероральном и внутрибрюшинном введении в небольших дозах. Важно отметить, что этот эффект проявляется как при профилактическом введении препарата животным до облучения, так и при его лечебном применении после облучения. Отмечена также способность препарата стимулировать образование лейкоцитов, что свидетельствует о защитном и восстанавливающем влиянии БАК на кроветворную ткань.

Результаты исследования подтверждают высокую биологическую активность препарата, обусловленную, в первую очередь, наличием в нем тритерпеновых гликозидов, регулирующих выработку супероксиддисмутазы в организме животных [15].

Используя общепринятую радиационную экспериментальную модель старения, на основании полученных данных можно считать теоретически обоснованным применение биоантиоксидантного

Таблица 3

Влияние применения БАК «Неовитин®» на динамику восстановления количества лейкоцитов у облученных крыс

Группа	Показатель количества лейкоцитов	Количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$ /л										
		время после облучения, сут										
		0	3	7	10	14	17	21	27	35	38	42
I (контрольная)	абс. число	22,4	3,7	4,6	9,1	8,1	12,8	11,7	16,0	13,5	18,8	19,8
	% к исходному	100	16,5	20,5	40,6	36,2	57,1	52,2	71,4	60,3	83,8	88,4
III (облучение + БАК после облучения в дозе 0,2 мл на 100 г)	абс. число	22,4	4,1	2,9	6,3	10,1	14,8	12,6	18,2	12,5	19,5	22,5
	% к исходному	100	18,3	12,9	28,1	45,1	66,1	56,1	81,3	65,8	87,1	100,4

комплекса в качестве геропротектора — то есть средства для профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии.

Литература

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

2. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов биологических мембран. М.: Наука, 1972.

3. *Гусев В. А.* Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 41–49.

4. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Биохимические анализы в клинике: Справ. М., 1998.

5. *Любина А. Я., Ильичёва Л. П., Катасонова Т. В., Петросова С. А.* Клинические лабораторные исследования. М.: Медицина, 1984.

6. *Мозжухина Т. Г., Купраш Л. П., Литошенко А. Я.* Применение моделей ускоренного старения в изучении действия препаратов с потенциальным геропротекторным эффектом // Прискорене старіння та шляхи його профілактики: Матер. II наук.-практ. конф. з міжнародн. участю, Одеса, 18–19 жовтня 2001 р. Одеса, 2001. С. 95–97.

7. *Обухова Л. К.* Вклад академика Н. М. Эмануэля в развитие отечественной геронтологии: свободнорадикальные механизмы в процессе старения // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 27–31.

8. *Потапенко А. И., Акифьев А. П.* На пути поиска программы и инициального субстрата старения // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 68–80.

9. *Потапенко А. И., Акифьев А. П., Иванов В. И.* Радиационно-индуцированное укорочение продолжительности жизни D. melanogaster. Сообщение 2. Сенсибилизирующее действие 5-бром-2-дезоксиуридина // Радиобиология. 1982. Т. 22. С. 318–322.

10. *Стрелер Б.* Время, клетки и старение. М.: Мир, 1964.

11. *Тарусов Б. Н.* Физико-химические механизмы биологического действия ионизирующих излучений // Успехи соврем. биол. 1957. Т. 44. Вып. 2. С. 171–185.

12. *Фролькис В. В.* Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.

13. *Шкарина Е. И., Максимова Т. В., Пахомов В. П.* и др. Антиоксидантная активность — показатель качества эффективности фитопрепаратов // В сб. науч. тр. НИИФ «Фармация на современном этапе — проблемы и достижения». М., 2000. Т. 39. Ч. 2. С. 168–174.

14. *Ярмоненко С. П.* Радиобиология человека и животных. М., 1988.

15. *Kitts D. D., Hu C.* Efficacy and safety of ginseng // Publ. Hlth Nutrition. Vol. 3 (4A). 2000. P. 473–485.

16. *Harman D.* Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. P. 298–300.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 459–462

V. V. Kostyleva[1], M. S. Borts[2], E. G. Nikolaeva[2], A. V. Belyakova[2], G. A. Ryzhak[1]

GERIATRIC PROPERTIES OF A BIOANTIOXIDANT COMPLEX GINSENG ON MODEL OF THE ACCELERATED RADIOACTIVE AGING

[1] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russia; e-mail: valerianka85@mail.ru; [2] Chemical and biological association «Firm Vita», RAS; 19 Furshtatskaya ul., office 35-H, St.-Petersburg

The work starts studying the geriatric properties of the bioantioxidant complex «Neovitin®» received from a biomass of ginseng, on model of accelerated radioactive aging. The preparation was applied before radioactive irradiation to study its preventive effect, and after irradiation to study the therapeutic effect. Efficiency of the complex was estimated by the survival rate of animals after irradiation in the experimental model. The increase in life expectancy of experimental animals as a result of preparation use is proved.

***Key words**: bioantioxidant complex of ginseng, aging, longevity of life, irradiation*

© П. М. Гиоев, Р. К. Кантемирова, 2009
УДК 616.711.6-07-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 463–466

П. М. Гиоев[1], Р. К. Кантемирова[2]

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12; [2] Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: gioeva_e@mail.ru

Диагностика заболеваний поясничного отдела позвоночника у лиц пожилого и старческого возраста затрудняется не только их полиэтиологичностью, схожестью клинических проявлений, но и сопутствующими патологическими и возрастными изменениями организма, существенно искажающими картину заболевания. Авторы на основании данных комплексного обследования более 2000 пациентов разработали схемы дифференциальной, топической и лучевой диагностики, которые позволят врачам поликлинического звена в кратчайший срок уточнить диагноз, уровень поражения, определить методы дополнительного обследования и оптимальную тактику лечения.

Ключевые слова: поясничный болевой синдром, остеохондроз, стеноз позвоночного канала, спондилолистез, спондилоартроз, опухоли, сосудистые и воспалительные заболевания позвоночника

Заболевания поясничного отдела позвоночника у лиц пожилого возраста являются серьезной медико-социальной проблемой не только из-за широкого распространения и выраженности неврологических проявлений, но и потому, что у пациентов старших возрастных групп они протекают значительно тяжелее в связи с ограниченными компенсаторными возможностями организма. По данным отечественных источников, хроническими поясничными болевыми синдромами страдает более 50 % лиц старше 60 лет [1–6]. Однако результаты лечения до сих пор оставляют желать лучшего. Одним из способов повышения эффективности борьбы с заболеваниями поясничного отдела позвоночника является своевременная постановка диагноза и проведение адекватных диагностических исследований. Трудности дифференциальной диагностики определяются не только большим разнообразием нозологических форм, имеющих сходные клинические проявления, но и временными рамками, отведенными врачам поликлинического звена для уточнения диагноза.

Цель исследования — разработать рабочую классификацию заболеваний поясничного отдела позвоночника и упрощенные схемы экспресс-диагностики поясничных болевых синдромов, предложить оптимальные варианты использования методов лучевой диагностики при разных нозологических формах.

Обобщен опыт комплексного обследования и лечения более 2000 пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами, составлена рабочая классификация заболеваний поясничного отдела позвоночника, разработаны дифференциально-диагностические схемы, которые могут быть полезны как врачам общей практики, так и неврологам поликлиники, основными пациентами которых являются лица старше 60 лет.

Все пациенты анализируемой группы прошли полноценный курс обследования на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова и нейрохирургических отделений городских больниц № 3, 20, 26 Санкт-Петербурга.

Классификация заболеваний поясничного отдела позвоночника

1. Врожденные, конституционные и дегенеративные заболевания:
— остеохондроз;
— спондилолистез;
— стеноз позвоночного канала;
— заболевания костных и суставно-связочных элементов позвоночника (артрозы и лигаментозы).
2. Опухоли:
— первичные доброкачественные;
— первичные злокачественные;
— вторичные (метастатические опухоли).
3. Сосудистые заболевания:
— спинальные варикозы.
4. Воспалительные и инфекционные поражения:
— гнойные эпидуриты;
— гнойные спондилиты;
— эпидуральные гранулемы;
— туберкулезный спондилит;
— грибковые поражения.

5. Паразитарные заболевания:
— эхинококкоз;
— шистоматоз;
— цистицеркоз.

Схема экспресс-диагностики заболеваний поясничного отдела позвоночника

По характеру болевого синдрома:

— боль, возникающая при малейшей физической нагрузке и исчезающая в покое, характерна для остеохондроза;

— боль, возникающая в вертикальном положении, усиливающаяся при ходьбе и исчезающая при отдыхе стоя, характерна для стеноза позвоночного канала;

— возникновение боли в вертикальном положении и усиление ее при ходьбе, уменьшение или регресс боли при отдыхе сидя позволяют заподозрить спондилолистез;

— боль в покое, утренняя скованность, уменьшающиеся в процессе движения, свидетельствуют о спондилоартрозе;

— боль, возникающая при физической нагрузке и после нее, уменьшающаяся после отдыха, наличие выраженного ограничения движений в поясничном отделе позвоночника характерны для спондилоартроза (артроза задних межпозвонковых суставов);

— боль монотонная, постоянная, усиливающаяся в ранние утренние часы, позволяет заподозрить опухолевое поражение, остеомиелит позвоночника;

— боль, усиливающаяся при разгибании корпуса (отклонении назад) и исчезающая при наклоне вперед, характерна для стеноза позвоночного канала;

— боль в нижних конечностях по типу перемежающейся хромоты, возникающая в поясничном отделе позвоночника и распространяющаяся вниз по ноге, позволяет заподозрить стеноз позвоночного канала либо стабильную форму спондилолистеза;

— боль, возникающая в икроножных мышцах, распространяющаяся вверх по ноге и не сочетающаяся с другой неврологической симптоматикой, указывает на поражение артерий конечностей (истинная перемежающаяся хромота);

— если у больного, несмотря на выраженные боли, не нарушен сон, это свидетельствует об остеохондрозе;

— боли с затяжным хроническим течением, ремиссиями и обострениями, парестезиями, чаще билатеральные, без симптомов натяжения, уменьшающиеся или исчезающие при возвышенном положении таза и нижних конечностей, характерны для спинального варикоза;

— боль в пояснице, внезапная, резкая, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, ознобом, иррадиирующая в паховую область и гениталии, характерна для острого пиелонефрита либо почечной колики;

— боль в области тазобедренного сустава, начинающаяся постепенно, не имеющая корешковой окраски, в начале заболевания возникающая после нагрузки и стихающая в покое, затем постоянная, монотонная, беспокоящая по ночам, характерна для коксартроза;

— у мужчин боль в крестце, наружных половых органах характерна для хронического простатита;

— разлитая билатеральная, острая боль в поясничном отделе, возникшая на фоне приема антикоагулянтов, позволяет предположить кровоизлияние в забрюшинную клетчатку.

По изменению осанки и двигательного стереотипа:

— корпус выпрямлен и отклонен назад, ноги несколько согнуты в коленных суставах, семенящая походка характерны для спондилолистеза;

— корпус наклонен вперед, одна рука заложена за спину, второй сильно размахивает при ходьбе, походка быстрая — признаки стеноза позвоночного канала;

— латеральный сколиоз (симптом «излома») на уровне сколиоза — признак остеохондроза (грыжи диска).

Схема экспресс-диагностики уровня поражения

Поражение L_{II} корешка:

— в положении стоя пациент не может поднять согнутую в колене ногу и удержать ее в течение 30 с (слабость мышц приводящих бедро- и подвздошно-поясничной мышцы);

— чувствительность нарушена на переднемедиальной поверхности бедра;

— нарушение кремастерного рефлекса.

Поражение L_{III} корешка:

— боль появляется, когда в положении на животе разгибают прямую ногу в тазобедренном суставе;

— слабость в разгибателях голени;

— нарушение чувствительности по передней поверхности бедра;

— изменение коленного рефлекса.

Поражение L_{IV} корешка:

— нарушение сгибания и внутренней ротации голени, супинации стопы;

— нарушение чувствительности на латеральной поверхности нижней трети бедра, колена, переднемедиальной поверхности голени и стопы;

— изменение коленного рефлекса.

Поражение L_V корешка:

— нарушение ходьбы на пятках и разгибания (тыльного сгибания) большого пальца;

— нарушение чувствительности по переднелатеральной поверхности голени, тыльной поверхности стопы и I, II, III пальцев.

Поражение S_I корешка:

— нарушение ходьбы на носках, подошвенного сгибания стопы и пальцев, пронации стопы;

— нарушение чувствительности по наружной поверхности нижней трети голени в области латеральной лодыжки, наружной поверхности стопы, IV и V пальцев;

— изменение ахиллова рефлекса.

Схема лучевой диагностики заболеваний поясничного отдела позвоночника

Остеохондроз

1. Спондилография — обязательный метод исследования, позволяет дать косвенную оценку состояния позвоночника.

2. Саккорадикулография (миелография) — высокоинформативный метод (с учетом инвазивности), является методом выбора при отсутствии компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

3. Компьютерная либо спиральная компьютерная томография. При остеохондрозе желательно проведение контрастирования с обязательной сагиттальной реконструкцией.

4. Магнитно-резонансная томография — оптимальный метод исследования при условии наличия установки не менее 1,5 Тл. Исследования, произведенные на магнитно-резонансной либо компьютерной томографической установке малой мощности, уступают в информативности саккорадикулографии.

При подозрении на рецидив грыжи межпозвонкового диска единственным достоверным методом исследования является магнитно-резонансная томография с парамагнитным усилением.

Стеноз позвоночного канала

1. Спондилография — обязательный метод исследования. Позволяет произвести первичную оценку параметров костной составляющей позвоночного канала.

2. Саккорадикулография является методом выбора при отсутствии компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

3. Компьютерная либо спиральная компьютерная томография при условии контрастного усиления и сагиттальной реконструкции, имеет преимущество перед магнитно-резонансной томографией, учитывая костный характер компрессии.

4. Магнитно-резонансная томография также позволяет решить все поставленные диагностические задачи.

Спондилолистез

1. Спондилография — обязательный метод, позволяющий выявить наличие и степень смещения позвонка. Непременным условием является проведение съемки в вертикальном положении больного.

2. Саккорадикулография является методом выбора при отсутствии компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

3. Компьютерная либо спиральная компьютерная томография, желательно с контрастным усилением и — обязательно — с сагиттальной реконструкцией.

4. Магнитно-резонансная томография позволяет решить все диагностические задачи, однако, как и при компьютерной томографии, обязательно подкладывание валика выше уровня листеза.

Спондилоартроз

1. Спондилография — обязательный метод, позволяющий выявить наличие и степень выраженности спондилоартроза.

2. Компьютерная либо спиральная компьютерная томография (желательно).

3. Магнитно-резонансная томография (желательно).

Междужковый лигаментоз (гипертрофия желтой связки)

Оптимальный метод исследования — магнитно-резонансная томография.

Межостистый артроз

Спондилография — единственно необходимый метод исследования.

Поперечно-подвздошный лигаментоз

Спондилография — единственно необходимый метод исследования.

Поперечно-подвздошный артроз

Спондилография — единственно необходимый метод исследования.

Крестцово-подвздошный периартроз (сакроилиит)

Спондилография — единственно необходимый метод исследования.

Опухоли

1. Спондилографию проводят для первичной оценки состояния позвоночника на уровне поражения.

2. Саккорадикулография не показана с учетом инвазивности и малой информативности.

3. Компьютерная и спиральная компьютерная томография более информативны с контрастным усилением и сагиттальной реконструкцией.

4. Магнитно-резонансная томография является методом выбора.

Сосудистые заболевания

Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением является единственно информативным методом исследования.

Спондилодисцит

Магнитно-резонансная томография — единственный метод диагностики.

Гнойный эпидурит

Лишь магнитно-резонансная томография в режиме миелографии может уточнить уровень и распространенность процесса.

Цистицеркоз (финноз)

Лишь магнитно-резонансная томография в режиме миелографии может уточнить уровень и распространенность процесса.

Эхинококкоз (гидатидоз)

1. Компьютерная и спиральная компьютерная томография позволяют выявить и адекватно оценить изменения в костных структурах позвоночника и параметрах позвоночного канала.

2. Магнитно-резонансная томография при этой патологии уступает компьютерной томографии, однако позволяет решить поставленные диагностические задачи.

Заключение

Предлагаемая классификация заболеваний поясничного отдела позвоночника поможет систематизировать накопленный клинический материал, ликвидировать терминологическую путаницу и упростит статистическую обработку результатов лечения.

Упрощенные схемы экспресс-диагностики, основанные на особенностях клинических проявлений разных заболеваний позвоночника, позволяют провести дифференциальную диагностику с сопутствующими (схожими по клинике) заболеваниями органов и систем. Они минимизируют время, необходимое для постановки предварительного диагноза, и позволяют правильно спланировать объем и очередность проведения дополнительных методов обследования. Все это дает возможность определить оптимальный способ лечения, что, в свою очередь, позволит повысить качество проводимого лечения.

Литература

1. *Ахадов Т. А., Панов В.О., Айххофф У.* Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. М., 2000.

2. *Гиоев П. М.* Комплексное лечение заболеваний поясничного отдела позвоночника. СПб., 2003.

3. *Лукачер Г. Я.* Неврологические проявления остеохондроза позвоночника. М.: Медицина, 1985.

4. *Попелянский Я. Ю.* Вертеброгенные синдромы поясничного остеохондроза. М., 2003.

5. *Alexander H. A., Burkus J. R., Mithcel J. B.* et al. Chymopapain chemonucleolysis versus surgical discectomy in a military population // Clin. orthoped. Related Res. 1999. Vol. 244. P. 158–165.

6. *Avouac B., Asorin J., Cerene A.* et al. Lombosciatiqes // La vie med. 1990. Vol. 17. P. 27–32.

7. *Riihimaki H.* Low-back pain, its origin and risk indicatiors // Scand. J. Work Environm. Hlth. 1991. Vol. 17. P. 81–90.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 463–466

P. M. Gioev[1], R. K. Kantemirova[2]

EXPRESS-DIAGNOSTIC OF CLINICAL TENDENCY OF LOW-BACK PAINS IN ELDERLY PATIENTS

[1] Russian A. L. Polenov Neurosurgical Institute, 12 ul. Mayakovskogo, St. Petersburg 191014; [2] G. A. Albrecht St. Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; e-mail: gioeva_e@mail.ru

Diagnostics of diseases of the lumbar part of spine in elderly and senile people is difficult due to their polyethiologics, similarity of clinical currents accompanied by both pathological and age changes in an organism essentially deforming a clinical picture of a disease. Having used the experience of treatment of 2102 patients with low-back pain, the authors worked out the schemes of differential, thopical and X-ray diagnosis. All that will enable the practice doctors to diagnose the diseases in proper time and to determine the proper way of inquiry and treatment.

***Key words**: low-back pain, lumbar osteochondrosis, stenosis, spondylolisthesis, spondiloartrosis, tumors, infections and vascular diseases of spine*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.133-085-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 467–476

Н. Ю. Семиголовский[1], А. Л. Агасиян[1, 2], А. Л. Загребин[1, 2], А. В. Дячук[1, 2], К. Л. Козлов[1, 2], И. Б. Олексюк[1, 2]

ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОРОНАРНЫХ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 75 ЛЕТ

[1] Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; e-mail: semigolovski@yandex.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В работе обсуждаются показания, противопоказания, частота осложнений и летальность при проведении коронароинвазивных вмешательств в возрастном аспекте, особенно применительно к лицам старческого возраста. Приведены собственные результаты более чем за 10-летний период (1998–2008 гг.) у 192 пациентов от 75 до 93 лет с анализом частоты осложнений и особенностей периоперационной фармакотерапии. Последнее позволило сформулировать алгоритм гипотензивной терапии и шесть принципов герофармакологии в интервенционной кардиологии: 1) не отменять проводимую терапию до момента вмешательства (исключая варфарин); 2) индивидуализация терапии в зависимости от сопутствующей патологии; 3) титрование доз, начиная с от общепринятой; 4) упреждающее использование антиангинальных средств, особенно агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов; 5) использование короткодействующих препаратов, имеющих антидоты; 6) применение геропротекторов. Детальный анализ осложнений и летальности показал, что коронарные интервенционные вмешательства могут быть достаточно безопасны и высокоэффективны даже у лиц старческого возраста.

Ключевые слова: чрескожные коронароинвазивные вмешательства, осложнения и исходы, периоперационная фармакотерапия, лица старческого возраста

В настоящее время, даже с развитием неинвазивных методов верификации коронарного атеросклероза (мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная коронарография, ультразвуковое исследование коронарных артерий), коронарная ангиография (КАГ) по-прежнему остается единственным объективным методом оценки состояния коронарных артерий [2] — «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Селективная КАГ — это рентгенографическая визуализация коронарных артерий с помощью интракоронарной инъекции рентгеноконтрастного вещества через специально разработанные внутрисосудистые катетеры.

Основные задачи КАГ — оценка особенностей коронарной анатомии, выявление и определение степени сужения коронарных артерий, а также определение возможности проведения разных типов операций реваскуляризации миокарда: эндоваскулярного лечения — ангиопластики (КАП) и стентирования (КАПС) венечных артерий или аортокоронарного шунтирования (АКШ). КАГ также проводят для установления диагноза ИБС, когда это невозможно сделать с помощью неинвазивных методик.

Риск осложнений при КАГ составляет около 2 % (*табл. 1*), зависит от тяжести состояния пациента и значительно повышается при наличии таких факторов, как шок разной этиологии, острая почечная недостаточность, недостаточность кровообращения. В то же время, осложнения лечебных чрескожных вмешательств — коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий — даже в больших выборках могут достигать 9–10 %.

Считается, вместе с тем, что возраст больных старше 75 лет является одним из серьезных клинических предикторов риска осложнений коронароинвазивных вмешательств [36, 37], а также исходов этих процедур [28, 38, 41].

С другой стороны, в настоящее время полагают, что абсолютных противопоказаний к проведению КАГ нет. Относительные противопоказания представлены в *табл. 2*. К ним относится, в первую очередь, наличие хронической почечной недостаточности, особенно у больных сахарным диабетом, а также наличие в анамнезе анафилактической реакции на контрастное вещество. Как видно, пре-

Таблица 1

Частота осложнений при чрескожных вмешательствах [1, 2]

Осложнение	Коронарография, %, *n*=8237 [1]	Ангиопластика и стентирование, %, *n*=2208 [1]
Смерть	0,09 [1]–0,11 [2]	1,13 [1]
Инфаркт миокарда	0,05 [2]–0,09 [1]	1,18 [1]
Цереброваскулярные осложнения	0,07 [2]	–
Реакция на контрастное вещество	0,37 [2]	–
Перфорация сердца	0,03 [2]	–
Экстренное АКШ	0,02 [1]	0,41 [1]
Отек легких	0,11 [1]	0,59 [1]
Острое закрытие сосуда	0,07 [1]	1,40 [1]
Периферические осложнения	0,43 [2]–0,97 [1]	2,4 [1]
Другие осложнения	0,28 [2]–0,42 [1]	1,31 [1]
Общее количество	1,7 [2]–2,05 [1]	9,1 [1]

клонный возраст больных не является даже относительным противопоказанием к КАГ.

Количество выполняемых исследований в мире постоянно растет. В 2000 г. в США произведено более 500 тыс чрескожных интервенций, а в 2004 г. — уже 650 000. За последние 10 лет общее количество КАГ в Европе увеличилось в 3 раза [2]. В 2003 г. в Европе было выполнено почти 2 млн КАГ, что на 5 % превышало итоги 2002 г. Наибольшее количество КАГ как в абсолютных, так и в относительных цифрах было выполнено в Германии (общее количество 652 781, или 7780 на 1 млн населения) [35].

В настоящее время происходит переход от общества с высокой рождаемостью и высокой смертностью к обществу с низкой рождаемостью и увеличивающейся продолжительностью жизни, так что в 90-е гг. прошлого века отмечено выравнивание пропорций людей разного возраста в составе населения развитых стран. Увеличение продолжительности жизни населения способствует тому, что важной демографической чертой современного мира становится прогрессирующее старение населения и увеличение числа пожилых людей. По данным Всероссийской переписи населения 2002 г., доля людей старше 60 лет составила 20,3 %, а к 2035 г. ожидается, что каждый четвертый человек будет в возрасте старше 65 лет. Учитывая, что на 20 % пожилых людей расходуется $^1/_3$ средств, выделяемых на здравоохранение, требуется особое внимание к проведению высокотехнологичных дорогостоящих операций у больных пожилого и старческого возраста, тем более, что в популяции больных старше 65 лет наибольшим ростом в последние годы среди оперируемых отличается группа лиц старше 85 лет [27, 40].

Таблица 2

Относительные противопоказания к проведению КАГ [2]

- Острая почечная недостаточность
- Хроническая почечная недостаточность, в том числе вследствие сахарного диабета
- Продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение
- Лихорадка неясного генеза (может быть следствием инфекции)
- Острое нарушение мозгового кровообращения
- Выраженная анемия
- Тяжелая плохо контролируемая артериальная гипертензия
- Выраженное нарушение электролитного баланса
- Неадекватное психическое состояние пациента вследствие психического или тяжелого общего заболевания
- Тяжелая сопутствующая патология, резко укорачивающая продолжительность жизни или повышающая риск процедуры
- Отказ больного от потенциально возможного оперативного лечения или баллонной ангиопластики
- Интоксикация сердечными гликозидами
- Документированная анафилактическая реакция на контрастное вещество в анамнезе
- Выраженный атеросклероз периферических артерий
- Декомпенсированная сердечная недостаточность или отек легких
- Выраженная коагулопатия
- Бактериальный эндокардит с поражением аортального клапана

В Санкт-Петербурге доля лиц старше 60 лет превышает 25 % населения, и этот контингент характеризуется растущими показателями заболеваемости и инвалидизации. Свойственная лицам пожилого и старческого возраста полиморбидность и стертость клинической симптоматики утяжеляют диагностику и течение ИБС.

Основными факторами при принятии решения о целесообразности КАГ являются тяжесть клинических проявлений ИБС и степень выраженности ишемии, по данным неинвазивных исследований. Больным, у которых есть выраженная клиническая картина стенокардии и/или имеются объективные данные обследований, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе течения ИБС (*табл. 3*), безусловно, показано проведение КАГ.

У данной категории больных коронарографию нужно выполнять не с диагностической целью, а для планирования тактики дальнейшего лечения болезни. В этом случае речь, как правило, идет о выборе пути оперативного лечения (АКШ или эндоваскулярное лечение — КАП, КАПС), поэтому больной должен заранее знать о цели выполнения коронарографии. Так как последняя не является «скрининговым» методом обследования [33], больному не следует выполнять КАГ в том случае, если он не согласен на дальнейшее оперативное или эндоваскулярное лечение.

Показанием для выполнения КАГ при стабильной стенокардии является наличие у больного стенокардии III или IV ФК, так как это служит проявлением тяжелого течения заболевания. Важную роль при определении показаний к КАГ играет эффективность медикаментозной терапии. Так, при отсутствии клинического эффекта (то есть исчезновения симптомов заболевания) при назначении оптимальной медикаментозной терапии (включающей два или три антиангинальных препарата в максимальной или близкой к максимальной дозе) проведение КАГ является необходимым. Больным показано проведение КАГ также в случае непереносимости антиангинальных препаратов [2].

Направление на КАГ является обязательным для больных с устойчивой к терапии стенокардией, если они перенесли внезапную остановку сердца или пароксизмальную желудочковую тахикардию, так как в этом случае оценивается поражение коронарных артерий и возможность при дальнейшем лечении устранить причины угрожающих жизни аритмий [24].

Больным с бессимптомной или малосимптомной ИБС КАГ выполняют в случаях, когда тяжелый прогноз заболевания обусловлен наличием таких дополнительных факторов, как перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), сахарный диабет, курение, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, а также — что немаловажно для настоящей работы — пожилой возраст больных. В этой группе, особенно у лиц старше 75 лет, проведение интервенционных процедур расценивается как возможное, но риск обоих видов реваскуляризации (АКШ и КАП) повышен [18, 20]. У таких больных, как правило, существует неблагоприятный фон в виде перенесенного ИМ, снижения фракции выброса левого желудочка и застойная сердечная недостаточность [29, 34].

Таблица 3

Результаты неинвазивных методов исследования, прогнозирующих высокий риск* неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС [2]

- Выраженное нарушение сократимости левого желудочка (ЛЖ) в покое (фракция выброса ЛЖ менее 35 %)
- Выраженное снижение толерантности к физической нагрузке при проведении проб с дозированной физической нагрузкой
- Выраженное снижение общей сократимости ЛЖ при пробах с дозированной физической нагрузкой (фракция выброса ЛЖ менее 35 % при нагрузке)
- Появление большого дефекта перфузии миокарда во время проб с дозированной физической нарузкой (особенно передней стенки)
- Множественные небольшие дефекты перфузии миокарда при нагрузочных пробах
- Наличие крупного постоянного дефекта перфузии миокарда с дилатацией ЛЖ при сцинтиграфии миокарда с таллием-201
- Умеренное снижение перфузии миокарда с дилатацией ЛЖ или повышенное накопление изотопа легкими при нагрузочных пробах с таллием-201
- Снижение локальной сократимости ЛЖ (более чем в двух сегментах) при добутамин–стресс–эхоКГ на небольших дозах добутамина или при частоте сердечных сокращений менее 120 уд/мин
- Выявление больших зон нарушения локальной сократимости ЛЖ при добутамин–стресс–эхоКГ

* Ежегодная смертность более 3 % [31]

Благодаря широкому применению стентов, частота успешных КАПС и ближайший прогноз у больных старше 80 лет приблизились к аналогичным показателям у более молодых пациентов, не считая, впрочем, более высокую госпитальную и отсроченную летальность, повышенную частоту сосудистых осложнений и кровотечений [19].

В недавнем мультицентровом исследовании сравнили раннее интервенционное вмешательство с консервативной стратегией у 2220 больных, госпитализированных с нестабильной стенокардией или острым ИМ без подъема сегмента *ST* на ЭКГ. Выяснилось, что у больных старше 65 лет ранний инвазивный подход обеспечил 4,8 % снижение абсолютного риска смерти или ИМ на протяжении последующих 6 мес. При этом, проведенный отдельно анализ судьбы больных старше 75 лет выявил снижение этого показателя даже на 10,8 % по сравнению с консервативной тактикой. Однако в этой группе больных отмечалась более высокая частота значимых кровотечений (требующих переливания крови) — 16,6 % против 6,5 % при p=0,009 [16].

В другом крупном исследовании «Контролируемое изучение влияния абциксимаба или устройств для снижения поздних осложнений ангиопластики» (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications — CADILLAC) пациентов подвергали интервенционным вмешательствам при остром ИМ с подъемом сегмента *ST* путем КАП или КАПС, причем без или с использованием современного дезагреганта [26].

Оказалось, что годовая летальность возрастала при этом экспоненциально — для каждой декады после 65-летнего возраста — 1,6 % для больных младше 55 лет; 2,1 % для больных 55–65 лет; 7,1 % для 65–75-летних и 11 % — для лиц старше 75 лет (p<0,0001). Частота инсультов и крупных кровотечений также нарастала с возрастом больных. Дезагрегант абциксимаб не давал преимуществ пожилым, хотя был признан безопасным.

С другой стороны, КАПС у пациентов старческого возраста приводило к снижению потребности в последующей за этим реваскуляризации в ближайший год (с 17,6 до 7,0 %, p<0,0001) и уменьшению частоты подострого или позднего тромбоза (0 % против 2,2 %, p=0,005), по сравнению с КАП. Авторы подчеркнули, что преимущества использования дезагрегантов и стентов у пожилых могут стать отчетливее по мере увеличения группы наблюдения [26].

Интервенционные вмешательства после тромболизиса при остром ИМ, как указывает американское Руководство по чрескожным коронарным интервенциям (2001), проводят довольно широко во всех возрастных группах, хотя и не поддерживаются выводами рандомизированных исследований [15]. Молодых (<50 лет) больных часто подвергают катетеризации после тромболизиса с «познавательной целью» для определения коронарной анатомии и достижения терапевтических и психотерапевтических результатов. Первичная же КАП у «пожилых» пациентов (что подразумевает больных старше 75 лет), для которых характерна повышенная госпитальная и отдаленная летальность, как полагают, обеспечивает улучшение клинических результатов [32].

Итак, существующая информация позволяет прийти к выводу, что использование интервенционных методик нужно определять клиническими показаниями без учета возраста пациентов, за исключением больных с кардиогенным шоком [26].

Еще с одним «свежим» положением (2006) относительно больных старческого возраста можно познакомиться в последнем американском Руководстве по чрескожным коронарным вмешательствам [36]. Эта достаточно часто пересматриваемая «библия» интервенционной кардиологии в последнем издании, основываясь на результатах ряда специальных исследований [21–23], рекомендует прибегать к ранней КАП при кардиогенном шоке у больных до 75 лет, а после этого рубежа — подходить избирательно — при «исходно хорошем функциональном статусе и согласии на инвазивное вмешательство».

Таким образом, возраст сам по себе не «дисквалифицирует» в показаниях к интервенционным вмешательствам, но важен отбор и индивидуальный подход к каждому пациенту.

Материалы и методы

Целью настоящей работы стал анализ результатов коронароинвазивных рентгенангиохирургических вмешательств в нашем стационаре с января 1998 г. по май 2008 г. в группе больных старше 75 лет и определение особенностей их периоперационного фармакологического обеспечения.

В рассматриваемый период из общего количества КАГ (2 848) 210 (7,3 %) было выполнено 192 пациентам старше 75 лет, среди которых 131 мужчина от 75 до 89 лет (средний возраст — 77,3±1,2 года) и 61 женщина от 75 до 93 лет (сред-

Таблица 4

Распределение больных по характеру вмешательства, возрасту и полу

Характер вмешательства	Средний возраст, лет (*M±m*)	Мужчины, абс. число (%)	Женщины, абс. число(%)	Количество пациентов
Интервенционная диагностика ИБС				
Коронарная ангиография	77,3±1,5	145 (69,0 %)	65 (31,0 %)	210 (100 %)
Интервенционное лечение ИБС				
Баллонная коронарная ангиопластика	78,2±2,8	3	3	6
Ангиопластика со стентированием	78,1±2,3			
одномоментная	–	32	19	51
отсроченная	–	14	4	18

ний возраст — 78,4±1,8 года). Средний возраст женщин несколько превышал таковой у мужчин, что соответствует распределению и в популяции.

Из общего количества КАП (821) этим пациентам было проведено 75 операций ангиопластики (9,1%), при этом 69 операций сопровождались имплантацией от 1 до 4 внутрикоронарных стентов (*табл. 4, 5*).

Как видно из табл. 4, среди больных старческого возраста, подвергнутых КАГ, превалировали мужчины (69,0 %), что объясняется, с одной стороны, тяжестью течения у них ИБС, а также, по-видимому, большей готовностью к оформлению информированного согласия на вмешательство.

Проведение баллонной ангиопластики без стентирования коронарных артерий (6 случаев — по 3 случая у мужчин и женщин) было достаточно редким среди лечебных интервенционных процедур и встречалось лишь на ранних этапах становления методик рентгенангиохирургической реваскуляризации миокарда.

Ряд исследователей считают, что результаты интервенционного лечения у 70-летних могут быть не хуже, чем в младших возрастных группах [3, 4, 6, 25], причем последние из цитируемых авторов утверждают, что это стало возможным именно в «эру стентирования».

Из 75 интервенционных лечебных процедур в нашей выборке 69 (92,0 %) сопровождались имплантацией стентов разных моделей. При этом стентирование в 18 случаях (24 % всех реваскуляризаций) было отсроченным, а в 51 наблюдении (68 %) — одномоментным с КАГ.

Как видно из табл. 5, отсроченные КАПС чаще проводили у больных со стабильной стенокардией III–IV ФК — 13 наблюдений (72,2 %). Это объясняется как необходимостью дополнительного обследования и подготовки таких больных (дообследование для исключения, скажем, язвенной болезни и эрозий желудка в преддверии будущей массивной гепаринизации; подготовка к КАПС приемом клопидогрела в течение 2–3 сут и т. д.), так и возможностью такой отсрочки в этих случаях. При острых формах ИБС — нестабильной стенокардии, остром ИМ и ранней постинфарктной стенокардии — КАПС выполняли чаще одномоментно с диагностической КАГ.

Обращает на себя внимание (см. табл. 5), что бóльшая часть больных, подвергнутых КАП и КАПС, имела острые формы ИБС — 60 случа-

Таблица 5

Характеристика пациентов в зависимости от формы ИБС

Группа пациентов	Количество обследованных пациентов				
	со стабильной стенокардией III–IV ФК	с нестабильной стенокардией	с острым инфарктом миокарда	с ранней постинфарктной стенокардией	итого
Коронарная ангиография	25 (11,9 %)	104 (49,5 %)	43 (20,5 %)	38 (18,1 %)	210
Коронарная баллонная ангиопластика	1	1	2	2	6
Ангиопластика со стентированием					
одномоментная	2	22	21	6	51
отсроченная	13	3	1	1	18

ев (80 %) из 75, что объясняется особенностями отбора больных, исторически сложившимися в нашей клинике, надо сказать, задолго до принятия решения о включении интервенционных методик в Стандарты лечения острого ИМ. Таким образом, в анализируемой группе, помимо возраста как фактора риска осложнений, присутствовал в большинстве случаев и такой осложняющий момент, как острая форма ИБС.

Результаты и обсуждение

Несмотря на вышесказанное, частота осложнений интервенционных вмешательств, оцененных ретроспективно у наших гериатрических больных старше 75 лет (*табл. 6*), в целом не превышала описываемую в современной литературе и полученную в крупных невыбранных группах больных всех возрастов (см. табл. 1).

Обращает на себя внимание и отсутствие в нашей выборке таких значимых осложнений, как смерть, цереброваскулярные эпизоды, экстренное АКШ, перфорация сердца, острое закрытие сосуда. Периферические осложнения в виде умеренного размера гематом в области пункции бедренной артерии наблюдали в 0,5 % при КАГ и 2,7 % при КАПС (то есть были сопоставимы по частоте с таковыми в крупных многотысячных выборках) и не нуждались в хирургическом лечении.

Таблица 6

Частота осложнений при чрескожных вмешательствах у больных старше 75 лет

Осложнение	Коронарография, %, *n*=210	Ангиопластика и стентирование, %, *n*=75
Смерть	–	–
Инфаркт миокарда	–	1 (1,3 %)
Цереброваскулярные осложнения	–	–
Реакция на контрастное вещество	2 (1,0 %)	1 (1,3 %)
Нарушения гемодинамики	2 (1,0 %)	2 (2,7 %)
Перфорация сердца	–	–
Экстренное АКШ	–	–
Отек легких	–	1 (1,3 %)
Острое закрытие сосуда	–	–
Периферические осложнения	1 (0,5 %)	2 (2,7 %)
Другие осложнения	–	–
Общее количество	5 (2,5 %)	7 (9,3 %)

Одной из причин такого успеха интервенционных вмешательств у гериатрических больных этой старшей возрастной группы является (разумеется, помимо тщательного дооперационного обследования и выявления сопутствующей патологии с соответствующей терапий; помимо совершенствования аппаратуры, техники и опыта операторов и анестезиологов, увеличения частоты стентирования, внедрения новых инструментов и контрастных веществ), на наш взгляд, соблюдение в периоперационной медикаментозной терапии этих пациентов определенных принципов.

1. *Сохранение поддерживающей терапии* до самого начала интервенционного вмешательства. Считаем крайне важным не отменять привычную поддерживающую терапию, особенно антиангинальными, гипотензивными средствами и т. д. Исключением из этого правила являются непрямые антикоагулянты (варфарин, фенилин), которые следует отменять за несколько дней до вмешательства с переходом на введение прямых антикоагулянтов.

2. *Индивидуализация терапии* в зависимости от многообразной сопутствующей патологии.

3. *Индивидуальное* дозирование *медикаментозных средств*. Начинать титрование препаратов у больных старческого возраста рекомендуется не с половинной, а даже с $^1/_4$ общепринятой дозы [7]. Так, больные, подвергающиеся интервенционным вмешательствам, с учетом большой вероятности эмоционального компонента артериальной гипертензии перед операцией, нуждаются в титровании дополнительно вводимых на операционном столе гипотензивных средств, причем эту задачу на первых порах успешно решают препараты из группы бензодиазепинов (седуксен, реланиум, феназепам и т. д.). Предпочтительными средствами 2-й линии являются короткодействующие препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (капотен), назначаемых при нормосистолии, или дигидропиридиновых антагонистов кальция (нифедипин, адалат, коринфар) — при брадикардии, верапамила — при синусовой тахикардии и тахиаритмиях в отсутствие выраженных блокад. Титрование доз позволяет избежать избыточных, а также побочных реакций на медикаменты, поскольку известно, что с увеличением возраста нарастает и риск их развития. Этот риск у лиц старше 60 лет в 1,5 раза выше, а в возрасте 70—79 лет — в 7 раз, по сравнению с 20—29-летними [39].

4. *Упреждающая антиангинальная терапия*. С целью профилактики нарастания болевого синдрома при переходе, скажем, от КАГ к КАПС используем (наряду с внутривенной инфузией ни-

тропрепаратов) упреждающее введение ненаркотических (НПВС) и наркотических анальгетиков.

5. *Использование короткодействующих препаратов с управляемым эффектом и наличием антидотов* (гепарин — протамин сульфат, верапамил — препараты кальция, бензодиазепины — анексат и т. д.).

6. Весьма перспективным считаем и *принцип использования геропротекторов* как с профилактической, так и с лечебной целью (рибоксин [10], эпиталамин [5], гипоксен [13], метроп-ГП [12] и др.).

Ниже приводим список и частоту использования медикаментозных средств при коронароинвазивных вмешательствах у наших больных (*табл.* 7).

Как видно из табл. 7, в 100 % случаев при КАГ и КАПС использовали бензодиазепины, ацетилсалициловую кислоту, а также нефракционированный гепарин и клопидогрел при КАПС, что соответствует современным стандартам интервенционной кардиологии [36]. Достаточно часто использовали препараты гипотензивного действия: нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы. Это не случайно, поскольку с возрастом увеличивается уровень и систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, при этом САД продолжает повышаться до 70–80 лет, тогда как ДАД — только до 50–60 лет, а затем его уровень может даже снижаться [17]. В связи с этим выделяется особая форма артериальной гипертензии (АГ) у пожилых, получившая название изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ), которая характеризуется уровнем САД⩾140 мм рт. ст. и ДАД<90 мм рт. ст. Распространенность АГ, и в частности ИСАГ, увеличивается с возрастом, — около 70 % населения старше 60 лет имеет АГ.

Ответ на вопрос о необходимости лечения АГ у больных пожилого возраста и, конечно же, стабилизации АД перед хирургическим вмешательством должен быть однозначным: лекарственная терапия с достижением целевого уровня АД, безусловно, необходима. Однако тактика лечения этих «хрупких» пациентов имеет свои особенности.

Прежде всего, необходимо помнить, что цель лечения — не только «снижение миллиметров ртутного столба», но и оценка предполагаемой его динамики, протекторное влияние на органы-мишени, предотвращение прогрессирования гипертензии и избегание побочных действий гипотензивных препаратов.

Препаратами первого выбора у гериатрических пациентов с АГ в современной кардиологии являются диуретики и антагонисты кальция (АК), однако полагают, что для длительного лечения можно применять только метаболически нейтральные антигипертензивные лекарства, которые не усиливают атерогенный потенциал и не способствуют формированию и поддержанию инсулинорезистентности. К сожалению, диуретики отрицательно влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен, вызывают электролитный дисбаланс, чреватый осложнениями во время последующего вмешательства.

В этом плане АК более предпочтительны — они не вызывают метаболических нарушений, не влияют на уровень калия и натрия. Именно поэтому лидирующее место в лечении АГ у лиц старшей возрастной группы занимают АК [9]. При выраженном гипотензивном эффекте АК оказывают и противоишемическое, и антисклеротическое действие.

Успешность применения АК у пожилых можно объяснить еще одним любопытным феноменом — возможностью купирования ими вазоспастических реакций, способных привести даже к некрозу миокарда, что было описано для общей популяции в конце 90-х гг. XX в. японскими авторами под названием «синдром tako-tsubo». И хотя причины феномена остаются не уточненными, — констатировали авторы [30], — определенный вклад в развитие этого нового синдрома вносит спонтанно возникающий спазм крупных эпикардиальных артерий или микроциркуляторного русла с клиникой ИМ.

В нашей практике в период 1999–2008 гг. было 11 случаев сходного синдрома у больных старше 75 лет (4 мужчины и 7 женщин, от 78 до 84 лет). Клиника острого ИМ сочеталась у них с характерными изменениями ЭКГ, эхо-КГ, специфической для ИМ гиперферментемией, повышением уровня тропонина. Во всех наблюдениях при коронарографии гемодинамически значимые стенозы венечных артерий отсутствовали. Типичному ангинозному приступу обычно предшествовали физические либо психоэмоциональные перегрузки. Лечение больных проводили по общим правилам ведения ИМ, однако предпочтение отдавали не β-адреноблокаторам, а АК, учитывая наклонность к коронароспазму [14]. Кстати, нам, по-видимому, принадлежит первое описание синдрома в отечественной литературе [11].

Таблица 7

Основные лекарственные средства и частота их использования при коронароинвазивных вмешательствах у больных старше 75 лет

Группа препаратов, путь введения*	Коронарография (%), *n*=210	Ангиопластика и стентирование, (%), *n*=75
Бензодиазепины		
реланиум, седуксен, феназепам (в/в)	210 (100 %)	75 (100 %)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента		
капотен (п/о)	25 (11,9 %)	8 (10,7 %)
эналаприл (в/в)	6 (2,9 %)	4 (5,3 %)
β-адреноблокаторы		
анаприлин (п/о)	12 (5,7 %)	5 (6,7 %)
обзидан (в/в)	2 (1,0 %)	2 (2,7 %)
Антагонисты кальция		
нифедипин (п/о)	28 (13,3)	12 (16,0 %)
адалат* (в/в)	–	4 (5,3 %)
адалат** (в/к)	10 (4,8 %)	5 (6,7 %)
верапамил (в/в)	2 (1,0 %)	5 (6,7 %)
Нитропрепараты		
нитроспрей (п/о)	43 (20,5 %)	–
нитроглицерин (в/в)	9 (4,3 %)	58 (77,3 %)
нитроглицерин (в/к)	12 (5,7 %)	71 (94,7 %)
НПВС, анальгетики и др.		
кетонал, диклофенак, анальгин (в/м, в/в)	16 (7,6 %)	17 (22,7 %)
дроперидол ***(в/в)	8 (3,8 %)	2 (2,7 %)
фентанил (в/в)	5 (2,4 %)	8 (10,7 %)
налбуфин (в/в)	2 (1,0 %)	31 (41,3 %)
Дезагреганты		
аспирин (п/о)	210 (100 %)	75 (100 %)
клопидогрел (п/о)	–	75 (100 %)
Антикоагулянты		
нефракционированный гепарин (в/в)	2 (1,0 %)	75 (100 %)
Антиаритмики		
лидокаин (в/в)	2 (1,0 %)	2 (2,7 %)
Холинолитики		
атропин, метацин (в/в)	18 (8,6 %)	5 (6,7 %)
Глюкокортикоиды		
дексон, преднизолон (в/в)	5 (2,4 %)	6 (8,0 %)
Антигистаминные		
тавегил, супрастин (в/в)	5 (2,4 %)	6 (8,0 %)
Метаболические		
калия-магния аспарагинат (в/в)	5 (2,4 %)	21 (28,0 %)
неотон (в/в)	–	1 (1,3 %)

* Адалат в/в — при абсолютной непереносимости нитроглицерина

** Адалат в/к — для верификации спазма коронарной артерии

*** При упорной АГ, психоэмоциональной лабильности и моторном возбуждении

Примечание: п/о — перорально, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, в/к — внутрикоронарно

Немаловажно для гипотензивной терапии в старшей возрастной группе, что тот или иной уровень стресса, способствующего повышению АД, неизбежен для любого человека, если речь идет о проведении операции, не говоря уже о внутрисердечном вмешательстве у пожилых. В то же время в сравнении с хирургическим лечением интервенционная кардиология менее травматична, болезненна и опасна для пациента, она сокращает сроки лечения и потому менее изнурительна и затратна. Все это желательно объяснить больному накануне вмешательства, что само по себе окажет суггестивный гипотензивный эффект. Последний дополняется и адекватной премедикацией, которую, по возможности, проводим за 30—60 мин до операции (бензодиазепины внутримышечно).

Однако, несмотря на принятые меры, психоэмоциональное напряжение нередко выливается в значимую АГ на операционном столе, что способствует росту потребности в кислороде и не должно вылиться в еще одну «пробу с нагрузкой», совсем излишнюю у коронарного больного.

Поэтому в рентгеноперационной нередко приходится дополнительно вводить гипнотики (те же бензодиазепины), достаточно часто обеспечивающие необходимый гипотензивный эффект, «отсекая» эмоциональный компонент АГ. При упорной АГ, психоэмоциональной лабильности и моторном возбуждении в ряде случаев приходилось использовать нейролептик дроперидол.

Что касается весьма популярного в интервенционной кардиологии пропофола, то, как видно из табл. 7, мы его не применяли, поскольку среди неблагоприятных эффектов этого гипнотика — ваготония и угнетение сократительной способности сердца, что может приводить к гипотензии, брадикардии и даже сердечно-сосудистому коллапсу, особенно у больных пожилого и старческого возраста [8].

Среди препаратов для купирования боли предпочтение отдавали синтетическому агонисту-антагонисту опиатных рецепторов налбуфину, так как он вызывает минимальные дыхательные расстройства, что особенно важно у лиц старше 75 лет.

Выводы

Приведенные выше результаты исследования показывают, что выполнение коронарных интервенционных вмешательств является достаточно безопасным и эффективным методом диагностики и лечения ИБС, не взирая на старческий возраст пациентов и остроту заболевания, а также при учете описанных особенностей и алгоритмов периоперационной фармакотерапии и при соблюдении разработанных принципов ее осуществления.

«Каждый век меняет физиономию человечества…» — писал В. Гюго. Больные, о которых мы рассказали, большую часть жизни провели в XX в. Каким станет в этом смысле для них век XXI — век «всепобеждающих» стандартов лечения не больного, а болезни? Вопрос этот звучит не без тревоги. В герокардиологии действовать строго по стандартам зачастую весьма опасно: старые скрипучие деревья могут не вынести стандартного ухода, не согретого мыслью и чувством.

Литература

1. *Батыралиев Т. А., Фетцер Д. В., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А.* Проблема осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах. Ч. I. Характер и частота осложнений // Кардиология. 2008. № 1. С. 81–87.

2. *Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Горгадзе Т. Т., Чазова И. Е.* Показания к проведению коронарной артериографии // Consilium Medicum. 2006. Т. 1. № 1. С. 5–15.

3. *Козлов К. Л.* Интервенционная пластика венечных артерий. СПб.: Элби, 2000.

4. *Козлов К. Л., Титков Ю. С.* Использование коронарной ангиопластики в лечении пациентов пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца // Клин. геронтол. 2001. Т. 7. № 8. С. 70.

5. *Козлов К. Л., Гранов А. М., Семиголовский Н. Ю.* и др. Способ профилактики и лечения ишемии миокарда при коронароинвазивных вмешательствах // Бюл. изобрет. 2000. № 9. Патент № 214-69-33.

6. *Коротков Д. А., Козлов К. Л., Кузнецов А. В.* и др. Частичная реваскуляризация миокарда — метод выбора при лечении ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. 2003. Т. 9. № 9. С. 11.

7. *Лазебник Л. Б., Конев Ю. В.* Гериатрическая фармакотерапия // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 139–149.

8. *Мизиков В. М.* Анестезиологическое обеспечение рентгенэндоваскулярных вмешательств: Рук. по кардиоанестезиологии / Под ред. А. А. Бунятяна, Н. А. Трековой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. С. 550–577.

9. *Ратова Л. Г., Чазова И. Е., Беленков Ю. Н.* Пожилой человек: жизнь со знаком качества // Артериальная гипертония. 2006. Т. 1. № 1. С. 4–12.

10. *Семиголовский Н. Ю., Костюченко А. Л.* Профилактика внезапной сердечной смерти у кардиохирургических больных с помощью амтизола и рибоксина // В сб.: 1-я Сев.-Зап. науч.-практич. конф. «Проблемы внезапной смерти». СПб., 1996. С. 149.

11. *Семиголовский Н. Ю., Козлов К. Л., Титков А. Ю., Титков Ю. С.* О вазоспастических инфарктах миокарда (феномен тако-тсубо) // Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии (Рос. ежекварт. науч.-практич. тематич. журн.). 2005. № 4. С. 33–35.

12. *Семиголовский Н. Ю.* Новый отечественный цитопротектор «Метроп-ГП» в эксперименте и клинике при остром инфаркте миокарда // Реабилитация больных, перенесших острый коронарный синдром («Кедровские чтения» Центра сердечной медицины «Черная речка»). СПб., 2008. С. 49–51.

13. *Семиголовский Н. Ю., Азанов Б. А., Верцинский Е. К., Иванова Е. В.* Применение гипоксена в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1. С. 24–25.

14. *Семиголовский Н. Ю., Козлов К. Л., Титков А. Ю.* и др. Вазоспастический инфаркт миокарда (феномен тако-тсубо) у лиц старше 75 лет: особенности диагностики и лечения // Матер. XIII Рос. Нац. конгресса с междунар. участием «Человек и его здоровье». СПб., 2008.

15. *ACC/AHA Guidelines* for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. № 8. P. 2239i-lxvi.

16. *Bach R. G., Cannon C. P., Weintraub W. S.* et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Ann. intern. Med. 2004. Vol. 141. P. 186–195.

17. *Brenneri B. M.* Hypertension: ed. by W. B. Sounders Company. 2000. P. 551–558.

18. *Budde T., Haude M., Hopp H. W.* et al. A prognostic computer model to individually predict post-procedural complications in interventional cardiology: the INTERVENT Project // Europ. Heart J. 1999. Vol. 20. P. 354–363.

19. *Chauhan M. S., Kuntz R. E., Ho K. L.* et al. Coronary artery stenting in the aged // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 856–862.

20. *Chew D. P., Bhatt D. L., Robbins M. A.* et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 992–997.

21. *Dauerman H. L., Goldberg R. J., Malinski M.* et al. Outcomes and early revascularization for patients >or=65 years of age with cardiogenic shock // Amer. J. Cardiol. 2001. Vol. 87. P. 844–848.

22. *Dauerman H. L., Ryan T. J. Jr., Piper W. D.* et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention among elderly patients in cardiogenic shock: a multicenter, decade-long experience // J. Invasive Cardiol. 2003. Vol. 15. P. 380–384.

23. *Dzavik V., Sleeper L. A., Picard M. H.* et al. Outcome of patients aged >or=75 years in the SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK (SHOCK) trial: do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? // Amer. Heart J. 2005. Vol. 149. P. 1128–1134.

24. *Every N. R., Fahrenbruch C. E., Hallstrom A. P.* et al. Influence of coronary bypass surgery on subsequent outcome of patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. P. 1435–1439.

25. *Gaxiola E., Vlietsra R., Browne K. F.* et al. Is the outcome of coronary stenting worse in elderly patients? // J. Interven. Cardiol. 1998. Vol. 11. P. 37–40.

26. *Guagliumi G., Stone G. W., Cox D. A.* et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 1598–1604.

27. *Gottschalk A., Schulte A., Esch J.* Limitations of anesthesia. Risks and older patients in daily practice // Internist (Berl). 2005. Vol. 46. № 4. P. 457–465.

28. *Iakovou I., Dangas G., Mintz G. S.* et al. Comparison of frequency of hemorrhagic stroke in patients <75 years versus >or=75 years of age among patients receiving glycoprotein IIb/

IIIa inhibitors during percutaneous coronary interventions // Amer. J. Cardiol. 2004. Vol. 93. P. 346–349.

29. *Klein L. W., Block P., Brindis R. G.* et al. Percutaneous coronary interventions in octogenarians in the American College of Cardiology — National Cardiovascular Data Registry: development of a nomogram predictive of in-hospital mortality // J. Amer. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 394–402.

30. *Kurisu S., Sato H., Kawagoe T., Ishihara M.* et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction // Amer. Heart J. 2002. Vol. 143. № 3. P. 448–455.

31. *Mark D. B., Shaw L., Harrell F. E. Jr.* et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease // New Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. P. 849–853.

32. *Nicod P., Gilpin E. A., Dittnch H.* et al Trends in use of coronary angiography in subacute phase of myocardial infarction // Circulation. 1991. Vol. 84. P. 1004–1015.

33. *Patterson R. E., Eisner R. L., Horowitz S. F.* Comparison of costeffectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease // Circulation. 1995. Vol. 91. P. 54–56.

34. *Simpfendorfer C., Raymond R., Schraider J.* et al. Early- and longterm results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients 70 years of age and older with angina pectoris // Amer. J. Cardiol. 1988. Vol. 62. P. 959–961.

35. *Smith S. C., Blair S. N., Bonow R. O.* et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 38. P. 1581–1583.

36. *Smith S. C., Feldman T. E., Jacobs A. K.* et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. e1–e121.

37. *Taddei C. F., Weintraub W. S., Douglas J. S. Jr.* et al. Influence of age on outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty // Amer. J. Cardiol. 1999. Vol. 84. P. 245–251.

38. *Thompson R. C., Holmes D. R., Gersh B. J.* et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long-term results // J. Amer. Coll. Cardiol. 1991. Vol. 17. P. 1245–1250.

39. *Turnheim K.* Pharmacokinetic dosage guidelines for elderly subjects // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2005. Jun. Vol. 1. № 1. P. 33–48.

40. *Weintraub H. D., Kekoler L. J.* Demographics of aging // In: McLeskey C. H., ed. Geriatric Anesthesiology. Williams & Wilkins, 1997. P. 3–12.

41. *Wennberg D. E., Makenka D. J., Sengupta A.* et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: epidemiology, clinical risk factors, and in-hospital outcomes. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group // Amer. Heart J. 1999. Vol. 137. P. 639–645.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 467–476

N. Yu. Semigolovskiy[1], *A. L. Agasijan*[1, 2], *A. L. Zagrebin*[1, 2], *A. V. Dyachuk*[1, 2], *K. L. Kozlov*[1, 2], *I. B. Oleksjuk*[1, 2]

MAIN ASPECTS AND PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN ELDERLY SUBJECTS (OVER 75 YEARS OF AGE)

[1] L. G. Sokolov Clinical Hospital № 122, FMBA of Russia, 4 pr. Kultury, St. Petersburg 194291;
e-mail: semigolovski@yandex.ru; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110

Indications, contraindications, mortality and complication rates in patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) are discussed in age-related aspects especially devoted to elderly. Own results of over 10-year-long experience (1998–2008) in interventional cardiology (coronary angiography, percutaneous coronary transluminal angioplasty, stenting) with 192 patients over 75 years of age (from 75 to 93 y. o.) suffering stable, unstable angina or myocardial infarction analyzed in topics of outcomes and perioperative pharmacotherapy. Special aspects of gero-pharmacotherapy based on retrospective analysis of used drugs made it possible to formulate algorithm of intraoperative hypotensive therapy and the six principles of pharmacotherapy in elderly undergoing PCI: 1) do not withdraw the previous therapy until the procedure (except warfarin); 2) therapy individualization due to concomitant diseases; 3) dosage titration starting with of common doses; 4) overwhelming pain control; 5) short acting, having antidotes drugs are preferable just as 6) geroprotective preparations. According to detailed analysis of in-hospital outcomes coronary interventions in elderly are save enough and may be enough successful.

Key words: *percutaneous coronary interventions, complications and outcomes, perioperative pharmacotherapy, elderly*

© Е. И. Игнатьев, 2009
УДК 616.13-005.4-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 477–482

Е. И. Игнатьев

АНГИОСПАСТИЧЕСКАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 1-я клиника хирургии усовершенствования врачей им. П. А. Куприянова, 198013 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 106; e-mail: lng-home@mail.ru

Опыт обследования и лечения около 3000 больных с хронической артериальной ишемией конечностей позволил определить, что такая клиническая картина возникает в результате функциональных и органических заболеваний артерий конечностей: артериальный ангиоспазм и облитерирующие заболевания артерий (облитерирующий атеросклероз, облитерирующий эндартериит, диабетическая ангиопатия). Хроническая ишемия конечностей начинается с артериального ангиоспазма центрального генеза, к которому впоследствии присоединяется облитерирующее заболевание артерий. Работа посвящена первой фазе развития хронической артериальной ишемии конечностей — вертеброгенному ангиоспастическому заболеванию артерий конечностей и его лечению у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: позвоночно-двигательный сегмент, паравертебральные симпатические узлы, сегментарная иннервация тела, сосудистый сегмент, артериальная ишемия, функциональные заболевания сосудов, биохирургическая реваскуляризация

Более 90 % населения, по нашим данным, страдают разными функциональными заболеваниями периферических сосудов. В настоящее время известно, что хронические артериальные ишемии конечностей возникают, в первую очередь, в результате функциональных заболеваний периферических сосудов [2].

Группа функциональных заболеваний включает в себя общие и местные вазопаралитические и вазоспастические заболевания. Повышенная реакция сосудов чаще проявляется в виде спазма (95 %) и редко — расширения (5 %) [12]. Это объясняется конституциональной или наследственной предрасположенностью к необычно повышенной реакции на внешние и климатические раздражения [2].

«Артерия реагирует на раздражение сегментарным спазмом, и он может быть длительным… Кроме сегментарной иннервации, исходящей из паравертебральной симпатической цепочки, на денервированной конечности сохраняется автономная сосудистая реакция на местное раздражение» [8]. Р. Леришем было доказано существование сегментов артерии и их функциональная независимость относительно друг друга. По высказыванию Ж. С. де Морана (1997), они образуют ряд маленьких периферических сердечек, следующих деятельности сердца, контролируются ганглионарными нервными клетками, принадлежащими симпатической нервной системе, которые располагаются в периартериальном сосудисто-нервном сплетении [5, 13], а к ним подходят симпатические волокна из соматических нервных стволов. Под контролем сегментарной симпатической иннервации находятся все мышечные артериальные сосуды, а также *vasa vasorum et vasa nervorum*. Они имеют базовый тонус, который определяется симпатической нервной системой. Центральные спинномозговые симпатические центры мозга связаны аксонами с паравертебральными симпатическими ганглиями. Преганглионарные волокна частично прерываются в нейронах узлов, частично идут к превертебральным ганглиям. Волокна одного нейрона могут подходить к нескольким узлам симпатической цепочки (до 8).

Периферическая симпатическая нервная система представлена периартериальными симпатическими сплетениями с ганглионарными нервными клетками [5]. Только симпатическую иннервацию имеют мышечные сосуды. Их базовый тонус находится в зависимости от функционального состояния центральных отделов симпатической нервной системы и местных влияний на периартериальные симпатические сплетения. Симпатические центры спинного мозга определяют уровень возбуждения паравертебральных симпатических ганглиев [4, 16], которые обеспечивают базовый тонус артерий мышечного типа на 25 % их возможности. Однако в этом участвует и периферическая симпатическая система.

Тонус сосудов может быть слабо выраженным, повышенным и очень высоким. Последний именуется спазмом. По продолжительности он может быть, по нашим данным, от 2—3 сердечных сокращений до 5 мин. Длительность спазма определяет его степень: он может быть окклюзирующим, но тогда непродолжительным.

Функциональные возможности мышечных артерий зависят от питания их стенок через *vasa vasorum*. И хотя этот вопрос до сих пор является не изученным, определенные суждения о механизме этого питания можно высказать.

Прохождение крови по *vasa vasorum* в *media* артерии при открытом сфинкторе в артериальной петле капилляра, контролируемым симпатическими нервами, осуществляется по механизму «мышечного насоса»: расслабление артерии дает возможность притока крови по *vasa vasorum в media* [15]. Сокращение мышечного сосуда приводит к выдавливанию крови из капилляров и посткапилляров мышечной стенки сосуда [6]. Чем больше расслабляется артерия, тем свободнее приток крови в мышечную стенку артерии. Повышение базового тонуса артерии препятствует этому притоку крови. Спазм артерии, кроме того, ликвидирует волну обратного тока крови в просвете сосуда и тем сокращает вторую фазу мышечного насоса за время одного сердечного цикла.

Основной причиной артериальной ишемии конечности является снижение суммарного объемного артериального кровотока через магистральные, шунтирующие и коллатеральные артерии в сегменты конечности, недостаточное наполнение капиллярной сети для ее нормальной функции, резкое уменьшение количества резистивных сосудов, неспособных обеспечить достаточное кровоснабжение для нормального функционирования сегментов конечностей.

Снижение объемного артериального кровотока возникает при спазме артерий. Длительный спазм приводит к запустеванию капилляров и их дегенеративно-деструктивным изменениям. Теряется анатомическая структура для кровоснабжения тканей. Спазмы артерий конечности имеют местные и центральные причины. Местные причины — это электрическая, химическая, термическая или механическая травма, сопровождающаяся ушибом или механическим повреждением артерии, переломом костей, разрывом или отрывом связок, сухожилий, мышц, их сдавление, возникновением ран, неправильно сросшиеся переломы, растяжения связок и сухожилий, посттравматические деформации сегментов конечностей с нарушением статических и динамических нагрузок на конечность [1, 10].

Спазмы артерий конечностей центрального происхождения возникают при функциональном и/или органическом заболевании позвоночника (*табл. 1*).

Функциональные заболевания проявляются блокированием позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) — обратимым ограничением их подвижности. Причинами функционального блокирования могут быть острый или хронический нервно-мышечный стресс [14], неадекватная двигательному стереотипу статическая нагрузка, сильная однократная или слабая длительная, неадекватная динамическая нагрузка, пассивное перерастяжение, длительная обездвиженность, смещение или ущемление менискоидов дугоотросчатых суставов, их подвывих [17]. Нарушение тонусо-силовых взаимоотношений мышц позвоночника, региональный дисбаланс мышц, функциональное блокирование ПДС создают неоптимальный двигательный стереотип разной степени выраженности, ненормальные нагрузки на анатомо-функциональные элементы позвоночника при движении, сопровождающиеся болью, региональным ангиоспазмом в том числе и симпатического ганглия, который создает динамический ангиоспазм в подконтрольном сосудистом сегменте конечности по схеме Кигана. Наступает гипоксия тканей и стенок сосудов интимы с эндотелием с соответствующи-

Таблица 1

Основные клинические проявления сосудистых симптомов в конечностях при заболеваниях позвоночника

Заболевание сосудов	Заболевание позвоночника							
	блокада ПДС	нестабильность ПДС	остеохондроз	деформ. спондилез	спондилолистез	деформ. спондилоартроз	грыжа диска (пролапс, протрузия)	грыжа Шморля (ангиома позвонка)
Функциональное состояние артерий	Динамический ангиоспазм		Статический ангиоспазм					
Внутрикожный варикоз	–	–	+	+	+	+	+	+
Варикозное расширение вен	–	–	+	+	+	+	+	+
Варикозная болезнь	–	–	–	–	+	+	+	+
Тромбофлебит	–	–	–	–	–	+	+	–
Варикозные язвы	–	–	–	–	+	–	–	–

ми дегенеративно-деструктивными процессами. Степень и продолжительность гипоксического состояния мышечной стенки артерии определяют выраженность их дистрофических изменений.

При органических заболеваниях позвоночника в патологически измененных ПДС нарушения функции и подпороговая боль постоянны [11]. Это вызывает спазм сосудов, кровоснабжающих этот ПДС, в том числе и его симпатических узлов. Их ишемия создает сегментарный статический спазм артериальной системы конечности. Трофические изменения в подконтрольном сегменте наступают значительно быстрее [2, 11]. В пограничных ПДС всегда развивается компенсаторная гипермобильность, которая в подконтрольных этому ПДС сосудистых сегментах конечности вызывает динамический ангиоспазм.

Еще В. А. Оппель (1911) утверждал, что спазм мельчайших артерий приводит к расстройству питания артериальных стенок (артериол) с последующим их тромбозом. Артериальная ишемия конечности возникает остро или развивается медленно и по клиническому течению может быть компенсированной, когда объемный кровоток снижается не более чем на 25—30 % [3, 9], либо декомпенсированной.

Исходя из вышеизложенного, ангиоспастическая артериальная ишемия конечностей имеет центральную и/или периферическую причину происхождения.

Центральные причины ангиоспазма создают ишемию тканей и образований конечностей, приводящую к дегенеративно-дистрофическим изменениям их, в первую очередь, синовиальных тканей крупных суставов, что является основой хронических дегенеративных заболеваний, деформирующих артрозов. Последние являются периферической причиной сегментарного ангиоспазма с обратной патологической связью. Возникает порочный круг, утяжеляющий с течением времени патологические изменения в конечности, разорвать который — основная задача при определении тактики лечения.

Материалы и методы

Лечение было комплексным, — оно включало лечебные воздействия на центральные и периферические причины ангиоспастической ишемии конечности.

Для ликвидации центральной причины ангиоспазма использовали следующие меры. При динамической ангиоспастической артериальной ишемии конечности (см. нашу классификацию) [7], при функциональных заболеваниях позвоночника восстанавливали функции блокированных ПДС сегментарным массажем, постизометрической релаксацией мышц позвоночника, их мобилизацией и манипуляцией. Поскольку мануальная терапия сопровождается растяжением мышц и связок и их болью, которая может стать причиной регионального ангиоспазма, то для ликвидации этого последействия мы применяли низкоинтенсивное лазерное излучение, имеющее как анальгетический, так и сосудорасширяющий, спазмолитический эффекты. При статической ангиоспастической артериальной ишемии проводили сегментарный массаж, переходящий в мануальную терапию по Фосгрину, и терапию инфракрасным лазером. Таких лечебных сеансов проводили 8—10, по одному или два в неделю. При выраженных патологических изменениях структур позвоночника, сопровождающихся статическим сегментарным спазмом с ишемией III—IV степени, для ликвидации ангиоспазма выполняли поясничную пролонгированную новокаиновую блокаду по Семёнову. Для ликвидации периферической причины ангиоспазма использовали следующее: при временных последствиях травмы выполняли пролонгированные блокады, при морфологических патологических изменениях прибегали к восстановительным операциям.

У нас прошли лечение 477 больных: 203 — с центральной ангиоспастической ишемией конечностей (*табл. 2*), 185 — с периферической ангиоспастической посттравматической ишемией; 89 — со смешанной артериальной ишемией.

Таблица 2

Характеристика больных с центральной ангиоспастической ишемией конечностей

Пол	Возраст, лет				Всего
	до 39	40–59	60–74	75–90	
Мужчины	23	47	49	8	127
Женщины	21	34	19	4	76
Итого	44	57	50	11	203

Больные с ангиоспастической артериальной ишемией конечностей IV степени по Фонтену—Леришу (что бывает редко) прошли курс биохирургической сегментарной реваскуляризации, ибо восстановление у этих больных дегенеративно измененных и атрофированных микроциркуляторных сосудов возможно только методами неоангиогенеза [7]. 84 больных с разными видами ангиоспазма получили дополнительно курсы сегментарной биохирургической реваскуляризации: 6 — с центральным ангиоспазмом (вертеброгенный ангиоспастический вегетососудистый синдром); 60 — со смешанной

артериальной ишемией (ангиоспазм с облитерацией артерий); 4 — с посттравматическим хроническим ангиоспазмом; 14 — с сочетанными хроническими посттравматическими артериальными ишемиями.

Больные с хронической артериальной ишемией конечностей II—III степени по Фонтену—Леришу получили мануальную терапию и лазеротерапию.

Из 203 больных с вертеброгенным ангиоспастическим синдромом 137 провели мануальную терапию (28 — с блокадой ПДС, 109 — с остеохондрозом); в конце сеанса мануальной терапии они получали лечение лазером (лазерная реваскуляризация паравертебральных симпатических узлов и лазеропунктурная реваскуляризация конечностей); остальные больные получали только лазеротерапию, из них 23 человека по два курса с разрывом в один месяц.

Из 185 больных с хроническим посттравматическим ангиоспазмом 181 получил лазеротерапию (четырем была проведена биохирургическая реваскуляризация).

Из 89 больных со смешанной артериальной ишемией 60 лечили биохирургической реваскуляризацией, а 29 человек с клинически выраженным ангиоспастическим компонентом получили лазеротерапию (*рис. 1—6*).

Пол и возраст имели значение при выборе способа лечения и его продолжительности, его коррекцию проводили в зависимости от сопутствующих заболеваний. Всем больным проводили комплексное лечение по показаниям с учетом тяжести артериальной ишемии и этиологического преобладающего фактора.

Выводы

Как видно из вышеизложенного, ангиоспастическая артериальная ишемия конечностей может быть разной степени тяжести — вплоть до IV. Она может быть центрального и периферического генеза и проявляется, в основном, у больных пожилого и старческого возраста.

Центральная ангиоспастическая вертеброгенная артериальная ишемия может быть динамической (при функциональных заболеваниях позвоночника) и статической (при органических заболеваниях позвоночника). При многолетней статической ангиоспастической вертеброгенной артериальной ишемии конечностей дегенерируют микроциркуляторные сосуды. Для их восстановления больным проведены курсы биохирургической реваскуляризации сегментов конечностей, что позволило снизить степень ишемии конечности с IV до II.

Периферическая ангиоспастическая артериальная ишемия конечностей является, обычно, следствием перенесенных травм и заболеваний конечностей. В комплекс лечения этих больных входила лазеропунктурная реваскуляризация.

Итак, лечение хронической ангиоспастической артериальной ишемии конечностей должно быть

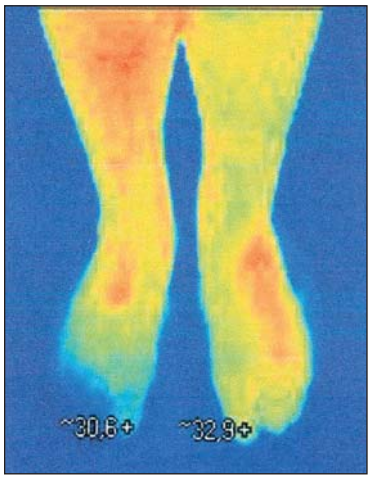


Рис. 1. Термограмма нижних конечностей больной В. Г. Ф. (68 лет). Диагноз: хроническая артериальная ишемия нижних конечностей IV степени смешанного типа, язва III пальца правой стопы, вертеброгенный ангиоспастический вегетососудистый синдром, варикозно расширенные подкожные вены правой голени, правосторонние парафораминальные грыжи дисков $L_{III-IV-V}$ по 4 мм

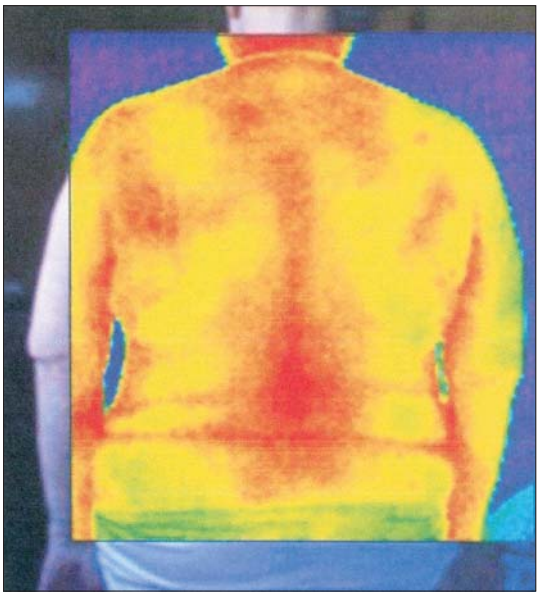


Рис. 2. Термограмма поясничной области больной В. Г. Ф. (68 лет). Гипертонус правых поясничных мышц позвоночника с гипертермией поясничной области

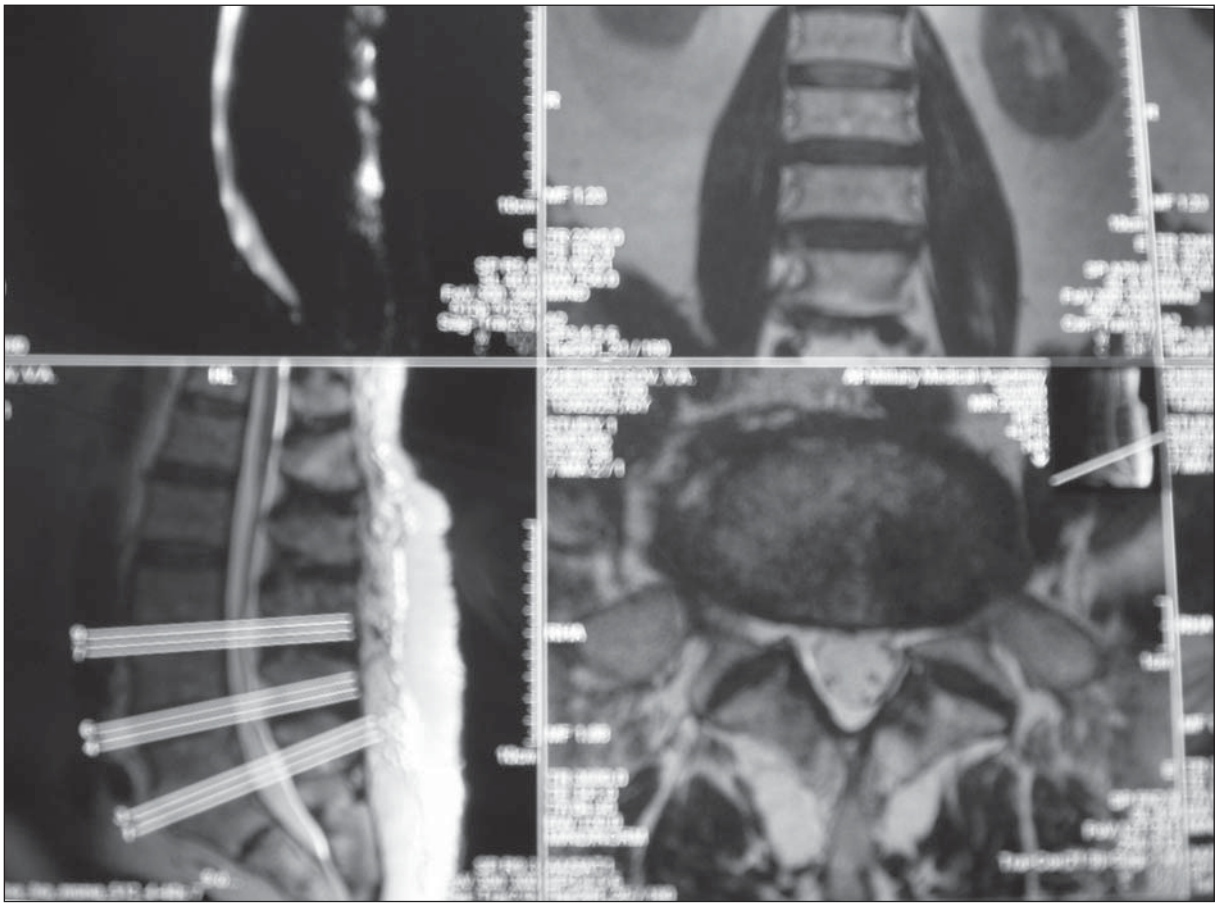


Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника больного Ж. В. А. (76 лет). Левосторонняя парафораминальная грыжа диска L_{IV}–L_V размером 5 мм, дорзальная протрузия диска L_V–S_I размером 3 мм, компрессирующая переднюю стенку дурального мешка

комплексным в зависимости от степени тяжести ишемии и основных этиологических факторов.

Литература

1. *Абушенко В. С.* Динамика функциональных изменений периферического кровообращения при лечении переломов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1968.
2. *Бондарчук А. В.* Заболевание периферических сосудов. Л.: Медицина, 1969.
3. *Вавилов В. Н.* Облитерирующий атеросклероз брюшной аорты, подвздошных артерий и исходы реконструктивно-восстановительных операций у больных разных стадий заболевания: Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1989.
4. *Григорьева Т. А.* Иннервация кровеносных сосудов: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1952.
5. *Долго-Сабуров Б. А.* Иннервация кровеносных сосудов // Арх. анат. 1936. Т. 15. Вып. 1. С. 118–134.
6. *Залманов А. С.* Тайная мудрость человеческого организма. Глубинная медицина. СПб.: Наука, 1991.
7. *Игнатьев Е. И.* Хроническая артериальная ишемия конечностей. СПб., 2004.
8. *Лериш Р.* Основы физиологической хирургии. Л.: Медгиз, 1961.
9. *Оппель В. А.* К вопросу о восстановлении кровообращения в конечностях // Русский врач. 1911. № 5. С. 145–148.
10. *Обыдёнов С. А., Фраучи И. В.* Спазм сосудов // В кн.: Основы реконструктивной пластической микрохирургии. СПб.: Человек, 2000. С. 23–24.

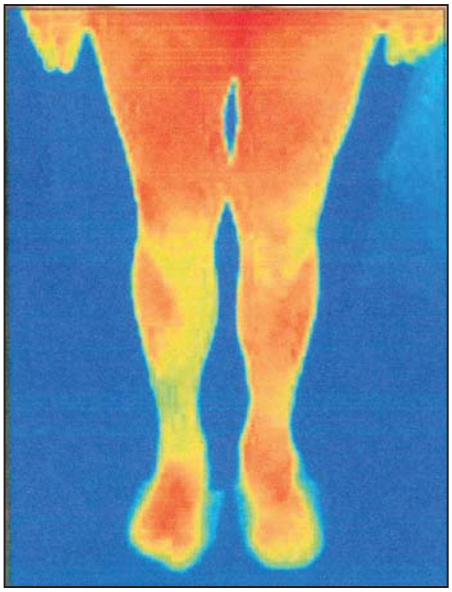


Рис. 4. Термограмма нижних конечностей спереди больной В. Г. Ф. (68 лет) после лечения. Снят вертеброгенный ангиоспазм правой нижней конечности лазеротерапией. Восстановилась нормальная температура правой стопы, зажила язва III пальца

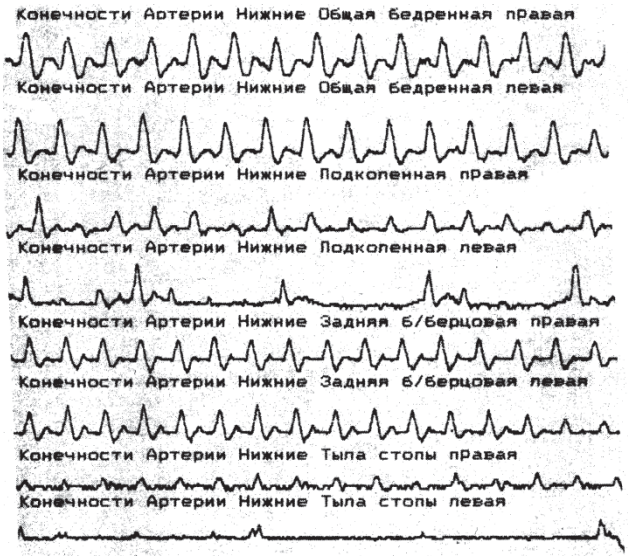


Рис. 5. Допплерограммы артерий нижних конечностей больного Ж. В. А. (76 лет). Диагноз: острый сегментарный тромбофлебит большой подкожной вены левой голени, варикозная болезнь левой нижней конечности (поверхностная форма), трофическая язва наружной лодыжки левой голени. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Сглаженность поясничного лордоза, снижение высоты межпозвоночного диска L_V–S_I на $^1/_8$ своей высоты, T_{XII}–L_I — на $^1/_4$ высоты с субхондральным склерозом замыкательных пластинок, икраевыми остеофитами, межпозвонковое отверстие L_V–S_I сужено, целующиеся остистые отростки L_{II}–L_V, spina bifida sacralis S_{IV}–S_V, левосторонняя парафораминальная грыжа диска L_{IV}–L_V размером 5 мм, дорзальная протрузия диска L_V–S_I размером 3 мм, компрессирующая переднюю стенку дурального мешка. Вертеброгенный окклюзирующий спазм левой подколенной и передней берцовой артерии. Ожирение II степени

Рис. 6. Допплерограммы артерий нижних конечностей больного Ж. В. А. (76 лет) после лечения заболевания позвоночника мануальной и лазеротерапией по восстановлению тонуса артерий левой голени

11. *Попелянский Я. Ю.* Шейный остеохондроз. М: Медицина, 1966.

12. *Попелянский Я. Ю.* Рефлекторные сосудистые синдромы // В кн.: Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т. II. Йошкар-Ола: Марийское кн. изд., 1983. С. 129–142.

13. *Серанова А. И.* Исследование о нормальном строении нервных элементов артериальной стенки и об их изменениях при атеросклерозе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1952.

14. *Ханна Т.* Как проявляется сенсорно-моторная амнезия // В кн.: Искусство не стареть. СПб.: Питер, 1995.

15. *Шабанов А. Н., Котельников В. П.* Патогенез и лечение облитерирующего эндартериита. М.: Медицина, 1983.

16. *Шевелева В. С.* Эволюция функции симпатических нервных ганглиев в онтогенезе. Л: Наука,1977.

17. *Emminger E.* Die Anatomie und Pathologie des blockierten Wirbelgelengs // D. Gross, Therapie uber das Nervensystem, Bd. 7 (Chirotherapie – Manuelle Therapie). Stuttgart: Hippokrates, 1967. S. 1117–1440.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 477–482

E. I. Ignatiev

CHRONIC ANGIOSPASTIC ARTERIAL ISCHEMIA OF LIMBS IN THE PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110;
S. M. Kirov Military Academy of Medicine, P. A. Kupriyanov First Clinic (Professional Improvement Surgery Clinic), 106 Fontanka Nab., St. Petersburg 198013, Russia; e-mail: lng-home@mail.ru

The experience of examination and treatment of about 3000 patients having chronic arterial ischemia of extremities allowed to determine that such a clinical presentation appears as a result of functional organic diseases of arteries of extremities: arterial vasoconstriction and obliterating disease of arteries (obliterating atherosclerosis, obliterating endoarteritis, diabetic angiopathy). Chronic ischemia of extremities develops from arterial vasoconstriction of central genesis and then obliterating disease of arteries joins the process. The paper is devoted to the first phase of development of chronic arterial ischemia of extremities: vertebragenous angiospastic disease of arteries of extremities and its treatment for patients of middle and old age.

Key words*: spinal-motor segment, paravertebral sympathetic ganglions, segmental innervation of human body, vascular segment, volumetric arterial bloodstream, arterial ischemia, functional vascular disease, biosurgical revascularization*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 617.58-002.44-08-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 483–487

М. С. Жируев[1], К. Л. Козлов[2], В. И. Ельсиновский[1], В. В. Ляшко[1]

КОМПЛЕКСНОЕ ЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

[1] Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Центральная поликлиника, Центр амбулаторной хирургии, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 49; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: zhiruev@mail.ru

В статье представлен опыт комбинированного лечения 213 пациентов с трофическими венозными язвами, среди которых 162 пациента (76%) были пожилого и старческого возраста. После предоперационного консервативного очищения трофических язв оперировано 149 пациентов. У пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией, а также с выраженным индуративным липодерматосклерозом одномоментная радикальная операция не всегда целесообразна и технически возможна. 86 пациентов (57,7%) из указанной группы оперированы в два (и более) этапа. На первом этапе выполняли малоинвазивные операции под местной анестезией, задачей которых было устранение вертикальных венозных рефлюксов в поверхностные варикозные вены. В отсроченном периоде (через 2–6 мес) пациентам выполняли оперативные перевязки, или эндовазальную лазерную коагуляцию, или эхосклеротерапию несостоятельных перфорантных вен. Полученные результаты позволяют считать этапное комбинированное лечение пациентов с трофическими язвами с использованием малоинвазивных операций под местной анестезией, эндовазальной лазерной коагуляции и микропенной эхосклерообли-терации высокоэффективным и безопасным методом профилактики тромбоэмболических осложнений и рецидивов трофических язв.

Ключевые слова: трофические венозные язвы, хроническая венозная недостаточность, компрессионная терапия, микропенная эхосклеротерапия

Хронические заболевания вен (ХЗВ) представляют собой медицинскую и социальную проблему чрезвычайной важности, так как распространенность их очень высока [1, 2, 6, 11, 15, 16, 18, 21].Трофические венозные язвы нижних конечностей являются одним из самых тяжелых осложнений у больных с варикозной и посттромботической болезнями и наблюдаются у 1% взрослого населения планеты [6, 15, 18]. Очевидно, что частота ХЗВ, в особенности венозных язв, увеличивается пропорционально возрасту. Согласно результатам Боннского эпидемиологического исследования, основными факторами риска варикозной болезни оказались возраст старше 60 лет, женский пол, многократные беременности и наследственность [11,18]. Для развития хронической венозной недостаточности (ХВН) или декомпенсированных форм венозной патологии наиболее существенное значение имели возраст старше 50 лет [3, 7, 8], избыточная масса тела и урбанизация. Доказано, что венозные язвы приводят к значительному снижению качества жизни, что связано с болевым синдромом и ограничением физической активности [3, 5, 7]. Кроме того, симптомы заболевания вызывают разной степени выраженности депрессивное состояние у больного и приводят к его социальной изоляции. Среднее время существования открытой венозной язвы составляет 9 мес. При этом 20% язв не заживает в течение 2 лет, а 66% больных отмечают регулярные рецидивы трофической язвы на протяжении 5 лет и более [9, 15, 21]. Качество жизни пациентов с трофической язвой оказалось схожим с качеством жизни больных, страдающих сердечной недостаточностью [10]. Модернизация лечебно-профилактических мер не привела к снижению количества больных с венозными трофическими язвами, которое на протяжении последних 20 лет составляет 2% от общей популяции жителей европейских стран. Более того, эксперты предсказывают многократное возрастание частоты венозных трофических язв, связанное с увеличением продолжительности жизни.

Цель исследования — оптимизировать лечебный алгоритм у пациентов пожилого и старческого возраста с венозными трофическими язвами нижних конечностей.

Материалы и методы

За период с апреля 1999 г. по март 2009 г. на консультацию в Центр амбулаторной хирургии обращались, а также были осмотрены в разных отделениях Клинической больницы № 122

(преимущественно — в отделении дерматологии) 213 пациентов с активными и зажившими венозными язвами нижних конечностей (классы 5 и 6 по классификации CEAP), из них женщин — 147 (69,1 %), мужчин — 66 (30,9 %). Возраст пациентов колебался от 28 до 89 лет (*таблица*). В исследуемой группе было 162 (76 %) пациента пожилого и старческого возраста.

Распределение пациентов с трофическими язвами по возрасту

Возраст	Количество пациентов	
	абс. число	%
Младше 40 лет	2	0,94
40–60 лет	49	23,0
60–75 лет	121	56,81
Старше 75 лет	41	19,25
Общее количество пациентов с трофическими язвами	213	100

Длительность заболевания на момент обращения за медицинской помощью составила от 5 до 57 лет. В популяции пациентов с трофическими язвами доминировали больные с варикозной болезнью — 149 (69,95 %) человек, пациентов с посттромботической болезнью было 64 (30,05 %).

Консервативную терапию, являющуюся подготовкой к первому операционному этапу, проводили в условиях дневного стационара Центра амбулаторной хирургии или амбулаторно. Известно, что главной задачей консервативного лечения больных с декомпенсированной венозной патологией нижних конечностей и наличием трофических язв является обеспечение воздействия на указанный патологический процесс трех основных элементов: 1) адекватной компрессионной терапии; 2) местного воздействия на трофический дефект; 3) системной фармакотерапии [2, 6, 12, 14, 17]. Лечение пациентов с трофонекротическими язвами начинали с комплексной консервативной терапии, включающей лечение сопутствующих заболеваний, коррекцию расстройств центральной гемодинамики, проведение десенсибилизирующих мер (инфузионная дезинтоксикационная терапия, антигистаминная терапия, УФ-фотомодификация аутокрови (АУФОК), коррекция электролитных нарушений), противовоспалительная и антиагрегантная терапия, антибиотикотерапия и ферментная терапия — по специальным показаниям.

Мы уделяем повышенное внимание местному предоперационному лечению трофических язв и консервативной санации кожи в дистальных отделах пораженной нижней конечности. Компрессионная терапия, осуществляемая у больных с трофическими варикозными и посттромботическими язвами, должна обеспечить исключение из кровообращения патологической венозной емкости поверхностных вен и бандажировать зону несостоятельных перфорантных вен голени под основанием язвы. Эту задачу выполняют наложением колосовидной бандажно-компрессионной повязки или надеванием компрессионного трикотажа 3-й степени компрессии. Доказано, что компрессия улучшает венозный и лимфатический отток, снижает отек паравазальных тканей, уменьшает выраженность трофических нарушений, в частности гиперпигментацию и липодерматосклероз, способствует заживлению венозных язв [20]. В фазу гидратации трофической язвы компрессионная повязка или компрессионный трикотаж снимают только в период пребывания пациента в дневном стационаре Центра амбулаторной хирургии — для проведения местного лечения.

Важным условием местной терапии трофических язв является последовательное сочетание разных факторов в местном лечении с учетом стадии трофической язвы: 1) ускорение очищения язвы в стадии ее гидратации и декомпенсированного лимфовенозного отека нижней конечности; 2) оптимизация рубцевания и эпителизации язвенного дефекта во 2-й стадии.

В начале местного лечения трофической язвы необходимо взять с поверхности язвы мазки для определения чувствительности ее флоры к антибиотикам. В случаях наличия у больных обширных длительно существующих и ригидных к проводимой терапии трофических язв с гиперпластическими кожными проявлениями мы берем биоптат из ткани язвы для цитологического исследования. Пациенту рекомендуют постельный режим и перевязки язвы с антисептиками (возможно осуществление пропитки повязки растворами йодинола или хлорофиллипта — без ее частых смен). В последние два года мы широко используем метод влажного ведения трофических язв при помощи гидрогелевых повязок «Супрасорб» фирмы Lohmann & Rauscher International. Лучшим вариантом лечения больных с трофонекротической язвой в гидратационной стадии является госпитализация пациентов в стационарное отделение — для минимизации ортостатических нагрузок. Перевязки у больных с гидратационной стадией трофической язвы должны быть ежедневными. После антисептического туалета на поверхность язвенного дефекта равно-

мерно наносят кристаллы трипсина (химопсина) и накладывают повязку, смоченную раствором Рингера, со временем экспозиции 30 мин. После снятия повязки и осушения поверхности язвы на нее накладывают вырезанную в соответствии с размерами и контуром биокомпозиционную салфетку «Супрасорб А», поверх которой укладывают марлевые салфетки, которые, в свою очередь, прикрывают сверху поролоновой или латексной подушечкой, превышающей размеры трофической язвы по радиусу примерно на 2,0 см. В завершение перевязки накладывают компрессионную колосовидную повязку двумя эластическими бинтами 2-го и 3-го классов компрессии по Patter или надевают медицинский трикотаж 3-й степени компрессии при помощи устройства Butler.

После уменьшения экссудации язвы на перевязках вместо салфетки «Супрасорб А» используют биологически активную повязку «Неоскин» производства ООО «Транс-Технологии». Применение «Неоскина» в двух модификациях — только с фибробластами или с фибробластами и кератиноцитами — в ряде случаев заметно ускоряло рубцевание и эпителизацию язвенных дефектов.

После санации язвы и начала ее рубцевания больному разрешают снимать повязку (сапожок) во время ночного сна на кровати с приподнятым ножным концом. Ношение эластического бинта или компрессионного чулка с локальной компрессией язвенного дефекта поролоновой или латексной прокладкой не прекращается до поступления больного на плановую комбинированную операцию.

Большую роль в патогенезе трофических язв играет воспаление [12, 13, 19], в связи с чем важно проводить комплексное консервативное лечение пациентов. В комплексной фармакотерапии ХВН нижних конечностей используют следующие группы лекарственных препаратов:

1) антиагреганты (пероральный прием тромбо-Асс (аспирина) или плавикса, тиклида, курантила; внутривенные инфузии реополиглюкина);

2) антиоксиданты (пероральный прием аевита, токоферола, аппликации на индуративно-склеротическую периульцерозную поверхность кожи голени и стопы салфеток, смоченных смесью димексида и 0,5 % раствора новокаина в пропорции 1 : 3; местное применение лечебных кремов, в состав которых входит акватем);

3) поливалентные флеболимфотоники (детралекс, антистакс, вазокет, флебодиа, венорутон, цикло-3-форт, эскузан и др. — пероральный прием);

4) нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для купирования острого дерматоцеллюлита и сопутствующих периферических нейропатий с невралгическими проявлениями (внутримышечное введение диклофенака; местное применение в зонах липодерматосклероза, осложненного острым целлюлитом, кремов «Долобене», «Оругель», «Флексен», «Лиотон-1000», индометациновой или индовазиновой мазей);

5) антибактериальные препараты; используют антибиотики широкого спектра из группы макролидов или цефалоспоринов, назначаемые перорально сразу после взятия мазков с язвы на бактериальный посев — после перенесенного недавно тромбофлебита, при рецидивирующем рожистом воспалении. После определения антибиотика, к которому чувствительна микробная флора с язвенной поверхности, последний назначают для проведения регионарной лимфотропной терапии, а в последующем — для инфузионного введения в предоперационный, интраоперационный и послеоперационный периоды. Антибактериальные препараты локального воздействия: хлоргексидина биглюконат, диоксидин, хлорофиллипт или пливасепт — для промывания язв во время перевязок;

6) вазопротекторы и реологически активные вещества (Вессел дуэ Ф или сулодексид) используют при сопутствующей артериальной патологии (облитерирующем атеросклерозе, диабетической ангиопатии, болезни Бюргера), а также на фоне выраженного индуративного липодерматосклероза;

7) тканевые репаранты (солкосерил или актовегин в инфузиях и местном мазевом применении на язвенный дефект в стадии рубцевания — во время горизонтального отдыха (на ночь);

8) препараты иммунокоррекции (препараты из группы интерлейкинов — ронколейкин) используют при длительно существующих трофических язвах, а также при рецидивах рожистого воспаления;

9) антикоагулянтную терапию у пациентов с посттромботическими венозными язвами проводят в соответствии с данными коагулограммы, с преимущественным использованием низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин, клексан) или местно — в виде гепаринсодержащих гелей («Лиотон-1000», «Долобене»). По показаниям также назначают прием непрямых антикоагулянтов — варфарина, маривана и др.;

10) системную энзимотерапию используют как монотерапию трофических язв или в сочетании с

поливалентными флеботониками при наличии выраженного фиброза, длительно существующих и часто рецидивирующих обширных и глубоких трофических язвах, стойком лимфатическом отеке у больных с выраженной декомпенсацией венозного кровообращения и состоянием индуративного склероза подкожной клетчатки (пероральный прием вобэнзима или флогензима).

Результаты и обсуждение

Упорное рецидивирование язв, высокая опасность тромбоэмболии легочной артерии, выраженный болевой синдром у большинства пациентов с венозными язвами диктуют применение активной хирургической тактики, что соответствует общепринятым взглядам хирургов-флебологов [1, 2, 4, 9, 17]. Хирургическое устранение рефлюксов крови и удаление варикозных вен позволяет значительно улучшить венозный отток и в короткие сроки закрыть трофические язвы. Однако у пожилых пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем организма, а также с выраженным индуративным липодерматосклерозом одномоментная радикальная операция не всегда целесообразна и технически возможна. Нам представляется рациональным у пациентов с трофонекротическими язвами выполнение оперативного лечения в несколько последовательных этапов. Всего по поводу трофонекротических язв нижних конечностей прооперированы 149 пациентов, что составило 70 % от всех пациентов, обратившихся по поводу трофонекротических язв, и 4,5 % от всех пациентов (3314 человек), которым были выполнены операции по поводу венозной патологии. 86 пациентов (57,7 %) из указанной группы прооперированы в два (и более) этапа. Во время первой операции, осуществленной в условиях регионарной анестезии, большей части пациентов были выполнены паховая кросс-эктомия и короткий инвагинационный стриппинг большой подкожной вены. У нескольких пациентов на первом этапе были выполнены поплитеальная кросс-эктомия или эхосклеротерапия ствола малой подкожной вены. Спустя 2—6 мес после первой операции осуществляли операции в венозных бассейнах на голени и стопе: флебэктомия по Narat с перевязкой коммуникантных вен по Cockett, операции типа Linton—Felder, аутовенозная дистанционная обтурация заднеберцовых вен, эндовазальная лазерная коагуляция перфорантных вен. У 39 пациентов (26,2 %) в послеоперационном периоде выполняли микропенную эхосклеротерапию несостоятельных перфорантных вен в периульцерозных тканях голени. После снижения активности целлюлита, уменьшения напряженности отека пациентам с зажившими трофическими язвами и сохранением индуративного липодерматосклероза проводят курс лимфодренирующей пневмокомпрессии, который продолжается от 7 до 10 дней.

Выводы

Указанный лечебный алгоритм позволяет расширить возможности хирургического лечения у пожилых пациентов, уменьшить травматичность вмешательства, предотвратить возникновение гнойно-септических осложнений со стороны ран, краевых некрозов, лимфореи, быстрее купировать местные симптомы заболевания.

Лечение пациентов с трофонекротическими язвами должно быть этапным и комплексным. Целесообразно сочетать открытые хирургические методы (паховая и поплитеальная кросс-эктомия, стволовой стриппинг в вариантах наличия у пациентов протяженных вертикальных вено-венозных рефлюксов и при больших диаметрах варикозных вен) с эндоваскулярными эхоконтролируемыми методами лечения (эндовазальная лазерная коагуляция и микропенная эхосклеротерапия венозных стволов и перфорантных вен). Предоперационное консервативное и последующее оперативное лечение необходимо в обязательном порядке сопровождать реабилитационными мерами и диспансеризацией больных.

Литература

1. *Григорян Р. М., Матасов В. М., Аскеров Н. Г., Сапелкин С. В.* Хирургическое лечение хронической венозной недостаточности, осложненной обширными трофическими язвами // Грудная и сердечно-сосудистая хир. 1991, № 3. С. 31–33.

2. *Жуков Б. Н., Мусиенко С. М., Кецко Ю. Л., Панфилов К. А.* Комбинированное лечение больных с вазотрофическими язвами нижних конечностей // Грудная и сердечно-сосудистая хир. 1991. № 3. С. 38–40.

3. *Котельников Г. П., Яковлев О. Г.* Практическая гериатрия: Рук. для врачей. Самара: Самар. Дом печати, 1995.

4. *Кузоваев С. П.* Хирургическое лечение варикозных язв голени // Сб. науч. трудов. Калининград, 1995. С. 72–73.

5. *Лазебник Л. Б.* Практическая гериатрия (Избранные клинические и организационные аспекты). Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии при РАМН и МЗ РФ, ЗАО «Объединенная редакция «Боргес», 2002.

6. *Липницкий Е. М.* Преемственность лечения хронической венозной недостаточности, осложненной трофическими язвами, в поликлинике и стационаре: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1986.

7. Чеботарев Д. Ф., Маньковский Н. Б. Руководство по гериатрии. М.: Медицина, 1982.

8. Чеботарев Д. Ф., Маньковский Н. Б., Фролькис В. В. Рук. по геронтологии. М.: Медицина, 1978.

9. Alguire P. C., Mathes B. M. Chronic venous insufficiency and venous ulceration // J. gen. Int. med. 1997. Vol. 12. № 6. P. 374–383.

10. Butler C. M., Coleridge-Smith P. D. Microcirculatory aspects of venous ulceration // J. Dermatol. Surg. Oncology. 1994. Vol. 20. № 7. P. 474–480.

11. Carpentier P., Priollet P. Epidemiology of chronic venous insufficiency // Presse méd. 1994. Vol. 23. № 5. P. 197–201.

12. Coleridge-Smith P. D. Pharmacological treatment in venous leg ulcers // In: Leg ulcers. Eds. D. Negus, P. D. Coleridge-Smith, J. J. Bergan, A. Hodder. 2005. P. 233–239.

13. Dormandy J. A. Pathophysiology of venous leg ulceration: an update // Angiology. 1997. Vol. 48. P. 71–75.

14. Eberhardt R. T., Raffetto J. D. Fowkes F. G. R. Chronic Venous Insufficiency // Circulation. 2005. Vol. 111. № 18. P. 2398–2409.

15. Fowkes F. G. R. Epidemiology of venous disorders. Venous and lymphatic diseases. Edited by Venous ulcers. Eds. J. J. Bergan, C. K. Shortell. Elsevier, 2007. P. 15–25.

16. Franks P. I., Moffatt C. J., Connolly M. Community leg ulcer clinics: effect on quality of life // Phlebology. 1994. Vol. 9. P. 83–86.

17. Mayer W., Jochmann W., Partsih H. Varicose ulcer healing in conservative therapy // A prospective study. Wien-Med Wochenschz, 1994. Vol. 144. P. 250–252.

18. Nelzen O. Epidemiology of venous ulcers // In: Venous ulcers. Eds. J. J. Bergan, C. K. Shortell. Elservier, 2007. P. 27–41.

19. Nicolaides A. N. Chronic Venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration // Angiology. 2005. Vol. 56. № 1. S11–S19.

20. Nicolaides A. N., Hissein M. K., Szedro G. et al. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurement // Vasc. Surg. 1993. Vol. 17. P. 414–419.

21. Ruckley C. V. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcer// Angiology. 1997. Vol. 48. P. 67–69.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 483–487

M. S. Zhiruev[1], K. L. Kozlov[2], V. I. Elsinovsky[1], V. V. Lyashko[1]

COMPLEX MANAGEMENT OF LOWER EXTREMITY VENOUS ULCERS IN ELDERLY PATIENTS

[1] L. G. Sokolov Clinical hospital № 122, Federal Biomedical Agency of Russian Federation, 49 pr. Lunacharskogo, St. Petersburg 194291; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St.Petersburg 197110; e-mail: zhiruev@mail.ru

In this article we summarize our experience of combined treatment policy used in 213 patients with venous ulcers. The majority of patients (162 persons, 76%) was of elderly age. After preoperative conservative preparation of ulcers, 140 patients were subsequently operated. In elderly patients with many comorbidities and marked indurative lipodermatosclerosis a single-step operation may not be reasonable or technically feasible. 86 patients (57,7%) from the above-mentioned group were operated in 2 (or more) stages. Minimally invasive operative interventions were performed under local anesthesia at the first stage with the aim of eliminating vertical venous refluxes into superficial varicose veins. In delayed period (after 2-6 months) patients underwent operative ligation, endovenous laser coagulation or ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforating veins. Data obtained from our experience reflect the safety and high effectiveness of staged combined management using minimally invasive operations under local anesthesia, endovenous laser ablation and microfoam sclerotherapy in prevention of embolic complications in patients with trophic ulcers.

Key words*: trophic venous ulcers, chronic venous insufficiency, compression therapy, microfoam sclerotherapy*

© П. Н. Зезюлин, 2009
УДК 616.33-002.44+616.36-002]-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 488–490

П. Н. Зезюлин

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТИТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

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

В статье приводятся результаты собственных исследований интерлейкинового статуса у пожилых больных с язвенной болезнью и неалкогольным жировым гепатитом. Показано, что обострение язвенной болезни характеризуется выраженным повышением уровней *IL*-1 и *IL*-6 в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение уровней этих сигнальных молекул до практически нормальных значений. Однако восстановление уровней интерлейкинов происходит разными темпами как в зависимости от типа интерлейкина, так и от наличия/отсутствия неалкогольного стеатогепатита. Восстановление уровня *IL*-6 наблюдается уже в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, в то время как исходный уровень *IL*-1 достигается только к периоду истинной ремиссии.

Ключевые слова: пожилые пациенты, язвенная болезнь, неалкогольный жировой гепатит, интерлейкины

Язвенная болезнь (ЯБ) в пожилом возрасте — чрезвычайно сложная проблема современной геронтологии [1]. Вообще, ЯБ относится к числу широко распространенных внутренних заболеваний. Так, по данным мировой статистики, она охватывает 6—10 % населения экономически развитых стран [3, 5]. Еще в 1981 г. В. Х. Василенко писал, что ЯБ болеет или перенес, нередко и не подозревая этого (немая язва), почти каждый десятый житель [2]. В пожилом возрасте течение ЯБ усугубляется возрастными изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и сопутствующей патологией, в частности неалкогольным жировым гепатитом (НЖГ) как следствием ожирения, сахарного диабета, неправильного питания и прочих причин [6]. В последние годы большое внимание уделяется нейроиммуноэндокринным взаимодействиям в механизмах развития соматической патологии [4] и, в частности, состоянию системы интерлейкинов.

В связи с изложенным, нами проведено исследование, целью которого явилось изучение уровня интерлейкинов при ЯБ на разных ее стадиях у пожилых пациентов при ее сочетании с НЖГ.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 68 человек от 60 до 69 лет с ЯБ желудка и/или двенадцатиперстной кишки в возрасте (средний возраст 63,2±1,8 года, из них 45 мужчин и 23 женщины).

Критерии включения: наличие неосложненной ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, возраст свыше 60 лет. Критерии исключения: осложненное течение ЯБ, возраст младше 45 лет, наличие у пациентов никотиновой и/или алкогольной зависимости.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, которое было проведено в соответствии с современными принципами биомедицинской этики и безопасности клинических исследований.

Пациенты, страдающие ЯБ, были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия НЖГ: 1-я — 30 пациентов, у которых, помимо ЯБ, диагностирован НЖГ; 2-я — 38 человек, у которых не доказано наличие НЖГ. Контрольную группу составили 17 добровольцев без каких-либо указаний на заболевания органов желудочно-кишечного тракта.

Обследуемые группы по возрасту, полу, характеру течения ЯБ, длительности язвенного анамнеза были репрезентативны.

Верификацию диагноза ЯБ и стадии заболевания проводили с помощью ЭФГДС и морфологического исследования биоптатов. Диагноз НЖГ выставляли на основании клинических, лабораторных и инструментальных (УЗИ) данных.

Статистическая обработка материала включала использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений M, ошибки средних значений m, t-критерия Стьюдента). Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень *IL*-1 в контрольной группе составил 1,07±0,22 нг/мл, *IL*-6 — 3,06±0,19 пг/мл. При обострении ЯБ уровень *IL*-1 был достоверно выше: 3,94±0,35 нг/мл у больных с НЖГ-ассоциированной ЯБ и 2,93±0,20 нг/мл — в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НЖГ ($p<0,05$), *рис. 1*.

Уровень *IL*-6 был достоверно выше (15,24±2,72 пг/мл) у больных с НЖГ-ассоциированной ЯБ ($p<0,05$). В группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НЖГ, этот показатель составил 13,90±1,11 пг/мл ($p>0,05$), *рис. 2*.

В стадии клинико-эндоскопической ремиссии наблюдали снижение уровня *IL*-1: недостоверное ($p>0,05$) у больных с НЖГ-ассоциированной ЯБ — до 3,58±0,54 нг/мл и достоверное ($p<0,05$) в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НЖГ, — до 1,12±0,30 нг/мл. Уровень *IL*-6 снизился достоверно ($p<0,05$) в обеих группах пациентов: у больных с НЖГ — до 4,44±1,25 пг/мл и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НЖГ, — до 4,26±1,09 пг/мл (*рис. 3*).

В стадии истинной ремиссии наблюдали достоверное ($p<0,05$) снижение уровней *IL*-1 и *IL*-6 как у больных с НЖГ-ассоциированной ЯБ, так и в группе пациентов, у которых ЯБ не была ассоциирована с НЖГ, — соответственно, до 1,23±0,33 нг/мл и 1,12±0,45 нг/мл для *IL*-1, до 3,14±0,30 пг/мл и 3,13±0,14 пг/мл для *IL*-6, и эти значения достоверно не отличались от таковых у пациентов контрольной группы (*рис. 4*).

Таким образом, обострение ЯБ характеризуется выраженным повышением уровней *IL*-1 и *IL*-6 в кровотоке, а в динамике ее течения наблюдается снижение уровней этих сигнальных молекул до практически нормальных значений. Однако восстановление уровней интерлейкинов происходит разными темпами как в зависимости от типа интерлейкина, так и от наличия/отсутствия НЖГ (*рис. 5*). Восстановление уровня *IL*-6 наблюдается уже в стадии клинико-эндоскопической ремиссии, в то время как уровень *IL*-1, достоверно не отличающийся от такового в контрольной группе, достигается только к периоду истинной ремиссии (*таблица*).

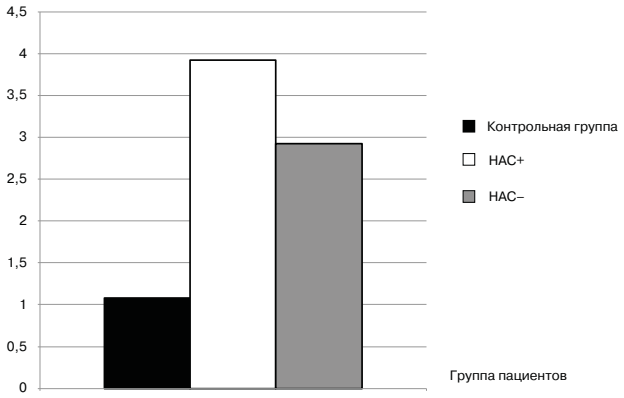


Рис. 1. Уровень IL-1 (нг/мл) в кровотоке в стадии обострения язвенной болезни

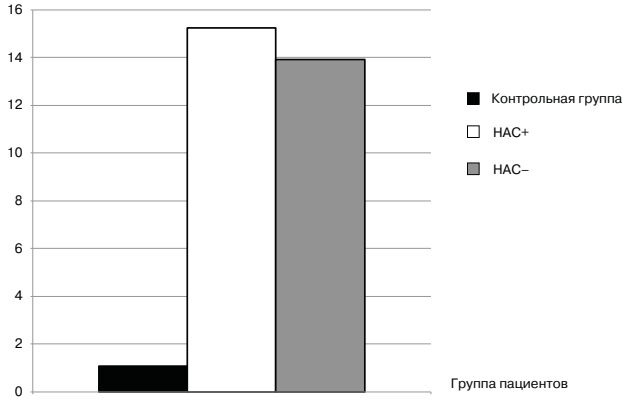


Рис. 2. Уровень IL-6 (пг/мл) в кровотоке в стадии обострения язвенной болезни

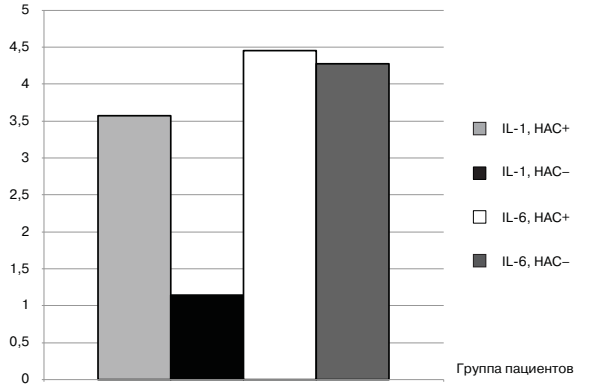


Рис. 3. Уровень IL-1 (нг/мл) и IL-6 (пг/мл) в кровотоке в стадии клинико-эндоскопической ремиссии

Выводы

Уровень *IL*-1, *IL*-6 при обострении достоверно повышается как у пожилых пациентов с НЖГ-ассоциированной ЯБ, так и при ЯБ без НЖГ. Нормализация *IL*-1 при отсутствии НЖГ происходит уже к стадии клинико-эндокопической ремиссии, а при наличии НЖГ — только к периоду истинной ремиссии. Уровень *IL*-6 нормализуется к стадии клинико-эндоскопической ремиссии.

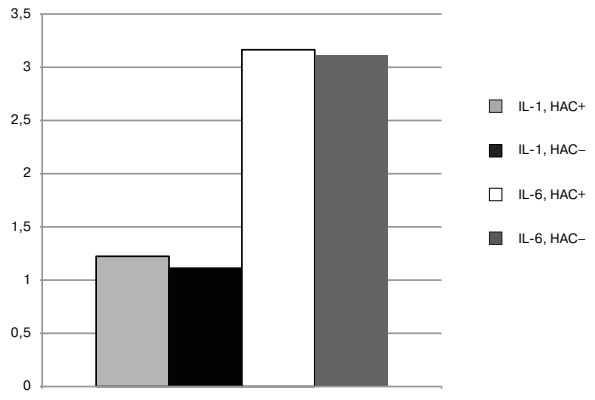


Рис. 4. Уровень IL-1 (нг/мл) и IL-6 (пг/мл) в кровотоке в стадии истинной ремиссии

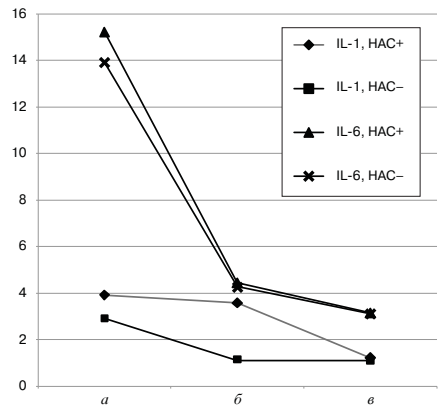


Рис. 5. Динамика уровней IL-1 (нг/мл) и IL-6 (пг/мл) в кровотоке в процессе лечения язвенной болезни:

а — стадия обострения; б — стадия клинико-эндоскопической ремиссии; в — стадия истинной ремиссии

Уровни *IL*-1 (нг/мл) и *IL*-6 в кровотоке (пг/мл) на разных стадиях ЯБ

Показатель	Группа	Стадии ЯБ			Контрольная группа, *n*=17
		обострение	клинико-эндоскопическая ремиссия	истинная ремиссия	
IL-1	1-я, НЖГ+, *n*=38	3,94±0,35*	3,57±0,56*	1,23±0,33**	1,07±0,22
	2-я, НАС–, *n*=30	2,93±0,20*	1,14±0,34**	1,12±0,45*	
IL-6	1-я, НЖГ+, *n*=38	15,24±2,72*	4,44±1,25**	3,14±0,30**	3,06±0,19
	2-я, НАС–, *n*=30	13,90±1,11*	4,26±1,09**	3,13±0,14**	

* $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** $p<0,05$ в сравнении со стадией обострения

Восстановление уровня большинства сигнальных молекул к периоду истинной ремиссии, но не к стадии клинико-эндоскопической ремиссии свидетельствует о напряженности нейроиммуноэндокринных взаимодействий как в стадии обострения, так и в стадии клинико-эндоскопической ремиссии и о необходимости пролонгирования медикаментозной терапии вплоть до наступления истинной ремиссии.

Динамика уровней *IL*-1, *IL*-6 может служить критерием эффективности лечения язвенной болезни и прогноза ее течения, особенно у пациентов с неалкогольным жировым гепатитом.

Литература

1. *Валенкевич Л. Н.* Гастроэнтерология в гериатрии. Л.: Медицина, 1987.
2. *Василенко В. Х., Гребенев А. Л.* Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Медицина, 1981.
3. *Лапина Т. Л.* Язвенная болезнь: новые факты — новые вопросы // Арх. пат. 1998. Т. 60. № 3. С. 63–67.
4. *Пальцев М. А., Кветной И. М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006.
5. *Пиманов С. И.* Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. М.: Мед. книга; Ниж. Новгород: Изд-во НГМА, 2000.
6. *Шульпекова Ю. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. 2007. № 6. С. 48–53.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 488–490

P. N. Zezjulin

INTERLEUKINS IN ELDERLY PATIENTS WITH ULCER DISEASES ASSOCIATED WITH NON-ALCOHOLIC FAT HEPATITIS

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

The levels of interleukins in elderly patients with ulcer diseases associated with non-alcoholic hepatitis are described in this article. The situation in patients with non-alcoholic hepatitis is worse. The positive dynamic of interleukin-1 and -6's level can be used as criteria of effective treatment in elderly patients with ulcer diseases associated with non-alcoholic hepatitis.

***Key words**: elderly patients, ulcer diseases, non-alcoholic hepatitis, interleukins*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.12-008.331-089.168.1-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 491–495

А. Н. Ильницкий[1], К. И. Прощаев[2], И. И. Зарадей[1], А. А. Алтухов[3], Д. В. Аксёнов[3], И. В. Князькин[3], И. С. Сафонов[4]

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОФЕЛИНА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

[1] Новополоцкая центральная городская больница, Беларусь, 211440 Новополоцк, ул. Гайдара, 4; e-mail: ilnitski@tut.by; [2] Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: prashchayeu@yandex.ru; [3] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: doctor-kir@yandex.ru; [4] Самарский военно-медицинский институт, 443099 Самара, ул. Пионерская, 22

Клофелин является достаточно привлекательным препаратом для анестезиолога на разных этапах оказания анестезиологического пособия в гериатрической практике. В статье приведены данные о применении клофелина в послеоперационном периоде. Показано, что клофелин при внутривенном введении обладает мощным антигипертензивным эффектом при купировании послеоперационных гемодинамических гипертензивных нарушений, особенно на фоне предшествующего удовлетворительного лечения артериальной гипертензии или хотя бы приема антигипертензивных препаратов. Это делает его препаратом выбора, особенно при предшествующем применении клофелина для коррекции артериального давления. Выраженным эффектом обладают также нитроглицерин и дроперидол.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клофелин, пожилой возраст, послеоперационный период

В последние годы клофелин привлекает все большее внимание анестезиологов-реаниматологов, работающих с гериатрическими пациентами. История применения этого препарата достаточно обширна: в кардиологической практике клофелин использовали и продолжают применять для планового лечения артериальной гипертензии (АГ), при гипертензивных кризах [18, 27]; в неврологической — при аллодинии [6], акатизии [2], периферической нейропатии [24], диабетической гастропатии [23], эссенциальном треморе [1], синдроме Туретта [16]. Клофелин использовали также в психиатрической практике [4, 10, 22], педиатрии [19, 20], в гастроэнтерологии — при карциноид-ассоциированной диарее [7, 26], в эндокринологии — при гипертиреозе [11], задержке роста [21].

В послеоперационном периоде у пожилых пациентов с АГ нередко отмечаются гипертензивные реакции, которые опасны развитием нарушения кровообращения в мозговом, коронарном и других сосудистых бассейнах. Применение клофелина для купирования этих нежелательных реакций может иметь хороший протективный эффект, ведь в целом воздействие α_2-адреномиметиков на мозговые структуры выражается в седативном, анксиолитическом, амнестическом эффектах. Благоприятно также воздействие препарата на сердечно-сосудистую систему. При проникновении клофелина через гематоэнцефалический барьер происходит угнетение активности сосудодвигательного центра, подавление симпатической эфферентной импульсации и снижение артериального давления.

Вместе с тем, до настоящего времени аспекты применения клофелина в гериатрической практике для купирования гипертензивных реакций в послеоперационном периоде изучены недостаточно. Здесь есть много вопросов. Известно, например, что в эндотелии сосудов присутствуют постсинаптические α_1- и α_2-адренорецепторы, стимуляция которых вызывает вазоконстрикцию. Именно с этим обстоятельством связан так называемый эффект «свечки» — первичное повышение артериального давления (АД) при быстром внутривенном введении препарата. Насколько это свойство клофелина делает его пригодным для применения после операции у пожилых пациентов с пострадавшей сердечно-сосудистой системой? Кроме того, достаточно широко обсуждается вопрос таких побочных эффектов, как формирование синдрома зависимости и ряда других психотропных свойств. Мы предположили, что клофелин обладает вероятной способностью влиять на восприятие пациентами боли при длительном применении. В связи с вышеизложенным, нами проведено исследование, целью которого было изучение антигипертензивных свойств клофелина и других распространен-

ных препаратов для купирования подъемов АД у пожилых пациентов, перенесших абдоминальные операции, а также их влияния на восприятие послеоперационной боли.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое исследование без двойного слепого контроля, в ходе которого отбирали пожилых пациентов от 60 лет и старше (средний возраст 63,6±1,1 года), которые были разбиты на три группы. 1-я группа (n=34) получила эффективную дооперационную антигипертензивную терапию. У них контролировали АД, регрессию факторов риска осложнений АГ. В качестве антигипертензивной терапии применяли монотерапию метопрололом (n=7), клофелином (n=12), гипотиазидом (n=4), рамиприлом (n=4), амлодипином (n=4) или их комбинацию (n=3) в индивидуально подобранных дозах. Пациенты 2-й группы (n=118) имели неэффективно леченную АГ, что заключалось в стабильном превышении нормальных значений АД (выше 140/90 мм рт. ст.), отсутствии регрессии факторов риска сердечно-сосудистых осложнений АГ, в анамнезе — частые эпизоды подъемов АД или гипертонические кризы. Качественный состав антигипертензивной терапии аналогичен таковой в 1-й группе. 3-я группа (n=62) не получила медикаментозную терапию АГ. Общее количество пациентов, включенных в исследование, — 214. Всем больным выполняли плановые лапаротомические оперативные вмешательства по поводу хронического холецистита, осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, объем операции во всех случаях был равнозначен. Критерием включения в исследование было развитие подъемов АД в послеоперационном периоде, которое было купировано введением внутривенно: клофелина в средней дозе 0,001±0,0002 мг/кг (n=41); дроперидола в дозе 0,08±0,007 мг/кг (n=39); нитроглицерина в дозе 0,01±0,001 мг/мин (n=13); эналаприла в дозе 0,023±0,003 мг/кг (n=38); верапамила в дозе 0,072±0,003 мг/кг (n=17); сублингвально — клофелина в дозе 0,001±0,0002 мг/кг (n=41), нифедипина в дозе 0,14±0,01 мг/кг (n=16), анаприлина в дозе 0,55±0,08 мг/кг (n=15). Путь введения и выбор препарата был обусловлен конкретной клинической ситуацией. В каждом случае оценивали динамику систолического давления (САД), диастолического (ДАД) и среднего артериального давления (СрАД), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) непосредственного в момент купирования гипертензивной реакции и через полчаса после введения препарата. Одновременно проводили оценку выраженности болевого синдрома по методике использования визуальной аналоговой шкалы. При этом отсутствие болевого синдрома оценивали как «0», максимальную выраженность — как «10». Изучены зависимости между эффективностью купирования послеоперационных гипертензивных реакций и методами их купирования (препарат, путь введения и доза), степенью снижения давления и эффективностью дооперационной терапии АГ, а также выраженностью болевого синдрома и применением той или иной до- и послеоперационной антигипертензивной терапии. Материалы обработаны статистически при помощи пакета программ Statgraph.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что наибольший антигипертензивный эффект при подъемах АД в послеоперационном периоде у пожилых пациентов давало внутривенное введение клофелина в средней дозе 0,001±0,0002 мг/кг (n=41), а также дроперидола в дозе 0,08±0,007 мг/кг (n=39) и нитроглицерина в дозе 0,01±0,001 мг/мин (n=13). При применении всех этих препаратов через 30 мин от начала их использования наблюдали достоверное (p<0,05) снижение всех трех основных параметров: САД, ДАД и СрАД.

При использовании клофелина сублингвально в дозе 0,001±0,0002 мг/кг (n=41), эналаприла внутривенно в дозе 0,023±0,003 мг/кг (n=38), нифедипина сублингвально в дозе 0,14±0,01 мг/кг (n=16) наблюдали достоверные (p<0,05) позитивные гемодинамические эффекты в виде снижения САД и СрАД. Однако такого режима назначения препаратов было недостаточно для достоверного снижения ДАД, в отношении которого наблюдали лишь позитивную тенденцию.

При применении верапамила внутривенно в дозе 0,072±0,003 мг/кг (n=17) и анаприлина сублингвально в дозе 0,55±0,08 мг/кг (n=15) также не было достигнуто достоверного снижения САД, ДАД и СрАД (p>0,05), а наблюдали лишь положительную тенденцию (*таблица*).

При статистическом анализе степени снижения АД выявлено, что наибольшая эффективность купирования гипертензивных реакций в послеоперационном периоде отмечена среди пациентов 1-й (χ^2=8,3, p<0,05) и 2-й групп (χ^2=7,1, p<0,05)

Изменение гемодинамики у пожилых пациентов при использовании препаратов для купирования гипертензивных реакций в послеоперационном периоде

Препарат	Средняя доза	Исходное значение				Через 30 мин			
		САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
Клофелин внутривенно, *n*=41	0,001±0,0002, мг/мин	192,4±6,1	100,5±2,1	130,2±3,4	100,6±4,2	160,3±4,0*	92,4±2,9*	115,4±2,8*	96,8±5,3
Клофелин сублингвально, *n*=20	0,001±0,0001, мг/кг	178,2±3,1	97,7±4,0	123,6±2,6	99,4±5,5	158,1±2,1*	92,3±5,4	113,4±2,7*	96,5±6,0
Эналаприл внутривенно, *n*=38	0,023±0,003, мг/мин	168,1±3,3	97,4±4,6	121,3±2,8	91,8±4,5	149,0±3,0*	89,2±5,2	109,0±2,0*	94,6±4,8
Верапамил внутривенно, *n*=19	0,072±0,004, мг/мин	175,8±5,0	98,2±2,8	126,3±3,4	96,3±6,7	166,8±4,9	94,1±5,5	117,3±4,8	90,4±4,8
Анаприлин сублингвально, *n*=15	0,55±0,08, мг/кг	172,2±4,6	96,2±3,0	121,9±3,1	104,2±4,8	164,3±6,2	91,6±3,9	115,6±4,0	88,3±3,4*
Дроперидол внутривенно, *n*=39	0,08±0,007, мг/мин	187,3±4,9	104,2±2,7	132,3±2,1	90,5±5,7	158,3±3,7*	87,2±2,7*	111,4±3,9*	91,2±4,8
Нитроглицерин внутривенно, *n*=26	0,01±0,001, мг/мин	181,3±3,4	102,4±3,0	133,0±4,7	86,2±9,0	152,0±3,7*	81,4±4,0*	104,4±3,1*	95,6±7,8
Нифедипин сублингвально, *n*=16	0,14±0,01, мг/кг	172,9±4,7	96,9±3,8	122,0±3,2	93,1±1,3	158,0±3,3*	89,8±5,1	112,1±2,7*	90,2±4,6

* $p<0,05$ по сравнению с исходным

при приеме парентеральных форм клофелина, дроперидола и нитроглицерина.

Изучение восприятия пациентами болевых ощущений показало, что в 3-й группе оно было несколько более выражено (4,5±0,2), по сравнению с 1-й (3,9±0,1) и 2-й (4,1±0,2) группами. Между тем, использование клофелина до и после операции для купирования гипертензивной реакции вне зависимости от способа введения обусловлено меньшим болевым синдромом, по сравнению с другими группами препаратов, — 3,4±0,1, $p<0,05$.

Клофелин является достаточно привлекательным препаратом для анестезиолога на разных этапах оказания анестезиологического пособия. Так, седативный, амнестический, анксиолитический эффекты делают клофелин ценным препаратом для премедикации [5, 28]. При использовании клонидина в качестве премедикации перед анестезией кетамином наблюдают уменьшение гипердинамической реакции кровообращения и снижение галлюцинаций и кошмаров во время анестезии.

K. Kawa и соавт. [12] изучили влияние премедикации клонидином на частоту послеоперационной рвоты у детей 3—12 лет. Наименьшую частоту послеоперационной рвоты наблюдали при пероральном использовании клонидина в дозе 4 мкг/кг. Контролем служило использование комбинации диазепама (0,4 мкг/кг) и клонидина (2 мкг/кг). C. Laurito и соавт. [15] в своем исследовании отметили снижение гемодинамической реакции на интубацию трахеи при пероральном приеме клонидина в дозе 200 мкг за 90 мин до индукции, хотя выраженного анксиолитического эффекта при указанной дозировке отмечено не было. J. Britto и соавт. [3] провели исследование, используя для премедикации при ринопластике комбинацию темазепама (10 мг) и клонидина (3 мкг/кг) за 40 мин до индукции в анестезию. У больных, получавших комбинированную премедикацию двумя препаратами, по сравнению с больными, получившими только темазепам, отмечен сглаженный гемодинамический ответ на интубацию, стабильность гемодинамических показателей в ходе оперативного вмешатель-

ства и меньшая кровоточивость операционного поля.

Склонность к гиперреактивности симпатико-адреналовой системы вызывает повышенный риск гипертензивного криза в периоперационном периоде и вероятность возникновения его осложнений. Предоперационная подготовка больных с введением клонидина, наряду с анксиолитическим и седативным эффектом, позволяет предупредить возникновение неблагоприятных гемодинамических сдвигов во время интубации и в ходе оперативного вмешательства [14]. Для этого не следует отменять препарат накануне операции больным, получающим плановое лечение клофелином в дооперационном периоде.

Стимуляция α_2-адренорецепторов приводит к снижению симпатической импульсации. При интраоперационном применении клофелина для коррекции подъемов давления возможные гипотензия и брадикардия могут быть успешно купированы введением эфедрина и атропина. Для этого, как правило, нужны небольшие дозы этих препаратов. Применение клофелина снижает сосудистое сопротивление, пред- и постнагрузку.

Введение 50—150 мкг клофелина после операции у 90 % пациентов снимает мышечную дрожь в течение 5 мин. Применение клофелина обеспечивает кардиопротекторный эффект и предупреждает ишемию миокарда в послеоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах.

В литературе описаны случая влияния клофелина на выраженность боли, связанной с оперативными вмешательствами [8, 9, 13, 17, 25]. Патогенетические механизмы этого явления заключаются в торможении симпатической активности, снижении концентрации циркулирующего норадреналина. Стимуляция α_2-адренорецепторов голубоватого пятна головного мозга обусловливает его анксиолитический и седативный эффекты. Кроме того, клофелин принимает участие в нисходящем контроле болевой проводимости. Актуальным вопросом, однако, остается выраженность обезболивающего эффекта клофелина, клиническая значимость препарата в этом направлении.

Выводы

Клофелин при внутривенном введении в дозе 0,001±0,0002 мг/кг обладает мощным антигипертензивным эффектом при купировании послеоперационных гемодинамических гипертензивных нарушений, особенно на фоне предшествующего удовлетворительного лечения АГ или хотя бы приема антигипертензивных препаратов. Это делает его препаратом выбора, особенно при предшествующем применении клофелина для коррекции АД. Выраженным эффектом обладают также нитроглицерин и дроперидол.

У пациентов, которые до операции применяли клофелин в качестве антигипертензивного препарата, при купировании подъемов АД клофелином внутривенно или сублингвально отмечался несколько более низкий уровень болевого синдрома.

Возможный противоболевой эффект клофелина при длительном приеме требует дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях с учетом наличия у пациентов синдрома зависимости, особенностей восприятия боли, психологического профиля, используемых доз и пр.

Кроме клофелина, для купирования послеоперационных подъемов АД целесообразно использовать дроперидол и нитроглицерин парентерально, практически неэффективны верапамил и анаприлин.

Литература

1. *Adler L. A., Angrist B., Peselow E.* et al. Clonidine in neuroleptic-induced akathisia // Amer. J. Psychiat. 1987. Vol. 144. P. 235–236.

2. *Blaisdell G. D.* Akathisia: a comprehensive review and treatment summary // Pharmacopsychiat. 1994. Vol. 27. P. 139–146.

3. *Britto J. A., McCoy D., Fourie L. R.* Clonidine as premedication for rhinoplasty // Plast. reconstr. Surg. 1997. Vol. 100. P. 548–549.

4. *Ceseca M., Lee D. O., Cebollero A. M., Steingard R. J.* Case study: behavioral symptoms of pediatric HIV-1 encephalopathy successfully treated with clonidine // J. Amer. Acad. Child Adolesc Psychiat. 1995. Vol. 34. P. 302–306.

5. *Cheskin L. J., Fudala P. J., Johnson R. E.* A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids // Drug Alcohol Dependence.1994. Vol. 36. P. 115–121.

6. *Dalessio D. J.* Clonidine in chronic headaches // Headache. 1991. Vol. 31. P. 257.

7. *Donovan W. H., Carter R. E., Rossi C. D., Wilkerson M. A.* Clonidine effect on spasticity: a clinical trial // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1988. Vol. 69. P. 193–194.

8. *Epstein J. B., Grushka M., Le N.* Topical clonidine for orofacial pain: a pilot study // J. Orofac. Pain. 1997. Vol. 11. P. 4346–4352.

9. *Generali J., Cada D. J.* Clonidine: postanesthesia shivering // Hosp. Pharm. 2005. Vol. 40. P. 570–581.

10. *Goldstein S.* Treatment of social phobia with clonidine // Biol. Psychiat. 1987. Vol. 22. P. 369–372.

11. *Herman V. S., Joffe B. I., Kalk W. J.* et al. Clinical and biochemical responses to nadolol and clonidine in hyperthyroidism // J. clin Pharmacol. 1989. Vol. 29. P. 1117–1120.

12. *Kawa K., Nishina K., Maekawa N.* et al. Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery // Canad. J. Anaesth. 1995. Vol. 42. P. 977–981.

13. *Kingery W. S.* A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes // Pain. 1997. Vol. 73. P. 123–139.

14. Koller W., Herbster G., Cone S. Clonidine in the treatment of essential tremor // Movement Disorders. 1986. Vol. 1. P. 235–237.

15. Laurito C. E., Baughman V. L., Becker G. L. et al. The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy // J. clin. Anesth. 1991. Vol. 3. P. 186–193.

16. Leckman J. F., Hardin M. T., Riddle M. A. et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome // Arch. Gen. Psychiat. 1991. Vol. 48. P. 324–328.

17. Leone M., Attanasio A., Grazzi L. et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study // Headache. 1997. Vol. 37. P. 559–560.

18. Manmontri A., MacLeod S. M. Centrally acting sympatholytic agents in the treatment of congestive heart failure // Drugs. 1990. Vol. 40. P. 169–175.

19. Mesterheld J., Tervo R. Clonidine: a practical guide for usage in children // South Dakota J. Med. 1996. № 3. P. 234–237.

20. Mikawa K., Nishina K., Maekawa N., Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children // Anesth. et Analg. 1996. Vol. 82. P. 225–230.

21. Moreno Esteban B., Monereo Mejias S., Rodriguez Poyo-Guerrero P. et al. One year treatment with clonidine in children with constitutional growth delay // J. Endocr. Invest. 1991. Vol. 14. P. 75–79.

22. Robinson B. J., Robinson G. M., Maling T. J. B., Johnson R. H. Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal // Alcohol. Clin Exp. Res. 1989. Vol. 13. P. 95–98.

23. Rosa-e-Silva L., Troncon L. E., Oliveira R. B. et al. Treatment of diabetic gastroparesis with oral clonidine // Aliment Pharmacol. Ther. 1995. Vol. 9. P. 179–183.

24. Roth A., Kaluski E., Felner S. et al. Clonidine for patients with rapid atrial fibrillation // Ann. Int. Med. 1992. Vol. 116. P. 388–390.

25. Schwartz J., Rosenfeld V. Clonidine for painful diabetic-uremic leg cramps and pruritus — a case report // Angiology. 1993. Vol. 44. P. 985.

26. Schwurer H., Menke H., Stuckmann F., Ramadori G. Treatment of diarrhea in carcinoid syndrome with ondansetron, tropisetron, and clonidine // Amer. J. Gastroent. 1995. Vol. 90. P. 645–648.

27. Simpson C. S., Ghali W. A., Sanfilippo A. J. et al. Clinical assessment of clonidine in the treatment of new-onset rapid atrial fibrillation: a prospective, randomized clinical trial // Amer. Heart J. 2001. Vol. 142. P. 3.

28. Yang C. H., Yu C. C., Seah Y. S. et al. Effect of intravenous clonidine on prevention of postepidural shivering // Acta anaesthesiol. Sin. 1993. Vol. 31. P. 121–126.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 491–495

A. N. Ilnitski[1], K. I. Prashchayeu[2], I. I. Zaradej[1], A. A. Altuchov[3], D. V. Aksyonov[3], I. V. Knyazkin[3], I. S. Safonov[4]

CLINICAL ASPECTS OF THE USING OF CLOPHELINE IN POSTOPERATIVE PERIOD IN ELDERLY PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

[1] Novopolotsk Central Municipal Hospital, 2 Molodezhnaya ul., Novopolotsk 211440, Belarus; e-mail: ilnitski@tut.by; [2] Belgorod State University, 85 pr. Pobedy, Belgorod 308015; e-mail: prashchayeu@yandex.ru; [3] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110; e-mail: doctor-kir@yandex.ru; [4] Samara Military Medical Institute, 22 ul. Pionerskaya, Samara 443099

The positive clinical effects of using of clopheline in postoperative period in elderly patent with arterial hypertension are presented in this article. Clopheline has the good hypotensive effects. This drug may be recommended for treatment the hypertensive postoperative reaction.

Key words*: arterial hypertension, clopheline, elderly patient, postoperative period*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.12.008.331-053.9

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 496–498

И. И. Заболотных, Р. К. Кантемирова, М. М. Чирицо, Ф. В. Сугарова, С. А. Гуляева

ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Санкт-Петербугский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: reabin@nkl.ru; see@center-albreht.nkl.ru

Изучены особенности ограничения жизнедеятельности у инвалидов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, ограничение жизнедеятельности

В 2007 г. общее число первично и повторно признанных инвалидов с патологией органов кровообращения составило 1 325 947 человек (37,0 %). Признаны инвалидами 198 892 больных с артериальной гипертензией (АГ), что составило 15,0 % инвалидов с патологией органов кровообращения, 40 % — лица пенсионного возраста. Инвалиды 1-й и 2-й групп — 51,4 % всех инвалидов[7].

По Санкт-Петербургу в 2007 г. впервые признаны инвалидами 91 880 человек, повторно — 77 062 человека, всего — 168 942 человека. Преобладала патология системы кровообращения среди всех инвалидов (57,5 %). В этой группе инвалиды с АГ составили 9,0 %, 21 % — лица пенсионного возраста, среди которых 72 % — инвалиды 1-й и 2-й групп.

В пожилом возрасте чаще всего наблюдают систолодиастолическую артериальную гипертензию (СДАГ), с повышением как систолического, так и диастолического артериального давления (АД), и изолированную систолическую артериальную гипертензию (ИСАГ) — с повышением лишь систолического давления.

Осложнения АГ в пожилом возрасте обусловливают, в основном, и ограничения жизнедеятельности.

В последние годы многие исследователи отмечают, что именно с повышением систолического АД (САД) связаны острые сосудистые катастрофы. Установлена жесткая связь САД с риском развития коронарных, мозговых и почечных артерий. Связь частоты инсульта с уровнем САД наибольшая. Снижение САД на 10–12 мм рт. ст. сопровождается снижением риска инсульта на 39 %, а инфаркта миокарда — на 16 % [1, 2, 6].

Уровень АД выше 160/90 мм рт. ст. считается артериальной гипертензией и ассоциируется с увеличением смертности в 2–3 раза, по сравнению с более низким его уровнем.

У пожилых лиц с АГ клинические проявления отличает длительное латентное течение вплоть до поражений органов-мишеней и повышение частоты развития осложнений (инфарктов миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и т. д.) [5]. Гипертензионные кризы у лиц пожилого возраста развиваются постепенно, в течение нескольких часов, при этом частота неврологических и кардиальных проявлений повышена, а вегетативных — снижена.

Цель исследования — изучение ограничения жизнедеятельности у инвалидов пожилого возраста, страдающих АГ.

Материалы и методы

Нами проведено изучение особенностей медико-социальной экспертизы у 200 человек, страдающих АГ, в возрасте 60–75 лет по актам бюро медико-социальной экспертизы и у 62 пациентов клиники СПбНЦЭР с обследованием клинико-функционального состояния методами суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ), суточного мониторирования АД (СМАД), 6-минутной пробы, определением физической выносливости в МЕТ [3, 4].

Среди обследованных у 169 пациентов диагностирована СДАГ (84,5 %) и у 31 (15,5 %) — ИСАГ.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов с СДАГ преобладало ограничение способности к передвижению у 26,0 %; к самообслуживанию — у 1,0 %; к контролю своего поведения — у 1,5 %; к ориентации — у 4,0 %; к общению — у 6,0 %. В 100,0 % случаев

Распределение обследованных инвалидов с АГ по ограничениям способности в основных категориях жизнедеятельности

Форма АГ/число инвалидов	Ограничение					
	передвижения	самообслуживания	трудовой деятельности	ориентации	общения	контроля за своим поведением
СДАГ/169	44 (26 %)	2 (1 %)	169 (100 %)	7 (4 %)	10 (6 %)	3 (1,5 %)
ИСАГ/31	13 (21 %)	–	31 (100 %)	1 (3 %)	4 (13 %)	–
Итого: 200	57 (28,5 %)	2 (1 %)	200 (100 %)	8 (40 %)	14 (70 %)	3 (15 %)

установлено ограничение способности к трудовой деятельности.

У обследованных пациентов с ИСАГ ограничение способности к передвижению выявлено у 21,0 %; к ориентации — у 3,0 %; к общению — у 13,0 %. В 100,0 % случаев установлено ограничение способности к трудовой деятельности.

Показатели ограничения жизнедеятельности представлены в *таблице*.

Помимо ограничения способности к трудовой деятельности (ОСТД), больше всего нарушало жизнедеятельность инвалидов с СДАГ ограничение способности к передвижению. В то же время, у больных с ИСАГ, помимо ограничения способности к передвижению, нарушало жизнедеятельность также ограничение способности к общению и ориентации, что позволяет высказаться о выраженности у них нарушения деятельности мозга и, следовательно, о необходимости тщательного обследования нервно-психической деятельности этой группы пациентов для объективизации экспертной оценки.

Регулярное медикаментозное лечение проводили лишь 26,0 % обследованных. Возможности проводимой терапии были ограничены, в том числе противопоказаниями в связи с множественной сопутствующей патологией, наличием аллергии.

Разной степени тяжести и частоты кризовое течение АГ выявлено у 60,2 %, стабильное течение — у 39,8 %.

У 78,0 % обследованных диагностирована сопутствующая ИБС с приступами стенокардии, одышкой при физической нагрузке. При проведении 6-минутной пробы значительное снижение физической активности до II–III ФК отмечено у 56,0 % с уменьшением пройденного расстояния от 300 до 151 м, с увеличением частоты дыхания после ходьбы и не достигающей субмаксимальных показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I–II стадии диагностирована у 67,0 %, ДЭ II стадии — у 33,0 % с когнитивным дефицитом, выявляемом при экспериментально-психологическом обследовании, — нарушениями памяти, внимания, мышления. Именно эти нарушения чаще обусловливали ограничение общения, ориентации пациентов.

По данным СМЭКГ, преобладали умеренно выраженные нарушения ритма и/или проводимости.

Сопоставлены СМЭКГ, СМАД, показатели 6-минутной пробы, физической выносливости в МЕТ со степенью ОСТД больных пожилого возраста с АГ.

Для обследованных с ОСТД 1-й степени характерны:

— умеренное повышение АД с колебаниями САД 160–179/100–80 мм рт. ст;

— вариабельность АД за сутки 16–25 мм рт.ст.;

— колебания индекса времени и индекса измерений АГ в пределах 26–49 %;

— ночное снижение АГ ⩽10 %;

— отсутствие гемодинамически значимых нарушений ритма и /или проводимости;

— пройденное расстояние от 425 до 300 м при 6-минутной пробе;

— потребление кислорода от 4 до 5 МЕТ.

Для обследованных с ОСТД 2-й степени характерны:

— выраженное повышение АД с колебаниями АД до 180–200/110–80 мм рт. ст;

— вариабельность АД за сутки 26–35 мм рт. ст;

— колебания индекса времени и индекса измерений АГ в пределах 50–75 %;

— отсутствие ночного снижения АГ;

— наличие гемодинамически значимых нарушений ритма и /или проводимости;

— пройденное расстояние <300>150 м при 6-минутной пробе;

— потребление кислорода в пределах 3 МЕТ.

Для обследованных с ОСТД 3-й степени характерны:

— значительно выраженное повышение АД с колебаниями свыше 180–200/120–80 мм рт. ст.;

— значительно выраженная вариабельность АД — за сутки >35 мм рт. ст.;

— повышение индекса времени и индекса измерений АГ >75 %;

— отсутствие ночного снижения или ночное преобладание АГ;

— множественные сочетанные нарушения ритма и проводимости;

— пройденное расстояние <150 м при 6-минутной пробе;

— потребление кислорода <3 МЕТ.

Отличительной чертой АГ у пожилых явились значительные колебания АД, высокая вариабельность АД, нарушение физиологических суточных циркадных ритмов АД (типы «non-dipper», «night-peaker»), склонность к ортостатическим реакциям, увеличение скорости утреннего подъема АД, частые нарушения сердечного ритма разной степени выраженности, уменьшение физической выносливости по показателям 6-минутной пробы и МЕТ.

Выводы

Таким образом, изучение инвалидов, страдающих АГ в пожилом возрасте, выявило в 84,0 % преобладание СДАГ.

Среди ограничений жизнедеятельности при ИСАГ чаще других встречается таковое способности к общению, что требует тщательного обследования нервно-психической деятельности этой группы пациентов для объективизации экспертной оценки.

Определение клинико-функциональных показателей (СМЭКГ, СМАД, физической выносливости по 6-минутной пробе и МЕТ) позволяет объективно оценить степень нарушения ограничения жизнедеятельности инвалидов с СДАГ и ИСАГ в пожилом возрасте.

Литература

1. *Гуревич М. А.* Артериальная гипертензия у пожилых. М., 2005.
2. *Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.* Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. М., 2007.
3. *Кузьмишин Л. Е., Светогорова Т. Г., Баньковская М. П.* Применение метода суточного мониторирования артериального давления в клинико-экспертной практике // Мед.-соц. экспер. и реабилитация. 2006. № 3. С. 47–50.
4. *Кузьмишин Л. Е., Пищита А. Н., Трофимчик И. А., Баньковская М. П.* Принципы медико-социальной экспертизы больных и инвалидов вследствие гипертонической болезни // Мед.-соц. экспер. и реабилитация. 2000. № 1. С. 16–17.
5. *Мазур Е. А.* Практическая кардиология. М., 2007.
6. *Руководство* по артериальной гипертонии / Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М., 2005.
7. *Шмыкова М. В.* Возрастные особенности первичной инвалидности взрослого населения вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации // Мед.-соц. экспер. и реабилитация. 2008. № 4. С. 23–25.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 496–498

I. I. Zabolotnyh, R. K. Kantemirova, M. M. Chiritso, F. V. Sugarova, S. A. Guljaeva

RESTRICTIONS OF ABILITY TO LIVE ON PATIENTS OF ADVANCED AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The St. Petersburg G. A. Albrecht scientific-practical center of medico-social examination, prosthetics and rehabilitation of invalids, 50 ul. Bestugevskaya, St. Petersburg 195067; e-mail: reabin@nkl.ru; see@center-albreht.nkl.ru

Features of restriction of ability to live after invalids of advanced age suffering from arterial hypertension are investigated.

***Key words**: arterial hypertension, advanced age, restriction of ability to live*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 612.67:612.017.1

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 499–502

Н. Г. Кочеткова[1], Д. Ш. Альтман[1], С. Н. Теплова[2]

ТЕМП СТАРЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1] Областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, 454076 Челябинск, Медгородок-8; e-mail: ngp@chel.surnet.ru;[2] Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, 620049 Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Определен темп старения иммунной, кардиоваскулярной систем у лиц с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) с использованием программ Bioage и Snake. Изучены показатели биологического, кардиопульмонального, иммунологического возраста у пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией I степени. Выявлен темп связанных с возрастом изменений физиологических систем в сопоставлении с общим темпом старения организма. Установлены определенные закономерности в темпах старения иммунной системы у пациентов с ранними формами ХЦВЗ, верифицируются кардинальные признаки (гетеротопность, гетерохронность) процессов старения.

Ключевые слова: темп старения, иммунологический возраст, хронические цереброваскулярные заболевания

Актуальность исследования изменения темпов старения иммунной системы (ИС) определяется ключевым значением регуляторных систем организма, включая иммунную, в развитии процессов старения, сущность которых составляет нарастающие нарушения адаптации индивидуума [4, 6–9]. Для определения темпа старения ИС нами был разработан метод математического моделирования [3] .

Сосудистые нарушения мозга и сердца в патологии человеческого организма по распространенности занимают доминирующее положение. Цереброваскулярные болезни — не только причина высокой смертности в современном обществе, но и важный фактор неврологической патологии, сопровождающейся тяжелыми индивидуальными и социальными последствиями. Особую актуальность проблема цереброваскулярных нарушений приобретает у мужчин, которые переносят инсульты чаще, чем женщины, в среднем на 30 % [10]. Показано, что при начальных проявлениях недостаточности кровообращения мозга (НПНКМ) существенно меняется темп старения кардиоваскулярной системы [2], что проявляется изменением показателей кардиопульмонального и биологического возраста. До сих пор не проводили исследования темпа старения ИС при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ), хотя известен принцип гетерохронности и гетеротопности возрастных изменений разных физиологических систем, а также признано важное значение иммунных нарушений в патогенезе развития сосудистой патологии [1,2,4].

Цель работы — определить темп старения иммунной, кардиоваскулярной систем у лиц с ранними формами ХЦВЗ для выявления темпа связанных с возрастом изменений физиологических систем в сопоставлении с общим темпом старения организма.

Материалы и методы

Обследованы 80 мужчин от 30 до 50 лет, среди них с ранними формами ХЦВЗ —53, в том числе с НПНМК — 32, с дисциркуляторной энцефалопатией I степени (ДЭП-I) — 21 человек. Контрольная группа, в которую были включены лица без признаков ХЦВЗ, составила 27 человек. Диагноз ранних форм ХЦВЗ установлен в соответствии с классификацией Е. В. Шмидта (1985).

Критериями включения в основную группу служили:

- верифицированный диагноз ранних форм ХЦВЗ;
- мужской пол;
- возраст 30–50 лет.
- Критериями исключения были:
- заболевания иммунной системы;
- острые воспалительные заболевания и обострения хронических;
- тяжелая соматическая патология;
- онкопатология;
- сахарный диабет и другие эндокринные заболевания;
- психические заболевания.

Биологический возраст (БВ), кардиопульмональный возраст (КПВ) и темп старения определяли с помощью программы Bioage Киевского НИИ геронтологии (1990). Иммунологический возраст (ИВ) определяли с использованием программы Snake [3].

Темп старения изучаемых систем и организма во всех случаях был классифицирован по трем функциональным классам (ФК):

I — определяемый возраст на 3 и более года меньше должного;

II — определяемый возраст находится в пределах ±3 года от должного;

III — определяемый возраст на 3 и более года превышает должный.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ Statistica vers.6. Для верификации распределения изучаемых показателей использовали точный метод Фишера. Различия учитывали как достоверные при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

БВ — это понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня среднестатистической норме данной популяции. БВ отражает неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений, а также адаптационных возможностей организма. Это интегральная оценка жизнеспособности организма, которую можно выразить как длительность предстоящей жизни. Данные изучения темпа старения по БВ представлены в *табл. 1*.

Как видно из таблицы, в контрольной группе мужчин темп старения организма в соответствии с распределением обследуемых по функциональным классам БВ был оптимальным в сопоставлении с основными группами. У $^3/_4$ здоровых мужчин в изучаемой возрастной группе зарегистрирован I ФК, означающий более медленный темп старения организма, около 20 % контрольной группы имели II ФК, отражающий соответствие темпа старения возрастной популяционной норме. Лишь около 4 % здоровых лиц имели пессимальный показатель темпа старения. В целом, в контрольной группе оптимальные ФК старения по БВ встречались достоверно чаще, чем пессимальные.

Таблица 1

Показатели темпа старения по БВ у обследуемых пациентов с ранними формами ХЦВЗ

Группа	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	*p*
1-я — контрольная, *n*=27	76,9	19,2	3,9	$<0,001_{I–II}$ $<0,001_{I–III}$ $<0,001_{II–III}$
2-я — НПНМК, *n*=32	62,5	25	12,5	$<0,05_{I–II}$ $<0,05_{I–III}$
3-я — ДЭП-I, *n*=21	47,6	28,6	23,8	$<0,05_{I–III}$
p	$<0,05_{1–3}$	–	$<0,05_{1–2}$ $<0,05_{1–3}$	–

Хуже были показатели БВ в основных группах. Так, у пациентов с НПНКМ доля лиц с оптимальным темпом старения (I ФК) снизилась на 14,4 % в сравнении с контрольной группой. Это снижение произошло за счет небольшого прироста лиц со II ФК БВ и, в основном, за счет увеличения доли пациентов с пессимальным показателем БВ (III ФК), который увеличился на 8,6 % в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Еще более выраженное изменение БВ отмечено у пациентов, относящихся к группе с ДЭП-I, то есть с более выраженными морфофункциональными нарушениями, чем при НПНКМ. В группе больных с ДЭП-I, по сравнению с контрольной, достоверно снизилась доля пациентов с I ФК БВ (76,9 и 47,6 %, соответственно, $p<0,05$). Ускоренный темп старения (III ФК) встречался в группе в 6 раз чаще, по сравнению с лицами, не имевшими цереброваскулярной патологии ($p<0,05$). В группе со II ФК достоверных различий не выявлено.

Иная картина наблюдалась при изучении темпов старения отдельных физиологических систем. Темп старения по параметрам КПВ приведен в *табл. 2*, из которой следует, что достоверных различий между сравниваемыми группами с ранними формами ХЦВЗ по представительству разных ФК не обнаружено.

Мы не обнаружили достоверных различий в темпах старения кардиопульмональной системы у пациентов с ХЦВЗ и контрольной группы ($p>0,05$). Во всех трех группах выявлено однотипное распределение I, II, III ФК с достоверно более высоким представительством пессимального КПВ (III ФК), частота выявления которого была достоверно выше, чем доля II и I ФК. Основной задачей исследования было определение темпа старения ИС при ХЦВЗ, результаты которого приведены в *табл. 3*.

Анализ табл. 3 устанавливает наибольшее сходство в темпе старения ИС у мужчин контрольной группы и пациентов с НПНМК. Достоверных различий по представительству всех трех функ-

циональных классов ИВ между этими группами не установлено: чаще всего в обеих группах встречается III ФК затем в порядке убывания стоит I ФК и, наконец, II. Достоверные отличия темпа старения ИС обнаружены у пациентов с ДЭП-I в сопоставлении с 1-й и 2-й группами. При ДЭП-I оптимальный ФК обнаружен достоверно реже, чем в контрольной группе за счет увеличения доли лиц со II ФК. В этой группе II ФК обнаружен более чем у половины пациентов, что существенно превышает показатели контрольной группы и группы пациентов с НПНКМ.

Сопоставление полученных данных, характеризующих темпы старения двух физиологических систем и организма в целом (БВ), представлено в *табл. 4*.

Анализ общего темпа старения организма в контрольной группе в сопоставлении с темпом старения двух избранных физиологических систем (кардиопульмональной и ИС) показывает, что между сравниваемыми показателями имеются существенные различия в частоте выявления маргинальных ФК (I и III) и полное сходство в частоте нормального темпа старения (II ФК). Так, существенных различий по частоте верификации II ФК не найдено при определении БВ, КПВ и ИС в здоровой группе. Анализ частоты выявления оптимального ФК (I ФК) при определении БВ, КПВ и ИВ в контрольной группе позволяет сделать заключение о самом низком представительстве I ФК при оценке старения кардиопульмональной системы, достоверно большем при старении ИС и максимальном при определении общего темпа старения организма. Напротив, пессимальный III ФК встречался в контрольной группе достоверно чаще при оценке темпа старения изучаемых физиологических систем, чем при оценке БВ.

Таблица 2

Показатели темпа старения по КПВ у обследуемых пациентов с ранними формами ХЦВЗ

Группа	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	*p*
1-я — контрольная, *n*=27	19,2	19,2	61,6	$<0,05_{I–III}$ $<0,05_{II–III}$
2-я — НПНМК, *n*=32	21,9	25	53,1	$<0,05_{I–III}$ $<0,05_{II–III}$
3-я — ДЭП-I, *n*=21	14,3	23,8	61,9	$<0,05_{I–III}$ $<0,05_{II–III}$

Таблица 3

Показатели темпа старения по ИВ у обследуемых пациентов с ранними формами ХЦВЗ

Группа	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	*p*
1-я — контрольная, *n*=27	40,7	14,8	44,5	$<0,05_{I–II}$ $<0,05_{II–III}$
2-я — НПНМК, *n*=32	34,4	25	40,6	–
3-я — ДЭП-I, *n*=21	14,3	52,4	33,3	$<0,05_{I–II}$
p	$<0,05_{1–3}$	$<0,05_{I–3}$ $<0,05_{2–3}$	–	–

Принципиально те же закономерности выявлены при определении БВ, КПВ и ИВ у пациентов с НПНКМ. Соответствие темпа старения календарному возрасту со стороны иммунной, кардиопульмональной систем и организма в целом (II ФК) при НПНКМ выявлено в 25 % случаев. Оптимальный I ФК установлен при определении КПВ и ИВ достоверно реже, чем при оценке общего темпа старения организма, а пессимальный, соответственно, чаще.

Наибольшие различия по представительству I, II и III ФК при определении общего темпа старения организма (БВ) и его отдельных физиологиче-

Таблица 4

Темп старения кардиоваскулярной и иммунной систем, общий темп старения (БВ) мужчин с ранними формами ХЦВЗ

Показатель	Группа								
	контрольная			НПНМК			ДЭП-I		
	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %	I ФК, %	II ФК, %	III ФК, %
а — БВ	76,9	19,2	3,9	62,5	25	12,5	47,6	28,6	23,8
б — КПВ	19,2	19,2	61,6	21,9	25	53,1	14,3	23,8	61,9
в — ИВ	40,7	14,8	44,5	34,4	25	40,6	14,3	52,4	33,3
p	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{а–в}$ $<0,05_{б–в}$	–	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{а–в}$	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{а–в}$	–	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{а–в}$	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{а–в}$	$0,05_{б–в}$	$<0,05_{а–б}$ $<0,05_{б–в}$

ских систем (КПВ и ИВ) выявлены у пациентов с ДЭП-I, у которых самыми высокими были темпы старения кардиоваскулярной системы, на втором месте по этим показателям располагалась ИС, лучшие показатели были зарегистрированы при определении общего темпа старения организма (БВ).

Выводы

Таким образом, результатами проведенных исследований установлены определенные закономерности в темпах старения иммунной системы пациентов с ранними формами ХЦВЗ, верифицируются кардинальные признаки (гетеротопность, гетерохронность) процессов старения.

Литература

1. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск, 1991.
2. *Альтман Д. Ш.* Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Екатеринбург: УрО РАН, 2004.
3. *Аршинов А. В., Кочеткова Н. Г., Ширяев В. И.* и др. Snake. Система компьютерной оценки биологического возраста иммунной системы человека и прогнозирования темпов ее старения: Свид. о регистрации программы для ЭВМ № 2006612651. – 27.07.2006.
4. *Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В.* Нейроиммунопатология. М., 1997.
5. *Шмидт Е. В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. 1985. № 9. С. 1281–1288.
6. *Aspinall R.* Longevity and the immune response // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P.273–278.
7. *Gomez Ch. R., Boehmer E. D., Kovacs E. J.* The aging innate immune system // Curr. Opinion in Immunol. 2005. Vol. 17. Issue 5 P. 457–462.
8. *Graham J., Christian L., Kiecolt-Glaser J.* Stress, Age, and immune function: Toward a lifespan approach // J. Behavioral Med. 2006. Vol. 29. № 4 P. 389–400.
9. *Larbi A., Franceschi C., Mazzatti D.* et al. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity // Physiology. 2008. Vol. 23. № 2 P. 64–74.
10. *Wolf P., Kannel W., Verter J.* Current status of risk factors for stroke // Neurol. Clin. 1983. Vol. 1 P. 317–343.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 499–502

N.G. Kochetkova[1], D.S. Altman[1], S.N. Teplova[2]

IMMUNE SYSTEM AGING RATE IN PATIENTS WITH EARLY FORMS OF CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES

[1] Regional clinical therapeutic hospital for war veterans, Medgorodok-8, Chelyabinsk 454076;
e-mail: ngp@chel.surnet.ru; [2] Institute of immunology and physiology, Ural Division of RAS,
106 Pervomayskaya ul., Yekaterinburg 620049

Using the Bioage and Snake software the immune and cardiovascular system aging rate was diagnosed in patients having early forms of chronic cerebrovascular diseases (CCVD). The indicators of biological, cardiopulmonary and immunological age were studied in patients showing early symptoms of cerebrovascular insufficiency and dyscirculatory encephalopathy of the 1st stage. The rate of age-dependent physiological changes was diagnosed compared to general body aging rate. Some specific patterns of immune system aging were found in patients with early forms of CCVDs, the cardinal aging symptoms (heterotropia, heterochronia) were verified.

***Key words**: aging rate, immunological age, chronic cerebrovascular diseases*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 618.3-06-053

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 503–506

Н. С. Линькова[1], А. В. Костылев[1], И. Н. Костючек[2], В. О. Полякова[2], И. М. Кветной[2]

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: miayy@yandex.ru; [2] НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Была изучена роль плацентарных макрофагов в этиологии гестоза и значение возраста беременных женщин для этой патологии. Проанализирована экспрессия *CD*68, маркера плацентарных макрофагов у здоровых женщин и пациенток с гестозом в младшей и старшей возрастной группе. Было установлено, что при гестозе возрастает экспрессия плацентарных макрофагов у женщин в возрасте до 30 лет, при этом у женщин старше 30 лет как в норме, так и при гестозе экспрессия макрофагов остается на стабильно высоком уровне.

Ключевые слова: плацентарные макрофаги, экспрессия CD68, гестоз

Гестоз является одним из наиболее распространенных осложнений беременности; его частота в разных регионах России колеблется от 10 до 30 % [1]. Материнская смертность при гестозе достигает 21 % [4], а перинатальная заболеваемость и смертность составляют около 67 % [3]. Большое патогенетическое значение в течении и исходе гестоза играет возраст беременных женщин [2]. Гестоз — это специфический для беременности синдром, характерными признаками которого являются отеки, протеинурия и гипертония [5,6]. Эта патология носит системный характер, и хотя этиология гестоза до конца не изучена, важную роль в ней играют патоморфологические изменения в плаценте.

Для гестоза характерны следующие патологические изменения в плаценте: нарушение инвазии маточных артерий клетками трофобласта, отсутствие морфологических изменений артерий, наблюдаемых при физиологической беременности, атеросклероз сосудов, ишемия и гипоксия ткани плаценты [10]. При нормально протекающей беременности активируются факторы неспецифического иммунитета, в результате чего возникает состояние «умеренного воспаления», а при гестозе этот процесс усиливается и развивается «избыточное воспаление» [9].

В настоящее время можно выдвинуть следующую гипотезу о роли плаценты в патогенезе гестоза. Известно, что экспрессия макрофагов в плаценте при гестозе возрастает по сравнению с нормой, а поскольку макрофаги синтезируют такие цитокины воспаления, как фактор некроза опухоли и интерлейкины (*TNF*α и *IL*), продукция этих веществ при гестозе также возрастает. В исследовании B. Rinechart и соавт. [7] экспрессия *TNF*α, *IL*-10 и *IL*-1β в плаценте при гестозе возрастала. Существенное увеличение экспрессии мРНК и синтеза ее белкового продукта *TNF*α в ворсинах плаценты *in vitro* наблюдали и другие авторы [11]. Усиление синтеза указанных цитокинов является следствием активации имунных клеток, в частности плацентарных макрофагов. Однако существуют только косвенные данные о повышении экспрессии плацентарных макрофагов при гестозе.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение экспрессии и концентрации макрофагов в ворсинах плаценты у женщин разных возрастных групп с нормально протекающей беременностью и гестозом.

Материал и методы

Материалом для исследования служила ткань плацент от 43 женщин с доношенной беременностью. Все пациентки были разделены на 4 группы: 1-я (n=14) — здоровые женщины до 30 лет; 2-я (n=11) — пациентки до 30 лет с гестозом; 3-я — здоровые женщины старше 30 лет (n=9) и 4-я (n=9) — пациентки старше 30 лет с гестозом. У всех женщин роды были срочными (в 38–40 нед).

Для проведения иммуногистохимической реакции с антителами к *CD*68 (маркер макрофагов, 1:60 Novocastra) использовали стандартный одноэтапный протокол с высокотемпературной демаскировкой антигена в цитратном буфере (pH=6,0). В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышиные иммуноглобулины. Для визуализации реакции применяли комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой хрена, затем для про-

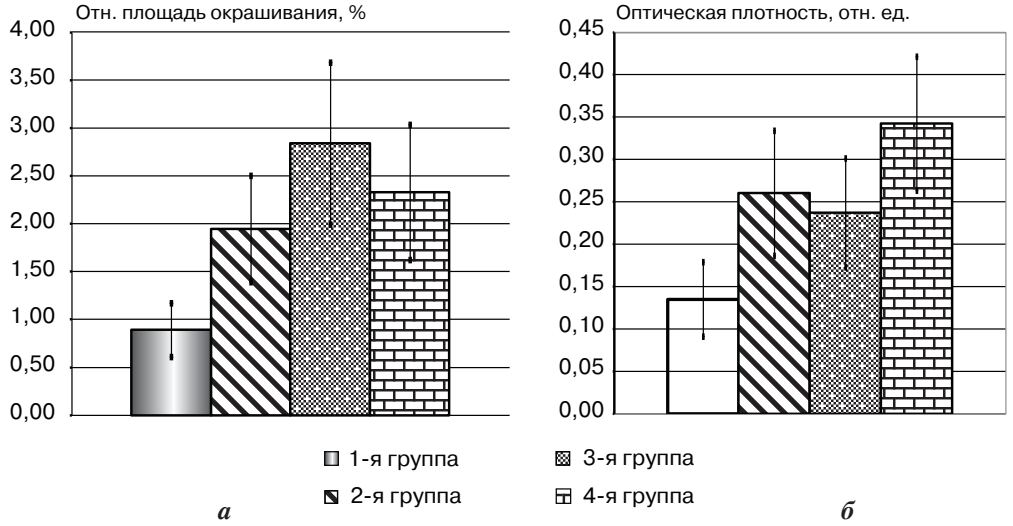


Рис. 1. Характеристики экспрессии CD68 у женщин четырех исследуемых групп по показателям: а — площади экспрессии указанного маркера; б — оптической плотности указанного маркера ($p<0,05$)

явления использовали диаминобензидин (ABC-kit, Dako).

Морфометрическое исследование проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-морфология 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 400. Относительную площадь экспрессии *CD*68 рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии *CD*68 измеряли в условных единицах. Определяемые параметры характеризуют выраженность иммуногистохимической реакции. Для статистической обработки данных использовали дескриптивный метод, критерий Стьюдента и ранговую корреляционную оценку по Спирману.

Результаты и обсуждение

Экспрессия плацентарных макрофагов у пациенток 1-й группы, определяемая по относительной площади окрашивания и оптической плотности, была достоверно ниже в 2 раза, чем у пациенток 2-й группы, в 3 раза ниже по сравнению с 3-й группой и в 2,5 раза ниже по сравнению с 4-й (*рис. 1, таблица*).

Коэффициент Спирмана в контрольных группах, включающих женщин 1-й и 3-й групп, составил 0,44, что указывает на достоверную ($p<0,05$) прямую положительную связь умеренной тесноты между возрастом рожениц и относительной площадью экспрессии плацентарных макрофагов. При этом зависимость между указанными величинами носит нелинейный характер и может быть аппроксимирована квадратичной кривой с уравнением $y=0,033x^2-1,63x+20,91$, где x — возраст женщин, y — относительная площадь экспресии плацентарных макрофагов (*рис. 2, а*). Коэффициент Спирмана в выборке, составленной из 3-й и 4-й групп, составил –0,46 ($p<0,05$), что говорит о

Средние показатели относительной площади иммуногистохимического окрашивания и оптической плотности экспрессии *CD*68

Возраст женщин	Характеристика материала	Средний возраст в группе, лет	Относительная площадь окрашивания, %	Оптическая плотность, отн. ед.
До 30 лет	норма	25,35±1,76	0,89±0,27	0,13±0,05
	гестоз	23,18±2,07	1,95±0,57*	0,26±0,07*
После 30 лет	норма	33,58±1,22	2,84±0,85	0,24±0,06
	гестоз	34,67±1,95	2,33±0,71	0,34±0,08

* $p<0,05$ по отношению к контрольным группам

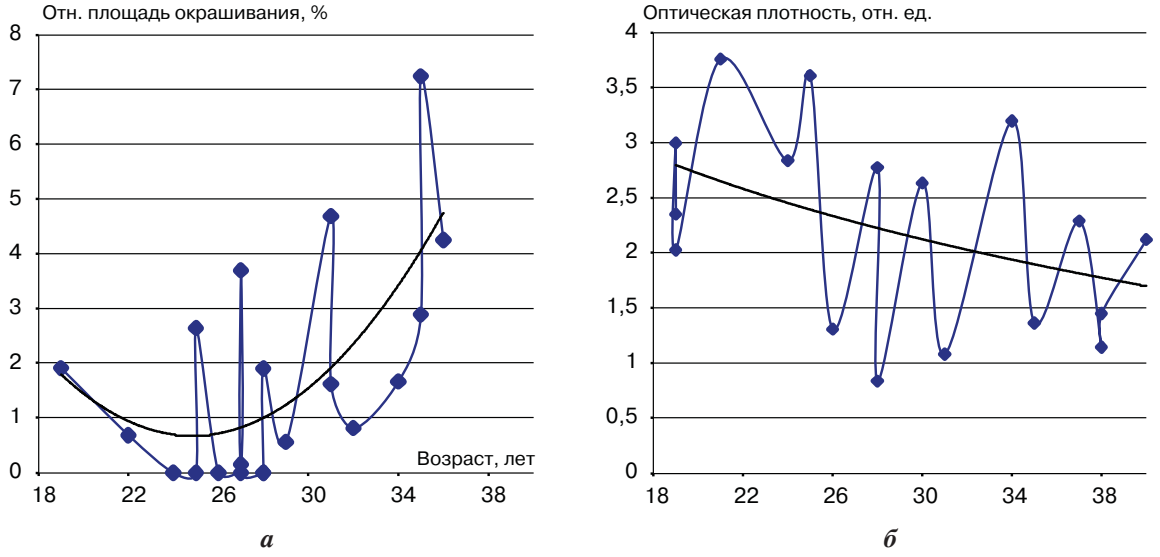


Рис. 2. Зависимость относительной площади окрашивания от возраста: а — в контрольных группах; б — при гестозе. Черная линия без точек — аппроксимирующая кривая

наличии отрицательной связи умеренной тесноты между возрастом пациенток с гестозом и экспрессией плацентарных макрофагов. Полученная зависимость является логарифмической и описывается уравнением $y=1{,}47\mathrm{Ln}(x)+7{,}13$ (см. рис. 2, *б*).

Полученные данные показывают, что у пациенток с гестозом независимо от возраста и у женщин старше 30 лет экспрессия плацентарных макрофагов возрастает. По данным J. Roberts, Y. Wang и S. Walsh [8, 11], ишемия, вызванная гестозом, является фактором, способствующим усилению продукции провоспалительного цитокина *TNFα*, выделяемого плацентарными макрофагами. Возможно, увеличение экспрессии макрофагов при гестозе и у здоровых женщин старше 30 лет вызывает развитие воспалительного процесса. Корреляционный анализ подтвердил эти предположения и позволил установить, что у здоровых женщин с возрастом экспрессия макрофагов в плаценте возрастает, а при гестозе снижается. По-видимому, у женщин с гестозом в возрасте до 30 лет увеличение экспрессии макрофагов (*рис. 3, 4*) и развитие воспалительной реакции является одним из компенсаторных механизмов, обеспечиваемых иммунной системой. Возможно, что у женщин старше 30 лет на фоне гестоза происходит угасание иммунных процессов в плаценте, что выражается в снижении экспрессии макрофагов.

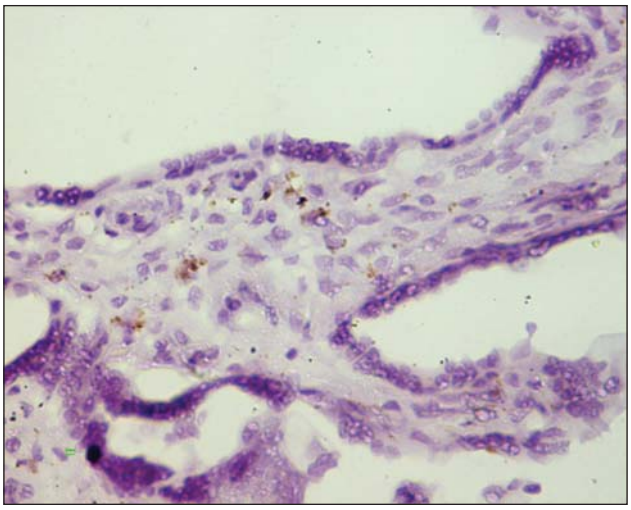


Рис. 3. Экспрессия CD68 в плацентарной ткани женщин 1-й группы. Ув. ×400

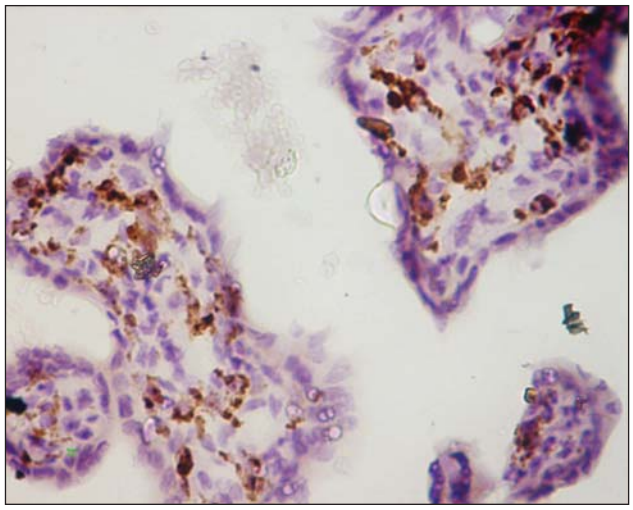


Рис. 4. Экспрессия CD68 в плацентарной ткани женщин 2-й группы. Ув. ×400

Выводы

Полученные данные подтверждают предположение о том, что ключевую роль в развитии гестоза играют плацентарные макрофаги. Эта субпопуляция иммунных клеток активируется под действием гипоксического стресса, характерного для гестоза, что выражается в увеличении количества плацентарных макрофагов и синтезируемых ими провоспалительных цитокинов *TNF*α и *IL*. В результате неадекватного иммунного ответа организма матери, связанного с повышением продукции *TNF*α и *IFN*α, происходит нарушение инвазии трофобласта, в результате чего патологические процессы, связанные с гестозом, усугубляются.

Проведенные исследования позволяют предположить, что важнейшим фактором риска развития гестоза и тяжести этой патологии является возраст беременных женщин старше 30 лет. У молодых первородящих женщин количество плацентарных макрофагов в норме невелико, тогда как при гестозе этот показатель резко возрастает (см. рис. 3, 4). С возрастом концентрация плацентарных макрофагов при нормально протекающей беременности увеличивается, что является предпосылкой к развитию воспалительных процессов, характерных для гестоза.

Литература

1. *Егорова А. Т., Бойчук Н. В., Амостаева Л. В.* Материнская смертность при гестозах за 10 лет (1989–1998 гг.) в Красноярском регионе // Перинат. анестезиол. и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. 1999. № 6. С.90–92.
2. *Кулавский В. А., Архипов В. В., Каюпова Ф. Г.* Течение беременности и исход родов у юных женщин с гестозом // Арх. пат. 2000. Вып. 3. С. 130–132.
3. *Сидорова И. С., Макаров О. И., Блудов А. А.* Биофизический профиль плода при гестозе // Рос. вестн. перинатол. и пед. 1999. № 1. С.14–20.
4. *Фролова О. Г.* Материнская смертность в Российской Федерации // Акуш. и гин. 1997. № 6. С. 55–57.
5. *Benirshke K., Kaufmann P.* Pathologyof the human placenta. New York: Springer-Verlag, 2000.
6. *Kaufmann P., Stark J.,Stenger H. E.* The villios stromaof the human placenta // Cell Tiss. Res. 1977. Vol. 177. № 1. P. 105–121.
7. *Rinehart B. K.* Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor α interleukin β1, and interleukin 10 increased in preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynec. 1999. Vol. 181. № 4. P. 915–920.
8. *Roberts J. M.* Preeclampsia: an endothelial cell disorder // Amer. J. Obstet. Gynec. 1989. Vol. 161. № 5. P. 1200–1204.
9. *Sacks G. P., Sargent I., Redman C. W.* An innate view of human pregnancy // Immunol. Today. 1999. Vol. 20. № 3. P. 114–118.
10. *Sargent I. L., Smarason A. K.* Immunology of pre-eclampsia; current views and hypotesis // Immunol. hum. reprod. 1995. № 3. P. 355–376.
11. *Wang Y., Walsh S. W.* TNFα concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas // J. Reprod. Immunol. 1996. Vol. 32. № 2. P. 157–169.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 503–506

N. S. Linkova[1],A. V. Kostylev[1], I. N. Kostyuchek[2], V. O. Polyakova[2], I. M. Kvetnoy[2]

A ROLE OF PLACENTAL MACROPHAGES IN GESTOSIS PATHOGENESIS IN WOMEN OF VARIOUS AGE

The main aim of this work was to determinate a role of placental macrophages in aetiology of gestosis and significance of pregnant women age during this pathology. We analyzed expression of *CD*68 (marker of placental macrophages) in placentas of healthy women and women with gestosis from younger and older age groups. We have found that in case of gestosis the increasing expression of placental macrophages at placentas of women younger than 30 years old takes place, although at placentas of women older than 30 years old expression of macrophages remains at stably high level during normal pregnancy flow and in case of gestosis.

Key worlds: *placental macrophages, expression of CD68, gestosis*

© Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова, 2009
УДК 616.12-008,331-053.9;616-037

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 507–511

Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Курский государственный медицинский университет, Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru

Выявлены изменения морфофункциональных показателей системы кровообращения на фоне развития гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушений липидного метаболизма и перекисного гомеостаза у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ). Наибольшая прогностическая значимость в отношении риска поражения органов-мишеней на фоне АГ установлена для показателей конечного диастолического размера левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности, общей антиокислительной активности и др. Их динамический контроль необходим для своевременного предотвращения возможных осложнений АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, перекисное окисление липидов, прогностические факторы

Среди населения РФ широко распространены сердечно-сосудистые заболевания. Ими страдают около 20 % россиян (19,4 тыс. на 100 тыс. населения). У лиц старше 60 лет заболеваемость болезнями органов кровообращения в 3–7 раз превышает аналогичный показатель популяции в целом. На долю артериальной гипертензии (АГ), приводящей к структурным изменениям сосудистой стенки, поражениям органов-мишеней, развитию ассоциированных клинических состояний [1], вероятность которых повышается с увеличением календарного возраста больных, приходится около 40 %. Инволютивные изменения в сосудистой стенке, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела способствуют развитию и прогрессированию АГ у людей пожилого возраста. Их ранняя диагностика, последующее диспансерное наблюдение за пациентами позволит предотвратить возможные осложнения.

Поражение сердечной мышцы как органа-мишени при АГ клинически реализуется, преимущественно, гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), которая вначале развивается как адаптационная реакция на возросшую в условиях повышенного системного артериального давления постнагрузку. По мере прогрессирования АГ она постепенно превращается в патологический феномен, повышающий риск развития ассоциированных клинических состояний. ГМЛЖ признается независимым фактором риска наиболее опасных сердечно-сосудистых осложнений — внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, значительно ухудшающих прогноз заболевания [16]. Риск развития ГМЛЖ значительно повышается у людей старше 65 лет, превышая 50 % у лиц с повышенным артериальным давлением [19]. Дислипидемия, проявляющаяся неблагоприятным соотношением холестерина в липопротеинах низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), также служит фактором риска поражений органов-мишеней на фоне АГ [5, 11–13]. Атерогенность ЛПНП приобретают в результате окислительной модификации на фоне снижения их резистентности к окислению [9,14]. Ее интенсивность зависит от функционального потенциала антиокислительных механизмов, нейтрализующих активные формы кислорода.

В многочисленных исследованиях установлено повышенное образование свободных радикалов в разных моделях экспериментальной гипертензии [18, 20].

Избыточное образование вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта трансформации ненасыщенных жирных кислот в составе липопротеинов [3, 9] и диеновых конъюгат реализуется в виде вазоконстрикторного эффекта и повышения общего периферического сосудистого сопротивления, тем самым способствуя прогрессированию АГ и поражений органов-мишеней [10, 15].

Установление предикторов неблагоприятного течения АГ важно для своевременного предотвращения ее медико-социальных последствий — функциональной и социальной недостаточности, ограничений жизнедеятельности.

Предпринятые ранее попытки определения прогностической ценности некоторых структурно-функциональных параметров миокарда, изменений гормонального спектра в отношении риска развития осложнений АГ не учитывали нарушений липидного метаболизма, перекисного гомеостаза, патогенетически тесно связанных с ее проявлениями [14].

Цель исследования — оценить значимость эхокардиографических (эхо-КГ) показателей, параметров липидного спектра сыворотки крови, их перекисного окисления в качестве предикторов поражений органов-мишеней у лиц старшего возраста, страдающих АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 103 человека пожилого возраста (средний возраст 65,7±4,6 года, все женщины), страдающих АГ II стадии. Длительность АГ составила 9,6±2,4 года. Критериями исключения из исследования служили АГ III стадии, нарушения сердечного ритма, указание на сосудистые катастрофы в анамнезе, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, злокачественные новообразования, заболевания внутренних органов в стадии обострения. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

С помощью ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах проведена оценка эхо-КГ параметров, изменения которых коррелируют с календарным возрастом [Белозерова Л. М., 2006]. К их числу отнесены диаметр устья аорты (Ао), конечный систолический (КСРЛЖ) и конечный диастолический размеры левого желудочка (КДРЛЖ), конечный систолический (КСОЛЖ) и конечный диастолический объемы левого желудочка (КДОЛЖ), минутный (МОК) и ударный объемы кровообращения (УОК), фракция выброса (ФВ) левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Для оценки выраженности процесса гипертрофии рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. G. Devereux и N. Reicheck [16, 17], индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м^2), рассчитанной по стандартной номограмме.

Показатели липидного метаболизма, включающие уровень общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, определяли энзиматическим методом на анализаторе Clima, концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. T. Friedewald и соавт. (1972) при уровне ТГ ниже 4,5 ммоль/л; коэффициент атерогенности сыворотки (КАС) определяли по соотношению ОХС к ХС ЛПВП. Характер дислипидемии устанавливали на основе критериев, содержащихся в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 3-го пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2007).

Выраженность процессов липидной пероксидации в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по уровню МДА. Устойчивость ЛПНП к окислению оценивали по концентрации в них МДА при активации процессов липопероксидации $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ [9]. Активность сывороточных ферментов первой линии антиоксидантной защиты устанавливали по содержанию супероксиддисмутазы (СОД) [2, 7] и каталазы [6]. Об интегральном состоянии механизмов антиоксидантной защиты судили по уровню общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки [2, 4].

Математический анализ полученных результатов, представленных как среднее арифметическое и его стандартная ошибка, включал использование параметрических методов описательной статистики с помощью статистических пакетов MS Excel 2003 и Statistica 6.0, достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента [8]. Для установления прогностической значимости исследуемых показателей в отношении прогрессирования АГ проводили системный многофакторный анализ (Углов Б. А. и др., 1994).

Результаты и обсуждение

По результатам эхо-КГ исследования, все пациенты, страдающие АГ, были разделены на две группы: с подтвержденной ГМЛЖ (основная группа) и без ГМЛЖ (контрольная группа). Нормальной считали массу миокарда при ИММЛЖ менее 110 г/м^2 у женщин (ВНОК, 2004).

Основную группу составили 70 человек (средний возраст 65,8±4,6 года), контрольную (без эхо-КГ признаков ГМЛЖ) — 33 пациента (средний возраст 64,6±3,2 года). Обе группы были сопоставимы по уровню систолического и диастолического артериального давления, длительности АГ, возрасту. Результаты эхо-КГ исследования в обеих группах представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

Эхо-КГ показатели пациентов пожилого возраста с АГ

Показатель	Основная группа, *n*=70	Контрольная группа, *n*=33
Ао, см	2,6±0,1	2,9±0,1
КСРЛЖ, см	3,5±0,1**	2,9±0,15
КДРЛЖ, см	5,1±0,2***	4,3±0,1
КСОЛЖ, мл	51,5±4,4*	33±4,1
КДОЛЖ, мл	117,3±5,2**	85,4±6,4
МЖП, см	1,3±0,06***	0,95±0,05
ТЗСЛЖ, см	1,3±0,03***	0,9±0,03
ИММЛЖ, г/м^2	144,7±4,3***	83,6±3,9
УОК, мл	57±3,3	52,2±4,1
МОК, л/мин	4,4±0,15*	3,5±0,25
ФВ, %	58,8±1,8	59,4±3,2

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Достоверные различия между основной и контрольной группами по главному критерию гипертрофических изменений миокарда — ИММЛЖ (144,7±4,3 и 83,6±3,9 г/м^2, ρ<0,001) подтверждались аналогичными отличиями по дополнительным признакам ГМЛЖ — толщине МЖП (1,2±0,03 и 0,95±0,05) и ТЗСЛЖ (1,2±0,02 и 0,9±0,03 см, ρ<0,001). Кроме того, найденные между сравниваемыми группами различия по структурным показателям, отражающим увеличение размеров и объемов сердца — конечный диастолический размер (5,1±0,2 и 4,3±0,1 см, ρ<0,001), КСОЛЖ (51,5±4,4 и 33±4,1 мл, ρ<0,05), КДОЛЖ (117,3±5,2 и 85,4±6,4 мл, ρ<0,01), указывали на снижение функциональных возможностей миокарда даже при отсутствии достоверных отличий по гемодинамическим показателям — УОК, МОК и ФВ, свидетельствующим об их компенсаторном поддержании на определенном уровне в течение относительно короткого периода ремоделирования миокарда.

Для установления весового влияния структурно-функциональных гемодинамических параметров на выраженность гипертрофических изменений миокарда и суждения об их прогностической ценности выполнен системный многофакторный анализ. Его результаты представлены в *табл. 2*.

Наибольшие значения коэффициентов влияния показателей КДРЛЖ, МЖП и ФВ указывают на их высокую предиктивную способность в отношении развития поражений сердечно-сосудистой системы при АГ. Их оценка в динамике позволяет составить прогностическую оценку функционального состояния системы кровообращения.

Таблица 2

Коэффициенты влияния структурно-функциональных гемодинамических параметров у лиц пожилого возраста с ГМЛЖ

Показатель	Коэффициент влияния, у.е.
Ао, см	9,1
КСРЛЖ, см	18,3
КДРЛЖ, см	98
КСОЛЖ, мл	0,6
КДОЛЖ, мл	3,7
МЖП, см	25,8
ТЗСЛЖ, см	7,9
УОК, мл	16
МОК, л/мин	1,2
ФВ, %	23,7

Для установления влияния на процессы развития гипертрофии и ремоделирования миокарда выраженности нарушений липидного метаболизма определены его показатели в обеих группах (*табл. 3*)

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей липидного метаболизма у больных пожилого возраста с АГ с признаками ГМЛЖ и без нее

Показатель	Основная группа, *n*=70	Контрольная группа, *n*=33
ОХС, ммоль/л	5,85±0,3	5,2±0,1
ТГ, ммоль/л	1,4±0,06*	1,2±0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,05	1,18±0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,9±0,1**	3,6±0,2
КАС, ед.	5,3±0,12*	4,9±0,08

* p<0,05; ** p<0,001

Дислипидемия преимущественно IIа типа по классификации ВОЗ в виде повышенного содержания ОХС свыше 5 ммоль/л выявлена у 58 (83 %) лиц основной и 12 (36 %) — контрольной группы; по уровню концентрации ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л — у 65 (92,8 %) пациентов основной и 24 (72 %) контрольной группы.

Достоверные различия, установленные между сравниваемыми группами по уровню ТГ, ХС ЛПНП, КАС, указывают на более высокую вероятность атеросклеротических поражений сосудов за счет преимущественного отложения в их стенке атерогенных ЛПНП у пациентов с ГМЛЖ, приводящих к сужению просвета артериального русла, повышению общего периферического сопротивления и, как следствие, — постнагрузки на миокард.

Высокая концентрация атерогенных ЛПНП, выявленная у лиц, вошедших в основную группу, вероятно, вызвана их интенсивной окислительной модификацией, что подтверждено результатами исследования ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ), приведенными в *табл. 4*.

Таблица 4

Параметры ПОЛ и АОЗ пациентов пожилого возраста с АГ

Показатель	Основная группа, *n*=70	Контрольная группа, *n*=33
МДА, мкмоль/л	4,1±0,25	3,4±0,2
МДА в ЛПНП, мкмоль/л	5,2±0,45*	3,8±0,25
Каталаза, мкат/мл	12,8±0,25	13,6±0,3
СОД, у.е. /мл	12,1±0,3	13,8±0,5
ОАА, %	42,3±1,9**	51,2±1,6

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Установлено, что уровень МДА как в сыворотке (4,1±0,25 мкмоль/л), так и в ЛПНП (5,2±0,45 мкмоль/л) у пациентов основной группы достоверно превышал аналогичные показатели у лиц контрольной группы — 3,4±0,2 мкмоль/л и 3,8±0,25 мкмоль/л ($\rho<0,05$), что подтверждает сопряженность процессов окислительной модификации ЛПНП и дислипидемии, что согласуется с результатами исследований других авторов [11, 15].

Снижение резистентности ЛПНП к окислению сопровождалось ослаблением АОЗ сыворотки. Более низкая, чем в контрольной группе, ОАА в основной группе ($\rho<0,05$) в меньшей степени препятствовала окислительной модификации ЛПНП. Снижение активности ферментных компонентов первой линии АОЗ (каталазы и СОД) указывало на их недостаточную эффективность в обезвреживании свободнорадикальных частиц у лиц основной группы, по-видимому, из-за избыточного образования последних.

Для установления прогностической ценности показателей липидного метаболизма и перекисного гомеостаза у пациентов с подтвержденной ГМЛЖ выполнен системный многофакторный анализ. В *табл. 5* приведены значения коэффициентов влияния исследованных параметров.

Среди параметров липидного обмена, ПОЛ и АОЗ пациентов с ГМЛЖ на фоне АГ наибольшие коэффициенты влияния найдены для уровня ОХС (24,1), ОАА сыворотки (16,3), ХС ЛПНП (6,4), КАС (7,2). Их можно рассматривать в качестве индикаторов прогрессирующего течения АГ. Исследование перечисленных показателей в динамике позволит обеспечить точное определение риска развития поражений органов-мишеней у больных пожилого возраста с АГ. Относительно невысокие весовые коэффициенты показателей выраженности ПОЛ и ферментов системы АОЗ свидетельствуют об их низкой прогностической значимости на относительно ранней стадии развития АГ.

Таблица 5

Коэффициенты влияния показателей липидного метаболизма и перекисного гомеостаза у больных АГ с ГМЛЖ

Показатель	Коэффициент влияния, у.е.
ОХС	24,1
ТГ	2,1
ХС ЛПВП	1,9
ХС ЛПНП	6,4
КАС	7,2
МДА	0,4
МДА в ЛПНП	3,5
СОД	1,7
Каталаза	2,3
ОАА	16,3

Выводы

Проведенное исследование установило, что развитию ГМЛЖ у больных пожилого возраста с АГ сопутствуют негативные изменения структурно-функциональных гемодинамических показателей.

ГМЛЖ у пациентов на фоне АГ сопровождается более выраженными нарушениями липидного обмена и перекисного гомеостаза в сравнении с людьми, страдающими АГ без четких признаков ГМЛЖ.

Наибольшую прогностическую значимость в отношении прогрессирования поражений органов-мишеней на фоне стабильного течения АГ в пожилом возрасте имеют следующие показатели (в порядке убывания): конечный диастолический размер левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, уровень общего холестерина, фракция выброса, уровень общей антиокислительной активности сыворотки, конечный систолический размер левого желудочка, коэффициент атерогенности сыворотки, холестерин в липопротеинах низкой плотности. Их периодический контроль в динамике позволит своевременно назначить сред-

ства коррекции для профилактики осложнений и ассоциированных клинических состояний.

Литература

1. *Алексеева Л. А., Вахлаков А. Н., Сергеева Е. В.* и др. Фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при многолетнем наблюдении // Кардиология. 2002. № 4. С. 23–28.

2. *Арутюнян А. В.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиокислительной системы организма: Метод. реком. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.

3. *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.

4. *Галактионова Л. П., Молчанов А. В., Ельчанинова С. А., Варшавский Б. Я.* Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диагностика. 1998. № 6. С. 10–14.

5. *Климов А. Н., Никульчева Н. Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999. С. 291–360.

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

7. *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.

8. *Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М.* Математические основания геронтологии. М.: Изд-во УРСС, 2002.

9. *Куликова А. И., Тугушева Ф. А., Зубина И. М., Шепилова И. Н.* Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к перокислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа // Клин. лаб. диагностика. 2008. № 5. С. 8–10.

10. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. № 7. С. 48–61.

11. *Терешина Е. В.* Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 59–65.

12. *Терешина Е. В.* Распределение глюкозы, жирных кислот и холестерина в организме человека. Этиология метаболического синдрома // В сб.: Геронтология и гериатрия. 2007. Вып. 7. С. 78–84.

13. *Титов В. Н., Лисицын Д. Н.* Регуляция перекисного окисления in vivo как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты // Клин. лаб. диагностика. 2005. № 6. С.3–12.

14. *Чазова И. Е., Дмитриев В. В., Толпыгина С. Н., Ратова Л. Г.* Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение // Тер. арх. 2002. № 9. С. 50–56.

15. *Esterbauer H., Wag G., Puhl H.* Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis // Brit. Med. Bull. 1993. Vol. 49. P. 566–576.

16. *Devereux R. B., Okin P. M., Roman M. J.* Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension // Clin. exp. Hyperten. 1999. № 21. P. 83–89.

17. *Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J.* et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. № 17. P. 1550–1558.

18. *Kerr S., Bronsan J., McIntyre M.* Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension // Role of endothelium Hyperten. 1999. № 33. P. 1353–1358.

19. *Levy D., Garrison R. J., Savage D. D.* et al. Left ventricular mass incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study // Ann. intern. Med. 1989. № 110. P. 101–108.

20. *Wang D., Hope S., Du Y.* et al. Paracrine role of adventitial superoxide anion in mediating spontaneous tone of the isolated rat aorta in angiotensin II-induced hypertension // Hypertension. 1999. № 33. P. 1225–1232.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 507–511

N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova

PROGNOSTIC VALUE OF TARGET ORGAN'S IMPAIRMENTS RISK FACTORS CAUSED BY ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS

Kursk State Medical University, 3 ul. K. Marksa, Kursk 305041, Russia; e-mail: gorsh@kursknet.ru

With the purpose of an establishment of the importance of disturbances of a lipid exchange and oxidizing updating of lipids in definition of heart impairment at arterial hypertension (left ventricle myocardium hypertrophy, LVMH) at elderly people parameters of echocardiography and lipid's profile are analysed: the general cholesterol, triglycerides (TG), lipoproteins high (HDL) and low density (LDL); parameters of antioxidative system are estimated at 103 patients. It is established, that LVMH it is accompanied with lipid's disorders, caused by the high maintenance of triglycerides and LDL, depression of their resistance to the oxidation. Parameters of left ventricle final diastolic size, thickness of interventricular septum, level of general cholesterol, LDL, antioxygenic properties of serum etc. have high prognostic significance, they are necessary for supervising during treatment-and-prophylactic actions.

***Key words**: arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, lipid peroxidation, predictors*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.24-085

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 512–515

А. Ю. Лущаев, А. А. Вишняков, Б. И. Козлов, Н. А. Фролов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОКОМПЛЕКСОВ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ПАЛЛИАТИВНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет, 656038 Барнаул, Россия, Барнаул, пр. Ленина, 40;
e-mail: kbiagmu@mail.ru

В статье представлены результаты клинического исследования биокомплексов в терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов пожилого и старческого возраста. Показано, что включение в схемы лечения биопрепаратов способствует устранению нарушений мукоцилиарного клиренса и связано, преимущественно, с улучшением качественных показателей жизни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биокомплекс

Проблема сохранения здоровья, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни человека была и продолжает оставаться одной из самых важных проблем в медицине. Снижение рождаемости позволяет предположить, что в ближайшее время в структуре населения еще больше увеличится удельный вес лиц пожилого и старческого возраста, а значит, возрастет потребность в организации этому контингенту социальной и медицинской помощи [5–7, 9]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) из-за высокой распространенности среди взрослого населения (страдает от 11 до 42 % в условиях Юго-Западной Сибири), неуклонного прогрессирования поражения легких является актуальной проблемой [4]. Больные с установленным диагнозом ХОБЛ находятся под наблюдением врача, как правило, уже многократно пролечившись антибактериальными, противовоспалительными, бронхолитическими, отхаркивающими препаратами. Отмеченное положение усугубляется дополнительно еще и тем, что из-за поздней диагностики ХОБЛ больные поступают под наблюдение врача, в большинстве случаев, в возрасте старше 50 лет. Известной особенностью патологии человека в этом возрастном периоде является наличие ассоциированных и коморбидных заболеваний, по поводу которых также проводится лекарственная терапия. Следовательно, больные с ХОБЛ являются пациентами, как правило, длительно и комплексно принимающими медикаментозное лечение. Почти все современные используемые в пульмонологии лекарственные препараты являются синтезированными. Они, чаще всего, низкомолекулярные (мономерные). Мономерные препараты способны проникать через биологические мембраны, в частности через оболочку клеток, вследствие этого изменять метаболизм клеток, а также органов, выводящих медикаменты. Поэтому больные с ХОБЛ имеют сниженные возможности организма в метаболизме и обезвреживании лекарств. У них часты осложнения и побочные действия лекарственной терапии, а впоследствии развивается непереносимость лекарственных препаратов.

Введение в стандартно используемые схемы лечения, профилактики, паллиативной помощи средств, оказывающих влияние на функциональные способности бронхов, не обладающих токсическим действием, улучшающих качество жизни больных, является одной из приоритетных задач в решении проблемы.

Нами были проведены исследования двух препаратов из комбинированного сырья (растительного и животного происхождения). Композиции изготовлены из растений, произрастающих в Алтайском крае и Республике Алтай, то есть в местной климатогеографической зоне, в зоне проживания пациентов, жизнедеятельность которых в биологическом понятии адаптирована к окружающей геохимической среде, составляя единую биогеохимическую провинцию, по В. И. Вернадскому [1]. Также использованы продукты пантового оленеводства из того же эколого-биогеохимического ареала. Обоснованием для использования биокомплекса БАД «Сологем» (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.5645.6.06 от

28.06.2006, производитель ООО «Пантопроект», г. Бийск Алтайского края) является то, что в его состав входят экстракт солодки сухой (50 мг) и пантогематоген (25 мг). Содержание в препарате жирных триоксикислой и тритерпиноидов глицирризиновой кислоты (22,2 %), агикона, глицерритиновой кислоты, близкой по структуре к глюкокортикоидам, флавоноидов (до 43 %) — ликвиритон, ликвиритигинин, изоликверитин, изоуроалозид, уралозид, глаброзид — обусловливает противовоспалительное, гипосенсибилизирующее действие, стимулирует активность реснитчатого эпителия дыхательных путей, усиливает секреторную функцию бокаловидных клеток и клеток Гоблета, тем самым оказывая влияние на механизмы функционирования мукоцилиарной транспортной системы.

В состав фитопрепарата БАД «Сироп "Дыхание"» (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.У.3061.3.05 от 25.03.2005, производитель ЗАО «Бальзам», г. Бийск Алтайского края) входят листья мать-и-мачехи (массовая доля 25,0 %), листья подорожника большого (24,0 %), почки сосны (20,0 %), овес посевной (20,0 %), цветки липы (7, 0 %), плоды кориандра (1,0 %), листья мяты перечной (1, 0 %), базилик (1,0 %); соотношение растительного сырья/вода дистиллированная 1 : 10. Комплекс биологически активных веществ представлен флавоноидными веществами с *Р*-витаминной активностью, гликозидами, пектинами, горечами, каротиноидами. Данные биологически активные вещества определяют поливалентное действие, оказывая отхаркивающее, противовоспалительное, бактерицидное действие, что обусловило применение фитокомплекса как вспомогательного средства при бронхолегочной патологии.

Целью настоящего клинического исследования было изучение возможности оказания лечебно-профилактической, паллиативной помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких препаратами «Сологем» и «Сироп "Дыхание"» в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 169 больных с ХОБЛ (95 мужчин и 74 женщины) от 64 до 88 лет (средний возраст 74,2±2,8 года). Длительность заболевания 15—25 лет. В опытную группу входил 81 пациент. Они получали препараты совместно с базисной терапией, включающей режим, диету, бронхолитические, муколитические, антибактериальные (по показаниям) препараты. Препарат «Сологем» назначали по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. «Сироп "Дыхание"» — по 15 мл 3 раза в день во время еды. Контрольные обследования больных проводили через 12, 45, 90, 180 дней от начала лечения. Контрольную группу составили 88 пациентов, получавших базисную терапию без приема фитопрепаратов. Группы по основным клиническим признакам (диагноз основного и сопутствующих заболеваний, возраст, пол, клинико-функциональные и лабораторные показатели в начале исследования) были сопоставимы, при этом был использован метод стандартизации по Оглю. Так как больных специально не отбирали, представленная у них патология была отражением состояния ее в повседневной практической деятельности врача. По профилю патологии и клинической характеристике наблюдаемый контингент больных позволял решить поставленные задачи.

Статистическую обработку полученных данных проводили по методу прямых разностей (в случаях зависимых величин), по методу сравнения средних (при независимом ряде их) и методом сравнения относительных величин с нахождением достоверности различия [2].

Применяли следующие методы исследования: общеклиническое обследование больных; специальные методы лабораторной диагностики (определение скорости мукоцилиарного транспорта, физических констант мокроты, состояние системы перекисного окисления липидов—антиоксидантной защиты (ПОЛ—АОЗ)) [3, 8], функциональной диагностики, анкетирование с оценкой показателей качества жизни. Применяли также опросник SF-36. Критериями качества жизни по опроснику SF-36 являются: ФА — физическая активность, РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б — боль, ОЗ — общее восприятие здоровья, ЖС — жизнеспособность, СА — социальная активность, РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ — психическое здоровье, СС — сравнение самочувствия с предыдущим годом. Оценку производили по 100-балльной шкале [10].

Результаты и обсуждение

За период наблюдения 68 пациентов (83,9 %) опытной группы, получавших препараты, субъективно отметили улучшение состояния. Характеризуя клиническую эффективность применения биокомплексов, следует отметить, что на 5—7-й

день после приема препаратов уменьшилась интенсивность кашля, улучшилась экспектoрация мокроты. Уменьшение степени гнойности трахеобронхиального секрета отмечалось на 9–10-й день. У 29 человек (35,8 %) опытной группы к концу исследования отмечен слизистый характер отделяемой мокроты при уменьшении ее количества у 46 (56,8 %) человек, у остальных отделение мокроты прекратилось. В контрольной группе слизистую мокроту определяли у 25 (28,4 %) больных, слизисто-гнойную — у 17 (19,3 %), у 46 больных (52,3 %) выделение мокроты прекратилось. На 10–12-й день исследования отмечали положительную динамику физических констант трахеобронхиального секрета. В опытной группе показатели адгезии составили 0,41±0,13 н/м^2 (p<0,05 по сравнению с показателями в начале лечения), вязкости 10,82±3,5 нм^2/с (p>0,05), эластичности 10,81±1,1 дин/см^2 (p<0,05); в контрольной группе: адгезия 0,51±16 н/м^2 (p>0,05), вязкость 10,16±2,3 нм^2/с (p<0,05), эластичность 16,1±1,2 дин/см^2 (p<0,05). Функциональная характеристика показателей мукоцилиарного транспорта представлена на *рис. 1*.

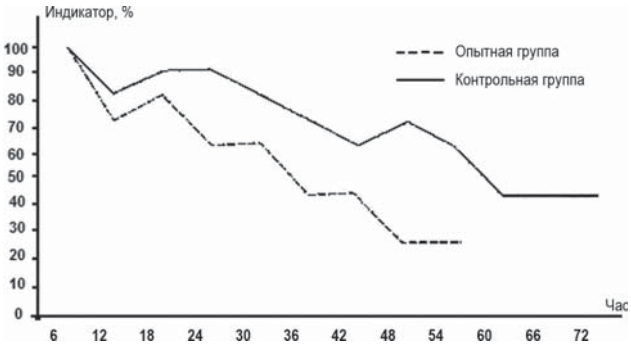


Рис. 1. Функциональные показатели мукоцилиарного клиренса

Показатели системы ПОЛ–АОЗ в мокроте больных опытной группы в начале лечения были следующие: ПОЛ 0,94±0,09 нмоль/мл, АОЗ — 26,31±2,74 %, при выписке: ПОЛ — 0,77±0,16 нмоль/мл (p>0,05), АОЗ — 30,61±2,12 % (p>0,05); в контрольной группе: ПОЛ — 1,18±0,12 нмоль/мл (p>0,05), АОЗ — 14,86±1,73 % (p<0,01). Изменение качества жизни больных, получавших биокомплесы, отображено на *рис. 2*.

При анализе анкет выявлено, что более чем у половины больных опытной группы (57,1 %) отмечено уменьшение потребности в курении. Побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и других органов и систем выявлено не было. У 54,3 % больных сократилась потребность в муколитических и бронхолитических препаратах. Снижение выраженности клинических симптомов и существенное улучшение суммарного показателя качества жизни у больных коррелировало (r=+0,57) с данными корригирующего воздействия препаратов на показатели, характеризующие функционирование мукоцилиарной транспортной системы. Улучшились качественные и количественные характеристики выделяемой мокроты (объем, адгезия, вязкость, эластичность, гнойность), качественные показатели клиренса. Отмечен достоверно значимый рост ряда показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха в первую секунду — ОФВ$_1$, максимальная скорость выдоха на разных уровнях функциональной жизненной емкости легких — МСВ25, МСВ75), что можно объяснить улучшением эвакуации трудноотделяемого трахеобронхиального секрета в первые 2 нед приема препаратов. Показатели пероксидации и антиоксидантной активности в мокроте у пациентов контрольной группы при завершении исследования статистически значимо не изменились.

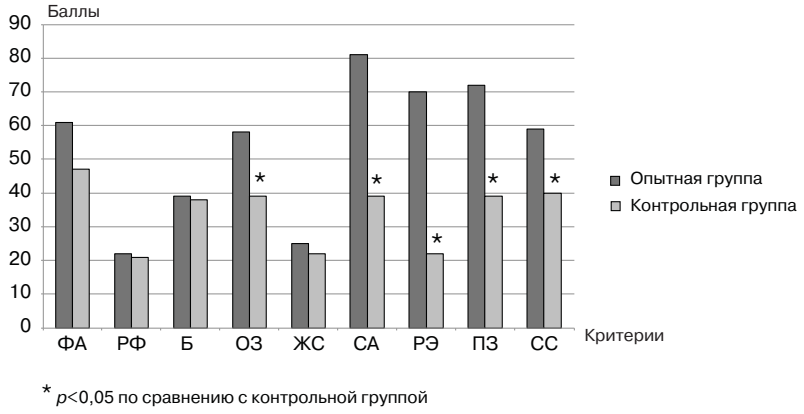


Рис. 2. Изменение качества жизни больных с ХОБЛ под влиянием терапии

Выводы

Проведенные клинические исследования показали возможность использования нелекарственных средств в профилактических и паллиативных мероприятиях у больных с хронической обструктивной болез-

нью легких. Вспомогательная терапия способствует устранению нарушений мукоцилиарного клиренса и, в большей мере, улучшению качества жизни.

Литература

1. *Вернадский В. И.* Биохимические очерки М.: Изд-во АМН СССР, 1940.
2. *Каминский Л. С.* Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. М., 1967. С. 134–136.
3. *Козлов Б. И.* Паллиативная помощь больным с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Дис. докт. мед. наук. Барнаул, 2005.
4. *Козлов Б. И., Трубников Г. В., Клестер Е. В.* Формирование бронхолегочной патологии у населения Алтайского края и Республики Алтай // Здоровье населения и среда обитания. 2005. № 5. С. 35–37.
5. *Куимова Ж. В.* Хронический обструктивный бронхит у больных пожилого возраста (клинические особенности, патогенетические механизмы, прогрессирование): Дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2007. С. 29–32.
6. *Чучалин А. Г.* Белая книга пульмонологии // Пульмонология. 2004. № 1. С. 7–14.
7. *Шмелев Е. И.* Хроническая обструктивная болезнь легких // В кн.: «Респираторная медицина» / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 597–651.
8. *Asakawa N., Mattsushita S.* Coloring conditions of Thiobarbituris Acid Test for Detecting Lipid Hydropureoxides // Lipids. 1980. Vol. 15. № 3. P. 137–140.
9. *GOLD*: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (executive summary): National Heart, Lung and Blood Institute World Health Organization, 2006. P. 38.
10. *Tarlov A. P., Ware J. E., Greenfield S.* et al. The Medical Outcome Study: An application of methods for monitoring the results of medical care // J.A.M.A. 1989. Vol. 262. P. 925–930.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 512–515

A. U. Luschaev, A. A. Vishnjacov, B. I. Kozlov, N. A. Frolov

USING BIOCOMPLEXES IN THERAPEUTIC-AND-PROPHYLACTIC AND PALLIATIVE MEASURES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Altay State Medical University, 40 pr. Lenina, Barnaul 656038; e-mail: kbiagmu@mail.ru

The paper presents the results of a clinical study of the use of biocomplexes in therapy for chronic obstructive lung disease and shows possibility to use them in therapeutic-and-prophylactic and palliative measures.

Key words: *chronic obstructive lung disease, biocomplex*

© Коллектив авторов, 2009
УДК 612.67:001.12

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 516–521

Л. В. Козлов[1], Г. Л. Сафарова[2], Ф. И. Лисененков[2], О. Н. Михайлова[1]

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И НОВЫЙ ПОДХОД К ИЗМЕРЕНИЮ СТАРЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)*

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; [2] Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН, 191187 Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 1; e-mail: safarova@emi.nw.ru

Вопросы старения населения для Санкт-Петербурга имеют особую актуальность, поскольку значения ряда показателей старения населения этого города выше, чем для России в целом. Работа посвящена анализу динамики ожидаемой продолжительности жизни людей старших возрастных групп и сравнению изменений традиционных (доля лиц в возрасте 60 лет и старше, Prop 60+; медианный возраст) и новых (доля лиц в возрастных группах, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше, Prop.RLE 15; среднее число предстоящих лет жизни населения, PARYL) показателей старения для населения Санкт-Петербурга в 1990–2006 гг. Установлено, что показатели, скорректированные с учетом числа лет предстоящей жизни, растут медленнее, чем их традиционные аналоги.

Ключевые слова: старение населения, показатели старения, средний возраст, медианный возраст, среднее число лет предстоящей жизни, доля лиц в возрастных группах, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше

В современном мире вопросы старения населения занимают приоритетные позиции в повестке дня большинства экономически развитых стран. В Программе действий, принятой на Конференции по населению и развитию (1994 г., Каир, Египет [14]), отмечалось, что экономическое и социальное влияние старения населения является одновременно и возможностью, и вызовом для всех стран. Для успешного решения многообразных вопросов, вызываемых изменением возрастного состава населения, прежде всего, необходимо ясное понимание тенденций развития процесса старения.

По сравнению с населением России в целом, рождаемость в Санкт-Петербурге несколько ниже, а ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) несколько выше. Следствием этого является меньшая доля детей и бóльшая доля пожилых (то есть лиц в возрасте 60 лет и старше, обозначается 60+) в населении Санкт-Петербурга по сравнению с Россией (подробнее см. [7]). На *рис. 1* представлена доля лиц в возрасте 60+ в общей численности населения в 2002 г. (рассчитанная по данным Всероссийской переписи населения 2002 г. [2]) и в 2008 г. [8] для наиболее крупных административных единиц Российской Федерации — федеральных округов — и Санкт-Петербурга (2008 г.). Легко видеть, что значение этого показателя, равное для Санкт-Петербурга в 2008 г. 20,7 %, превосходит не только среднероссийскую величину (17,2 %), но и наибольшую среди федеральных округов, равную 20,0 % (Центральный федеральный округ). *Рис. 2*, на котором представлена динамика медианного возраста в Санкт-Петербурге и России, демонстрирует как развитие процесса старения в стране и городе, так и более высокие значения рассматриваемого показателя для Санкт-Петербурга. Поэтому вопросы старения населения для Санкт-Петербурга имеют особую актуальность.

Рис. 3 представляет возрастные пирамиды населения Санкт-Петербурга в 2000 и 2007 гг., демонстрируя изменение возрастного состава,

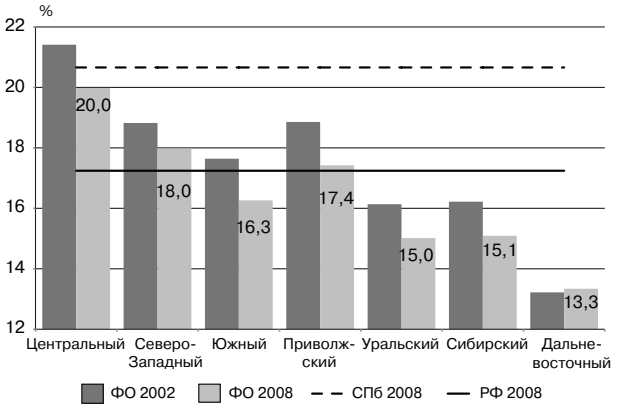


Рис. 1. Доля лиц в возрасте 60+ лет (%), Россия, Федеральные округи и Санкт-Петербург, 2002 и 2008 г.

* Работа выполнена при частичной поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 08-02-00411а.

произошедшее уже в нынешнем столетии. На фоне продолжающегося сокращения общей численности населения (с 4,74 млн. человек в 2000 г. до 4,57 млн. человек в 2007 г.) численность детей сократилась на 167 тыс., а пожилых — на 60 тыс. Доли детей и пожилых в общей численности населения изменились, соответственно, с 14,4 до 11,4 % и с 20,8 до 20,2 % (рассчитано по данным Петростата).

На *рис. 4* представлено изменение удельного веса укрупненных возрастных групп (0—14 лет, 15—59 лет, 60+) за 1989—2007 гг. За рассматриваемый период доля детей монотонно уменьшилась почти на 40 % (относительно значения для 1989 г.), а доля пожилых, в целом, возросла на 18 % по сравнению со значением для 1989 г. Поэтому при разработке мероприятий по реализации Концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г. необходимо учитывать трансформации возрастной структуры, главнейшей из которых является старение населения.

Как и для других демографических процессов, для оценки состояния процесса старения необходимо иметь набор показателей, характеризующих его различные стороны.

Показатели старения достаточно общим образом можно разделить на структурные, то есть выражаемые с помощью отношений численности/доли различных возрастных групп населения (подробнее см., например, [5, 7]), и показатели, связанные с возрастом. К последним относятся, в частности, ОПЖ старших возрастных групп, интегральные характеристики возрастной структуры (медианный возраст (МА), и средний возраст населения) и др. Напомним, что медианный возраст по определению делит население на две равные части: одну — моложе медианного возраста, другую — старше. По мере увеличения доли пожилых людей в населении средний возраст и медианный возраст повышаются, поэтому, не являясь показателями старения населения как таковыми, эти характеристики отражают развитие процесса старения. Отметим, что ОПЖ в пожилом возрасте является характеристикой процесса старения, имеющей важное значение при рассмотрении вопросов, связанных, в частности, с функционированием и реформированием пенсионных систем.

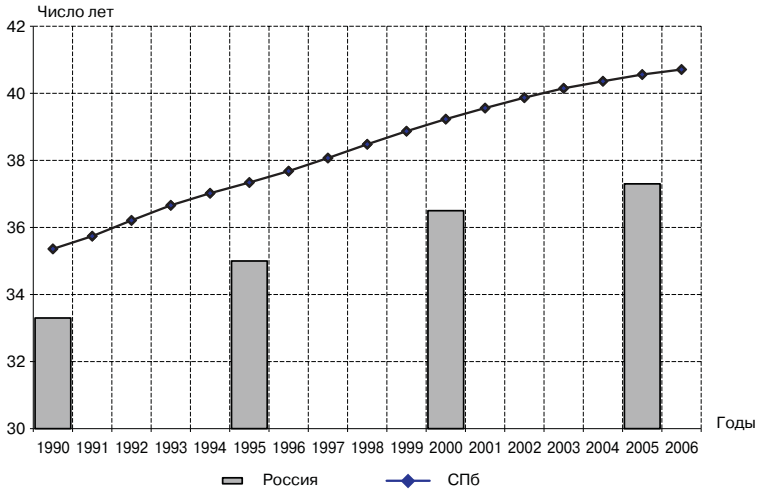


Рис. 2. Медианный возраст, Россия и Санкт-Петербург

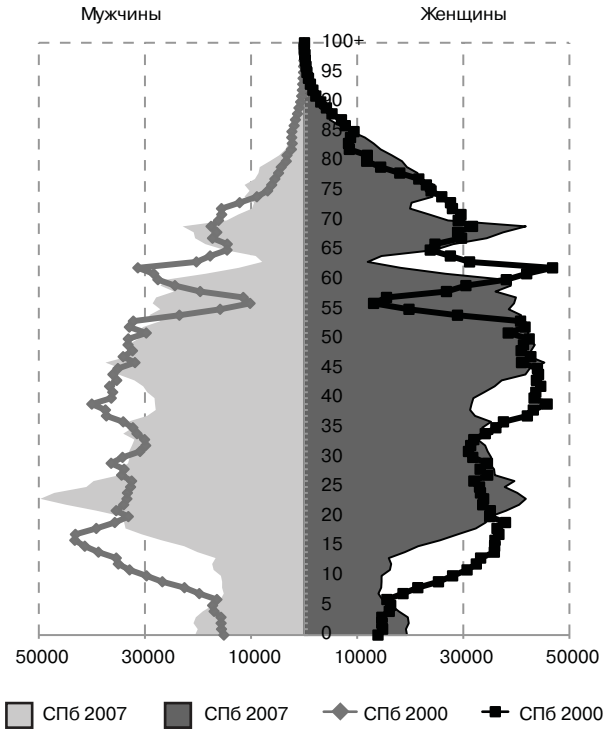


Рис. 3. Возрастные пирамиды населения Санкт-Петербурга (%), 2000 и 2007 г.

Показатели старения так или иначе связаны с возрастом и опираются на традиционный хронологический возраст. Однако понятие возраста становится более сложным, если принять во внимание, что в экономически развитых странах ОПЖ растет, и в каждом возрасте люди имеют большее число лет предстоящей жизни [10, 12, 13].

В [10, 12, 13] предложен новый подход к оценке старения населения, учитывающий продолжительность предстоящей жизни. В основе этого

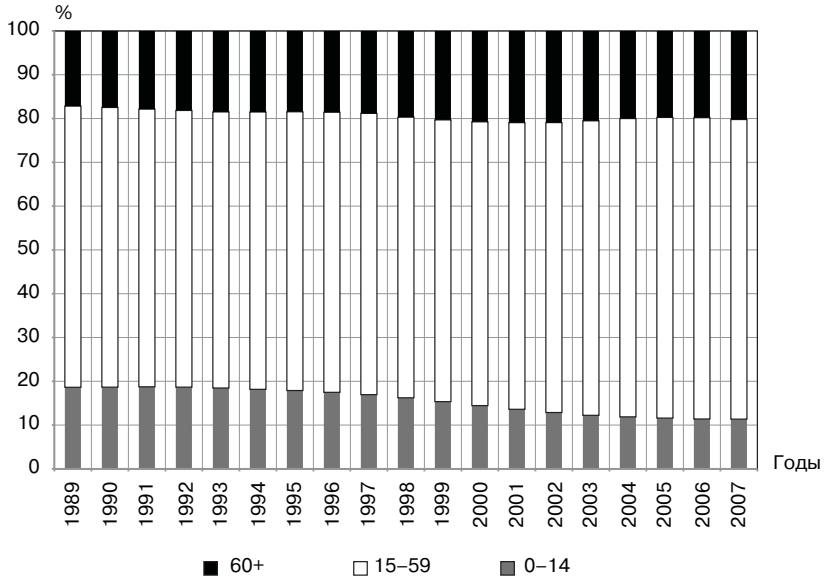


Рис. 4. Изменение возрастного состава населения Санкт-Петербурга (%), 1989–2007 гг.

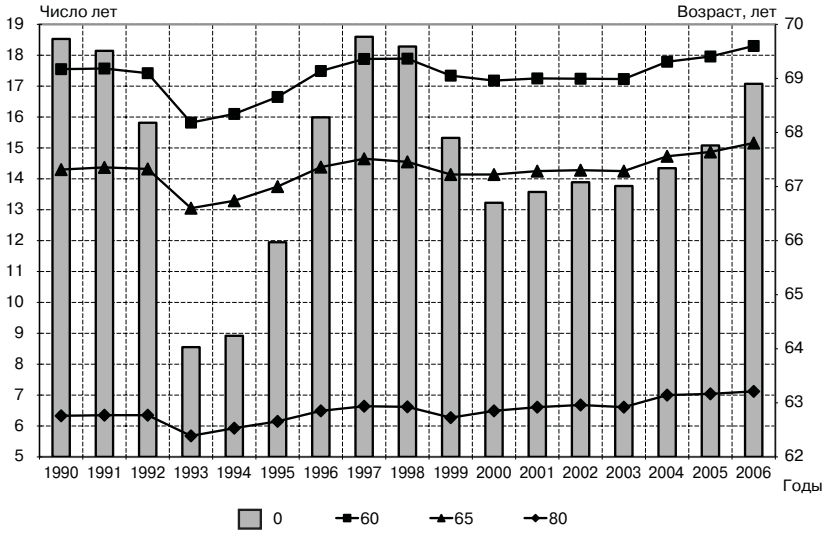


Рис. 5. Динамика ожидаемой продолжительности жизни при рождении (правая шкала) и старших возрастных групп (левая шкала), Санкт-Петербург, 1990–2006 гг.

подхода лежит идея, состоящая в том, что поведение человека во многих сферах жизни зависит не только от его хронологического возраста, но и от числа лет предстоящей жизни. Поэтому в дополнение к традиционным мерам старения были введены показатели, учитывающие продолжительность предстоящей жизни. Так, традиционный показатель (структурный) «доля лиц в возрасте 60 лет и старше» (Prop60+) или «доля лиц в возрасте 65 лет и старше» (Prop65+) дополнен показателем «доля лиц в возрастных группах, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше» (Prop. RLE 15), а показатель MA — средним числом предстоящих лет жизни населения (PARYL, population average remaining years of life). PARYL представляет собой взвешенное среднее возрастных значений ОПЖ, где весами являются доли лиц в каждом возрасте. Таким образом, Prop. RLE 15 и PARYL отражают два момента: возрастную структуру населения и смертность в рассматриваемом году, характеризуемую ОПЖ, в том числе и старших возрастных групп.

Русскоязычная литература по старению населения Санкт-Петербурга (и особенно по вопросам смертности и продолжительности жизни старших возрастных групп) немногочисленна. Так, в монографии [7] основное внимание было уделено анализу структурных показателей старения населения Санкт-Петербурга. В работах [1, 6, 11] рассмотрена, преимущественно, ОПЖ старших возрастных групп для населения России.

Данная работа посвящена анализу динамики ОПЖ старших возрастных групп и сравнению изменений традиционных (Prop 60+, MA) и новых (Prop. RLE 15, PARYL) показателей старения населения Санкт-Петербурга в 1990–2006 гг.

Расчеты основаны на данных Росстата и Петростата.

Ожидаемая продолжительность жизни старших возрастных групп

Анализу ОПЖ старших возрастных групп предшествует рассмотрение динамики возрастных коэффициентов смертности для старших возрастных групп: 60–64, 70–74, 80–84 года для мужского и женского населения. Этот вопрос для населения России/Санкт-Петербурга в сопоставлении с рядом развитых стран в период с середины 60-х гг.

XX в. до начала XXI в., в частности в период после последней Всесоюзной переписи населения 1989 г., достаточно освещен в [7]. Напомним, что возрастные коэффициенты смертности представляют собой число умерших на 1000 чел. населения соответствующего пола и возрастной группы.

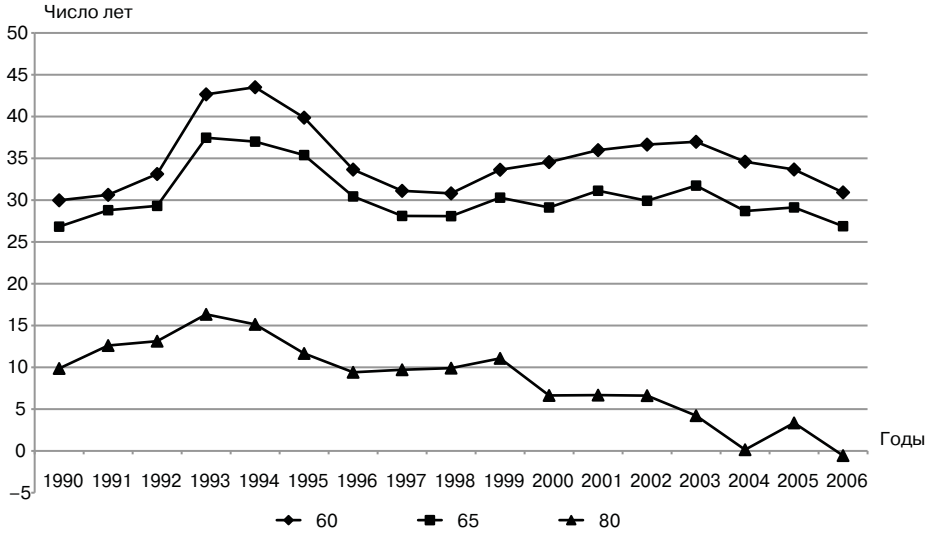


Рис. 6. Ожидаемая продолжительность жизни старших возрастных групп: гендерный дисбаланс (ОПЖ женщин—ОПЖ мужчин)/ОПЖ мужчин×100, Санкт-Петербург, 1990—2006 гг.

Как отмечалось выше, ОПЖ старших возрастных групп является важной характеристикой процесса старения и имеет большое значение для экономики, поскольку поведение людей во многих аспектах (например, на рынке жилья) зависит от продолжительности предстоящей жизни [10, 12, 13]. В таблице, содержащей данные [3, 4], приведены значения ОПЖ в возрасте 60, 65 и 80 лет для мужского и для женского населения России и Санкт-Петербурга в начале нынешнего века. Динамика ОПЖ при рождении и в старших возрастных группах для всего населения Санкт-Петербурга представлена на *рис. 5*.

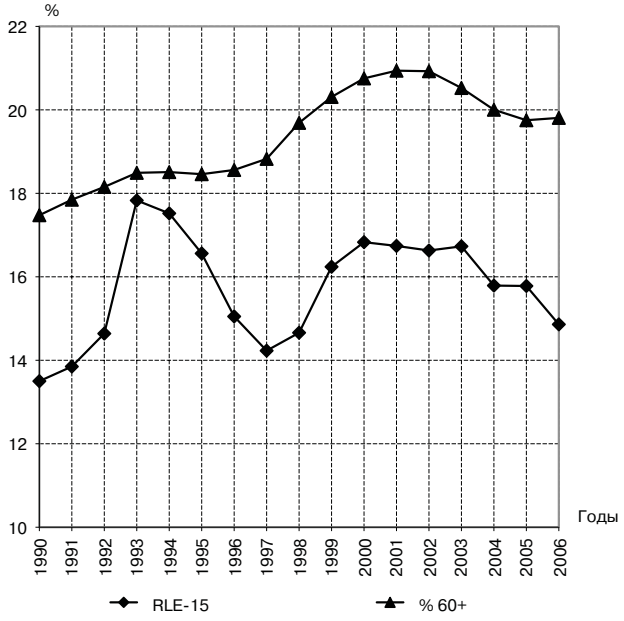


Рис. 7. Доля пожилых (60+) и доля лиц возрастных групп, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше (Prop. RLE 15), Санкт-Петербург, 1990—2006 гг.

Характер изменения ОПЖ в старших возрастных группах в период 2000—2007 гг. для России и Санкт-Петербурга не вполне совпадал (*таблица*). Произошедшие изменения для России можно характеризовать как очень слабое увеличение (за исключением ОПЖ женщин 80 лет). В Санкт-Петербурге же ОПЖ возросла во всех рассмотренных возрастах (и для мужчин, и для женщин), причем для возрастов 60 и 65 лет рост составил около двух лет. По сравнению с 2000 г., ОПЖ мужчин в рассмотренных возрастных категориях увеличилась на 14—15 %, а рост ОПЖ женщин составил 12—16 %. Заметим, что если в целом за 1990—2006 гг. ОПЖ при рождении слегка снизилась (на 0,8 года, или 1,2 % по сравнению со значением в 1990 г.), то в сравнении со значением ОПЖ в 2000 г. наблюдался некоторый рост (на 3,3 %), значительно меньший, чем в старших возрастных группах.

Традиционно ОПЖ при рождении для Санкт-Петербурга выше, чем для России в целом, аналогично обстоит дело и с ОПЖ в старших возрастных группах (и для мужчин, и для женщин): в 2007 г. в Санкт-Петербурге ОПЖ мужчин 60 лет составляла 15,8 года, а в России — 14,1 года, ОПЖ в возрасте 80 лет, соответственно, 7,3 и 6,0 лет (для женского населения значения аналогичных показателей составляли, соответственно, 20,6 и 19,7 года для ОПЖ в возрасте 60 лет и 7,3 и 6,8 года для ОПЖ в возрасте 80 лет). При этом за последнее десятилетие единственным исключением были 2000—2003 гг., когда ОПЖ женщин старших возрастных групп в России несколько превышала

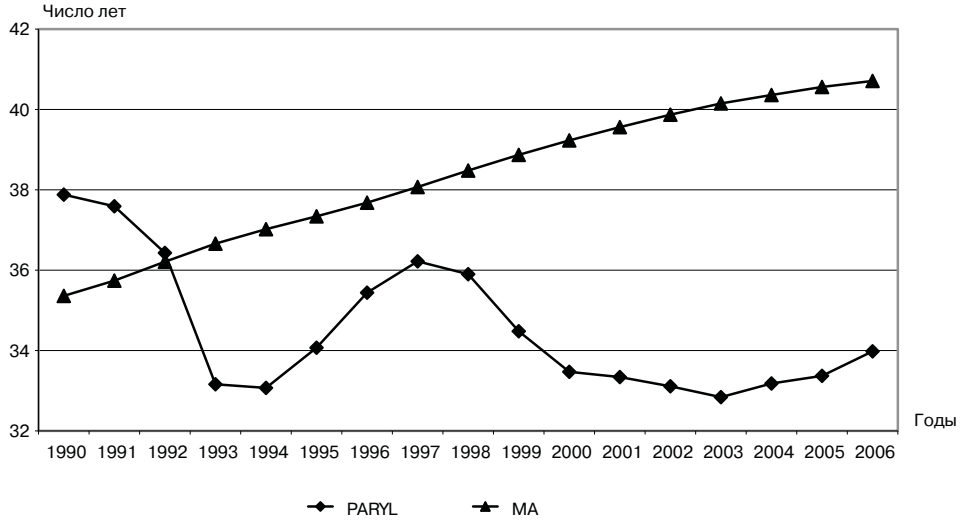


Рис. 8. Медианный возраст (MA) и среднее число предстоящих лет жизни населения (PARYL), Санкт-Петербург, 1990–2006 гг.

значения для Санкт-Петербурга, однако разность не превосходила 0,4 года.

Как и значения других показателей старения, ОПЖ старших возрастных групп для женского населения выше, чем для мужского. Однако обращает на себя внимание факт уменьшения гендерного дисбаланса с возрастом. *Рис. 6* представляет относительное различие ОПЖ мужчин и женщин 60, 65 и 80 лет (определяемое как (ОПЖ мужчин–ОПЖ женщин)/ОПЖ мужчин×100). Установлено, что для каждого года из рассмотренного временно́го интервала гендерный дисбаланс с возрастом убывал. Так, для 80 лет ОПЖ мужчин и женщин в последние годы практически сравнялась. Это может служить аргументом в пользу гипотезы о том, что различие в продолжительности жизни мужчин и женщин в значительной степени обусловлено образом жизни. Представляет большой научный интерес исследование биологических и социальных корней этого явления.

ОПЖ для старших возрастных групп Санкт-Петербурга и России, 2000–2007 гг.

Год	Мужчины			Женщины		
	ожидаемая продолжительность жизни в возрасте, лет					
	60	65	80	60	65	80
Санкт-Петербург						
2000	13,7	11,6	6,4	18,2	14,6	6,5
2001	13,7	11,6	6,4	18,2	14,6	6,5
2002	13,8	11,6	6,6	18,3	14,7	6,6
2003	13,7	11,5	6,5	18,5	15,0	6,9
2004	14,8	12,5	7,0	19,9	16,1	7,0
2005	15,0	12,8	6,9	20,1	16,3	7,1
2006	15,5	13,0	7,2	20,3	16,5	7,1
2007	15,8	13,3	7,3	20,6	16,9	7,3
Россия						
2000	13,3	11,1	6,1	18,5	15,0	6,9
2001	13,2	11,0	6,1	18,6	15,0	6,9
2002	12,8	10,7	5,4	18,5	14,9	6,3
2003	12,8	10,7	5,5	18,5	14,9	6,4
2004	13,2	11,0	5,7	18,9	15,3	6,5
2005	13,2	11,0	5,8	19,0	15,4	6,6
2006	13,8	11,4	5,9	19,4	15,6	6,7
2007	14,1	11,6	6,0	19,7	16,0	6,8

Для всех рассмотренных возрастов траектория изменения величины дисбаланса не была монотонной. При этом, если для возрастов 60 и 65 лет в целом за период величина дисбаланса почти не изменилась (составляя около 30 % для 60 лет и около 27 % для 65 лет), то для старших возрастных групп она заметно снизилась.

Хотя в динамике ОПЖ старших возрастных групп в Санкт-Петербурге и наметилась благоприятная тенденция роста, она все еще значительно ниже, чем в экономически развитых странах. Так, если в 2006 г. ОПЖ мужчин 65 лет в Европейском союзе составляла 15,5 года, то для России она была 11,4 года (для Санкт-Петербурга 13 лет), для женщин в Европейском союзе соответствующий показатель был равен 19,4 года (для России и Санкт-Петербурга, соответственно, 15,6 и 16,5 года) [9].

Показатели старения, учитывающие продолжительность предстоящей жизни

В этом разделе представлены результаты расчетов двух пар взаимодополняющих показателей (доли лиц в возрасте 60+ и Prop.RLE 15, MA и PARYL) для населения Санкт-Петербурга в 1990–2006 гг. (*рис. 7, 8*).

Как показано в [10, 12, 13], обычно показатели, скорректированные с учетом числа лет предстоящей жизни, растут медленнее, чем их

традиционные аналоги. Это справедливо и для Санкт-Петербурга. Так, если доля пожилых (60+) в целом за рассмотренный период выросла на 13 %, то Prop.RLE 15 несколько меньше — на 10 %. Величина Prop.RLE 15 для Санкт-Петербурга ниже, чем для России, что является отражением более высокой продолжительности жизни в городе по сравнению с Россией. В 2007 г. Prop.RLE 15 для России составляла 15,2 %, что было больше, чем для экономически развитых стран Северной, Южной и Западной Европы, [9], где этот показатель составлял 10–13 %. Что касается второй пары показателей, то, в частности, установлено, что для Санкт-Петербурга в целом за рассматриваемый период MA увеличился, а PARYL, напротив, даже уменьшился: в 1990 г. значение PARYL составляло 37,9 года, а в 2006 г. — 34 года (см. рис. 8). Приведенные значения PARYL для Санкт-Петербурга близки к значениям этого показателя для России (для Санкт-Петербурга — 34 года в 2006 г., для России — 33,8 года в 2007 г.). В свою очередь, значение PARYL для России (как и Украины) — наименьшее из 48 приведенных в [9] значений для стран Европы в 2007 г., что отражает неблагополучную ситуацию со смертностью в стране и городе.

Как показано в [9, 10], в течение, по крайней мере, тридцати ближайших лет PARYL для Европейской части бывшего СССР и России будет слабо уменьшаться. На основании этого можно предположить, что и для Санкт-Петербурга среднее число предстоящих лет жизни населения возрастать не будет. С одной стороны, полученные результаты дают дополнительные основания не драматизировать излишне возможные последствия старения населения для общества, а с другой — показывают, что перед органами здравоохранения и социальной защиты города стоят серьезные задачи по снижению смертности, в том числе и в старших возрастных группах.

Литература

1. *Бахметова Г. Ш.* Смертность населения в пожилом возрасте // В сб.: Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогнозы / Под ред. М. Б. Денисенко, Г. Ш. Бахметовой. М.: МАКС Пресс, 2007. С. 256–271.

2. *Возрастно-половой состав* и состояние в браке: Итоги Всерос. переписи населения 2002 г.: В 14 т., Т.2. М.: ИИЦ «Статистика России», 2004.

3. *Демографический ежегодник* России: Статист. сб. М.: Госкомстат России, 2000, ..., 2008.

4. *Основные показатели* демографических процессов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Статист. сб. СПб.: Петростат, 1990, ..., 2008.

5. *Сафарова Г. Л.* Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Вып. 22. № 2. С. 49–59.

6. *Сафарова Г. Л., Арутюнов В. А.* Старение населения и продолжительность жизни в пожилом возрасте // В сб.: II Международный семинар «Экологическая геронтология». Ташкент, 2004. С. 43–50.

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

8. *Численность населения* Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2008 г. Статист. бюл. М.: Росстат, 2008.

9. *European Demographic Datasheet 2008*. The forces driving unprecedented population ageing // www.populationeurope.org.

10. *Lutz W., Sanderson W., Scherbov S.* The coming acceleration of global population ageing // doi:10.1038/nature06516.

11. *Safarova G., Safarova A., Arutiounov V.* Life expectancy at older ages (Russia within European context) // В сб.: Матер. междунар. конф. «Модели долговечности, старения и деградации в теории надежности, здравоохранении, медицине и биологии». СПб.: СПбГПУ, 2004. С. 257–273.

12. *Sanderson W., Scherbov S.* A New Perspective on population Aging // Europ. Demographic Res. Papers. 2005. № 3.

13. *Sanderson W., Scherbov S.* Rethinking Age and Aging // Popul. Bull. Vol. 63. № 4. December 2008.

14. *World Population Aging 2007*. UN DESA / http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 3. P. 516–521

L. V. Kozlov[1], G. L. Safarova[2], F. I. Lisenenkov[2], O. N. Mikhailova[1]

LIFE EXPECTANCY AT OLDER AGES AND ALTERNATIVE APPROACH TO AGING MEASUREMENT (THE CASE OF ST. PETERSBURG)

[1] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; [2] St. Petersburg Institute for Economics and Mathematics, RAS, 1 ul. Tchaikovskogo, St. Petersburg 191187; e-mail: safarova@emi.nw.ru

For St. Petersburg, aging issues are of great importance as values of many aging indicators for St. Petersburg are higher than for Russia as a whole. Taper aims at analyzing the dynamics of life expectancy at older ages and comparing traditional (proportion of the elderly, average age, median age) and new (proportion of population with a remaining life expectancy 15 years or less, population average remaining years of life) aging indicators for St. Petersburg in 1990–2006.

***Key words**: population aging, aging indicators, average age, median age, population average remaining years of life, proportion of population with a remaining life expectancy 15 years or less*

Успехи геронтол. 2009. Т. 22.№ 3. С. 522–525

О 13-м Конгрессе Международной ассоциации биомедицинских геронтологов «Общие механизмы старения, рака и возрастзависимых заболеваний»

18–20 мая 2009 г. в Канаде (г. Квебек Сити) проходил 13-й Конгресс Международной ассоциации биомедицинских геронтологов. Российскую федерацию на данной конференции представляли докт. биол. наук М. Б. Евгеньев (Институт молекулярной биологии, Москва) и докт. биол. наук А. А. Москалёв (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар).

Философ Колин Фаррелли (Queen's University, Канада) посвятил доклад ответу на вопрос «Нужно ли изучать старение?», в котором с позиции социальной философии показал, что замедление процессов старения является рациональным. В современном мире старение вызывает большинство болезней и смертей. Он посетовал, что в то время как исследования рака не вызывают вопросов, геронтологическую тематику приходится постоянно отстаивать. В то время как материальный ущерб обществу, наносимый онкологическими заболеваниями, посчитан, подобных работ о «стоимости» старения практически нет. Однако этот этап является необходимым, поскольку польза от исследований должна превышать затраты, чтобы решение было политически оправданным. В качестве примера недостаточного внимания к проблеме он привел статистические сведения, согласно которым в 2006 г. Национальный институт здоровья США инвестировал в изучение старения лишь 0,1 % своего бюджета.

Проф. Ллойд Деметриус (Гарвардский университет, США) представил теоретический доклад о роли метаболической стабильности в эволюции продолжительности жизни и в старении. Он предположил, что ключевую роль в старении играют гены, поскольку смена образа жизни людей за последние 100 лет смогла изменить лишь среднюю продолжительность жизни, тогда как процесс видообразования (антропогенез) изменил максимальную продолжительность жизни. На вопрос, как мы стареем, отвечает метаболическая энтропия. Клетки для своего правильного функционирования должны поддерживать постоянный уровень метаболитов и свободных радикалов. Различия в метаболической стабильности объясняют различия в индивидуальной продолжительности жизни. На вопрос, почему мы стареем, отвечает эволюционная энтропия: межвидовые отличия метаболизма обусловливают видовую продолжительность жизни.

Суреш Раттан (Aarhus University, Дания) выделил три главных источника повреждений, приводящих к старению: 1) метаболиты кислорода (свободнорадикальное повреждение); 2) метаболиты пищи (гликирование); 3) нестабильность биохимии клетки. В результате данных изменений метаболизма происходит повреждение ДНК, РНК, белков и других молекул клетки и «сужение» пространства гомеодинамики, обусловливающее старение организма в целом. Таким образом, старение — это системная болезнь. Вследствие этого невозможно омолодиться, не поменяв всю систему в целом. Остановить старение можно лишь путем замедления «сужения» пространства гомеодинамики посредством тренировки защитных систем (то есть вызывая гормезис). Раттан выделил три класса горметинов (стимулирующих воздействий): физические (температура), пищевые (куркумин) и психологические (медитация).

Габриэлла Булианн (Университет Торонто, Канада) с соавторами показала, что нейрональная сверхэкспрессия гена *Mgat1*, кодирующего фермент, контролирующий синтез *N*-гликанов, продлевает максимальную продолжительность жизни дрозофилы на целых 73 % (до 165 дней). При этом дрозофилы становятся устойчивыми к окислительному стрессу. Наблюдаемый эффект зависит от функции инсулинового рецептора, но не от диеты.

Сифри Хекими (McGill University, Канада) провел сравнение старения линий нематод с мутациями генов супероксиддисмутазы (в генах *sod1, 2, 3, 4, 5*) и показал отсутствие у них укорочения продолжительности жизни, притом, что чувствительность к оксидативному стрессу (параквату и юглону) повышалась. Митохондрии мутантов *sod* поглощают меньшее количество кислорода, но имеют большее количество карбонилированных белков. Он отметил, что у нематод ряд мутаций митохондриальных генов даже продлевает жизнь: *clk-1, isp-1, nuo-7*.

Сатаро Гото (Institute of Health and Sports Science and Medicine, Япония) показал, что с воз-

растом (30 мес) в клетке мышей снижается количество ацетилированного гистона 3 по лизину 9, что приводит к снижению активности многих генов. Ограничение энергетической ценности пищи приводит к восстановлению уровня его ацетилирования к норме, однако это улучшение отмечается в ткани печени, но не в ткани мозга.

Брайан Кларк (University of Aarhus, Дания) определил старение как снижение способности организма бороться с внешней средой, происходящее по причине снижения биосинтеза белков, выполняющих функции ферментов, гормонов, факторов роста.

Пьеретт Гадре (Университет Монреаля, Канада) выявила, что количество мРНК гена рецептора релизинг-фактора гормона роста увеличивается с возрастом, что, по-видимому, связано с системным снижением чувствительности к соматотропину. При низкокалорийной диете экспрессия данного гена снижается.

Флоренс Солари (Лионский университет, Франция) указала, что инактивация гена *slc-1* транспортера моносахаров, изменяющая приток пирувата в митохондрии, продлевает жизнь нематодам на 40 %, затрагивая все известные механизмы ограничения калорий. *SLC*-1-PDH/PDHK-FOXO, FOXA, SIR2.1, TOR-эффекты ограничения калорий.

Жуо Ли (Университет Лаваля, Канада) констатировал, что уровень белка 2, связывающего *IGF*, снижается с возрастом у мышей, крыс и человека (после 40 лет), что приводит к изменению чувствительности к инсулину, ожирению и старению. Экспрессия гена *IGFBP2* контролируется инсулиновым сигналингом. Ограничение калорий приводит к увеличению уровня *IGFBP2*.

Изабель Ридль (Университет Лаваля, Канада) исследовала регуляцию транскриптома скелетных мышц у пожилых людей спустя 6 нед тренировки (60 мин в день на велоэргометре 5 раз в неделю на уровне лактатного предела). Выявлено увеличение активности 7 генов (ген динактина 2, тяжелой и легкой цепи миозина, тропонина, миозин-связывающего белка *C*, *H*19, *IGFN*1) и снижение экспрессии 4 генов. Кроме того, было отмечено снижение доли жировой ткани и быстрого уровня глюкозы, увеличение количества *HDL* холестерина и уровня лецитин-холестериновой ацилтрансферазы. В то же время этот же самый режим тренировки у молодых индивидуумов изменяет активность 400 генов. Таким образом, адаптивные возможности у пожилых индивидуумов значительно снижены.

Норберт Денчер (Технический университет Дармштадта, Германия) изучил плюсы и минусы ограничения энергетической ценности питания при старении. Оно приводит к снижению образования активных форм кислорода митохондриями в 2,6 раза, что сопряжено со снижением количества мономерного комплекса I дыхательной цепи, субъединиц II и Va (происходит реверсия их накопления, наблюдаемого при старении), активности цитохром C оксидазы (комплекса IV в 2,5 раза). При этом не происходит существенного изменения активности *GSH*::*GSSS* redox системы или уровня антиокислительных ферментов (каталазы, Sod).

Лоран Серуде (Queens's University, Канада) в исследованиях на дрозофиле обнаружил, что сверхэкспрессия генов ингибиторов аптоптоза в мышцах приводит к некоторому увеличению продолжительности жизни.

Альберто Макарио (Университет Палермо, Италия) назвал старение самой распространенной шаперонопатией, а рак — шаперонопатией «по ошибке». В продолжение темы Томас Джонсон (Университет Колорадо, США) представил впечатляющие исследования продолжительности жизни нематод. Изогенные линии нематод характеризуются значительным варьированием продолжительности жизни даже в предельно одинаковых лабораторных условиях. Уровень экспрессии малого шаперона *Phsp*-16-2 (в связке с *gfp*) уже на второй день жизни имаго является хорошим предиктором последующей длительности жизни: более яркое свечение сопровождает большую продолжительность жизни. У таких животных отмечена сверхактивация *hsp*70, меньшее накопление липофусцина, большая подвижность, фертильность оставалась без изменений.

Евстафиос Гонос (National Hellenic Research Foundation, Греция) рассказал о роли кластерина в старении. Кластерин/Аполипопротеин *J* является биомаркером старения клеток *in vitro* и *in vivo*. Этот ген сверхактивен при разных видах стресса, возрастзависимых патологиях и в устойчивых к химиотерапии опухолях. Выключение гена кластерина подавляет синтез ДНК в клетке и вызывает повышенный уровень апоптоза, увеличивает чувствительность клетки к цитотоксинам. Кластерин связывается с цитоплазматическим комплексом *Ku*70/*Bax*, подавляя активацию *Bax* и его перемещение в митохондрии, необходимое для запуска апоптоза. Сверхактивация *CLU*/*ApoJ* приводит к усилению устойчивости клеток к стрессам. Таким образом, по крайней мере, фенотип клеточного старения отчасти является адаптацией.

Старение сопряжено с повреждением белков (оксидацией, гликированием/гликоксидацией, конъюгацией с липидными пероксидами, аггрега-

цией). Изучение автором протеосомальной функции при репликативном старении выявило ее снижение в результате подавления экспрессии каталитической субъединицы 20*S* протеосомального комплекса. Частичное ингибирование протеосомы в молодых клетках специфическими ингибиторами индуцирует увеличение уровня активных форм кислорода и эндоплазматический стресс (активацию *UPR* и *GADD*153), что обусловливает преждевременное старение клеток по *p53*-зависимому механизму. Сверхэкспрессия каталитической субъединицы протеосомы увеличивает выживаемость клеток в ответ на обработку окислителями и отсрочивает на 15 % время наступления клеточного старения, а также продолжительность жизни особей нематод. Здоровые люди-долгожители имеют активную протеосому. В чем причина снижения активности протеосомы при старении клетки? С возрастом уменьшается активность стресс-индуцируемого транскрипционного фактора *Nrf*2, контролирующего компаунд *A* протеосомы. В норме стрессы приводят к индукции *Nrf*2, что вызывает активацию протеосомы и снижение количества окисленных белков, при старении этого не наблюдается.

Хайнц Осивац (Johann Wolfgang Goethe-University, Германия) прояснил роль митохондрий при старении. Износу митохондрий противостоят 3 уровня защиты: 1) молекулярный (ремоделлинг белков при участии шаперонов, расщепление белков митохондриальными протеазами *LON* и *CLIP*, репарация ДНК, перехват активных форм кислорода); 2) уровень органелл (митофагия); 3) клеточный уровень (апоптоз). O_2 и ионы металлов (Cu^{2+}, Fe^{3+}) являются причиной возникновения активных форм кислорода ($OH^{\cdot}$, O_2^{-}, H_2O_2), вызывающих окислительное повреждение молекул белков: образование разрывов дисульфидных мостиков, комплексов $[3Fe{-}4S]^{2+}$, *N*-формилкинуренина, карбонилов, карбоксиметилов. В митохондриях поврежденные белки утилизируются *LON* протеазой и АТФ-зависимой растворимой протеазой (*CLIP*). Сверхэкспрессия *LON* у грибка подоспоры повышает устойчивость к оксидативному стрессу и продолжительность жизни. При старении наблюдается слияние митохондрий, в то время как активация *LON* возвращает их фрагментацию и усиливает процессы клеточного дыхания.

Организатор конференции Робер Тангвей (Университет Лаваля, Канада) осветил роль белков теплового шока при старении. Уровень экспрессии белков теплового шока при старении снижается, многие возрастзависимые патологии сопряжены с агрегацией и мисфолдингом (неправильной укладкой третичной структуры) белков. Повсеместная сверхактивация *hsp22* у дрозофилы приводит к увеличению максимальной продолжительности жизни на 32 % (до 120 дней), аналогичный эффект имеет активация гена данного белка в мотонейронах, помимо этого сопровождающаяся высокой физической активностью особей и устойчивостью их к параквату. При сверхактивации *hsp*22 экспрессируется еще 29 генов, повышается функциональная активность митохондрий. Трансфекция дрозофилиного *hsp*22 в клетки человека привела к связыванию *p53* и препятствию его перемещения в ядро клетки, что может предотвращать клеточное старение. Аналогичные данные получены и для митохондриального шаперона человека *mtHsp*70: он также связывает *p53*.

Ави Чакрабарти (Университет Торонто, Канада) представил доклад о методе оценки мисфолдинга молекул белков в «реальном времени». Известно, что мисфолдинг, денатурация и агрегация белков вызывают многие возрастзависимые «конформационные» болезни (шаперонопатии), такие как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, прионовые болезни. Количественную оценку мисфолдинга белков в реальном времени можно осуществлять при помощи флуорихрома *ANS* (1-анилино-8-нафталенсульфоната). Шаперон *Hsp*70 колокализуется с участками *ANS*-флюоресценции в клетке. С помощью данного метода было выяснено, что связывание дрозофилиного инсулина со своим рецептором приводит к увеличению светимости *ANS*, то есть к метаболическому стрессу. Аналогичный эффект вызывает гипертермия у нематод.

Тали Гидалевич (Northwestern University, США) напомнила, что основные гены долгожительства нематод (*age-1*, *daf-2*, *daf-16*) зависят от функции белков теплового шока. Вполне вероятно, что повреждение белков играет ключевую роль в старении. Они возникают по следующей схеме: 1) мутации ДНК, вариация аллельных копий, полиморфизмы, модификации генов; 2) ошибки процессинга мРНК, нарушение стабильности мРНК; 3) ошибки трансляции; 4) мисфолдинг, агрегация белков.

Бертран Фригет (Университет Пьера и Марии Кюри, Франция) конкретизировал виды повреждений белков при старении: нитрозилирование, нитрация остатков цистеина и тирозина; карбонилирование аргинина, лизина, пролина, триптофана, глутаминовой кислоты; конъюгация с липидными пероксидами; оксидация и гликоксидация. Карбонилированные митохондриальные белки деградируют по АТФ-зависимому пути протеазой *LON*, в цитоплазме подобную функцию выполняет 20*S* протеосома и лизосомы. Лишь один

вид повреждений белков (окисление метионинового остатка) восстанавливается репарацией под действием метионин-сульфоксидредуктаз *MsrA* и *MsrB*. Сверхэкспрессия *MsrB2* не только защищает клетку от окислительного повреждения белков, но и снижает внутриклеточный уровень свободных радикалов, поддерживает целостность митохондрий, что свидетельствует в пользу гипотезы митохондриального порочного круга (образование свободных радикалов–повреждение митохондрий–образование свободных радикалов).

Вильгельм Бор (Национальный институт старения, США), внук знаменитого физика — нобелевского лауреата, представил обзорный доклад о роли репарации ДНК в старении. У долгоживущих мутантов нематод *daf-2* и *age-1* повышена способность к репарации ДНК. Главные мутагенные повреждения нуклеотидов ДНК, связанные со старением: 7,8-дигидро-8-оксогуанин (*oxoG*); 2,6-диамино-4-гидрокси-5-формамидопиримидин (*FapyG*); 4,6-диамино-5-формамидопиримидин (*FapyA*). В норме они устраняются эксцизионной репарацией оснований, которая нарушена при синдромах преждевременного старения (синдром Вернера, Блума, Ротмунда—Томсона). Например, при синдроме Ротмунда—Томсона накапливаются повреждения *FapyG*. По-видимому, гены перечисленных синдромов участвуют в репарации ДНК. По крайней мере, белки *Wrn* (синдром Вернера), *Blm* (синдром Блума) и *RECQL4* (синдром Ротмунда—Томсона) обнаруживаются связанными с участками поврежденной ДНК. Возможно, что все три фермента взаимодействуют между собой, в частности *RECQL4* стимулирует геликазную активность *Blm*.

Жерардо Фербейр (Университет Монреаля, Канада) показал, что клеточное старение связано с изменением спектра цитокинов и факторов роста, образованием *PML* и ферментов ремоделинга матрикса, индукцией транскрипционного фактора *STAT5* (в ответ на активацию цитокиновых рецепторов). Старение клеток регулирует транскрипционный фактор *p53*. Было показано, что ДНК-связывающая способность *p53* в ответ на онкогенный *Jak/Stat5* сигналинг зависит от белка *Socs1*. Кроме того, *Socs1* взаимодействует с киназами ATM и ATR, способствуя клеточному старению.

Фредерик Тенц (Университет Шербрука, Канада) выявил роль *Wnt* сигналинга при фиброзе стареющих скелетных мышц. Старение мышц характеризуется явлениями атрофии, фиброза, накопления жира, деградацией мотонейронов и окислительным стрессом. Как известно, при ускоренном старении повышается Wnt сигналинг, который, в частности, стимулирует пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток мышц, способствуя экспрессии коллагена и наступлению фиброза.

Томас Фулоп (Университет Тубингена, Германия) сфокусировал внимание на старении иммунной системы. Хронический антигенный стресс приводит к развитию иммуностарения, которое сопровождается уменьшением количества наивных *T*-клеток, увеличением количества повреждений ДНК лимфоцитов, снижением их пролиферативной активности в присутствии митогенов. Такие аспекты иммуностарения, как возрастзависимое подавление киллерной способности клеточного иммунитета и воспалительный процесс вследствие нарушения соотношения про- и антивоспалительных цитокинов могут быть причинами онкогенеза.

Таким образом, на основании докладов конференции можно выделить ряд перспективных направлений прикладной и фундаментальной геронтологии.

1. Необходимо количественно оценить ущерб от разных аспектов старения для социума, для того чтобы сделать глобальную борьбу со старением политически обоснованной.

2. Следует изучить возможность применения в качестве технологий антистарения таких вмешательств, как: контроль биосинтеза *N*-гликанов, увеличение уровня ацетилированного гистона 3 по лизину 9, ингибирование митохондриальных транспортеров моносахаридов, подавление *Wnt*-сигналинга и выработки цитокинов воспаления, индукция митохондриальной протеазы *Lon* и цитоплазматической 20*S* субъединицы протеосомы, репарационных геликаз *RECQL4* и *Blm*, повышение чувствительности клеток к соматотропину и инсулину, защита белков клетки от денатурации и неправильной укладки третичной структуры, стимулирование угасающей активности генов мышечной и других тканей, тренировка организма умеренными стрессами.

3. Целесообразно отработать методы биомаркирования старения клеток с использованием белков теплового шока, кластерина/аполипопротеина *J*, ядерных белков *MRG15* и *Socs1*.

4. Актуально исследовать механизмы наблюдаемой индивидуальной гетерогенности продолжительности жизни изогенных популяций животных при одинаковых внешних условиях.

Докт. биол. наук А. А. Москалёв

КОНКУРС
НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ
ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2009 г.

Президиум Правления Геронтологического общества сообщает, что срок подачи документов на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2009 г. заканчивается 31 декабря 2009 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса:

- фамилия, имя, отчество;
- дата рождения;
- место работы (учреждение, отдел, лаборатория);
- должность;
- список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующее работу на конкурс, в котором должен быть отражен вклад соискателя (соискателей) в выполнение работы (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправляются на имя президента общества по адресу:
197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».

Решение о присуждении премии объявляется не позднее 31 марта 2010 г.

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ 2009 • ТОМ 22, № 3

ISSN 1561-9125. Успехи геронтологии, 2009, Т. 22, № 3, 387–527